



TAMPEREEN
AMMATTIKORKEAKOULU

HPV-TESTIN KÄYTTÖ KOHDUNKAULAN SYÖVÄN JOUKKOSEULONNASSA

Suvi Leskinen

Opinnäytetyö
Marraskuu 2016
Bioanalytiikan
koulutusohjelma



TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan koulutusohjelma

LESKINEN SUVI:

HPV-testin käyttö kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa

Opinnäytetyö 43 sivua, joista liitteitä 3 sivua
Marraskuu 2016

Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti neljänneksi yleisin syöpä. Syöpää edeltävät esiasteet tunnetaan hyvin, ja seulontatutkimuksessa esiasteet voidaan löytää ja hoitaa ajoissa. Suomessa kohdunkaulan syöpää on seulottu 1960-luvulta lähtien, ja seulonta on laskenut syövän ilmaantuvuutta ja kuolleisuutta merkittävästi. Seulontatutkimus tehdään gynekologisesta irtosolunäytteestä. Ihmisen papilloomaviruksia tunnetaan yli sata, ja tietyt virustyytit ovat yhteydessä kohdunkaulan syövän kehittymiseen. Syöpävaaralliset ihmisen papilloomavirukset luokitellaan korkean riskin virustyypeiksi. Ihmisen papilloomaviruksen DNA on osoitettavissa solu- ja kudoksenäytteistä nukleiinihapon osoituskokeella.

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on tutkia tieteellistä kirjallisuutta ihmisen papilloomavirustestin käytöstä kohdunkaulan syövän seulontatutkimuksessa. Opinnäytetyön tavoitteena on selvittää ihmisen papilloomavirustestin käytön hyödyt ja haitat, ja verrata tätä menetelmää perinteiseen gynekologiseen irtosolunäytteeseen kohdunkaulan syövän seulontatutkimuksessa.

Opinnäytetyön menetelmänä käytettiin kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Katsaukseen valittiin neljä tutkimusartikkelia ja yksi väitöskirja. Katsauksen aineisto koostuu kansallisista ja kansainvälisistä tutkimuksista. Aineiston haku suoritettiin PubMed ja Medic tietokannoista. Aineisto analysoitiin kuvailevalla luokittelulla.

Katsauksen perusteella ihmisen papilloomavirustesti soveltuu käytettäväksi kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan. Ihmisen papilloomavirustestillä on vahvuuksia ja heikkouksia. Papilloomavirustesti soveltuu paremmin vanhemmille naisille, koska nuorilla naisilla papilloomavirusinfektio on hyvin yleinen ja todennäköisesti paranee itsestään. Papilloomavirustesti on herkempi kuin gynekologinen irtosolututkimus, jolloin mahdolliset syöväksi kehittyvät esiasteet osoitetaan paremmin. Ihmisen papilloomavirustestin tarkkuus on heikompi erityisesti nuorilla naisilla, joten testin käytössä voi ilmetä vääriä positiivisia tuloksia. Ihmisen papilloomavirustestin tarkkuutta ja herkkyyttä voidaan parantaa käyttämällä jatkotestejä. Negatiivinen tulos papilloomaviruksen osoituskokeessa on varmempi tieto negatiivisesta syövän ja sen esiasteiden löydöksestä kuin negatiivinen gynekologinen irtosolututkimus.

Asiasanat: HPV-testi, kohdunkaulan syöpä, seulontatutkimus

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Biomedical Laboratory Science

LESKINEN SUVI:

Human Papillomavirus Test in Cervical Cancer Screening

Bachelor's thesis 43 pages, appendices 3 pages

November 2016

Cervical cancer is one of the most common cancers in women worldwide and it is easy to prevent with a screening programme. Cervical cancer screening is done by taking a conventional cervical smear. New screening methods have been introduced recently, such as liquid based cytology and human papillomavirus (HPV) test.

The purpose of this study was to gather information on the use of HPV test in cervical cancer screening. The literature was collected from PubMed and Medic databases. The collected literature contained of four scientific articles and one doctoral thesis. The literature was published in Finland, Sweden, Greece and the United States of America. The objective of this study was to collect data on the pros and cons of HPV test and compare HPV test with the conventional cervical smear. The methodology applied in this study was descriptive literature review.

The results suggest that HPV test is a suitable option for screening method. HPV test is more sensitive than cervical smear. On the other hand, HPV test is less specific and results might be false positives. HPV infection is very common in young adults and the infection is usually self-limiting. For this reason, HPV test is more suitable for older women who may have persistent HPV infections. The findings indicate that using HPV test might allow longer screening intervals. HPV triage test is at least as good as or better than the conventional cervical smear.

Key words: HPV test, cervical cancer, screening

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	5
2	KOHDUNKAULAN SYÖPÄ.....	6
2.1	Ihmisen papilloomavirus eli HPV.....	6
2.2	Esiintyvyys ja taudinkuva.....	7
2.3	Esiasteiden ja syövän hoito.....	8
3	JOUKKOSEULONTA.....	11
3.1	Kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan tausta.....	11
3.2	Joukkoseulonnan järjestäminen ja Suomen Syöpärekisteri.....	11
4	KOHDUNKAULAN SYÖVÄN SEULONTAMENETELMÄT.....	13
4.1	Menetelmän valinta ja luotettavuus.....	13
4.2	Gynekologinen irtosolunäyte eli papakoe.....	13
4.2.1	Näytteenotto.....	13
4.2.2	Papanicolaoun numeroluokitus ja Bethesda luokitus.....	15
4.2.3	Nestepapa.....	18
4.3	HPV- eli ihmisen papilloomavirustesti.....	18
4.3.1	HPV-testin menetelmät.....	20
5	TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITE JA MENETELMÄ.....	21
5.1	Tarkoitus ja tavoite.....	21
5.2	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus.....	21
5.3	Aineiston valinta.....	23
6	AINEISTON ANALYSOINTI JA KATSAUKSEN TULOKET.....	25
6.1	Aineiston kuvaus ja analysointi.....	25
6.2	Katsauksen tulokset.....	27
6.2.1	HPV-testin ja papakokeen luotettavuus.....	27
6.2.2	HPV-negatiivisten seulontaväli.....	28
6.2.3	HPV-positiivisten jatkotutkimukset ja seuranta.....	28
6.2.4	Seulottavien ikä.....	30
7	POHDINTA.....	31
7.1	Katsauksen tuloksien tarkastelu ja johtopäätökset.....	31
7.2	Tutkimuksen eettisyys ja luotettavuus.....	34
7.3	Opinnäytetyön prosessi ja jatkotutkimuksien aiheet.....	35
	LÄHTEET.....	37
	LIITTEET.....	41
	Liite 1. Katsaukseen valittu aineisto.....	41

1 JOHDANTO

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on tutkia tieteellistä kirjallisuutta HPV- eli ihmisen papilloomavirustestin käytöstä kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa. Opinnäytetyön tavoitteena on selvittää HPV-testin käytön mahdolliset hyödyt ja haitat, ja miten testin käyttö toimii parhaiten kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa ja verrata testin käyttöä perinteiseen papakokeeseen. Tutkimuksen aihe rajattiin testin ensisijaiseen käyttöön kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa. Tutkimuksen menetelmänä on kuvaileva kirjallisuuskatsaus.

Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti naisten neljänneksi yleisin syöpä, ja sen ilmaantuvuus on yleisintä kehitysmaissa (IARC 2016). Suomessa kohdunkaulan syöpä on vasta 19. yleisin syöpä (Suomen Syöpärekisteri 2016d). George Papanicolaou kehitti 1930-luvulla gynekologisen irtosolunäytteen eli papakokeen osoittamaan kohdunkaulan syövän ja sen esiasteita, ja menetelmä otettiin käyttöön Suomeen 1950-luvulla. Menetelmä mahdollisti kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan rakentamisen. Suomessa 1960-luvun aikana aloitettiin kohdunkaulan syövän joukkoseulonta. Kun joukkoseulonnan aloittamisesta oli kulunut 30 vuotta, kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus oli laskenut 80%. Ilmaantuvuus on kuitenkin noussut Suomessa 1990-luvun jälkeen. Suomessa kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan kutsutaan 30-60 vuotiaat naiset viiden vuoden välein (Nieminen 2011, 266–267.)

HPV- eli ihmisen papilloomavirustyyppejä tunnetaan yli sata. Noin puolet niistä aiheuttavat infektion genitaalialueella, ja nämä virustyyppit jaetaan korkean ja matalan riskin tyyppeihin syöpävaarallisuuden mukaisesti. (IARC 2007, 47; Auvinen & Paavonen 2010, 670–671) Matalan riskin virustyyppit aiheuttavat hyvänlaatuisia, syylämäisiä kondyloomia, ja korkean riskin virustyyppit ovat yhteydessä vakaviin esiasteisiin ja syöpiin (Auvinen & Paavonen 2010, 679–680.) Ilmaantuvuus on yleisintä alle 30-vuotiailla. Ihmisen papilloomaviruksen yhteys kohdunkaulan syöpään on todistettu. Pitkittynyt infektio on välttämätön kohdunkaulan syövän kehittymisessä. HPV-tyypit 16 ja 18 aiheuttavat eniten kohdunkaulan syöpiä (IARC 2012; 258, 261–262.) Virus on mahdollista osoittaa DNA- ja RNA-testeillä kohdunkaulan syövästä ja esiasteista. Tutkimuksien mukaan HPV-testi on herkempi menetelmä kuin papakoe, mutta testin ongelmana on papilloomavirusinfektion yleisyys varsinkin nuorilla naisilla (Nieminen & Timonen 2014.)

