

Kohdunkaulan syövän seulonta, esiasteet ja hoito - nyt ja tulevaisuudessa

Pekka Nieminen

Dosentti

Klinikkaylilääkäri

HYKS, naistentaudit

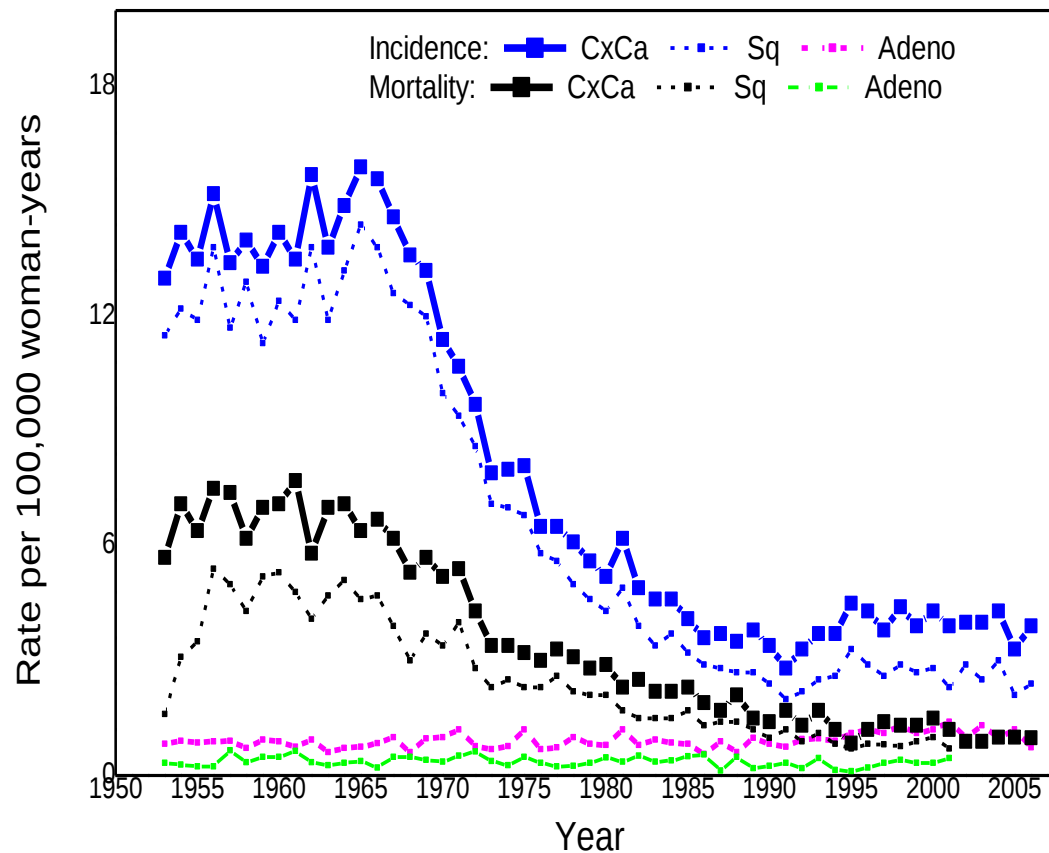
Kohdunkaulan syöpä ja sen esiasteet

- Maailmassa 2. yleisin naisten syöpä
 - n. 550 000 uutta vuosittain, 250 000 kuolemaa
- Suomessa ennen seulontaa, -60 luvulla, 3. yleisin
- 50 vuoden seulonnan jälkeen 19. yleisin
- Vuosittain n. 150 syöpää ja 50 syöpäkuolemaa
- Ilman seulontaa olisi n. 800-1000 syöpää ja 500 kuolemaa

Seulonta nykyään

- Asetus: 30-60- v. naiset, 5-vuoden välein.
 - joissakin kunnissa seulotaan myös 25/65-vuotiaita
- Kutsuja n. 250 000, osallistujia n. **180 000** vuosittain
- Osallistumisaktiiviteetti n. 70-72%, koko maan keskiarvo.
- Nuoret osallistuvat huonommin
- Muita papoja, ohjelman ulkopuolella, n. **300 000** vuosittain

Cervical cancer incidence and mortality rates
in Finland during 1953-2006, adjusted for age
to the world standard population (Finnish
Cancer Registry, April 2008)



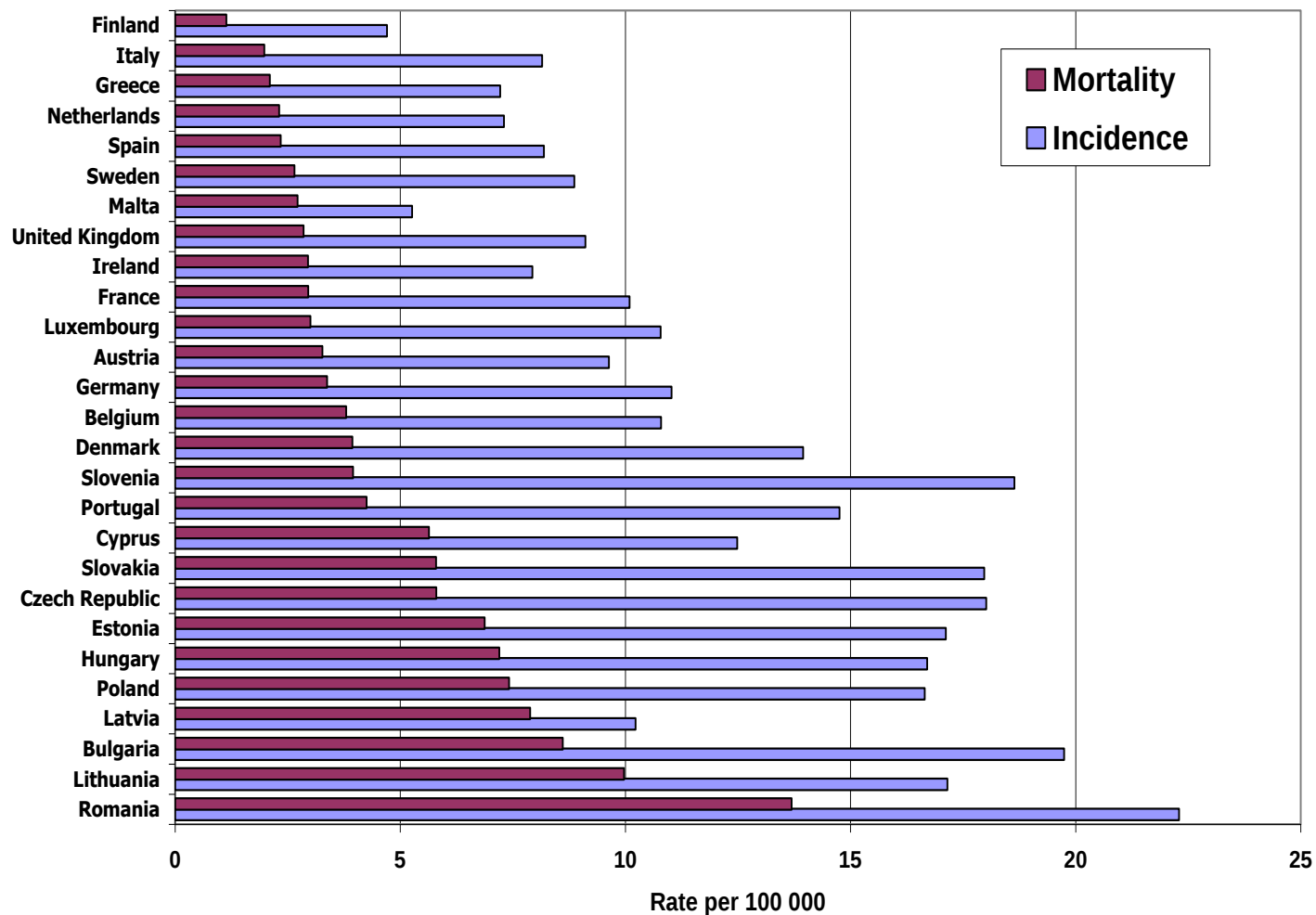
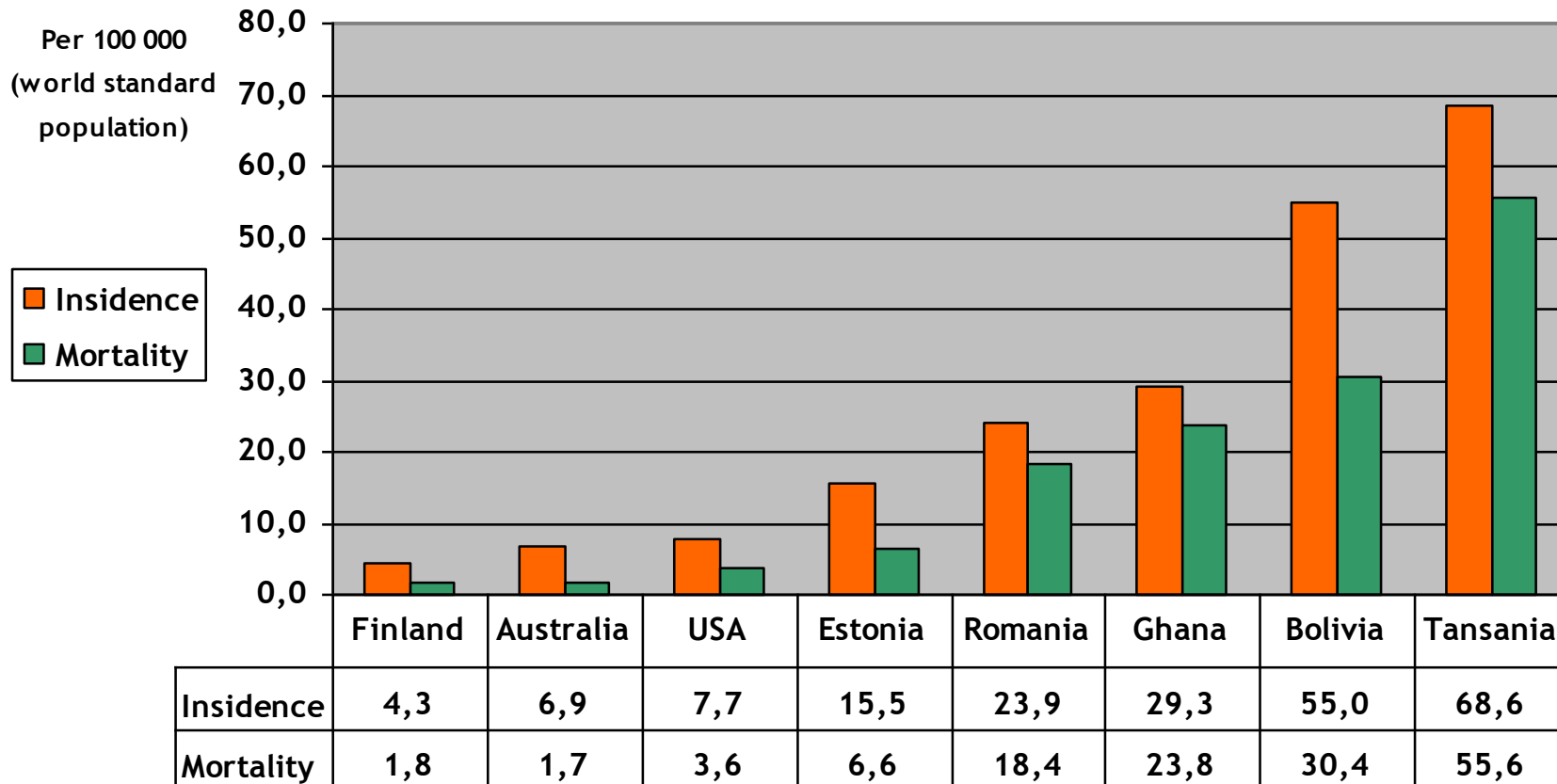


