

High risk-HPV-testin kliniset käyttöalueet

Pekka Nieminen
Dosentti, os.ylil.
Jorvi, HYKS

KOHDUNKAULAN,
EMÄTTIMEN JA ULKOSYNNYTINTEN SOLUMUUTOSTEN
DIAGNOSTIIKKA, HOITO JA SEURANTA

Käypä hoito

päivitys kesä 2010

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/etu>
sivu

HPV-infektiosta

- Suuren riskin (onkogeenisen) HPV-tyypin infektio ei ole sama asia kuin kohdunkaulan syövän esiaste.
 - Ilman ehkäiseviä toimenpiteitäkin vain pienelle osalle suuren riskin HPV-infektioon sairastuneista kehittyy kohdunkaulan syöpä.
- Syövän esiasteiden synty edellyttää onkogeenisen HPV-infektion pitkittymistä.
 - Viruksen integroituminen isäntäsolun genomiin voi johtaa hyvänlaatuisten muutosten ja esiasteiden kautta paikalliseen (carcinoma in situ) ja invasiiviseen karsinoomaan.

HPV-infektiosta

- Pitkittyneen HPV-infektion ja syövän esiasteiden kehittymiseen ja syövän riskiin vaikuttavat muut tulehdukselliset, kemialliset, hormonaaliset, immunologiset ja geneettiset tekijät.
 - Kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden riskitekijöitä ovat
 - yhdyntöjen varhainen alkamisikä nak05394 (C)
 - partnereiden runsaus nak05394 (C)
 - partnereiden riskejä sisältävä sukupuoliikäyttäytyminen nak05395 (C)
 - tupakointi nak05394 (C)
 - yhdistelmäehkäisypillereiden pitkäaikainen käyttö nak05401 (B)
 - immunosuppressio tai HIV-infektio nak05396 (B)
 - muut gynekologiset infektiot, erityisesti klamydia nak05397 (C).

HPV-infektion luonnollinen kulku

- Valtaosa HPV-infektioista paranee itsestään.
 - HPV-infektion keskimääräinen kesto 13–23-vuotiailla naisilla on kahdeksan kuukautta. Jopa 90 % infektioista paranee kahdessa vuodessa (B).
 - Suuren riskin HPV-tartunta kestää yleensä kauemmin kuin pienen riskin tartunta (B).
 - Yli puolet Papassa todetuista HPV:hen viittaavista muutoksista (ASC-US ja LSIL) palautuu normaaleiksi ilman hoitoa (A).
 - Koepalan otto muutoksesta voi vähentää etenemistä ja lisätä spontaania paranemista (C).

HPV-infektion luonnollinen kulku

- Pitkittynyt HPV-infektio lisää esiastemuutosten kehittymisen riskiä
 - Yli kuusi kuukautta kestänyt erityisesti suuren riskin HPV-infektio lisää vaaraa saada esiastemuutos (A).
 - Aika HPV-infektion toteamisesta carcinoma in situun kehittymiseen on yleensä vähintään **seitsemän vuotta**, useimmiten pitempi.

Syövän esiasteiden luonnollinen kulku

- Mikä tahansa levyepiteeliperäinen esiaste
 - 13–22-vuotiailla jopa 90 % esiasteista parantuu itsestään.
 - 30–60-vuotiailla (seulontaikäiset) 19–39 % esiasteista kehittyisi hoitamattomina syöviksi (C).