2 KOHDUNKAULAN SYÖPÄ

2.1 Ihmisen papilloomavirus eli HPV

Ihmisen papilloomavirukset eli HPV (human papillomavirus) ovat pieniä ja vaipattomia DNA-virusia. Viruksen koko on noin 50-60 nm ja genomi on rengasmaisen kaksisäikeinen DNA, jonka koko on noin 7000-8000 emäsparia. Virus aiheuttaa infektiota ihon ja limakalvon epiteelissä, kuten ihosyyliä ja kondyloomia. Virustyyppejä tunnetaan yli sata, joista puolet aiheuttavat infektiota genitaalialueella (Auvinen & Paavonen 2010, 669–670; IARC 2007, 47–48.) Ihmisen papilloomavirus on yleisin sukupuoliteitse tarttuva mikrobi. Se tarttuu suorassa iho- ja limakalvokontaktissa ja infektion ilmaantuvuus on suurinta alle 30-vuotiailla. Infektiot ovat usein hyvänlaatuisia ja paranevat itsestään 1-2 vuoden kuluttua (Auvinen & Paavinen 2010, 678–679; IARC 2012; 258–260).

WHO:n alaisen International Agency of Research on Cancer eli IARC mukaan kohdunkaulan syövän yhteys ihmisen papilloomavirukseen on kiistaton (IARC 2012, 261). Korkean riskin HPV-tyypin infektio on edellytys kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden kehittymiselle (Grénman & Leminen 2013, 629). Tämän lisäksi infektion on oltava pitkittynyt, jolloin solut muuttuvat kuolemattomiksi syöpäsoluiksi. Virus aiheuttaa myös muita seksuaali- ja lisääntymiskäyttäytymisen kautta esiintyviä syöpiä, kuten nielun, emättimen ja peräaukon limakalvoille kehittyviä syöpiä (Rautava & Syrjänen 2015.)

Papilloomavirukset on jaettu 16 sukuun, jotka on nimetty kreikkalaisilla aakkosilla. Eri HPV-lajeja on viidessä eri suvussa, suurin osa on alfa-, beeta- ja gammasuvussa ja muut suvut ovat myy- ja nyysuku. Suvun lajit on luokiteltu virustyypeiksi (Auvinen & Paavonen 2010, 671.) Alfa-suvun korkean riskin tyypit aiheuttavat suurimman osan kohdunkaulan syöivistä. Tärkeimmät tyypit ovat HPV 16 ja 18. Potilastapauksista yli 50% on virustyyppin 16 aiheuttamia, ja 15% virustyyppin 18 aiheuttamia. Kansainvälinen syövän tutkimuslaitos (IARC) on luokitellut ihmisen papilloomavirukset matalan ja korkean riskin tyyppeihin anogeenitaalialueen syöpävaarallisuuden mukaan. Ryhmään 1 kuuluvat karsinogeeniset eli syöpävaaralliset virustyyppit 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59. Ryhmässä 2A on virustyyppi 68, joka on todennäköisesti karsinogeeni. Ryhmään 2B kuuluvat mahdollisesti karsinogeeniset virustyyppit 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, sekä

viruksen sukupuun perusteella virustyyppit 30, 34, 69, 85 ja 97, vaikka näitä potilastapauksia on vähän. Ryhmään 3 kuuluvat virustyyppit 6 ja 11, jotka nykyisen tiedon mukaan eivät ole karsinogeneenejä (IARC 2012; 262, 295.)

2.2 Esiintyvyys ja taudinkuva

Vuonna 2012 todettiin 528 000 uutta tapausta ja arviolta 266 000 naista menehtyi kohdunkaulan syöpään, ja se on maailmanlaajuisesti naisten neljänneksi yleisin syöpä. Noin 85% tapauksista ja 87% kuolemista tapahtui kehitysmaissa (IARC 2016.) Suomessa kohdunkaulan syövän esiintyvyys on alhainen joukkoseulonnan ansiosta (Grénman & Leminen 2013, 629). Suomessa 2010-2014 vuosittain todettiin keskimäärin 159 uutta tapausta ja keskimäärin 53 naista menehtyi kohdunkaulan syöpään (NORDCAN 2016).

Kohdunkaulan syöpään sairastuneista naisista 35% on joukkoseulonnan ulkopuolella, heistä suurin osa on yli 65-vuotiaita. 30% syöpään sairastuneista ei ole käynyt seulonnassa kustusta huolimatta tai edellisestä papakokeesta on yli viisi vuotta. 17-25% sairastuneista on osallistunut seulontaan, ja 10-12% syöivistä todetaan seulonnan yhteydessä (Nieminen & Timonen 2014.) Suomessa vuoden aikana otetuista papakokeista vain kolmasosa on otettu joukkoseulonnassa, joten suurin osa esiasteista löydetään seulonnan ulkopuolella (Leinonen 2013, 47). Sairastumisen riskiä lisäävät varhain aloitetut yhdynnät, useat seksikumppanit ja synnytykset, tupakointi, papakokeen ottaminen harvoin, ehkäisytablettien pitkäaikainen käyttö, immunosuppressio ja sukupuolitaudit. Kohdunkaulan syövän esiasteet ovat usein oireettomia ja ne voidaan todeta papakokeella. Pitkälle edenneen syövän oireita ovat ylimääräinen verenvuoto, epänormaali valkovuoto, yhdynnän jälkeinen verenvuoto, selkäkipu, painon lasku ja turvotus (Gray 2011, 144-146.)

Kohdunkaulan syöpä on histologian perusteella levyepiteelikarsinooma tai adenokarsinooma ja niiden kehitykset eroavat toisistaan. Suomessa kohdunkaulan syöivistä noin 30% on adenokarsinomia (Käypä hoito -suositus 2010). Levyepiteelikarsinooman esiasteiden kehittyminen voidaan osoittaa histologisesti levyepiteelin kerrosrakenteen solujen muutoksina (Nieminen, Kallio & Hakama 1995.) Esiasteet ja niiden kehittyminen tunnetaan hyvin, ja sen vuoksi kohdunkaulan syövän joukkoseulonta on tehokasta. Levyepiteelin solumuutoksille on olemassa tarkat kriteerit, mutta lieriösolujen muutoksia ei

tunneta yhtä hyvin. Normaalit lieriösolut ovat monimuotoisia ja niiden esiasteita on vaikea tunnistaa. Kohdunkaulan syövän joukkoseulonnalla löydetään hyvin levyepiteelikarsinoomat, mutta adenokarsinooman tunnistaminen on vaikeaa (Nieminen 2011, 267.) Joukkoseulonnan aloituksen jälkeen adenokarsinooman ilmaantuvuus ei ole laskenut yhtä paljoa kuin levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuus (Grénman & Leminen 2013, 629).

Levyepiteelikarsinooman esiasteet jaetaan kolmeen luokkaan: lievä (dysplasia levis), keskivaikea (dysplasia moderata) ja vaikea (dysplasia gravis). Luokkien synonyyminä käytetään lyhennettä CIN (cervical intraepithelial neoplasia). CIN 1 vastaa lievää muutosta ja CIN 2 keskivaikeaa muutosta. CIN 3 asteiseen vaurioon kuuluvat vaikea muutos ja carcinoma in situ (Grénman & Leminen 2013, 630.)

Lievä muutos eli CIN 1 paranee usein itsestään, mutta syöpäriski kasvaa iän lisääntyessä (Käypä hoito -suositus 2010). CIN 1 asteinen vaurio kertoo aktiivisesta HPV-infektiosta, ja sen voi aiheuttaa kaikki virustyyppit. Pysyvämmät muutokset ovat korkean riskin virustyyppin aiheuttamia, jolloin vaurio on CIN 2 tai CIN 3 asteinen. (Anttila ym. 2015.) Lievää muutosta voidaan seurata jopa kaksi vuotta, sillä näillä muutoksilla on taipumusta parantua itsekseen. CIN 2 ja 3 muutokset hoidetaan sähkösilmutka- eli loop-hoidolla (Mäenpää & Wigren 2014.)

2.3 Esiasteiden ja syövän hoito

Lievän levyepiteelin muutoksen paraneminen itsestään on todennäköisempää nuorilla naisilla (Anttila ym. 2015). Kaikista levyepiteelin muutoksista itsestään parantuu 90% 13–22-vuotiailla. Seulontaikäisillä eli 30–60-vuotiailla 19-39% esiasteista kehittyisi syöväksi ilman hoitoa. Ennen hoitoa tulisi tietää sytologian, histologian ja sytologian tutkimuksien tulokset (Käypä hoito -suositus 2010.) Tutkimusten tulokset tulee sopia yhteen, jotta voidaan valita sopivin hoitomenetelmä (Nieminen 2011, 275).

Kolposkopiolla tarkoitetaan kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien tutkimista suurentavalla optisella laitteella. Apuna käytetään etikkahappo-keittosuolaliuosta, joka värjää ihon ja limakalvon poikkeavia alueita vaaleaksi. Tutkimuksen yhteydessä voidaan ottaa histologisia koepaloja. Levyepiteelin esiastemuutokset voidaan hoitaa kirurgisilla

menetelmillä, joista sähkösilmutkahoito eli loop-hoito on suositeltavin. Muita menetelmiä ovat laservaporisaatio ja jäädytys hoito, joita käytetään harkitusti (Käypä hoito -suositus 2010.) Loop-hoito tehdään paikallispuudutuksessa ja muutosalue poistetaan kokonaan leikkaavalla sähkösilmutkalla. Poistetusta muutosalueesta tehdään histologisia tutkimuksia, jolla varmistetaan, että muutosalue on saatu kokonaan pois (Käypä hoito -suositus 2010, Nieminen 2011, 275.) Laservaporisaatio tai jäädytys hoito voidaan suorittaa, jos sytologiset ja histologiset löydökset sopivat yhteen ja tutkimukset eivät viittaa lieriösolujen muutoksiin, mikroinvaasioon tai invaasioon. Jos levyepiteelin esiasteet uusiutuvat hoidon jälkeen, tehdään loop-hoito (Käypä hoito -suositus 2010.)