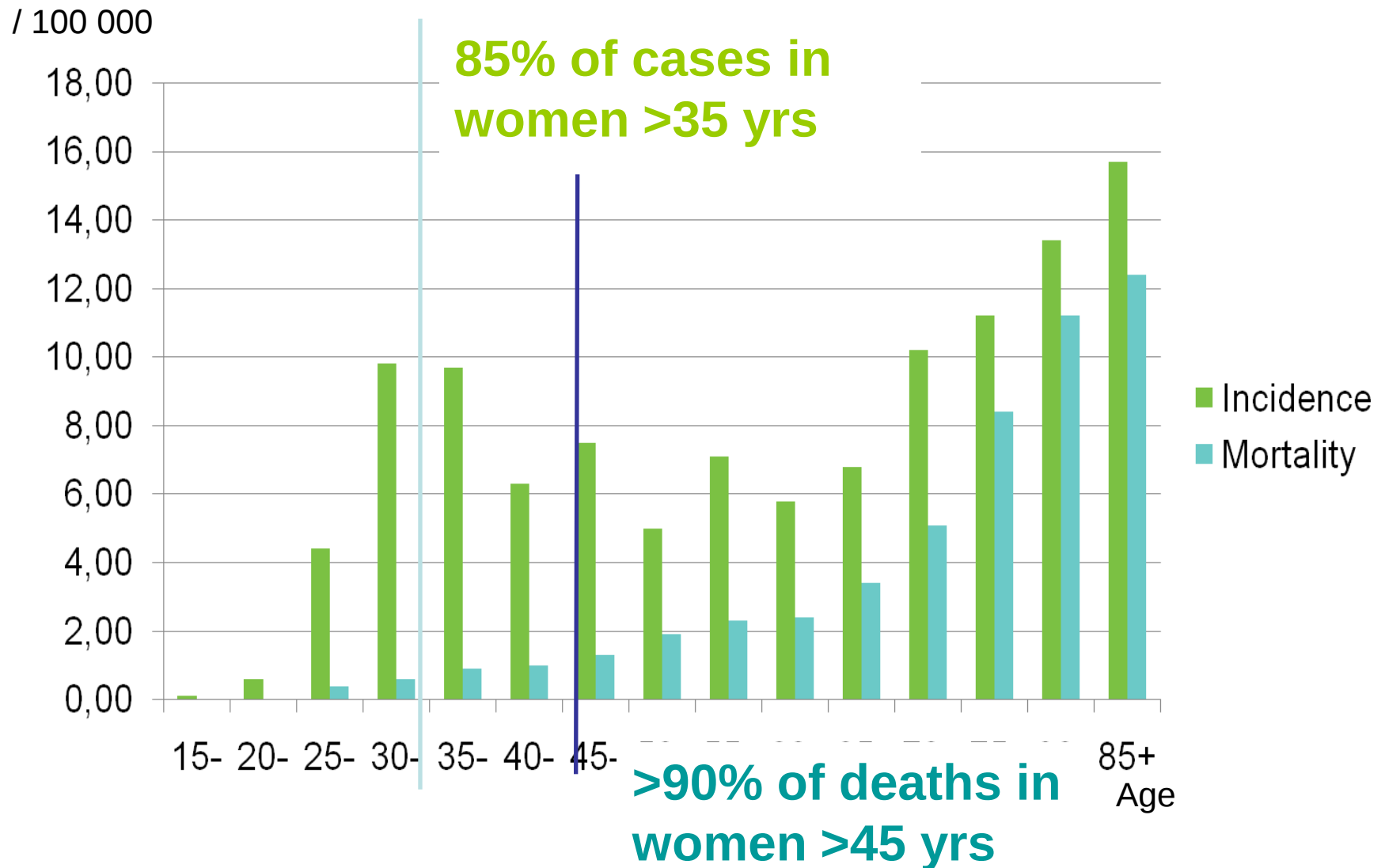
Fig. 1. Age-standardised rates of incidence of and mortality from cervical cancer (/100,000 women-years) in the 27 member states of the European Union, estimates for 2004 (direct standardisation using the World reference population). (derived from Arbyn *et al.*, *Ann Oncol.* 2007b).

World statistics

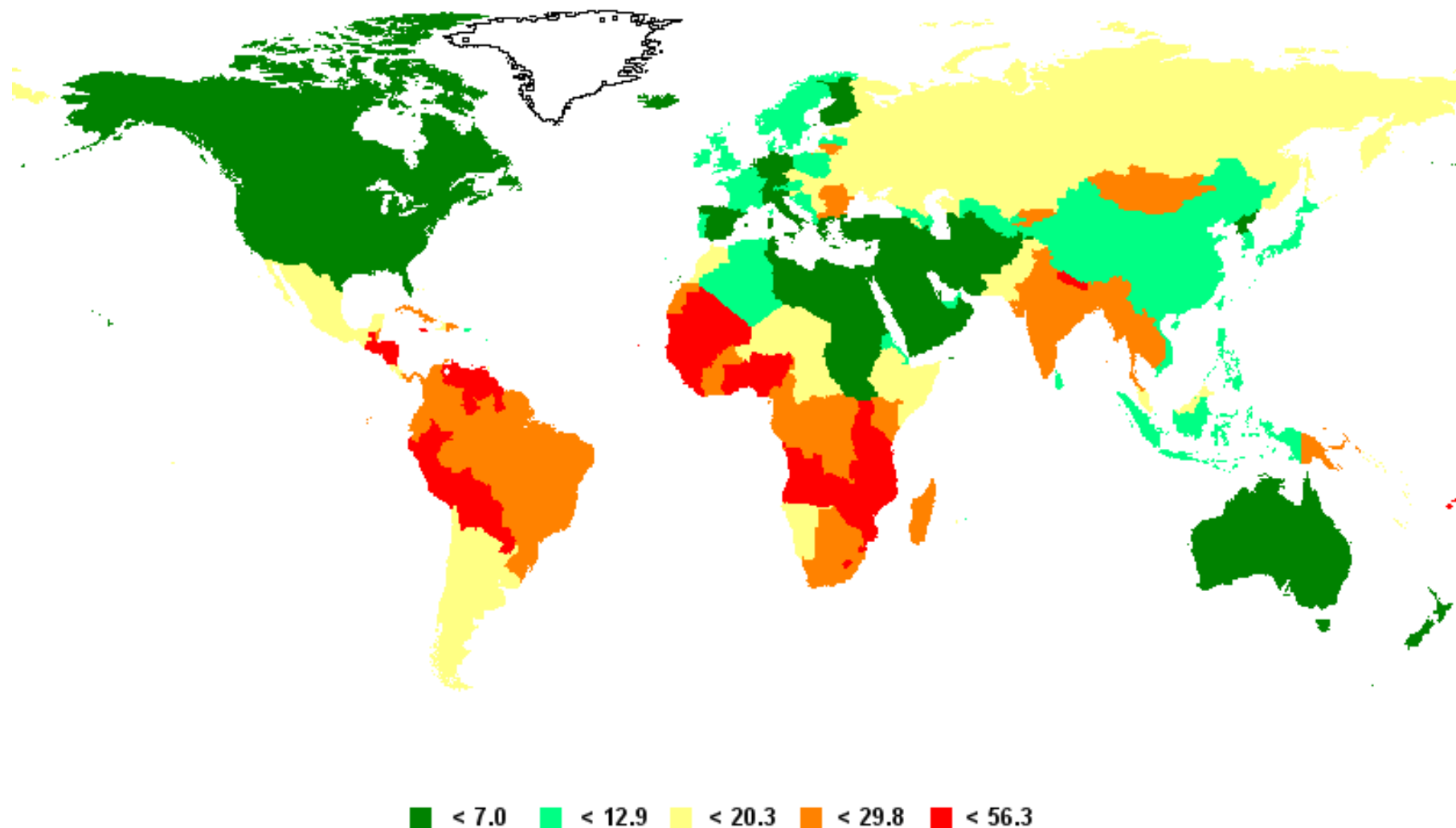


Globocan 2002

Cervical cancer by age group in Finland 2001-2007



Estimated age-standardised incidence rate per 100,000 Cervix uteri, all ages



HPV

- DNA-virus
- **Ilman HPV:tä ei synny kohdunkaulan syöpää**
 - Harald zur Hausen, Nobel-palkinto 2008
- >100 HPV-tyyppiä
- 14 high risk (onkogeenistä) HPV:tä
- HPV on yleinen (8% seulotuista) ja ikäriippuvainen sekä tarttuu aikaisin (50% infektoituneita 2-3 v. yhdyntöjen alkamisesta)