Käypä hoito suositus 2010, HPV-testin käyttö

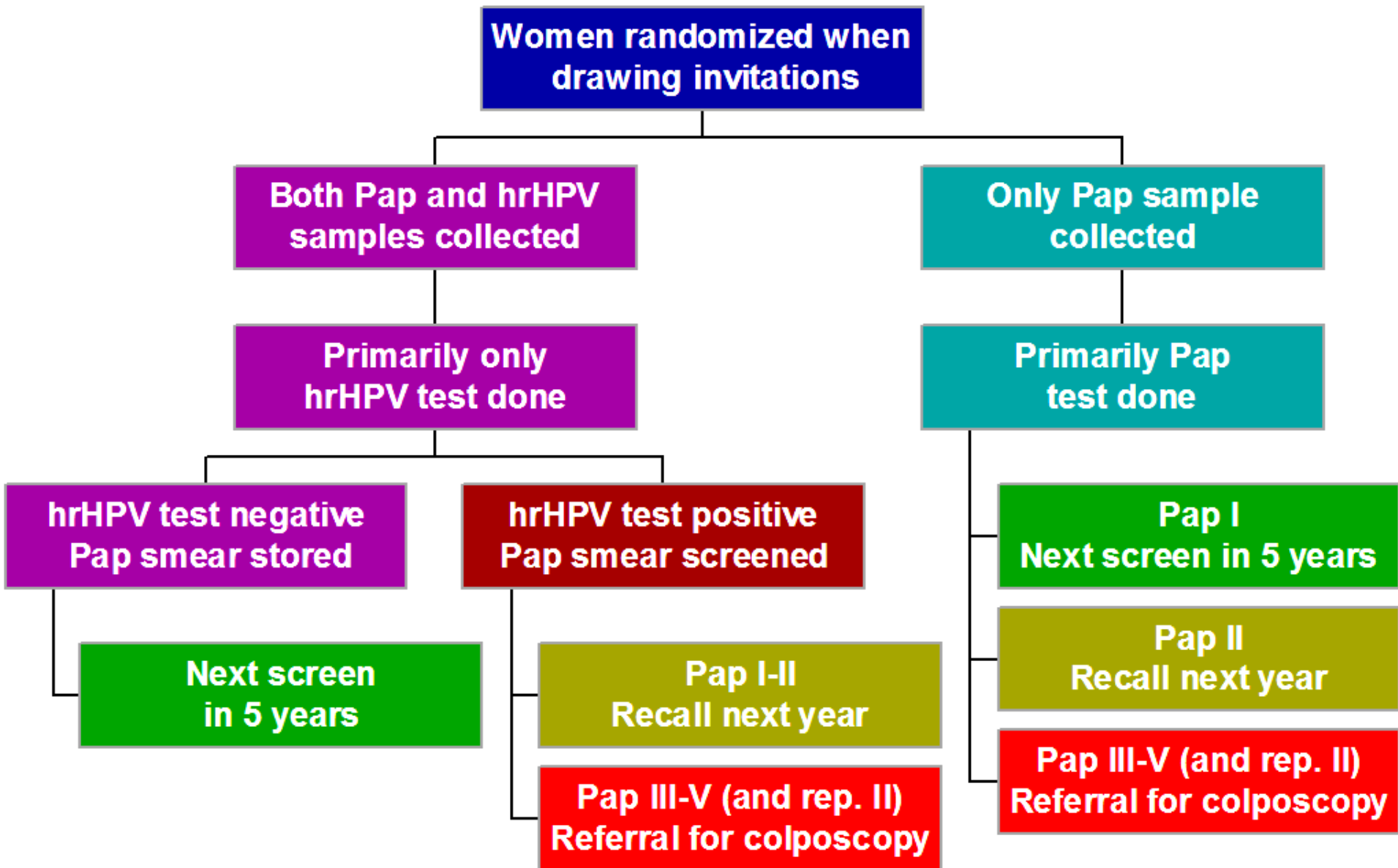
- **Seulonnassa**
- 35-vuotta täyttäneillä naisilla
vaihtoehtoinen toistuvan ASC-US -
löydöksen jatkotutkimus
- Hoidon seurannassa

Suomalainen seulonta-trial: Primary HPV DNA screening

HPV-seulonnan protokolla

- Yksilökohtainen satunnaistus kutsun yhteydessä
 - HPV-testi vs. sytologia
- HPV-testi, **vain HPV-positiivisille sytologinen ‘triage’**
 - hrHPV HC 2, (Digene) Qiagen
 - Lähetä kolposkopiaan ja biopsiaan jos:
 - Papa-testissä LSIL+
 - toistuva ASC-US (12-24 mo)
 - toistuva HPV positiivisuus (2-3x)
- Sytologia, Papa-koe, kriteerit perinteiset
- **Trial registration:** Current Controlled Trials
ISRCTN23885553

HPV screening protocol (simplified)