Lievä muutos, CIN 1, hoidetaan vain, jos HPV-infektio ei parane itsestään kahden vuoden kuluttua. Hoidon jälkeen otetaan papakoe puolen vuoden kuluttua, ja sen lisäksi voidaan tehdä kolposkopia ja HPV-testi. Jos papakoe on normaali ja HPV-testi on negatiivinen, potilaalta otetaan uusi papakoe kahden vuoden kuluttua. Jos tulos edelleen on normaali, potilas siirtyy normaaliin joukkoseulontaan. Papakokeen löydöksen tai positiivisen testin jälkeen seurantapapakoe otetaan vuoden kuluttua. Hoidon jälkeen papakoe otetaan vuosittain muutaman vuoden ajan, ja seuranta jatketaan joukkoseulonnassa (Käypä hoito -suositus 2010.)

CIN 2 ja 3 asteiden muutoksien hoitaminen on aina suositeltavaa, jotta esiasteet eivät kehittyisi syöväksi. CIN 2 ja 3, lieriösolujen vahvojen muutoksien ja adenocarcinoma in situ hoidon jälkeen tehdään puolen vuoden kuluttua kolposkopia, papakoe ja mahdollisesti HPV-testi. Normaalin papakokeen ja negatiivisen HPV-testin jälkeen seurantapapakoe otetaan kahden vuoden kuluttua, muissa tapauksissa otetaan seurantapapakoe ja tehdään mahdollisesti kolposkopia vuoden kuluttua. Seuranta jatketaan viisi vuotta ja seurantapapakoe otetaan vuosittain. Kun muutoksia ei enää ilmene, seuranta jatkuu joukkoseulonnassa (Käypä hoito -suositus 2010.)

Kohdunkaulan syövän hoito valitaan syövän levinneisyyden perusteella. Hoitona on leikkaus tai kemosädehoito. Leikkaushoitoa käytetään, jos potilas on hyväkuntoinen (Grénman & Leminen 2013, 633.) Mikroinvasiivisessa syövässä hoitona riittää veitsikonisaatio tai loop-hoito, mutta hoitona voidaan myös suorittaa hedelmällisyyden säilyttävä trakelektomia tai kohdunpoisto. Vakavammissa tapauksissa hoitona suoritetaan radikaali hysterektomia, eli kohdun lisäksi poistetaan kohdunkaulan viereinen kudos, vaginan yläosa ja lantion imusolmukkeet (Mäenpää & Wigren 2014.) Solunsalpaajia voidaan antaa ennen

leikkausta, jos syöpäkasvain on suuri tai paikallisesti levinnyt. Kemosädehoitoa annetaan suuren kokoisille syöpäkasvaimille, leikkauksen jälkeen vaikeissa solumuutoksissa ja jos leikkauksen yhteydessä on havaittu etäpesäkkeitä (Grénman & Leminen 2013, 633.)

3 JOUKKOSEULONTA

3.1 Kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan tausta

Joukkoseulonnalla tarkoitetaan tietyn taudin tai sen esiasteen etsimistä väestöstä järjestelmällisesti. Seulonta on ehkäisevää terveydenhuoltoa ja tarkoituksena on löytää ja estää tauti mahdollisimman varhaisessa vaiheessa (Suomen syöpärekisteri 2016b; Sauni 2014, 13.) Terveydenhuoltolaki (1326/2010) velvoittaa kunnat järjestämään valtakunnallisen seulontaohjelman mukaiset seulonnat. Valtakunnallinen seulontaohjelma on säädetty valtionneuvoston asetuksessa seulunnoista (339/2011). Kohdunkaulan syövän seulonta kuuluu seulontaohjelmaan. Kunta järjestää kohdunkaulan syövän seulonnan 30–60-vuotiaille naisille viiden vuoden välein. Joukkoseulontaan osallistuminen on ilmaista ja vapaaehtoista, ja kunnan on tarjottava tarpeeksi tietoa seulonnan hyödyistä ja tavoitteista (339/2011.)

Kohdunkaulan syöpää seulotaan ottamalla gynekologinen irtosolunäyte eli papakoe. Papakoe otetaan kohdunsuusta- ja kaulasta, ja kokeella voidaan osoittaa syövän esiasteita. (Anttila & Malila 2013, 51.) Suomessa syöpäjärjestöt aloittivat kohdunkaulan syövän seulonnan 1960-luvulla. Myöhemmin seulonta tuli käyttöön valtakunnallisesti. Kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan terveysvaikutukset olivat merkittäviä, ja kuntien seulontojen järjestämistä vastuu kirjattiin lakiin 1990-luvulla (Sauni 2014, 13.) Syövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus on vähentynyt jopa 80% vuosien aikana joukkoseulonnan ansiosta. 1990-luvun jälkeen kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus on noussut alle 40-vuotiailla naisilla (Nieminen 2011, 267.)

3.2 Joukkoseulonnan järjestäminen ja Suomen Syöpärekisteri

Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto (Valvira) ohjaa aluehallintovirastoja, jotka valvovat joukkoseulontaa. Kunta voi järjestää joukkoseulonnan itse tai hankkimalla palvelun valtiolta, toiselta kunnalta, julkiselta tai yksityiseltä palvelun tuottajalta. Kunnan on aina huolehdittava joukkoseulonnan kokonaisuudesta ja laadusta. Valvira ja aluehal-

lintovirastot valvovat kuntien ja yksityisten toimijoiden joukkoseulonta toimintaa. Terveyden ja hyvinvoinninlaitos (THL) arvioi seulontaohjelmia ja seulonnan toteutusta (Sauni 2014; 18, 20-21.)

Kunta voi tehdä itse kutsut joukkoseulontaan, mutta kutsumisen voi myös ulkoistaa (Koivuranta-Vaara ym. 2013, 13). Seulontaan kutsuttavat naiset valitaan väestörekisteristä kotikunnan, syntymävuoden ja kalenterivuoden perusteella (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä 2011, 39). Kutsu on kirjallinen ja henkilökohtainen, ja siinä on puolueetonta tietoa seulonnan hyödyistä ja haitoista. Kutsussa kerrotaan seulonnan tarkoitus, tutkimuksen tekeminen ja sairauden varhaisen toteamisen ja jatkotutkimuksien merkitys. Tiedon avulla kutsuttu voi päättää osallistumisestaan joukkoseulontaan. Kutsussa on myös mainittu seulontapaikka, valmiiksi varattu näytteenottoaika ja ohjeet ajan vaihtamiseen (Koivuranta-Vaara ym. 2014, 13). Joukkoseulonnan onnistumisen kannalta korkea osallistumisprosentti on tärkeä, ja kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa pyritään yli 80% osallistumisprosenttiin. Osallistumista lisäävät riittävä tiedotus joukkoseulonnasta ja joustava ajanvarauksen järjestäminen. Pois jääneille lähetetään uusintakutsu saman vuoden aikana (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä 2011, 39.) Uusintakutsu lisää seulontaan osallistumista (Koivuranta-Vaara ym. 2014, 13). Vuonna 2014 kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan kutsuttiin 279 032 naista ja heistä 193 976 naista osallistui. Osallistumisprosentti oli 69,5% (Suomen Syöpärekisteri 2016c.)

Terveydenhuollon valtakunnallisten henkilöstörekisterien asetuksen (774/1989) mukaan syöpäseulontaa järjestävät terveydenhuollon viranomaiset ja laitokset ovat velvollisia ilmoittamaan joukkoseulonnan kutsu- ja tarkastustiedot syöpärekisteriin. Suomen Syöpäyhdistys ylläpitää Suomen Syöpärekisteriä. Joukkotarkastusrekisteri kuuluu Suomen Syöpärekisteriin (Sauni 2014, 21.) Suomen Syöpärekisteri perustettiin vuonna 1952 ja rekisteriin on koottu todetut syöpätapaukset vuodesta 1953 lähtien (Pukkala, Sankila & Rautalahti 2006). Joukkotarkastusrekisteriä käytetään seulontojen vaikuttavuuden arviointiin, laadunvarmistukseen ja päätöksenteon tukemiseen (Papilloomavirustautien torjuntaryhmä 2011, 40). Joukkotarkastusrekisteri toimii asiantuntijana syövän seulonnoissa ja neuvoo kuntia joukkoseulonnan järjestämisessä. Vuoden aikana joukkotarkastusrekisteriin lisätään tietoja 450 000 kutsusta ja 360 000 tarkastuksesta. Näistä tiedoista kootaan seulonnan vuositilasto (Suomen Syöpärekisteri 2016a.)