HPV ja sen aiheuttamat taudit

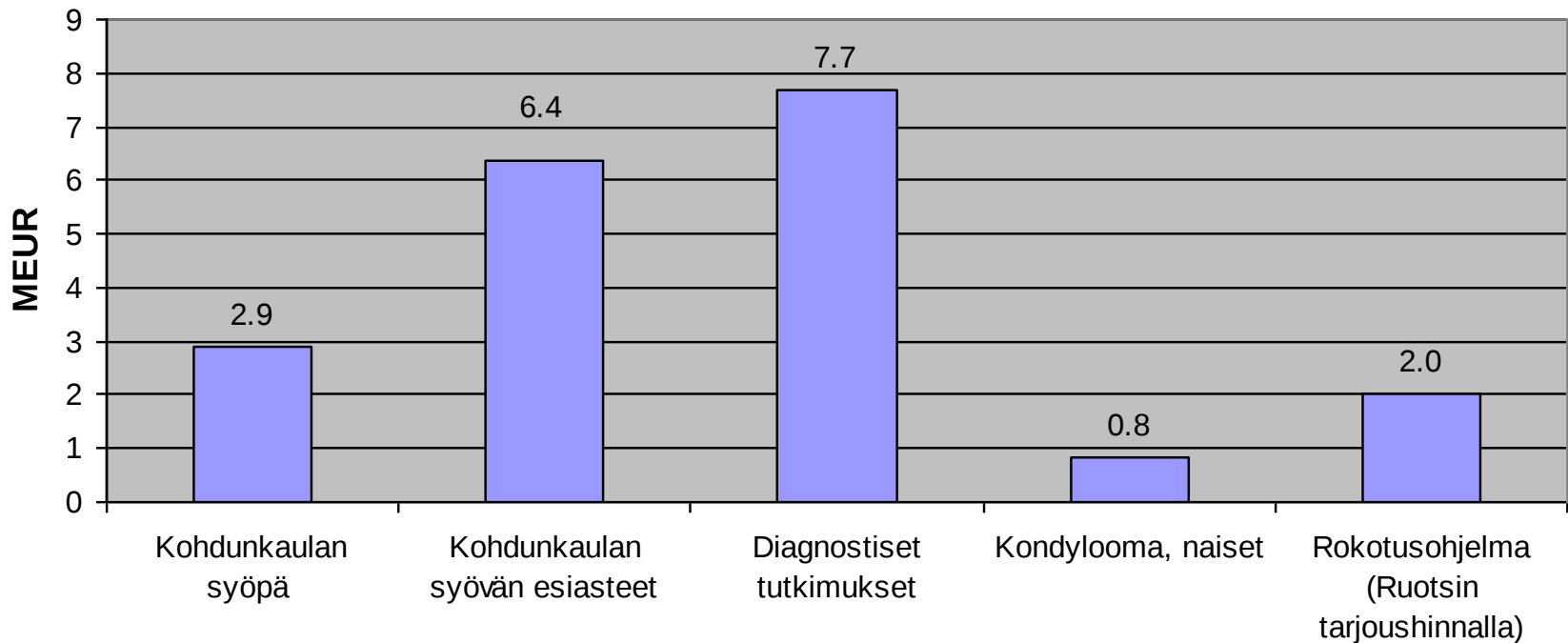
(HPV-tautitaakkatyöryhmä 2011)

- Kohdunkaulan syöpä ja sen esiasteet
- Emättimen syöpä ja sen esiasteet
- Ulkosynnyttimien syöpä ja sen esiasteet
- Peräaukon syöpä
- Penissyöpä
- Osa suusyövistä (tonsilla)
- Kondyloomat

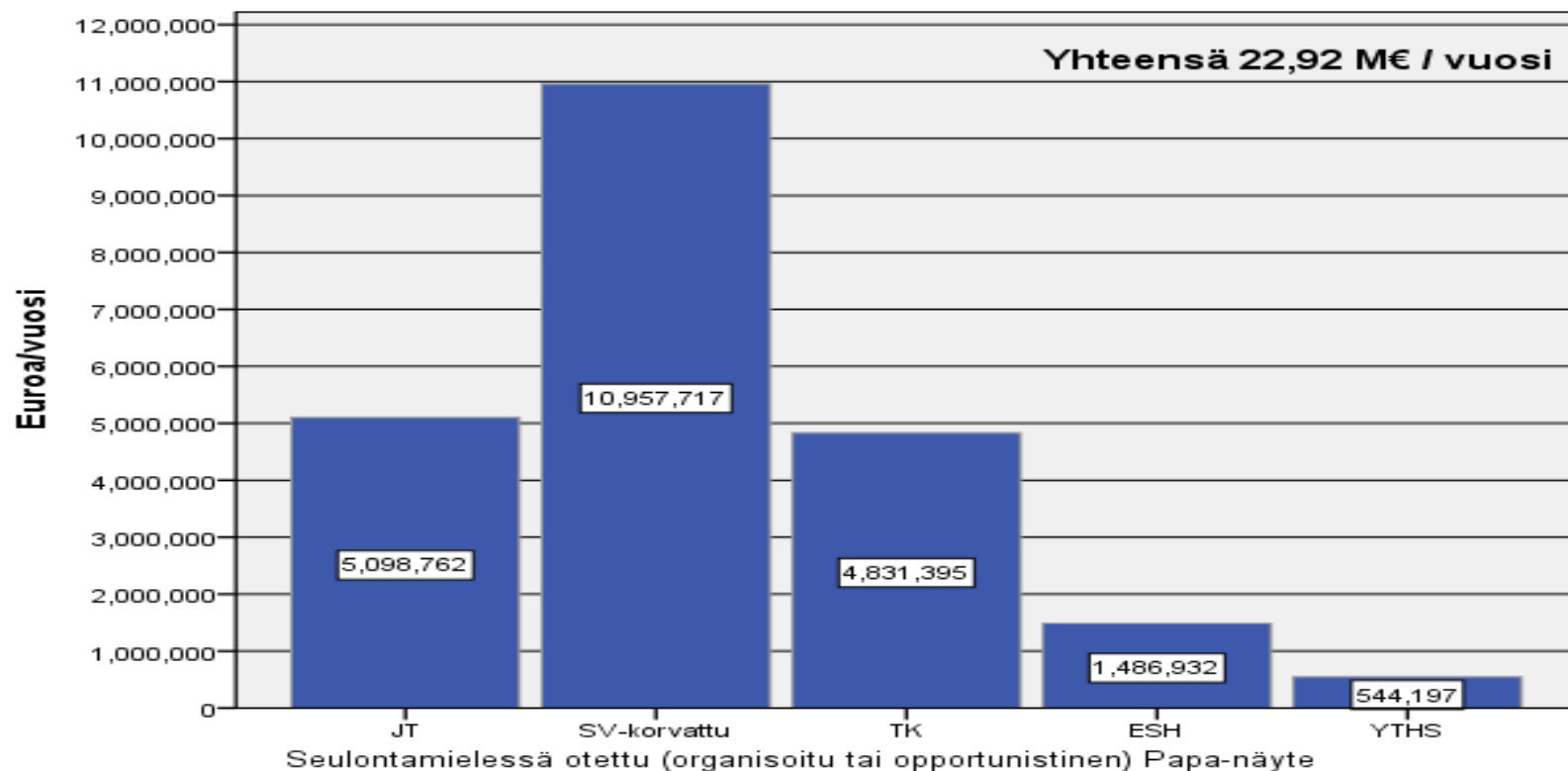
HPV-tautien tautitaakka ja sen vuosittaiset kustannukset

- 500 000 Papa-testiä
- 16 300 kolposkopiaa
- 6 400 kondyloomapotilasta
- 2 800 kohdunkaulasyövän esiastetta
- 150 kohdunkaulasyöpää
- kokonaiskustannukset n. 42 miljoonaa €

HPV-tautien vuosittaiset hoitokustannukset **17,8 M€**

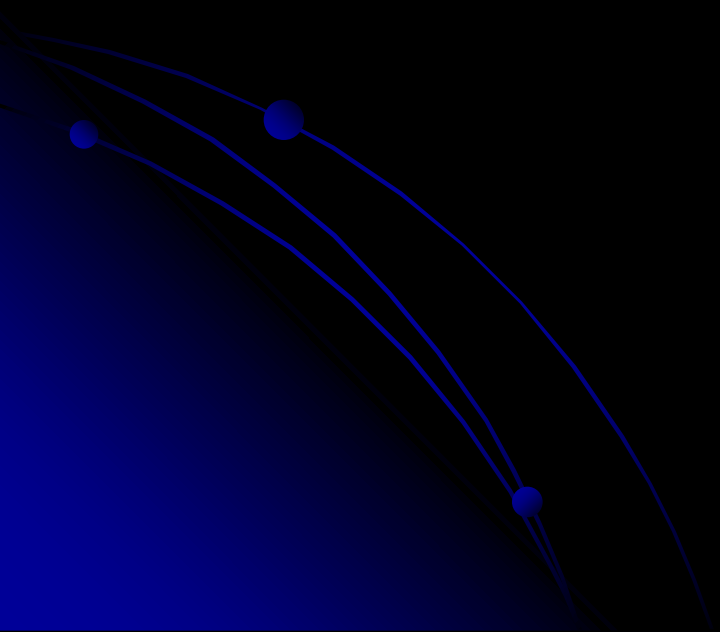


Seulontamielessä otettujen papa- näytteiden kustannukset vuodessa n. 23 M€



Seulonnan vaikutus

Toimiiko aina?