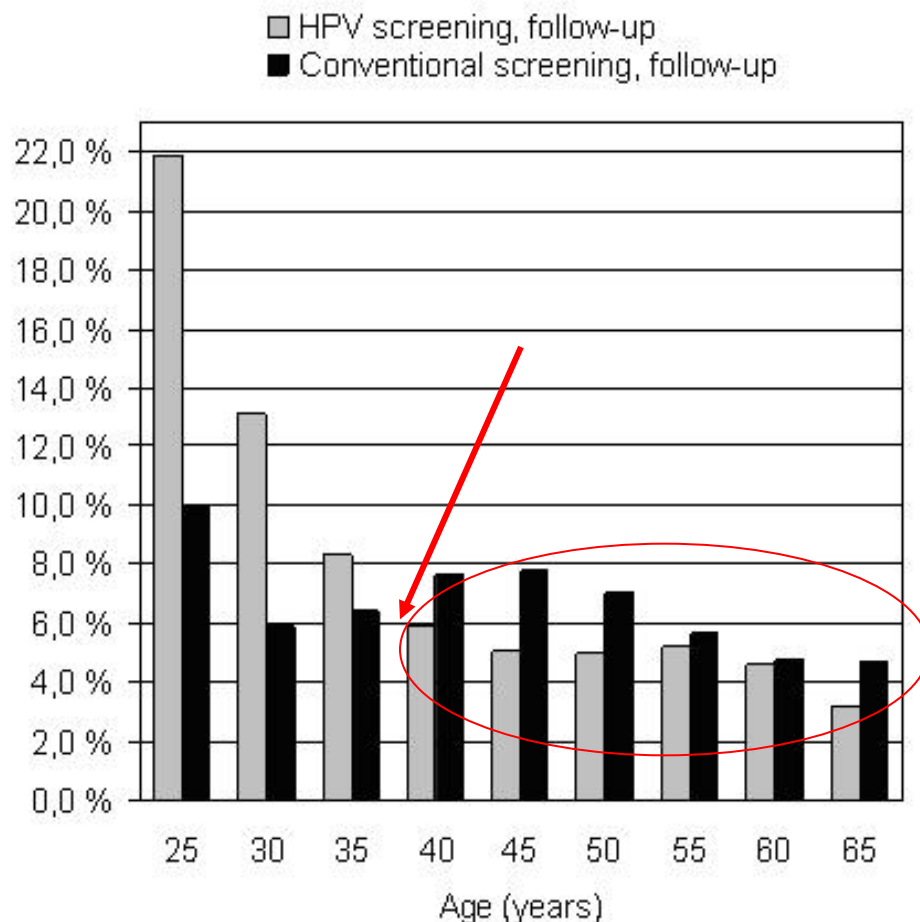
Tulokset, osa A. HPV DNA-testin käyttökelpoisuus (Leinonen, Nieminen, Anttila et al., JNCI 2009)

- ❑ Joukkoseulontarekisteriin perustuva poikkileikkaustutkimus (cross sectional).
- ❑ 35 837 naista HPV-haarassa (66.1%) ja 35 500 (65.5%) sytologiahaarassa osallistui rutiiniseulontaan vuosina 2003-5.
- ❑ 33 100 naista testattiin HPV DNA:n suhteen ja 7.9% heistä oli hrHPV positiivisia ja HPV-haarasta 1.2% oli LSIL+
- ❑ Sytologiahaarassa 7.0% oli ASC-US+ ja 1.2% LSIL+



Lievät muutokset, riskiryhmäseulontaan

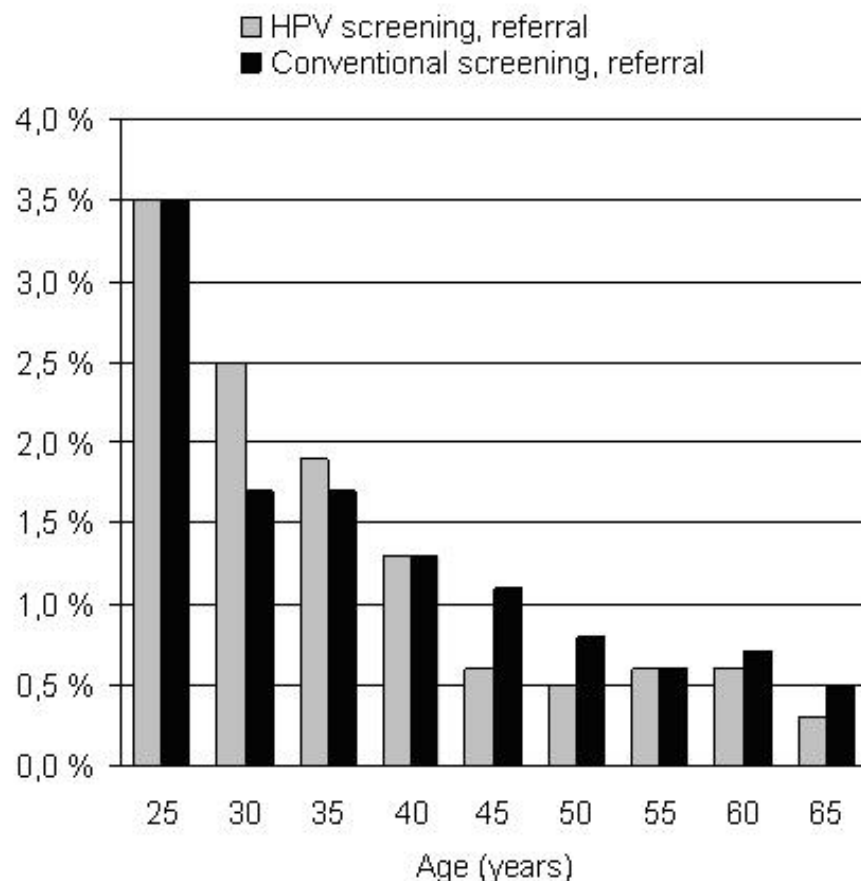
- ❑ 2581 suositusta HPV-haarassa, 2340 sytologiahaarassa
- ❑ 9% enemmän HPV-haarassa (95% CI 3-15%)
- ❑ 40-vuotta täyttäneillä vähemmän!
- ❑ Ikä merkittävä tekijä molemmissa haaroissa.
(p-value for age, and for the interaction term 'age x arm' < 0.001)