4 KOHDUNKAULAN SYÖVÄN SEULONTAMENETELMÄT

4.1 Menetelmän valinta ja luotettavuus

Kohdunkaulan syövän seulonnassa menetelmän valinnassa huomioidaan testin suorituksen helppous, kustannukset, testin aiheuttama kipu ja epämukavuus naiselle ja testin herkkyys ja tarkkuus osoittaa esiastemuutokset (Arbyn ym. 2008, 71). Diagnostisten testien käyttöön liittyy aina epävarmuutta, ja harva testi antaa varman vastauksen. Herkkyydellä eli sensitiivisyydellä tarkoitetaan testin kykyä tunnistaa oikein kyseistä tautia sairastavat kaikista tautia sairastavista. Tarkkuudella eli spesifisyydellä tarkoitetaan oikein terveeksi todetut kaikista terveistä (Uhari 2004). Korkea tarkkuus kertoo testin tehokkuudesta, ja korkealla herkkyydellä vältetään turhat toimenpiteet (Arbyn ym. 2008, 71).

4.2 Gynekologinen irtosolunäyte eli papakoe

Papakoe perustuu värjättyjen ja kiinnitettyjen kohdunkaulan solujen tarkasteluun valomikroskoopilla. Papakokeen tulkinta on subjektiivista ja lasilta etsitään poikkeavia soluja ja solukasoja, jotka viittaavat syövän esiasteisiin (Leinonen 2013, 32.) Esiasteiden lisäksi papakokeella voidaan osoittaa gynekologisia infektioita, reaktiivisia muutoksia ja arvioida sukupuolihormonien määrää (Nieminen 2011, 266).

4.2.1 Näytteenotto

Hedelmällisessä iässä olevalta naiselta papakoe otetaan vähintään viiden päivän kuluttua kuukautiskierron loppumisesta ja viisi päivää ennen kuukautisten alkamista. Raskauden aikana voidaan tarvittaessa ottaa papakoe. Näytteenotossa on tärkeää, että näyte otetaan oikeasta kohdasta ja näyte on edustava (Stenbäck & Klemi 2012.) Kohdunkaulan syöpä esiintyy usein junktio- tai muuntumisalueella. Muuntumisalueella on soluja, jotka erilaisuvat metaplasian kautta basaalisoluista levyepiteeliksi, ja junktioalue on levy- ja lieriöepiteelin välinen raja. Edustavassa näytteessä on soluja junktio- ja muuntumisalueelta (Nieminen 2011, 267; Stenbäck & Klemi 2012.)

Syövän ja esiasteiden tutkimisessa vähäinen verenvuoto ei ole este näytteenotolle, koska verinen vuoto voi olla syövän oire (Tuokko ym. 2008, 73, Nieminen 2011, 267). Runsas valkovuoto tai veri pyyhitään pumpulitikulla. Näytteen mukaan kirjoitetaan lähete, jossa mainitaan potilaan henkilötiedot, näytteenottamisen syy, edelliset kohdunkaulan ja emättimen solumuutokset ja niiden hoito, edellisten kuukautisten alkamispäivä ja kierron pituus, hormonihoitot, ehkäisymenetelmä ja muut mahdollisesti vaikuttavat sairaudet (Nieminen 2011, 267–268.)

Potilaalle tulee selvittää, miksi näyte otetaan ja miten potilas saa vastaukset (Arbyn ym. 2008, 132). Potilas voi kokea näytteenottotilanteen epämiellyttäväksi, joten potilaan kohteluun täytyy kiinnittää huomiota. Potilaalle kerrotaan tutkimuksen vaiheet ja rentoutumisen merkitys (Tuokko ym. 2008, 73.) Rauhallinen ympäristö auttaa potilasta rentoutumaan. Näytteenotossa tarvittavat välineet on hyvä laittaa valmiiksi ennen näytteenottamista (Arbyn ym. 2008, 131.) Näytteenotossa tarvittavia välineitä ovat emätintähystin, näytteenottolasta, soluharja ja fysiologista NaCl-liuosta soluharjan kostutukseen, mattapäinen objektilasi, fiksaatiosuihke tai 95-prosenttista alkoholia, suojakäsineet ja näytteiden lähetyskotelo (Tuokko ym. 2008, 73).

Ennen näytteenottoa potilaan tiedot merkitään lyijykynällä objektilasin mattapäähän, kiinnityksen jälkeen teksti ei enää tartu lasille ja muiden kynien jälki ei kestä näytteen käsittelyä. Emätintähystin valitaan potilaan iän ja ruumiinrakenteen mukaan. Emätintähystimellä ja kohdistetulla valolla saadaan kohdunsuu näkyviin. Emätintähystin asetetaan ensin viistosti, käännetään oikein päin puolella välissä, ja avataan, kun tähystin on kokonaan sisällä (Arbyn ym. 2008, 132, Tuokko ym. 2008, 74.) Näytteet otetaan emättimen takapohjukasta (vagina), kohdun ulkosuun reuna-alueelta (portio) ja kohdunkaulakanaavasta (endoserviks). Jos potilaalta on poistettu kohtu, silloin otetaan vain vaginanäyte. Näyte otetaan normaalisti, jos potilaalta on poistettu vain kohdun runko-osa. Epänormaalista rakkuloista, punoituksesta tai muusta poikkeavasta otetaan näyte toiselle objektilasille ja näytteen ottamisen syy kirjoitetaan läheteeseen (Tuokko ym. 2008, 74.)

Ensimmäisenä otetaan vaginanäyte. Ylimääräinen lima pyyhitään vanupuikolla ennen näytteen ottamista. Näyte otetaan kevyesti raaputtamalla epiteelin pintaa, jotta saadaan tuoretta solumateriaalia. Vaginanäyte sivellään kauimmaksi objektilasin mattapästä ja näyte sivellään yksisuuntaisesti ja kevyesti. Kohdunsuu on hyvä pyyhkiä ennen portionäytettä. Lastan lovipään pidempi kärki työnnetään kohdunsuuhun ja lastaa kierretään

portion ympäri. Näyte sivellään keskelle objektilasia samalla tavalla kuin vaginanäyte. Endoserviksnäyte otetaan kohdunkaulan kanavasta kiertämällä soluharjaa kanavassa. Näyte on otettu oikein, kun harja on hieman limainen. Näyte sivellään pyörittämällä soluharjaa objektilasilla mattapään puoleisessa päässä. Heti näytteenoton jälkeen objektilasi fiksoidaan suihkeella tai pidetään 95-prosenttista alkoholia sisältävässä kiinnitysmaljassa 15 minuuttia. Fiksaation jälkeen näytteen annetaan kuivua vähintään 20 minuuttia (Tuokko ym. 2008, 74-75.)

Kiinnityksen jälkeen näyte värjätään laboratoriossa Papanicolaou -värjäyksellä ja lasin päälle laitetaan peitinlasi (Nieminen & Timonen 2014, Stenbäck & Klemi 2012). Värjäyksen jälkeen näytteen solut tutkii esitarkastaja, joka on tehtävään erikoistunut laboratoriohoitaja (Stenbäck & Klemi 2012.) Esitarkastaja merkitsee poikkeavat solut lasilla ja tekee alustavan diagnoosin. Patologi tai gynekologi tutkii näytteen ja erityisesti kaikki esitarkastajan merkitsemät kohdat ja tekee lopullisen diagnoosin. Joukkoseulonnassa tutkitaan kaikki epänormaalit näytteet ja noin 10-20% normaaleista näytteistä (Nieminen 2011, 268.)

4.2.2 Papanicolaoun numeroluokitus ja Bethesda luokitus

Suomessa on käytetty Papanicolaoun numeroluokitusta 1990-luvulle asti. Papanicolaou numeroluokituksessa löydöksiä kuvaillaan luokilla I-V, jossa luokka I on normaali näyte ja luokka V pahanlaatuinen löydös. Luokkaan 0 kuuluvat tutkimuskelvottomat näytteet (Nieminen 2011, 268–269.) Käypä hoito -suosituksen (2010) mukaan Papanicolaou numeroluokituksesta tulisi luopua kokonaan ja käyttää sen sijaan Bethesda -luokitusta. The Bethesda System 2001 on Kansainvälisen sytologiyhdistyksen suosittama raportointijärjestelmä (Käypä hoito -suositus 2010). Bethesda -luokitus otettiin käyttöön vuonna 2006 joukkoseulonnan vastauksissa. Bethesda -luokitusta tulisi käyttää myös joukkoseulonnan ulkopuolella otetuissa näytteissä yhteneväisyyden ja laadukkuuden vuoksi (Rantanen & Yliskoski 2008.)

Papanicolaou numeroluokituksessa ei oteta kantaa siihen, onko muutos levy- vai lieriöepiteelissä. Tapana on ollut numeroluokituksen lisäksi kuvailla löydöstä. Kuvailussa käytetty termistö ja tavat eivät ole olleet yhteneväiset, joten kuvailun taso vaihtelee suuresti

laboratorioiden kesken. Bethesda -luokituksella pyritään yhtenäisiin ja samanlaisiin lausuntoihin samasta solumorfologiasta riippumatta maasta, sytologista ja laboratoriosta. Vastaukseen kirjataan näytteen laatu, yleinen luokitus ja kuvaileva diagnoosi, jossa käytetään yhteisiä termejä. Näytteen laadun arvioinnissa huomioidaan esitiedot, tekninen onnistuminen ja solukuva (Nieminen 2011, 269.) Näytteen laadussa mainitaan mahdolliset puutteet, kuten lieriösolujen puuttuminen. Kuvailevassa diagnoosissa mainitaan tulehdukselliset ja reaktiiviset muutokset ja muut ei-neoplastiset muutokset. Bethesda -luokituksessa pitää ottaa kantaa siihen, onko solumuutokset levy- tai lieriöepiteelissä (Rantanen & Yliskoski 2008.) Taulukossa 1. on listattu Bethesda -luokituksessa käytettävät termit.