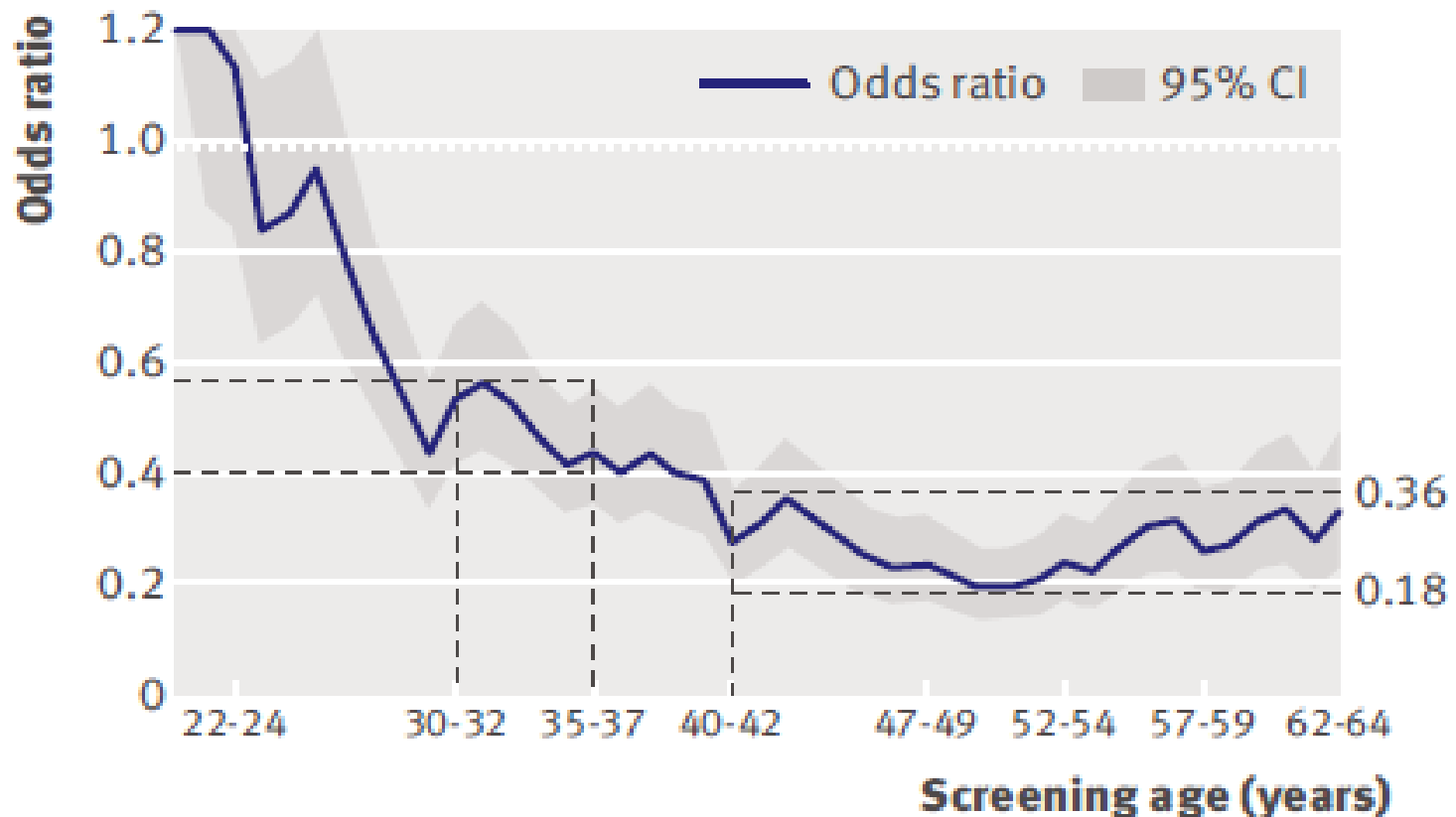


Fig 2 | Odds ratio for developing invasive cervical cancer stage IA or worse (in the next five year interval) in those screened in a given (three year) age band compared with those not screened in that age band (or in two previous years). Odds

Table MainEffects. ORs of the association between cervical cancer and screening participation

	cases*	controls*				
Age at invitation	screened Y/N	screened Y/N	crude OR [†]	var(ln[OR_cru]) [‡]	var(ln[OR_cor]) [‡]	corrected OR (95% CI) [§]
25	11/18	77/77	0.60	0.17	0.21	0.89 (0.36-2.22)
30	50/75	422/351	0.48	0.04	0.08	0.72 (0.42-1.22)
35	61/80	529/377	0.47	0.04	0.07	0.70 (0.41-1.18)
40	44/87	527/296	0.25	0.04	0.08	0.38 (0.22-0.65)
45	50/66	514/216	0.27	0.04	0.08	0.40 (0.23-0.71)
50	53/57	486/183	0.30	0.05	0.09	0.45 (0.25-0.79)
55	49/63	497/165	0.23	0.05	0.09	0.34 (0.19-0.61)
60	40/39	350/128	0.32	0.07	0.11	0.48 (0.25-0.91)
65	8/9	67/20	0.45	0.32	0.35	0.67 (0.21-2.14)
Overall	366/494	3469/1813	0.37	0.01	0.04	0.55 (0.37-0.83)

* number of cases and controls with invitation and exposed to screening Yes/No

[†] estimated using conditional logistic regression with missing value index for non-invited subjects

[‡] variance of the natural logarithm of the crude/corrected odds ratio

[§] corrected using self-selection bias factor 1.29

Table OldAge. ORs for association of cervical cancer and last programme screen

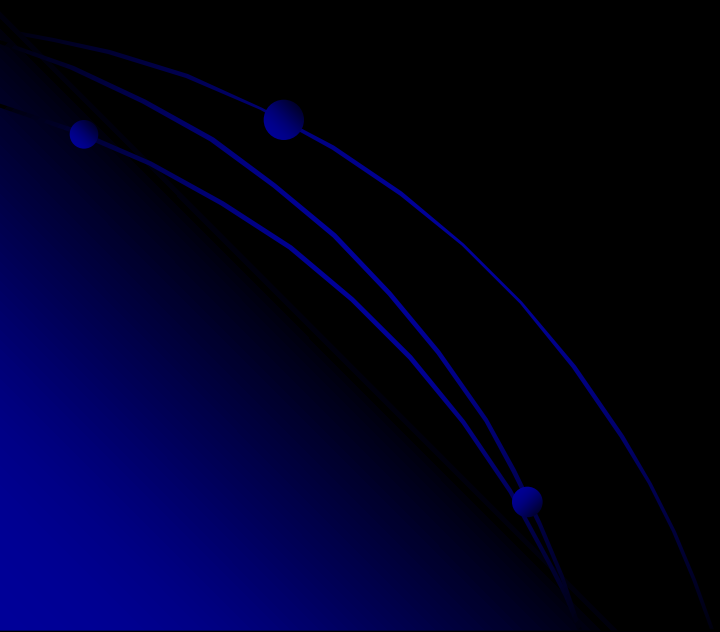
	Age at last screen	cases	controls	OR (95% CI) [†]
Diagnosis at age 66-80	none*	248	1302	reference
	55	10	70	0.54 (0.26-1.14)
	60	46	382	0.49 (0.33-0.73)
	65	13	148	0.41 (0.23-0.74)
Diagnosis at age 71-80	none*	201	1096	reference
	55	2	9	0.77 (0.14-4.22)
	60	19	163	0.47 (0.26-0.88)
	65	4	88	0.23 (0.08-0.63)

*no age-group programme screen at 55 or later registered in the study period

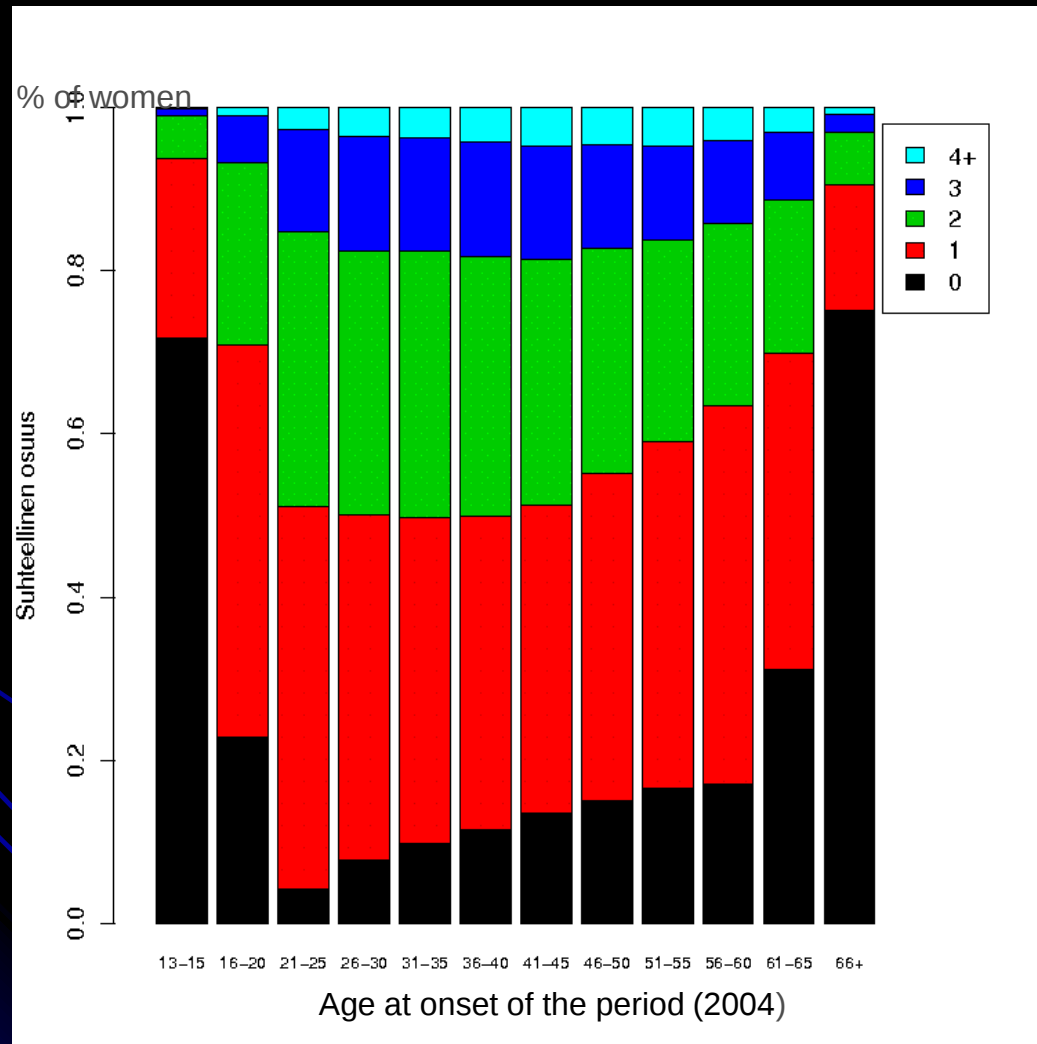
[†]odds ratio estimated with conditional logistic regression