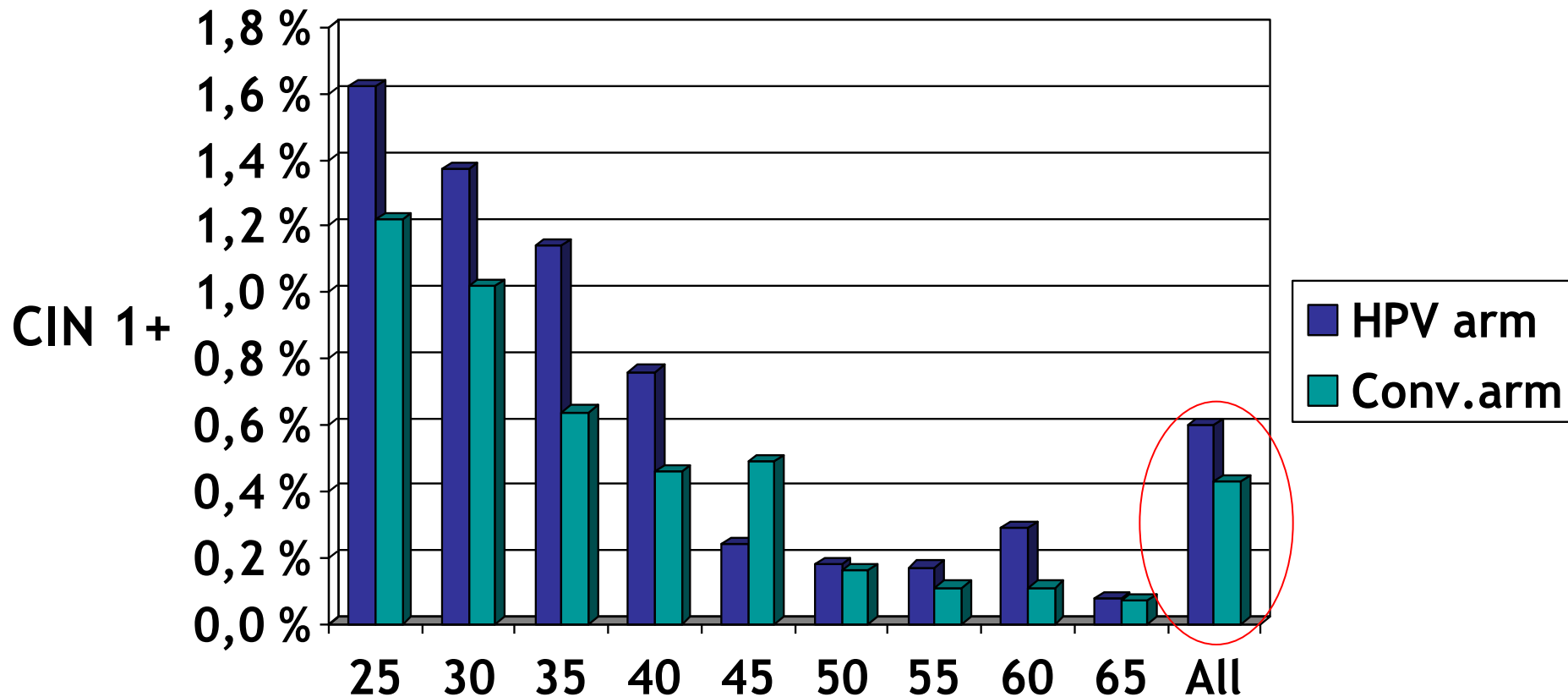
Kolposkopialähetteiden määrä

- ☐ 1.2 % molemmissa haaroissa
- ☐ Ei eroa (RR 1.00; 95% CI 0.87-1.14)
- ☐ Alle 35- vuotialla hiukan enemmän läheteitä HPV-haarassa?
- ☐ P-value for age < 0.001, no systematic interaction over age