TAULUKKO 1. Bethesda -luokitus (Käypä hoito -suositus 2010, muokattu)

Näytetyyppi	Sivelyvalmiste Nestepapa
Näytteen edustavuus	Riittävä Riittävä, lieriösolut puuttuvat Tulkinta epävarma (syy) Ei tulkittavissa (syy)
Yleinen luokitus	Ei epiteelisoluatypiaa Epiteelisoluatypia Muu muutos, ks. lausunto
Normaalista poikkeavat mikrobit	Bakteerivaginoosi, clue-soluja Sekafloora Sieni Actinomyces Trichomonas vaginalis Herpes
Reaktiiviset muutokset	Tulehdus Regeneraatio Sädetysmuutos Ehkäisykierukan aiheuttama muutos
Muut ei-neoplastiset muutokset	Endometriaalisia soluja yli 50-vuotiaalla Lieriösoluja kohdunpoiston jälkeen Atrofia Sytolyysi
Levyepiteeliatypia	ASC-US ASC-H LSIL HSIL Levyepiteelikarsinooma
Lieriöepiteeli	AGC-NOS AGC-FN Endometriumien soluissa, merkitys epäselvä Endometriumien soluissa, epäily neoplasiasta Alkuperä ei määritettävissä, merkitys epäselvä Alkuperä ei määritettävissä, epäily neoplasiasta Adenocarcinoma in situ Adenokarsinooma
Hormonivaikutus	Kypsyysindeksi Vastaa ikää ja esitietoja Ei vastaa ikää ja esitietoja (syy) Ei voida tulkita (syy)

4.2.3 Nestepapa

Nestepapassa on kaksi eri menetelmää, solut voidaan erottaa sentrifugoimalla tai filtterin avulla. Molemmissa menetelmissä tuloksena on yksikerroksinen näyte ja selkeä tausta. Nestepapassa on usein parempi laatu kuin perinteisessä papakokeessa. Jäljelle jääneestä materiaalista voidaan tarvittaessa tehdä erilaisia tutkimuksia, kuten HPV-testi ja molekyyli­markkereita (Nieminen & Timonen 2014.)

Nestepapa otetaan, värjätään ja päällystetään peitinlasilla samalla lailla kuin papakoe. Näytteenotossa soluja ei sivellä lasille, vaan harja tai lasta laitetaan kuljetusnesteeseen, joka irrottaa ja kiinnittää solut (Nieminen & Timonen 2014.) Näytteenotossa käytetään kohdunkaula soluharjaa, tai lastaa ja endoserviks soluharjaa yhdessä. Kohdunkaula soluharjan pitkät harjakset keräävät soluja endoserviksesta ja lyhyet harjakset kohdunkaulan ulkopuolelta. Kohdunkaula soluharjan pitkät harjakset asetetaan endoservikseen. Soluharjaa pyöritetään myötä päivään kevyesti painaen viisi kierrosta. Soluharja painetaan voimakkaasti näytepurkin pohjaan 15-20 kertaa ja tarkistetaan, ettei soluharjaan ole jäänyt materiaalia. Jos harjan tai lastan pää voidaan irrottaa varresta, se jätetään näytepurkkiin. Näytepurkki suljetaan huolellisesti (Arbyn ym. 2008, 134, 136-137.)

4.3 HPV- eli ihmisen papilloomavirustesti

Viruksen yhteys kohdunkaulan syöpään tunnetaan hyvin (IARC 2012, 261.) Tämän vuoksi on kehitetty HPV-rokotteita ja -testejä kohdunkaulan syövän ehkäisemiseksi (Anttila ym. 2015). Testillä voidaan osoittaa, löytyykö näytteestä korkean riskin ihmisen papilloomavirustyyppisiä. Papakokeen yhteydessä testi otetaan erikseen tai tehdään nestepapa näytteestä (Grénman & Leminen 2013, 631.) HPV-testi otetaan papakokeen jälkeen kohdunnapukasta esimerkiksi harjalla, jolla siirretään solut testin omaan näyteastiaan (Fimlab 2015). Testit perustuvat usein DNA:n osoittamiseen, mutta markkinoilla on saatavilla myös RNA-testejä (Anttila ym. 2015.) HPV-testiä voidaan käyttää kohdunkaulan syövän seulonnassa kolmella tavalla: ensisijaisena testinä, papakokeen jälkeen jatkoketestinä lievässä muutoksissa tai vakavan esiasteen hoitamisen jälkeen seurannassa (Arbyn ym. 2008, 76).

Testejä ihmisen papilloomaviruksen osoittamiseen on olemassa satoja, mutta kaikkia testejä ei ole vertaisarvioitu tieteellisissä artikkeleissa. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkin-
tävirasto (FDA) on hyväksynyt viisi HPV-testiä kohdunkaulan syövän seulontaan: Hybrid Capture 2, Cervista HPV HR, Cervista HPV 16/18, Cobas ja Aptima. Kaikki hyväksytyt testit paitsi Cervista HPV 16/18 tunnistavat kaikki ryhmään 1 kuuluvat virustyyppit: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59. Ryhmän 1 tyyppien lisäksi osa testeistä tunnistaa virustyyppit 66 ja 68. Testit eivät erota tyyppiä toisistaan, mutta Cobas ja Cervista HPV 16/18 erottavat virustyyppit 16 ja 18. FDA suosittelee sytologisen näytteen ottamista ihmisen papilloomavirustestien kanssa (Anttila ym. 2015.) Taulukossa 2. on listattu FDA:n hyväksymät HPV-testit.

TAULUKKO 2. FDA:n hyväksymät HPV-testit (Anttila ym. 2015, muokattu)

HPV-testi	Valmistaja	Tunnistettavat HPV-tyypit
Hybrid Capture 2	QIAGEN Inc.	Ryhmän 1 HPV-tyypit, HPV 68
Cervista HPV HR	Hologic	Ryhmän 1 HPV-tyypit, HPV 66, 68
Cervista HPV 16/18	Hologic	HPV 16, 18
Cobas	Roche Molecular Systems Inc.	Ryhmän 1 HPV-tyypit, HPV 66, 68
Aptima	Gen-Probe Inc.	Ryhmän 1 HPV-tyypit, HPV 66, 68

THL:n asettaman papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvityksessä suositellaan HPV-testin käyttöön ottamista kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa. Suosituksen mukaan joukkoseulonta tulisi aloittaa kaikissa kunnissa 25-vuotiaana ja päättyisi 65-vuotiaana, jos HPV-testi on negatiivinen. 65-vuotiaita HPV-positiivisia naisia seulottaisiin viiden vuoden välein 85-vuotiaaksi asti. Papakoetta käytettäisiin ensisijaisesti 25- ja 30-vuotiailla, ja HPV-testiä käytettäisiin ensisijaisesti 35-vuotiailla ja vanhemmilla (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä 2011, 104.)

Kohdunkaulan syövän seulonnassa ei riitä pelkkä korkean riskin virustyyppien osoittaminen, vaan pitäisi löytää kliinisesti merkitsevät papilloomavirusinfektiot, jotka kehittyvät

lähitulevaisuudessa vähintään keskivaikeiksi esiasteiksi, mutta infektiosta ei ole mahdollista selvittää, onko se akuutti, krooninen vai latentti (Anttila ym. 2015, Rautava & Syrjänen 2014). DNA- ja RNA-testit kertovat vain näytteeksi otetun kudoksen infektiosta. Lisäksi eri virustyyppit voivat aiheuttaa infektion samanaikaisesti, joten toinen virustyyppi voi jäädä huomaamatta, koska harvat testit tunnistavat monta eri virustyyppiä (Rautava & Syrjänen 2015.)

4.3.1 HPV-testin menetelmät

HPV-testit perustuvat yleensä DNA:n osoittamiseen, koska virusta ei ole helppo viljellä. HPV-testit tunnistavat korkean riskin virustyyppin genomeja ja transkriptioita. Testien menetelmät voidaan jakaa signaaliampilifikaatioon ja kohdeamplifikaatioon (Leinonen 2013, 34-35.) Eri menetelmissä herkkyys ja tarkkuus vaihtelevat. Menetelmien onnistumiseen, erityisesti PCR-menetelmässä, vaikuttavat näytteenotto, näytteen säilytys ja valmistus. Näytteenotossa on suositeltavaa käyttää näyteastiaa, johon saadaan kerättyä paljon solumateriaalia ja säilytysneste stabiloi DNA:n ja RNA:n (IARC 2007, 93.)

Kohdeamplifikaatio menetelmät perustuvat spesifisen DNA:n tai mRNA:n sekvensointiin, jossa monistetun DNA-sekvenssin määrä voidaan osoittaa. Kaikilla menetelmillä ihmisen papilloomavirustyyppijä ei voida erottaa, mutta osa menetelmistä tunnistaa esimerkiksi HPV 16 ja 18 tai useita eri virustyyppijä. PCR-menetelmä on yleisin, ja siinä käytetään toistuvaa sykliä, jossa vaihteleva lämpötila denaturoi DNA:n, alukkeet kiinnittyvät ja alukkeiden ekstensio tapahtuu polymeraasin avulla. PCR-menetelmällä voidaan osoittaa monta virustyyppiä samalla ajolla (Leinonen 2013, 35.)