Mitä oikeasti tapahtuu seulonnassa

- Organisoitu seulonta
- Spontaani/opportunistinen seulonta



Women with a Pap smear test at least once within five years. Organised and opportunistic screening

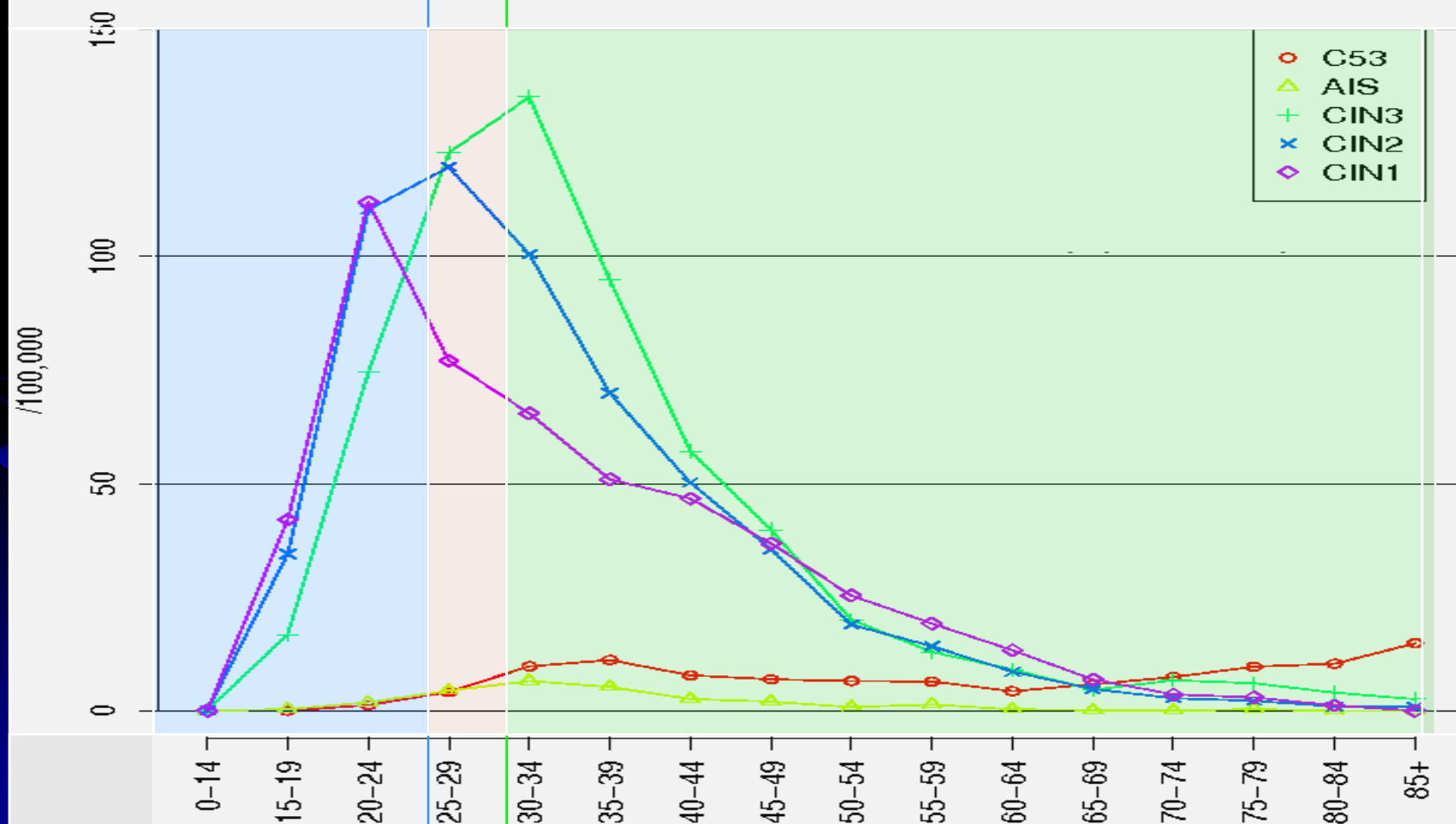


(H.Salo, P Nieminen et al. THL, June 2011)

Age-specific rates of cervical cancers and pre-cancers in Finland

Finnish Cancer Registry and Hospital/Outpatient Treatment Register 2004-2008

H.Salo et al., THL, June 2011



Esiasteiden hoito

- Käypä Hoito-suositus 2010
- CIN 2-3 hoidetaan
- CIN 1 seurataan ad. 2 vuotta, iästä riippumatta
- Persistoiva CIN 1 hoidetaan
- Lievempiä muutoksia EI hoideta

Kolposkooppiset hoidot

- Ei ilman histologista varmistusta (joitakin poikkeuksia)
- Hoito pohjautuu sytologian, histologian ja kolposkopian ”kolmiyhteydelle”
- Kaikkien pitää täsmätä
- Siis: EI ”see and treat”

Kolposkooppiset hoidot

- Kohdunkaulan esiasteiden hoidot tehdään kolposkoopin ”läpi”, ei paljaalla silmällä
 - LOOP (sähkösilmut)
 - Laser
 - kryo ja veitsikonisaatio (ei pitäisi enää käyttää)
- Ei koskaan kahta tuhoavaa hoitoa peräkkäin

Yleistä

- Polikliininen toimenpide
- Puudutus leesion ympärille n. 5 mm syvyyteen 4 kohtaan yhteensä 2ml 2% lidocain cum adr.
- Toimenpide käyttäen puhdasta leikkaavaa virtaa.
- Mahdollisten vuotojen hyydytys koaguloivalla virralla pienellä pallokärjellä

Aluksi ennen hoitoa

- Psyykkaa potilas puhumalla (asiaa)
- Kerro mitä teet, vältä "OHO" tai vastaavia sanoja.
- Ujuta spekula vaginan rectumin puoleista seinämää niin syvälle kuin menee ennen kuin avaat ankannokan. Useimmiten portio "tipahtaa" spekulan nokkien väliin

Vinkkejä

- Muista laitta savuimu paikalleen
- Portio kohtisuoraan esim. pumpulitikkuja käyttäen, kuulapihdillä EI onnistu
- Tee LOOP itsestäsi katsoen vasemmalta oikealle, jos olet oikeakätinen
- Jos kolposkooppi on tiellä, siirrä sitä hiukan! Usein 5 cm:n siirto vasemmalle auttaa.

Vinkkejä

- Älä sammuta virtaa kesken loopin teon (lanka juuttuu)
- Älä yritä tulla toiselta puolelta vastaan (ei kuitenkaan osu)
- Älä yritä olla liian nopea (langan distaalinen osa ei seuraa aiottua reittiä vaan oikaisee)
- Laske 4:ään loopia tehdessä (tangon tahti)
- Älä ole liian hidas, pinnat hiiltyvät

Tärkeää

- Yritä saada loop yhdessä palassa
- Lastuja voi ottaa, jos osa muutosalueesta jää ulkopuolle.
- 2 mm marginaalilla tervettä kudosta
- Sopivan kokoinen loop
- Muutosalueelta väh. 7-8 mm syvyinen, lastut alkuperäisen levyepiteelin alueella 2-3 mm syvyisiä

Tärkeää

- Jos loopin jälkeen jää selviä rauhaskäytäviä, koaguloi ne.
- Porrasyrämidi loop tarvittaessa lieriöatypioissa.
- Pyri olemaan mahdollisimman konservatiivinen
- Hyvä hoito perustuu taitavaan kolposkooppiseen osaamiseen

Jälkihoito

- 3 viikon ammekylpy, uinti ja yhdyntäkielto
- Muu sallittua
- Sairaslomaa ei pääsääntöisesti tarvita
- Ei tule kipeäksi
- Niukkaa vuotelua 3-4 viikon ajan
- Komplikaatiot
 - » 3-5% verinen hoitoa vaativa vuoto
 - » 0,5% infektiio
- 6 kk kuluttua, kolposkopia, hrHPV-testi ja papa

Tulokset

- Hoitotulos on yli 95%. Residiivejä enemmän vaikeammassa muutoksissa ad 8%.
- Ei vaikuta fertilitettiin (Kalliala et al. 2012 Int J Cancer)
- Saattaa vaikuttaa hiukan tuleviin raskauksiin (ennenaikaisuus, pienipainaisuus, PROM) (Jakobsson et al. 2009)