Age-specific CIN1+ lesions

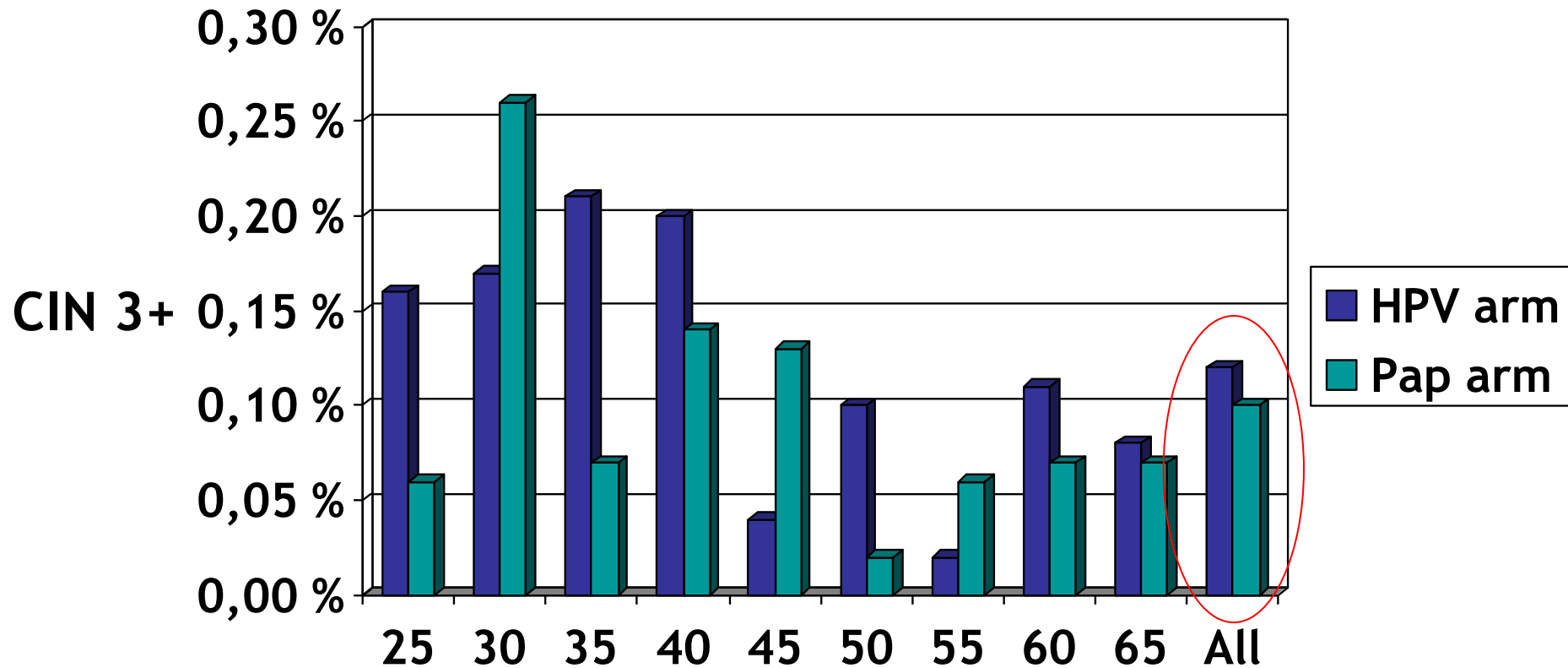


HPV arm vs. Pap. arm RR 1.37 (95% CI: 1.11-1.69)

p-value for age < 0.001, for the interaction term 0.8629



Age-specific CIN3+ lesions



HPV vs. Pap arm RR 1.22 (95% CI: 0.78-1.92)

p-value for age =0.001, for interaction term 1.00

Tulokset, osa B. HPV-testin vaikutus seulontatulokseen (Anttila, Nieminen et al. BMJ, 2010)

- Seurantatutkimus (pitkittäinen) 2003-2007
- Syöpärekisteripohjainen
- End-point: kehittyvät CIN 3+ ja syöpämuutokset

Number of women and woman-years at risk

Screening group	HPV screening			Conventional screening		
	Women	Woman-years	%	Women	Woman-years	%
Kutsutut	29037	95553	100.0	29039	95666	100.0
Osallistuneet	19449	64025	67.0	19221	63396	66.3
Ei-osallistuneet	9588	31528	33.0	9818	32270	33.7

CIN3+ tapaukset

Ensimmäinen seulontakierros

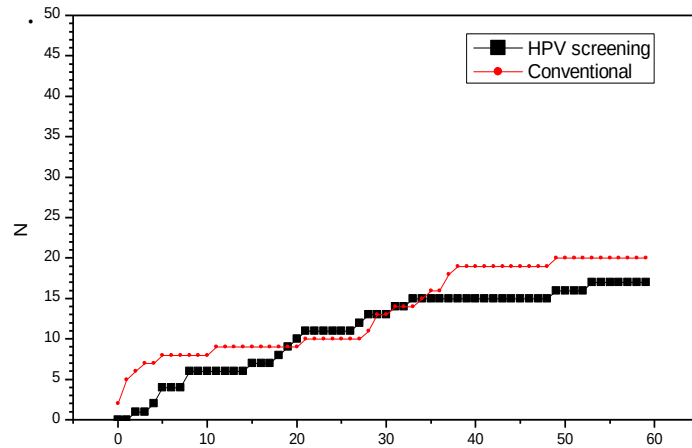
	Number of cases		Comparison between arms	
	HPV screening	Conventional screening	RR	95% CI
Kutsutut	76	53	1.44	1.01-2.05
Osallistuneet	59	33	1.77	1.16-2.74