Signaaliampilifikaatio perustuu DNA:n hybridisaatioon spesifisillä koettimilla. Hybridisaation merkki vahvistetaan ja visualisoidaan. Näytteenä voi olla solu- tai kudoksenäyte. Signaaliampilifikaatioon perustuva Hybrid Capture 2 on maailmanlaajuisesti yleisimmin käytetty HPV-testi. Hybrid Capture 2 käyttää keinotekoisia RNA koettimia, jotka sopivat 13 eri korkean riskin HPV-tyypin genomien sekvenssiin, ja koettimet hybridisoivat viruksen DNA:n. Spesifiset vasta-aineet kiinnittävät hybridisoidun DNA:n kaivoon, ja reaktiosta lähtee valosignaali, joka voidaan havaita luminometrillä (Leinonen 2013, 36.)

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITE JA MENETELMÄ

5.1 Tarkoitus ja tavoite

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on etsiä ja kerätä tietoa tutkimuskirjallisuudesta HPV-testin käytöstä kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa. Aineisto kerättiin kansainvälisestä ja kansallisesta tutkimuskirjallisuudesta, joka on julkaistu 2010-2016 välisenä aikana. Opinnäytetyön tavoitteena on kuvata testin käytön mahdollisia hyötyjä ja haittoja joukkoseulonnassa ja verrata sitä perinteiseen papakokeeseen.

Opinnäytetyön tutkimuskysymykset ovat:

- Miten HPV-testin menetelmän luotettavuus eroaa perinteisestä papakokeesta?
- Miten toimitaan negatiivisen tai positiivisen HPV-testin jälkeen?
- Minkä ikäisiltä HPV-testi on kannattavinta ottaa?

5.2 Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Kirjallisuuskatsaukset luokitellaan kolmeen eri menetelmään: kuvaileva kirjallisuuskatsaus, systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja meta-analyysi. Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa rajausta ja säännöt eivät ole yhtä tarkkoja kuin muissa kirjallisuuskatsauksissa. Tutkittavaa asiaa voidaan kuvata laajasti, ja tutkimuskysymykset ovat väljempiä (Salmi 2011, 6.) Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa selvitetään, mitä ilmiöstä tiedetään tai mitkä ovat sen keskeisimmät käsitteet, ja mitä kysymyksiä on ilmennyt aikaisemmista tutkimuksista. Sen kautta saadaan uusia näkökulmia tutkittavaan ilmiöön (Kangasniemi ym. 2013.)

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus voi olla narratiivinen tai integroiva katsaus. Narratiivinen kirjallisuuskatsaus kuvaa ilmiötä laajasti tai ilmiön kehitystä ja historiaa. Tutkittavan aineiston hakeminen ei ole erityisen tarkkaa, mutta silti tutkimuksessa päästään johtopäätöksiin. Integroivassa kirjallisuuskatsauksessa kuvataan tutkittavaa ilmiötä monipuolisesti ja tuodaan esiin uutta tietoa ilmiöstä. Integroivassa kirjallisuuskatsauksessa aineiston valinta ei ole tarkasti rajattua, jolloin saadaan enemmän materiaalia. Integroivaan kir-

jallisuuskatsaukseen kuuluu aineiston kriittinen arviointi, toisin kuin narratiivisessa kirjallisuuskatsauksessa (Salminen 2011, 6-8.) Tämän opinnäytetyön menetelmä on narratiivinen kirjallisuuskatsaus.

Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen prosessi voidaan jakaa neljään osaan: tutkimuskysymyksen muodostaminen, aineiston valinta, kuvailun rakentaminen ja tulosten tarkastelu. Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa on tyypillistä eri vaiheiden meneminen päällekkäin, vaikka kirjallisuuskatsaus voidaan jakaa eri vaiheisiin (Kangasniemi ym. 2013.) Katsauksen vaiheiden tuntemus auttaa ymmärtämään ja kritisoimaan valittua aineistoa. Tutkimuksen tarkoitus ohjaa tutkimuksen tekoa, ja sopivat tutkimuskysymykset tarpeeksi laajoja ja vastaukset ovat saatavissa (Niela-Vilén & Hamari 2016, 23–24). Aineiston valinnassa ei käytetä tarkkoja sääntöjä ja käytettävä aineisto on laaja (Salminen 2011, 6).

Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa raportoidaan aineiston valintaprosessi. Yksi tapa esittää valittu aineisto on mukailta systemaattisen kirjallisuuskatsauksen valintaprosessia, jossa prosessi kuvataan tarkasti ja perustuu rajattuihin ehtoihin ja hakusanoihin (Kangasniemi ym. 2013.) Mukaanotto- ja poissulkukriteereillä ja hyvillä hakulausekkeilla saadaan koottua relevantti aineisto katsaukseen. Hakuprosessi kuvataan niin, että se voidaan tarvittaessa toistaa (Niela-Vilén & Hamari 2016, 26–27.) Aineistona voidaan käyttää tieteellisten artikkelien lisäksi muuta aineistoa, jos se vastaa tutkimuskysymyksiin. Valitun aineiston esittäminen taulukossa tai lyhyenä tiivistelmänä auttavat arvioimaan artikkelin merkitystä tutkimuskysymyksen ja muiden valittujen artikkelien kannalta (Kangasniemi ym. 2013.)

Aineiston arvioinnissa tarkastellaan katsauksella saatuja tietoja ja tuloksia. Tuloksien viinouta pyritään estämään arvioimalla jokainen valittu tutkimus erikseen (Niela-Vilén & Hamari 2016, 28.) Valittu aineisto jäsennetään kokonaisuudeksi, jossa verrataan aineistoja, analysoidaan vahvuuksia ja heikkouksia ja tehdään laajempia päätelmiä. Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa ei ole tarkoituksena esitellä aineistoa tiivistelmänä. Tutkittavaa ilmiötä voidaan tarkastella monella eri tavalla, esimerkiksi teeman, kategorian tai käsitteiden mukaan. Aineistosta voidaan myös jäsenellä määrällisesti laskemalla teemojen tai sisältöjen yleisyyttä, jolloin saadaan esiin yleisimmät näkemykset ja tutkimustulokset. Aineiston esittäminen tekstinä edellyttää aineiston tuntemista ja hallintaa (Kangasniemi ym. 2013.)

Pohdinnassa tarkastellaan katsauksen luotettavuutta. Valitun aineiston kuvaaminen taulukossa auttaa havainnollistamaan aineiston ja kuvauksen tulokset (Niela-Vilén & Hamari 2016, 32.) Tuloksien tarkastelussa voidaan pohtia tutkimuskysymyksiä ja esittää tutkimuksen johtopäätökset ja jatkotutkimuksien aiheet. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus ei ole menetelmänä yhtä tarkka kuin muut kirjallisuuskatsaukset, joten kaikissa vaiheissa korostuu eettisyys ja luotettavuus. Tutkimuksen luotettavuutta lisää prosessin kuvaaminen alusta loppuun ja johtopäätöksien yhdenmukaisuus. Tutkimuksen luotettavuutta vähentävät puuttuva aineiston valinnan perustelu, yksipuolinen tarkastelu ja analysointi ilman teoreettista taustaa (Kangasniemi ym. 2013.)

5.3 Aineiston valinta

Useat tietokannat käyttävät Boolean operaattoreita hakusanojen yhdistelyyn. Boolean operaattorit ovat AND, OR ja NOT. AND yhdistää eri hakukokonaisuudet, OR yhdistää vaihtoehdot sanat ja NOT sulkee hakusanat pois. Yleensä tietokannoissa hakusanojen katkaisu tehdään asteriskilla, jolloin saadaan sanan eri muodot haettua. PubMed on vapaasti käytettävä tietokanta ja sitä ylläpitää U.S. National Library of Medicine, ja Medic on suomalainen terveystieteiden tietokanta (Lehtiö & Johansson 2016, 38–40, 43, 46.)

Aineiston haun suoritin sähköisissä tietokannoissa PubMedissä ja Medicissä. Medic tietokannassa käytin hakusanoina suomenkielisiä termejä, kuten HPV, kohdunkaula ja joukkoseulonta. PubMedissä hakusanoina olivat cervical cancer, HPV, screening method, organised screening ja pap smear. Käytin hakusanojen katkaisua, esimerkiksi hakusana kohdunkaula*, jolloin tietokannasta haetaan sen eri muodot, esimerkiksi kohdunkaulan ja kohdunkaulasyöpä. PubMedissä käytin haussa pois suljettavia hakusanoja, kuten self*, jolloin haun ulkopuolelle jäivät tutkimukset, joissa mainittiin self-sampling ja self-sample, koska tässä tutkimuksessa ei ole tavoitteena pohtia potilaiden itse ottamien näytteiden merkitystä. Haussa suodatettiin artikkelien julkaisuajaksi 2010-2016 välinen aika. Sisäänottokriteereinä olivat saatavilla oleva tutkimusartikkeli, HPV-testin käyttö ja sen vertailu sytologiseen näytteeseen. Poissulkukriteerit olivat aineisto ei ollut tieteellinen artikkeli tai aineisto ei ollut luettavissa ilmaiseksi, tutkimus käsitteli potilaiden itse ottamia HPV-näytteitä tai artikkeli on julkaistu ennen vuotta 2010. Luin valittuja artikkeleita muutaman kerran läpi ja alleviivasin tärkeimmät kohdat. Taulukossa 3. on esitetty aineiston haun prosessi.

TAULUKKO 3. Aineiston valinta.