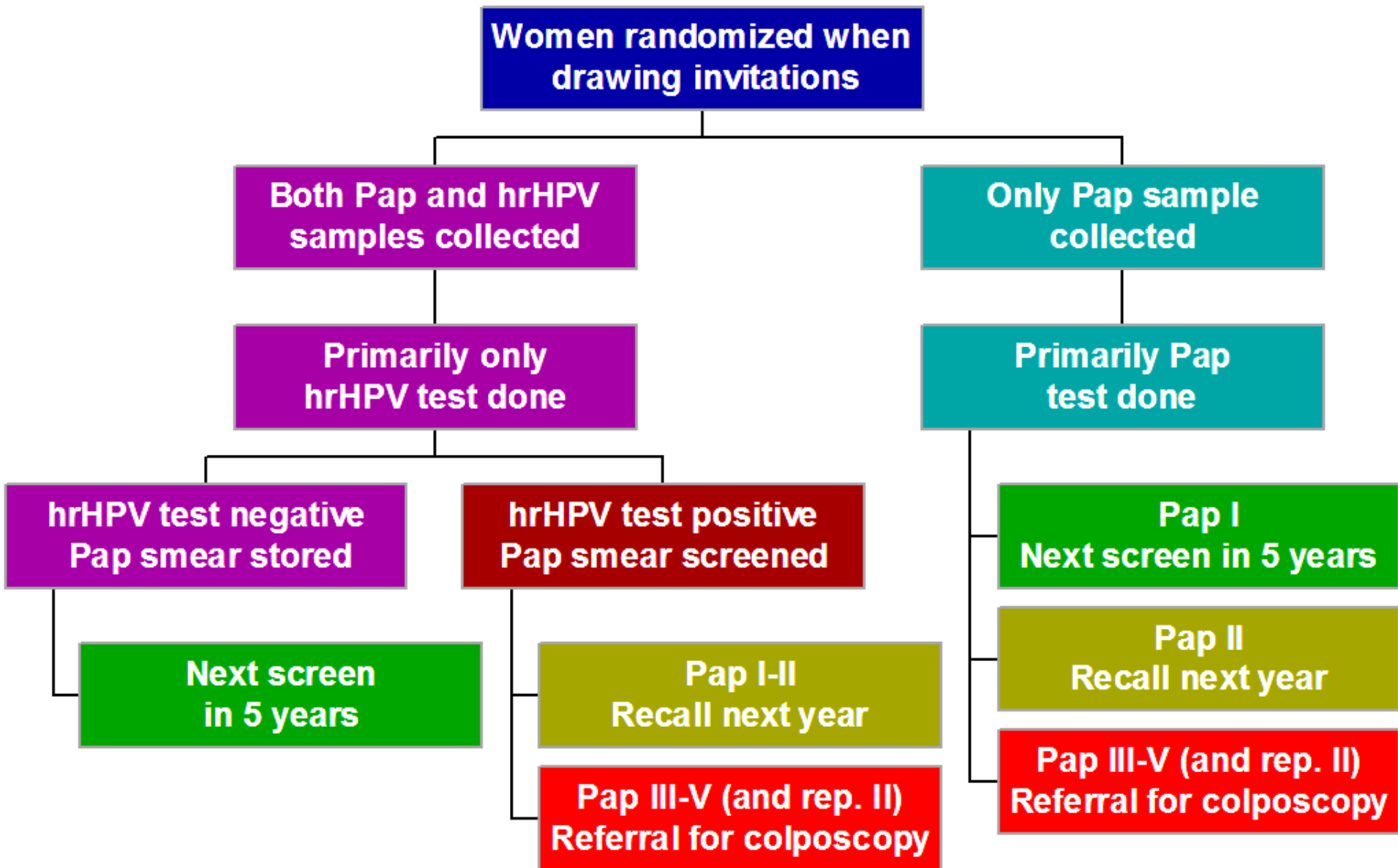
Seuranta

- CIN muutoksen mukaan 2-5 vuotta
- Hoidon jälkeen Ca riski x 3 yli 20 vuotta
(Kalliala et al 2005 BMJ)
- Katso KH-suositus 2010

Tulevaisuus!

- Seulonta
- HPV-rokote

HPV screening protocol (simplified)

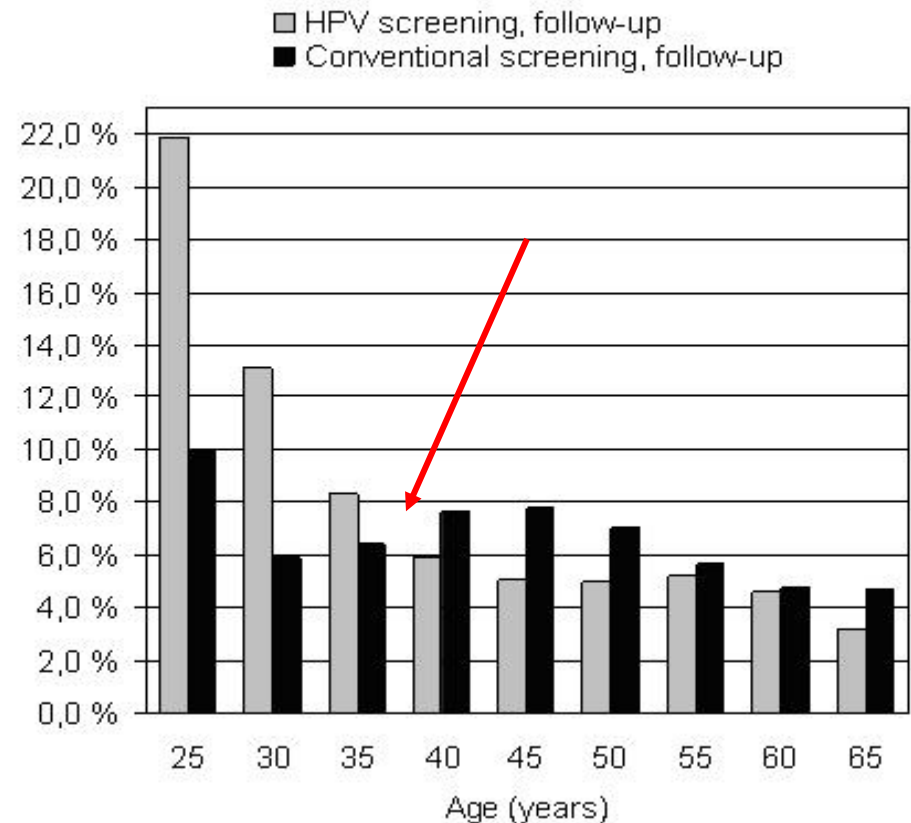




Frequency of recommendations for intensified screening

Leinonen, Nieminen et al. JNCI 2009

- ❑ Cross-sectional
- ❑ 2581 recommendations in the HPV arm, 2340 in the conventional arm
- ❑ 9% more recommendations in the HPV arm overall (95% CI 3-15%)
- ❑ From age 40 upwards, rate was constantly lower in HPV arm
- ❑ The rate was modified by age in both arms (p-value for age and for the interaction term 'age x arm' < 0.001)

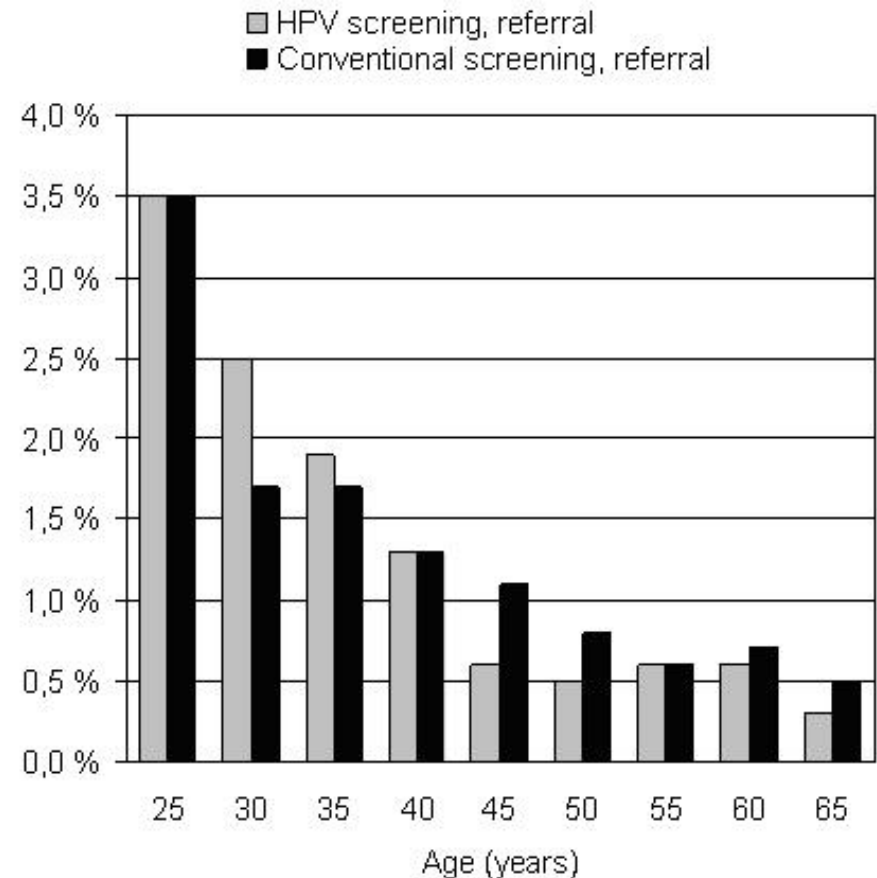




Frequency of referral for colposcopy

Leinonen, Nieminen et al. JNCI 2009

- ☐ Referral rate was 1.2% overall
- ☐ No difference between arms (RR 1.00; 95% CI 0.87-1.14)
- ☐ Among women <35 years, slightly more referrals in the HPV arm?
- ☐ P-value for age < 0.001, no systematic interaction over age



Follow-up information on HPV screening, **cancer registry based**: Number of women and woman-years at risk (Anttila, Nieminen et al BMJ 2010)