CIN3+ tapaukset testituloksen mukaan

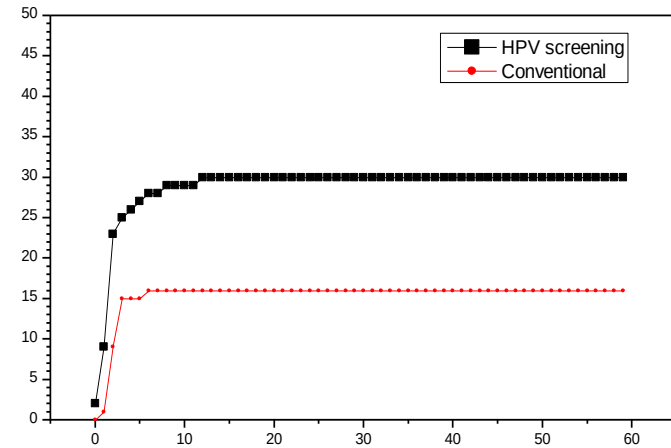
	Number of cases		Comparison between arms	
Study group	HPV screening	Conventional screening	RR	95% CI
Screening test positive	57	26	2.17	1.38-3.51
Screening episode positive	30	16	1.86	1.03-3.49
Recommendation for intensified screening	27	10	2.67	1.34-5.80
Screening test negative	2	7	0.28	0.04-1.17

Kumulatiivinen CIN3+ tapausten määrä seulontakutsusta lähtien

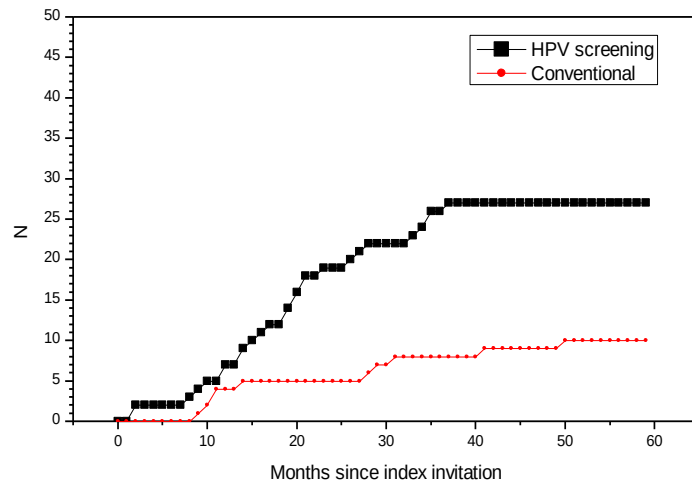
Non-attended



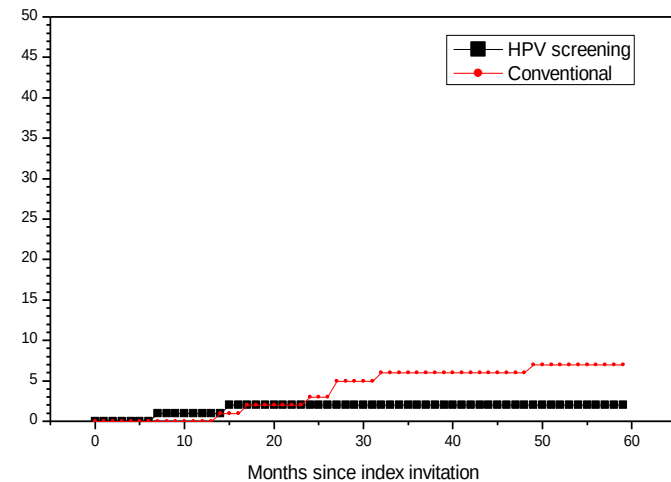
Screening episode positive



Recommendation for intensified screening



Screening test negative



Vertailu muihin tutkimuksiin

- Naisilla, joilla on HPV-negatiivinen testituloks, on 70% pienempi riski saada myöhemmin CIN3 muutos, kuin sytologia negatiivisilla. (Dillner et al., BMJ 2008)
- Ensimmäisellä seulontakierroksella 70% enemmän CIN3+ tapauksia kuin sytologiahaarassa. (Dillner et al., BMJ 2008)
- Seuraavalla kierroksella CIN3+ ilmaantuminen oli n. 50% pienempi (Naucner et al., 2008; Bulkmand et al., 2008; Ronco et al. 2010)
- Invasiivisen syövän riski oli pienempi HPV-seulonnan kuin sytologiaseulonnan jälkeen (Ronco et al., 2010)
- Jopa yhden HPV-testin jälkeen kuolleisuus kohdunkaulasyöpään oli pienempi (Sankaranarayanan et al. (NEJM 2009).