Tietokanta	Hakusanat	Tulokset	Valittu aineisto
Pubmed	cervical cancer AND hpv AND pap smear AND screening method AND comparison NOT self*	32 tulosta -> otsikon perusteella valittiin 6 -> abstraktin perusteella valittiin 2	Blatt, Kennedy, Luff, Austin, Rabin (2015) Agorastos, Chatzistamatiou, Katsamagkas, Koliopoulos, Daponte, Constantinidis, Constantinidis (2015)
	cervical cancer AND organised screening AND hpv NOT self*	27 tulosta -> otsikon perusteella valittiin 9 -> abstraktin perusteella valittiin 2	Anttila, Kotaniemi-Talonen, Leinonen, Hakama, Laurila, Tarkkanen, Malila, Nieminen (2010) Elfström, Smelov, Johansson, Eklund, Naucclér, Arnheim-Dahlström, Dillner (2014)
Medic	hpv AND kohdunkaula* AND joukkoseulonta	21 tulosta -> otsikon perusteella valittiin 2 -> abstraktin perusteella valittiin 1	Leinonen (2013)

6 AINEISTON ANALYSOINTI JA KATSAUKSEN TULOKET

6.1 Aineiston kuvaus ja analysointi

Tässä kirjallisuuskatsauksessa aineisto koostuu kansallisesta ja kansainvälisestä materiaalista. Aineistoon on valittu neljä tutkimusartikkelia ja yksi väitöskirja. Valitut tutkimukset on tehty Suomessa, Ruotsissa, Kreikassa ja Yhdysvalloissa. Valittujen tutkimuksien tarkemmat tiedot, tavoitteet ja tutkimuksen toteutus on esitetty liitteessä 1. Tutkimuksien keskeisimmät löydökset on esitetty taulukossa 4.

TAULUKKO 4. Aineiston keskeisimmät löydökset.

Tutkimus	Keskeisimmät löydökset
Anttila, Kotaniemi-Talonen, Leinonen, Hakama, Laurila, Tarkkanen, Malila, Nieminen (2010)	HPV-testi osoitti enemmän esiasteita tai syöpiä kuin papakoe, ja enemmän suosituksia tehostettuun seurantaan. Ensisijainen HPV-testi ja sytologinen jatkotesti ovat herkempiä löytämään vakavat esiasteet järjestetyssä kohdunkaulan syövän joukko-seulonnassa.
Elfström, Smelov, Johansson, Eklund, Naucclér, Arnheim-Dahlström, Dillner (2014)	Tutkimuksen alkuvaiheessa HPV-seulotuilla CIN 2/3+ ilmaantuvuus oli suurempi, mutta CIN 2+ ilmaantuvuus laski ajan kuluessa. Kuuden vuoden kuluttua CIN 2+ ja 11 vuoden kuluttua CIN 3+ muutoksien ilmaantuvuus olivat samoja molemmissa ryhmissä. Ryhmien samanlainen CIN 2+ kumulatiivinen ilmaantuvuus osoittaa, että HPV-seulonta löytää esiasteet varhaisemmin, eikä anna ylidiagnoosia.
Agorastos, Chatzistamatiou, Katsamagkas, Koliopoulos, Daponte, Constantinidis, Constantinidis (2015)	<p>HPV-testillä on parempi herkkyys CIN 2/3+ tapauksissa, mutta tarkkuus on heikompi. HPV-testin tarkkuus on paljon parempi yli 30-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla. HPV-testi ja virustyyppien 16 ja 18 osoitus jatkotestinä on parempi menetelmä erityisesti vanhemmilla naisilla.</p> <p>25–29-vuotiailla CIN 2+ rajalla testin herkkyys on 100% ja tarkkuus 79%. Sytologisessa näytteessä ASC-US+ tunnistamisen herkkyys on 60% ja tarkkuus 92%, ja LSIL+ tunnistamisen herkkyys 40% ja tarkkuus 96%.</p> <p>30–55-vuotiailla CIN 2+ rajalla HPV-testin herkkyys on 100% ja tarkkuus 93%. Sytologisessa näytteessä ASC-US+ tunnistamisen herkkyys on 50% ja tarkkuus 98%, ja LSIL+ tunnistamisen herkkyys on 42% ja tarkkuus 99%.</p>
Blatt, Kennedy, Luff, Austin, Rabin (2015)	Yhteistesti on herkin menetelmä CIN 3+ osoittamiseen ja toimii parhaiten 30-65-vuotiailla. Yhteistestin herkkyys on 99% ja spesifisyys 10%. Pelkän papakokeen herkkyys on 92% ja tarkkuus 26%, ja pelkän HPV-testin herkkyys on 94% ja tarkkuus 25%. Pelkkä HPV-testaus saattaa jättää 6% CIN 3+ tapauksista diagnosoimatta. Tutkimuksessa oli 526 kohdunkaulan syöpä tapausta, joista 98 oli HPV-negatiivisia, 64 sytologia negatiivisia ja 29 yhteisesti negatiivisia. Adenokarsinomia oli 169 tapausta, joista 45 oli HPV-negatiivisia, 35 sytologia negatiivisia ja 14 yhteisesti negatiivisia.
Leinonen (2013)	HPV-seulonta sytologisella jatkotestillä on parempi menetelmä osoittamaan esiasteita kuin perinteinen papakoe. 35-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla menetelmä oli herkempi ja tarkempi. Kaikissa ikäluokissa ja esiastemuutoksissa HPV-seulonnan ja sytologisen jatkotestin tarkkuus on 99%, pelkän HPV-testin 93% ja papakokeen 99%. HPV-negatiivisten seulonnan väliä voidaan mahdollisesti pidentää.

6.2 Katsauksen tulokset

6.2.1 HPV-testin ja papakokeen luotettavuus

HPV-testin herkkyys vaihteli Elfström ym. (2014), Agorastos ym. (2014) ja Blatt ym. (2015) tutkimusten tuloksien mukaan esiasteen laadusta riippumatta 86-100%. Vastaa- vasti sytologisen näytteen herkkyys oli 54-92%. Tarkkuus vaihteli papilloomavirustestillä 25-95% ja sytologisilla näytteillä 26-99%.

Anttila ym. (2010) tutkimuksessa joukkoseulonnassa ensisijainen HPV-testi sytologisella jatkotestillä on herkempi kuin perinteinen papakoe CIN 3+ muutoksissa. Elfström ym. (2014) tutkimuksessa keskivaikeita ja vaikeita tai sitä pahempia esiastemuutoksia oli enemmän HPV-testi ryhmässä, mutta määrä väheni ajan kuluessa. Perinteiseen papakoe ryhmään verrattuna CIN 2+ tapauksien määrä oli sama 11 vuoden jälkeen ja CIN 3+ tapauksien kuuden vuoden jälkeen. CIN 2+ tapauksissa HPV-testin herkkyys oli viiden vuoden jälkeen samankaltainen kuin papakokeen herkkyys kolmen vuoden jälkeen. CIN 3+ tapauksissa papakoe oli herkempi kolmen vuoden jälkeen kuin HPV-testi viiden vuoden jälkeen.

Agorastos ym. (2014) tutkimuksessa HPV-testi oli herkempi kaikenikäisillä, ja pelkäs- tään virustyyppien 16 ja 18 tyyppin osoittamisen herkkyys vastasi papakokeen herkkyyttä CIN 2+ muutoksissa. CIN 3+ muutoksissa papilloomavirustestin ja papakokeen herkkyys- den erolla ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Blatt ym. (2015) tutkimuksessa CIN 3+ tapauksissa yhteistesti eli HPV-testin ja papakokeen tutkiminen on herkin menetelmä ver- rattuna pelkän papilloomavirustestin tai papakokeen käyttöön yksin. Leinosen (2013) tut- kimuksessa HPV-testi sytologisella jatkotestillä on herkempi tunnistamaan esiasteita kuin perinteinen papakoe.

Anttila ym. (2014) tutkimuksessa tarkkuus on samankaltainen menetelmien välillä ja tu- los on samansuuntainen tutkijoiden edellisten tutkimuksien kanssa. Elfström ym. (2014) tutkimuksessa kaikissa tapauksissa HPV-testin tarkkuus oli heikompi verrattuna papako- keeseen. Agorastos ym. (2014) tutkimuksessa kaikissa tapauksissa HPV-testin tarkkuus oli heikompi verrattuna papakokeeseen, ja yhteistesti heikensi tarkkuutta. Blatt ym. (2015) tutkimuksessa CIN 3+ tapauksissa HPV-testin tarkkuus oli heikompi verrattuna

papakokeeseen, mutta parempi verrattuna yhteistestiin. Leinosen (2013) tutkimuksessa CIN 1+ tapauksissa HPV-testi sytologisella jatkotestillä oli vähintään yhtä tarkka tai tarkempi kuin papakoe tai papilloomavirustesti yksin. HPV-testin sytologisen jatkotutkimuksen ja papakokeen tarkkuudessa ei ollut merkittävää eroa CIN 2+ ja 3+ muutoksissa. Tarkkuus vaihteli iän mukaan, ja HPV-testi sytologisella jatkotestillä oli tarkin kaikissa ikäryhmissä.