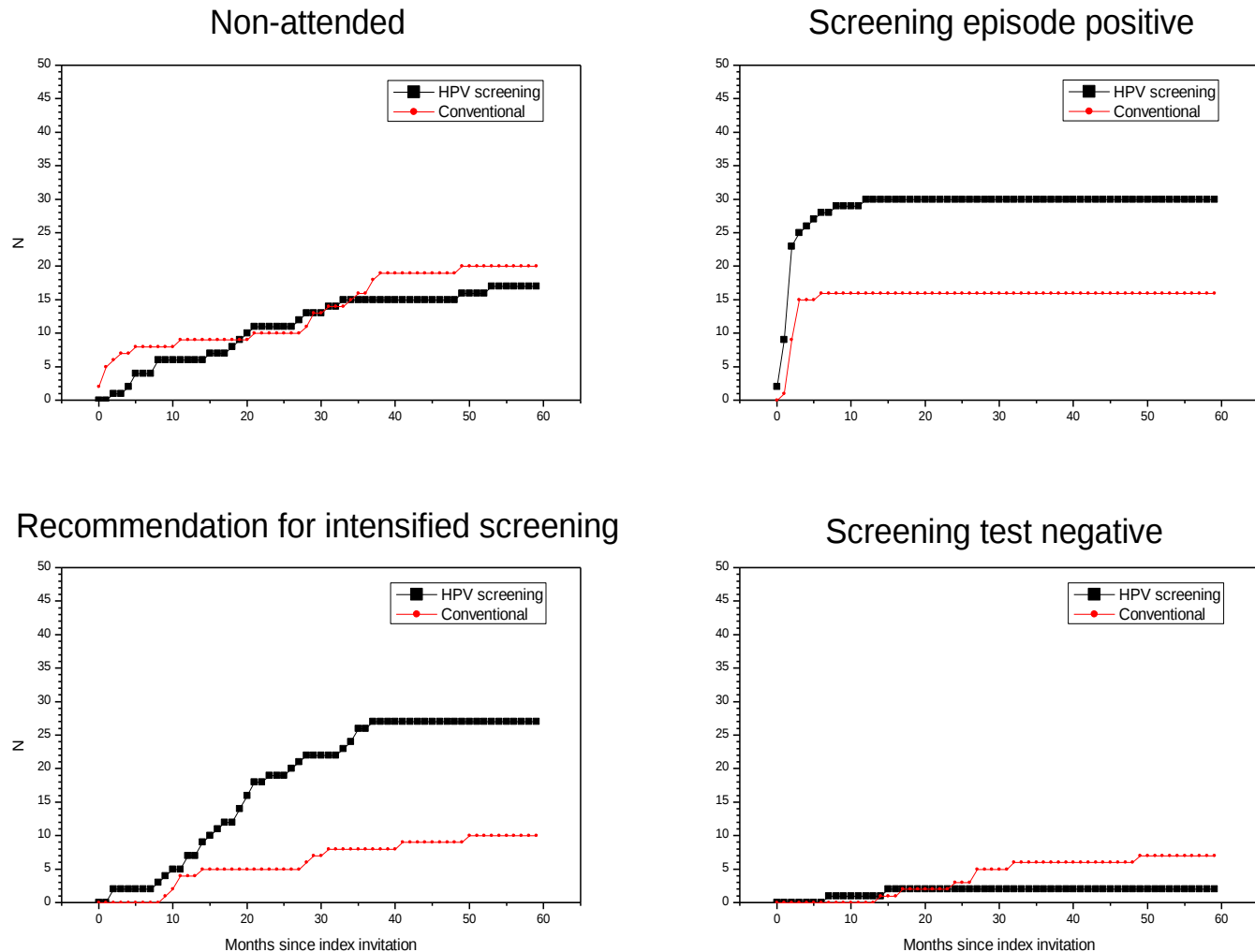
Screening group	HPV screening			Conventional screening		
	Women	Woman-years	%	Women	Woman-years	%
Invitees	29037	95553	100.0	29039	95666	100.0
Attendees	19449	64025	67.0	19221	63396	66.3
Non-attendees	9588	31528	33.0	9818	32270	33.7

Number of cervical cancer, CIN3 and AIS cases by study arm and screening result among attendees

(Anttila, Nieminen et al. BMJ 2010).

Study group	Number of cases		Comparison between arms	
	HPV screening	Conventional screening	RR	95% CI
Screening test positive	57	26	2.17	1.38-3.51
Screening episode positive	30	16	1.86	1.03-3.49
Recommendation for intensified screening	27	10	2.67	1.34-5.80
Screening test negative	2	7	0.28	0.04-1.17

Cumulative number CIN3+ cases by months since invitation, screening result groups and study arm (Anttila et al. BMJ 2010)