Päätelmät

- Primaari HPV-seulonta on herkempää (sensitive) kuin sytologinen seulonta
 - noin 50% marginaalilisäys
- HPV-seulonta 25- (30-) vuotiailla ei ole järkevää suuren HPV ja CIN prevalenssin takia
- Seulontaväliä voidaan todennäköisesti pidentää
- Käyttö on järkevää vain organisoidussa seulontaohjelmassa. Muuten epäedullisten vaikutusten määrä nousee huomattavasti.

Pohdintaa

- Mahdollisesti ylimäärä CIN diagnooseja (spontaani paraneminen)
 - Vaatii pitkäaikaista seuranta
 - Luonnollisen kulun mallintaminen
- Elinaikaisten seulontatestien määrää pystytään vähentämään verrattuna sytologiaan
 - Seulonta- ja testausikä pitää valita huolellisesti
 - Seulontavälin pidennys
- Tärkeää integroida kaikki seulontatestit (HPV, Papa etc.) ja CIN-hoidot
 - Kaiken seulontatestauksen vähentäminen negatiivisen HPV-testin jälkeen

KH-suositus: Uudet seulontatekniikat HPV-testi

- HPV-testillä tehtävä primaariseulonta, johon on liitetty HPV-positiivisille naisille Papa-testillä tehtävä triage (eli jatkotutkimus), on Suomessa ja muissa maissa tehdyissä tutkimuksissa osoittautunut vähintään Papa-testillä tehtävän seulonnan tasoiseksi (A).
- **HPV-testillä tehtävä primaariseulonta, johon on liitetty Papa-testillä tehtävä triage HPV-positiivisille naisille, voidaan ottaa käyttöön joukkotarkastuksissa** (organisoidussa seulonnassa) asteittain Papa-testillä tehtävän seulonnan sijaan. Kuntakohtainen päätös on mahdollinen.
- HPV testin käyttö (25-) ja 30-vuotiailla on vielä erityisen tutkimuksen alla, koska tämän ikäisillä HPV-infektion esiintyvyys on suuri 15-25% ja hoidettavia esiasteita on vähän. Näissä ikäryhmissä suositellaan toistaiseksi Papa-testillä tehtävää seulontaa.

HPV-testaus poikkeavan papavastauksen jälkeen

- Ainoastaan ASC-US löydöksen yhteydessä
 - LSIL on ”aina” HPV positiivinen
- Tähän asti:
 - Uusi irtosolunäyte 6–12 kuukauden kuluttua,
 - Jos löydöksenä on toistuva ASC-US (2–3 kertaa 12–24 kuukauden aikana), on kolposkopia aiheellinen
 - Jos uusintanäytteessä ei todeta epiteelisoluatypiaa, palataan normaaliin seurantaan

HPV-testaus poikkeavan papavastauksen jälkeen

– HPV-testaus

- **35-vuotta täyttäneillä naisilla**
- vaihtoehtoinen **toistuvan ASC-US -löydöksen** jatkotutkimus on korkean riskin HPV-infektion osoittaminen
- Jos naisella **ei ole** korkean riskin HPV-infektiota, riittää irtosolunäytteen otto kaksi kertaa 2–3 vuoden välein, minkä jälkeen voidaan palata normaaliin 5 vuoden seurantaväliin.
- Potilailla, joilla todetaan **korkean riskin HPV-infektio**, kolposkopia on aiheellinen (A).
- HR-HPV-testin käytöstä toistuvan ASC-US-löydöksen jatkotutkimuksena voidaan päättää sairaanhoitopiireittäin.

Hoidon seuranta

- Kaikkia hoidettuja potilaita tulee seurata.
- Seurannan kesto ja -tapa määräytyy hoidetun muutoksen vaikeusasteen perusteella.
- HR-HPV-testin käyttö hoidon jälkeisessä seurannassa lisää herkkyyttä todeta residuaali/uusiutunut CIN pelkkään sytologiaan verrattuna (A).

Seuranta – Hoidetut potilaat (CIN 1)

6 kk hoidosta
Papa, **(HR-HPV)** (kolposkopia),

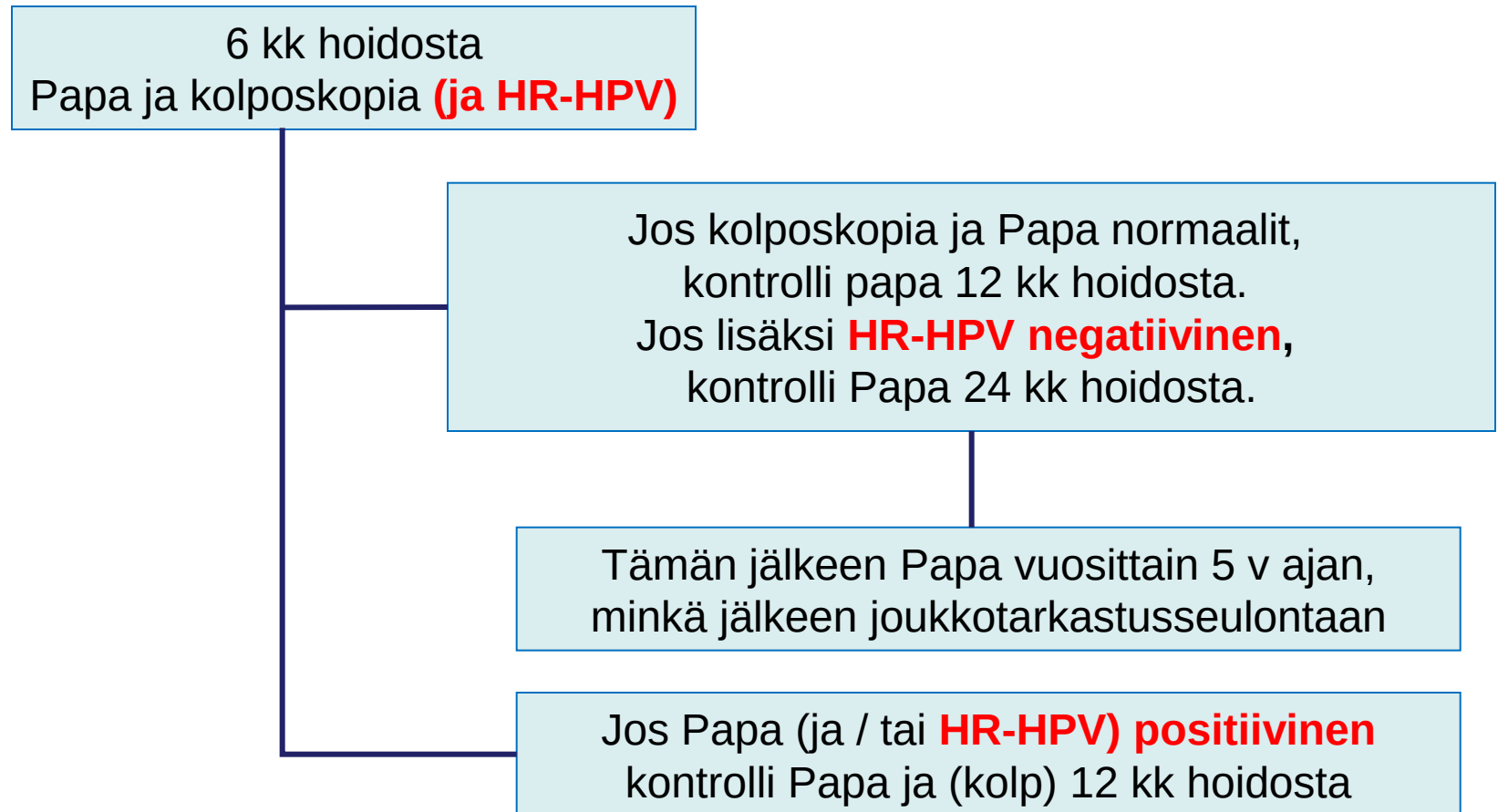
Jos Papa ja kolposkopia normaalit,
kontrolli Papa 12 kk hoidosta.
Jos lisäksi **HR-HPV negatiivinen**,
kontrolli Papa 24 kk hoidosta avosektorilla.

seuranta joukkotarkastusseulonnoissa

Jos **HR-HPV positiivinen** ja Papa negatiivinen,
kontrolli kolposkopia + Papa 12 kk kuluttua

Jos **HR-HPV negatiivinen** ja Papa $\leq$ ASC-US,
Kontrolli Papa 24 kk hoidosta avosektorilla

Seuranta – Hoidetut potilaat (CIN 2-3)



Kolposkopoidut potilaat, joilla ei ole CIN löydöstä

- Katso vuokaaviot KH-suosituksesta!

HPV-testi

- Käytettävän HPV-testin on täytettävä IARC:n ja WHO:n määrittämät vaatimukset.
 - Eri HPV-testien herkkyys ja tarkkuus vaihtelevat. Uusien HPV-testien validisuus tulee varmistaa vertaamalla niitä eniten tutkittuun HC2-testiin.
- HPV-testillä tutkitaan ns. suuren riskin (high risk, HR) HPV-tyypit.
- HPV-testiin käytetään kohdunkaulan irtosoluja kuten Papa-näytteeseen. Tarvittaessa HPV-testi ja Papa-näyte otetaan samalla kertaa.