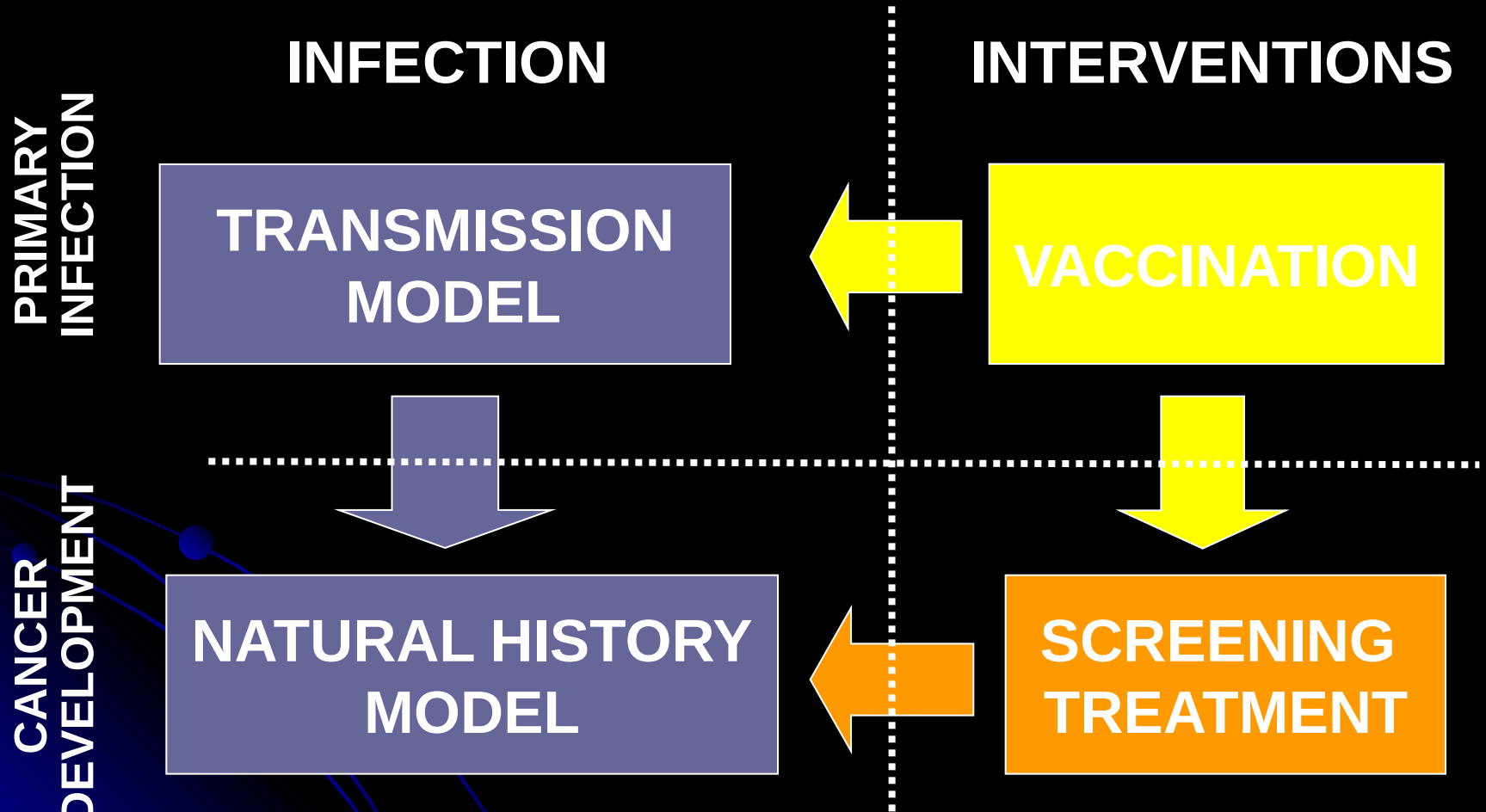


Mathematical modelling of HPV disease burden in Finland

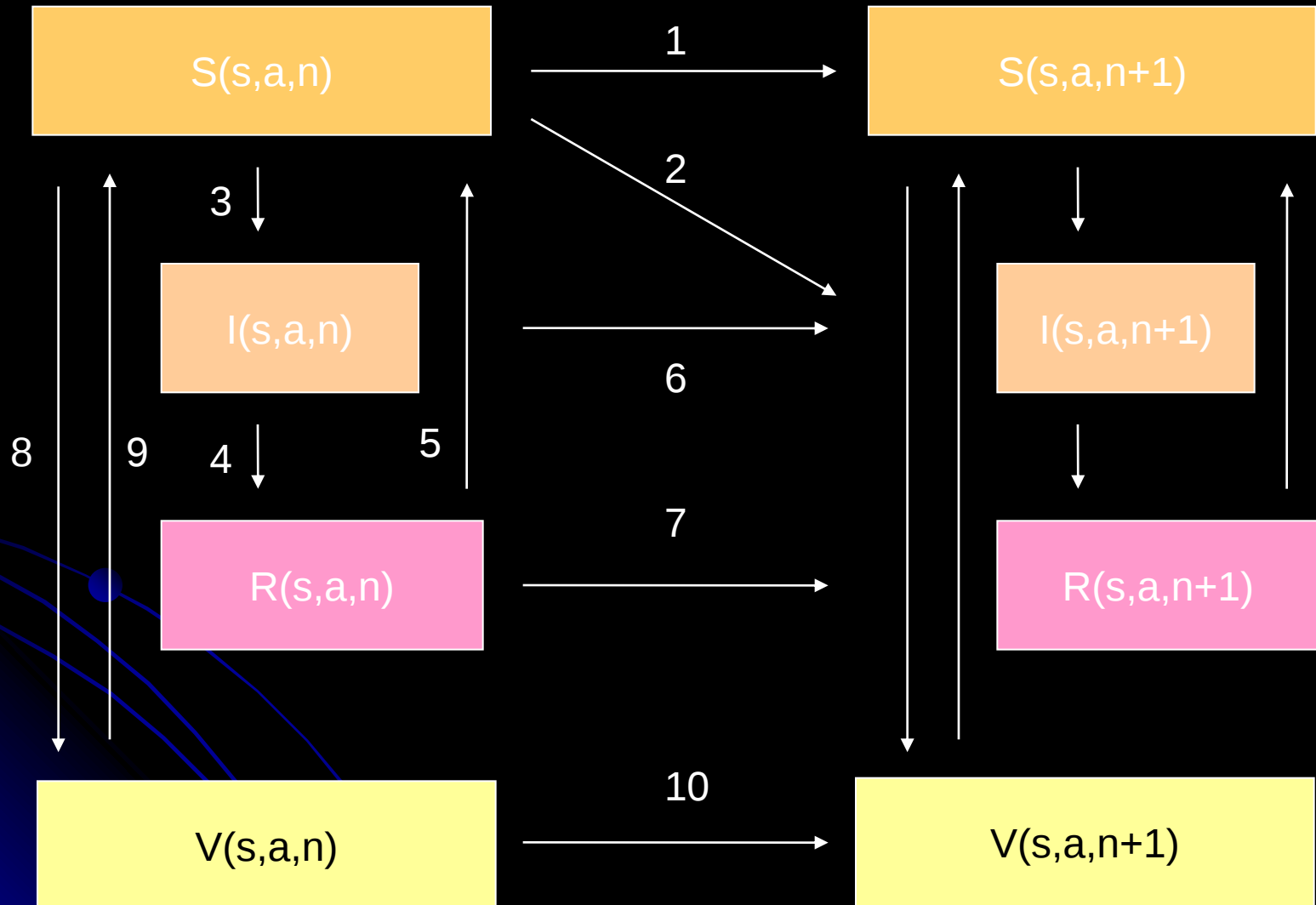
HPV-tautitaakatyöryhmä 2011, THL

- Data collected from every registries available
 - Cancer registry
 - Screening registry
 - Diagnosis and procedures registry
 - Other registries in health care
- Modelling with **dynamic methods** (National Institute of Health and Welfare 2011):
 - **screening**
 - **vaccination**
- **To find cost-effective methods for prevention**

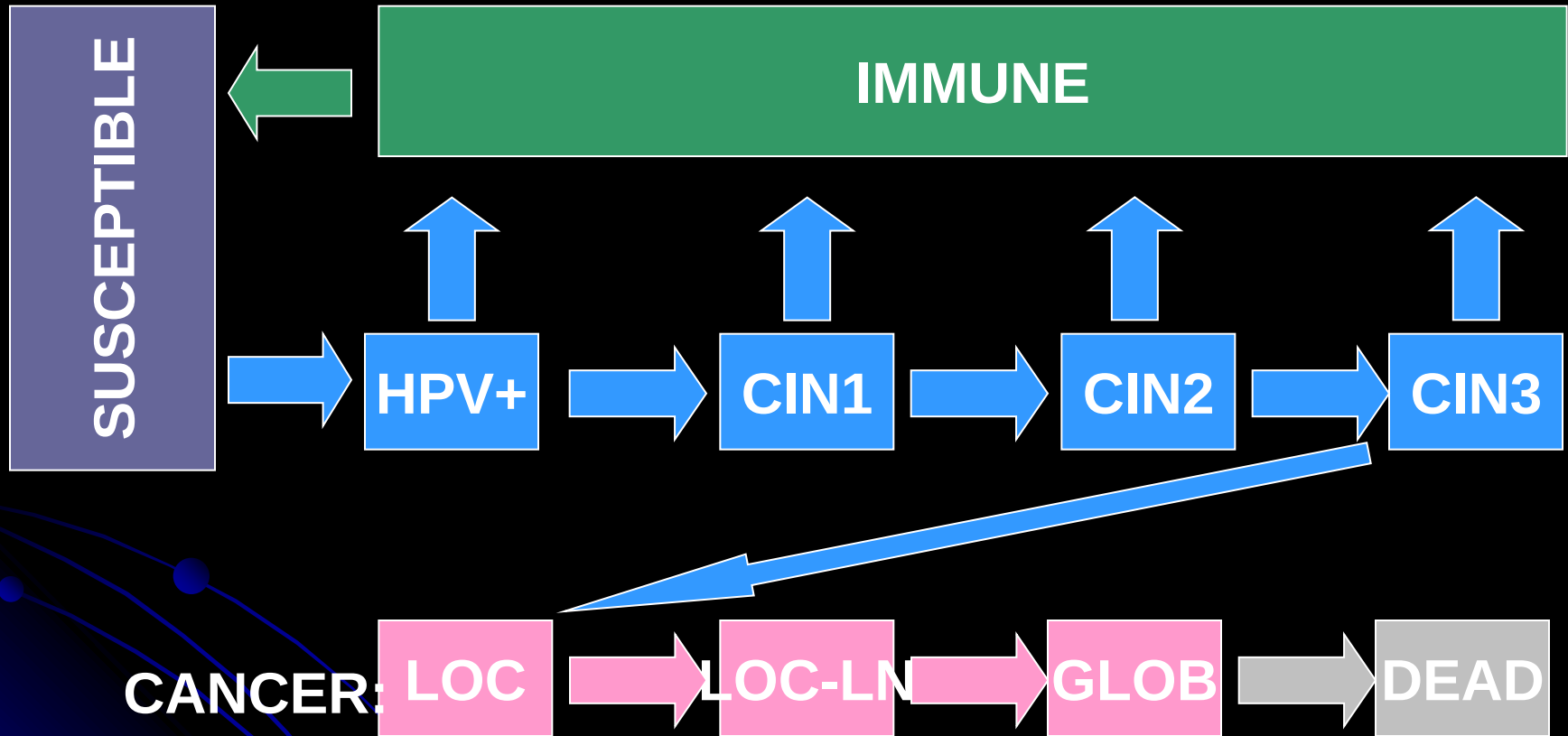
Model structure



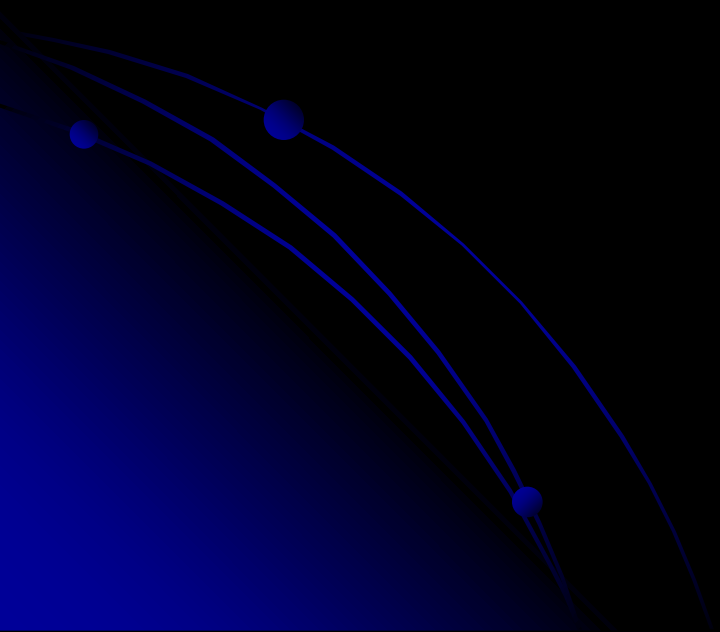
Transmission model states – one HPV type



States of the Natural History Model



Seulonnan KVA tulokset



Present practice 34,0 MEUR

135 ICC 797 LY
2297 EH 1375 QALY

51613 EUR/QALYG
17,4 LEH/ES

22,26,30:5:60 17,4 MEUR

146 ICC 806 LY
2069 EH 1336 QALY

148485 EUR/QALYG
14,1 LEH/ES

10000 EUR/QALYG
10,5 LEH/ES

25:5:60 15,8 MEUR
157 ICC 843 LY
1878 EH 1367 QALY

30:5:60 14,4 MEUR
187 ICC 948 LY
1562 EH 1507 QALY

8451 EUR/QALYG
3,3 LEH/ES

6705 EUR/QALYG
6,8 LEH/ES

7000 EUR/QALYG
6,4 LEH/ES

6564 EUR/QALYG
3,7 LEH/ES

30:5:70 16,2 MEUR
155 ICC 759 LY
1669 EH 1294 QALY

41304 EUR/QALYG
4,7 LEH/ES

25:5:65E:85 17,2 MEUR
112 ICC 615 LY
2041 EH 1107 QALY

30:5:65E:85 16,1 MEUR
143 ICC 720 LY
1725 EH 1248 QALY

5738 EUR/QALYG
9,1 LEH/ES

25:5:35HPV:5:65E:85 17,9 MEUR
98 ICC 509 LY
2169 EH 985 QALY

30:5:85 18,1 MEUR
143 ICC 720 LY
1725 EH 1248 QALY

Uusi seulontasuositus:

25-65 -vuotiaat naiset seulotaan 5-vuoden välein,
HPV-testi Papa-testin tilalle 35-vuotiaista lähtien

	Nykykäytäntö		Uusi suositus	Muutos
	2008	malliväestössä*		
Syöpätapaukset	150	135	98	-27 %
Esiastetapaukset	2800	2300	2170	-6 %
Menetetyt elinvuodet	1000	800	510	-36 %
M€	41,0	34,0	17,9	-47 %

*Malliväestön syntyvyys 29 000 tyttöä

HPV-rokote

- Tulee kansalliseen rokotusohjelmaan 2013
- Kohteena 11-12 vuotiaat tytöt
- Catch-up ensimmäisen vuoden aikana 15 vuotiaisiin asti.
- Jatkossa myös pojat?
- Kilpailutus rokotteesta käynnissä
- Molemmat yhtä kustannusvaikuttavia ja säästävät terveydenhuollon kustannuksia