6.2.2 HPV-negatiivisten seulontaväli

Elfström ym. (2014) tutkimuksessa todettiin, että negatiivinen HPV-testi antaa pitkäaikaisen suojan CIN 2+ ja 3+ muutoksilta. Negatiivinen HPV-testi on suojaltaan sama viiden vuoden kuluttua kuin negatiivinen papakoe kolmen vuoden kuluttua. Jos sekä HPV-testi että papakoe olivat negatiivisia, suoja vaikutti vielä 13 vuoden jälkeenkin. Tutkimus osoittaa, että papilloomavirustestillä seulonnan väliä voidaan pidentää. Leinosen (2013) mukaan CIN 3+ muutoksen riski on hyvin alhainen viiden vuoden jälkeen negatiivisesta papilloomavirustestistä, ja tämä on todettu myös muissa tutkimuksissa. HPV-testin antama suoja CIN 3+ muutoksilta oli sama kaikissa ikäryhmissä. Tutkimuksen mukaan HPV-negatiivisille naisille sopiva seulontaväli on 5-7 vuotta. Anttila ym. (2010) tutkimuksessa negatiivinen HPV-testi suojasi todennäköisesti paremmin CIN 3+ muutoksilta kuin negatiivinen papakoe, mutta ero ei ollut merkittävä. Blatt ym. (2015) tutkimuksessa oli 526 syöpä tapausta, joista 98 (19%) oli HPV-negatiivisia, 64 (12%) papakoe negatiivisia ja 29 (6%) yhteistesti negatiivisia. Kaikista tutkittavista 15% oli HPV-negatiivisia, mutta papakoe oli epänormaali. Tutkimuksen mukaan HPV-testin käyttö yksin antaa väärän negatiivisen tuloksen 6% CIN 3+ muutoksista.

6.2.3 HPV-positiivisten jatkotutkimukset ja seuranta

Anttila ym. (2010) tutkimuksessa HPV-ryhmässä testin lisäksi otettiin papakoe. HPV-positiivisten naisten papakoe tutkittiin jatkotestinä. Jos papakokeessa on selkeä positiivinen löydös, nainen ohjattiin heti jatkotutkimuksiin. Epäselvän ja negatiivisen papakokeen jälkeen nainen ohjattiin tehostettuun seurantaan. Kolposkopiaan ohjattiin, jos papakoe on toistuvasti epäselvä tai HPV-testi kolme kertaa positiivinen. Negatiivisen kolposkopian tai histologian jälkeen nainen ohjattiin tehostettuun seurantaan. HPV-ryhmässä todettiin

enemmän positiivisia tapauksia ja ohjattiin enemmän naisia tehostettuun seurantaan kuin papakoe ryhmässä.

Elfström ym. (2014) tutkimuksessa HPV-positiivisten papakoe tutkittiin, ja negatiivisen löydöksen jälkeen otettiin HPV-testi ja papakoe uudestaan noin vuoden kuluttua. Jos testi on edelleen positiivinen, nainen ohjattiin kolposkopiaan. Papakoe ryhmässä suoritettiin satunnaisesti saman verran uusinta papakokeita ja kolposkopioita. HPV-ryhmässä CIN 3+ tapauksien määrä oli suurempi ensimmäisen kuuden vuoden ajan, joka viittasi siihen, että toistuvasti HPV-positiiviset mutta papakoe negatiiviset naiset tutkittiin kolposkopiassa. Pitkittyneiden HPV-infektioiden seuranta ei aiheuttanut yli diagnosointia.

Agorastos ym. (2014) tutkimuksessa naiset ohjattiin kolposkopiaan, jos HPV-testi tai papakoe oli positiivinen. Lisäksi HPV- ja papakoe negatiivisia naisia ohjattiin satunnaisesti kolposkopiaan. Poikkeavasta kolposkopian löydöksestä otettiin koepala. Normaalin kolposkopia löydöksen jälkeen uusi HPV-testi ja papakoe otettiin vuoden kuluttua. CIN 1 muutoksissa naiset tutkittiin uudelleen puolen vuoden kuluttua, ja CIN 2+ muutoksissa naiset ohjattiin jatkohoitoon. Testin käytössä kolposkopiaan ohjauksia oli 188% enemmän, mutta se osoitti CIN 2+ muutoksia 86% enemmän kuin papakoe. HPV-positiivisilla, joilla oli löydöksenä ASC-US+ papakokeessa, virustyyppien 16 ja 18 osoitus jatkotestinä paransi herkkyyttä CIN 2+ muutoksissa, mutta LSIL+ muutoksissa herkkyys laski.

Blatt ym. (2015) tutkimuksessa kaikilta tutkittavilta on otettu kohdunkaulasta biopsia. 191 776 (75%) naisista oli HPV-positiivisia, 189 368 (74%) naisella oli poikkeava papakoe, yhteistesteistä positiivisia oli 229 020 (89%). HPV-positiivisten naisten biopsioista CIN 2 muutoksia oli 10 443, CIN 3 muutoksia 3225 ja syöpiä 428. Negatiivisia tai lievempiä kuin CIN 2 oli 177 488. Yhteistesteissä, joissa sekä HPV-testi että papakoe olivat positiivisia, CIN 2 muutoksia oli 9517, CIN 3 muutoksia 3004 ja syöpiä 381.

Leinosen (2013) tutkimuksessa HPV-positiivisilta tutkittiin papakoe jatkotestinä, jonka perusteella naiset ohjattiin jatkotutkimuksiin. HPV-testi ryhmässä ja papakoe ryhmässä kolposkopioita tehtiin melkein saman verran, mutta testi osoitti enemmän CIN 1 ja 2 muutoksia. HPV-seulonnassa naisia ohjattiin enemmän seurantaan, koska ryhmässä oli alle 35-vuotiaita naisia. Tehostettuun seurantaan ohjattiin HPV-positiiviset naiset, joilla papakoe oli normaali. HPV-positiivinen, mutta papakoe negatiivinen tapauksissa oli 58

CIN 3+ muutosta. Papakoe seulonnassa epäselvissä papakokeissa oli 16 CIN 3+ muutosta. HPV-positiivinen, mutta papakoe negatiivinen tapauksissa havaittiin enemmän CIN 2+ muutoksia kuin papakoe ryhmän negatiivisista tai epäselvistä tapauksista. Tämä voi johtua siitä, että HPV-positiiviset naiset tutkittiin uudelleen noin vuoden kuluttua ja pitkittyneet HPV-infektiot ohjattiin kolposkopiaan, vaikka papakoe olisi negatiivinen. Papakoe ryhmässä epäselvän papakokeen jälkeen ohjattiin kolposkopiaan, jos epäselvä löydös toistui.

6.2.4 Seulottavien ikä

Agorastos ym. (2014) ja Leinosen (2013) tutkimuksissa tutkittavien joukossa oli alle 30-vuotiaita naisia. Leinonen (2013) totesi, että molemmissa ryhmissä tarkkuus riippui naisen iästä ja esiasteen vakavuudesta. HPV-testi sytologisella jatkotestillä oli tarkin menetelmä 35-vuotiailla ja sitä vanhemmilla. Tämän ikäisillä havaittiin erittäin vähän CIN 3+ tai AIS tapauksia HPV-ryhmässä 3,5 vuoden jälkeen kutsumisesta. Vastaavasti papakoe ryhmässä määrä nousi 2-5 vuodessa kutsumisesta. Papilloomavirustesti osoittaa varhaisemmin vakavat esiasteet. Tehostettuun seurantaan kutsuttiin eniten HPV-ryhmän 25–29 vuotiaita. Yli 40-vuotiaista tehostettuun seurantaan kutsuttiin enemmän naisia papakoe ryhmästä. Kaikkiaan 9% enemmän kutsuttiin HPV-ryhmästä tehostettuun seurantaan verrattuna papakoe ryhmään. Agorastos ym. (2014) mukaan HPV-testin ja papakokeen tarkkuus oli parempi 30–55-vuotiailla kuin 25–29-vuotiailla. Kummankaan menetelmän herkkyys ei riippunut iästä. HPV-testin käyttö yli 30-vuotiailla todennäköisesti laskisi seurannan määrää.

7 POHDINTA

7.1 Katsauksen tuloksien tarkastelu ja johtopäätökset

HPV:n yhteys kohdunkaulan syöpään on kiistaton. Alfa-suvun korkean riskin HPV-tyypit aiheuttavat käytännössä kaikki kohdunkaulan syövät. Tärkein virustyyppi on 16, joka aiheuttaa yli puolet syöivistä, ja toiseksi tärkein virustyyppi on 18, joka aiheuttaa noin 15% syöivistä (IARC 2012, 261-262). Joukkoseulonnassa HPV-testi ensisijaisena menetelmänä yksin tai sytologisella jatkotestillä on herkempi menetelmä osoittamaan kuin papakoe yksin (Nieminen 2011, 267, Grénman & Leminen 2013, 631). HPV-testin käyttö oli kaikissa katsauksen tutkimuksissa vähintään yhtä hyvä tai parempi kuin papakoe. Blatt ym. (2015) suositteli testin käyttöä yhdessä papakokeen kanssa. Anttila ym. (2014), Elfström ym. (2014) ja Leinonen (2013) suosittelivat testin käyttöä yhdessä sytologisen jatkotutkimuksen kanssa, Agorastos ym. (2014) suositteli jatkotestiksi virustyyppien 16 ja 18 osoittamista.

HPV tarttuu sukupuoliteitse, ja infektion ilmaantuvuus on suurinta 25-vuotiailla (IARC 2012, 258.) Papilloomavirusinfektiot ovat yleensä ohimeneviä, joten testin tarkkuus on parempi yli 30-vuotiailla, joilla on pitkittynyt infektiio (Anttila ym. 2015.) Agorastos ym. (2015) mukaan HPV-testin tarkkuus oli merkittävästi heikompi alle 30-vuotiailla, ja tutkimuksessa suositellaan testin käyttöä ensisijaisesti yli 30-vuotiaille naisille. Leinosen (2013) tutkimuksessa tehostettuun seurantaan ohjattiin enemmän 25–29-vuotiaita HPV-testi ryhmästä kuin papakoe ryhmästä, ja ohjauksien määrä laski iän noustessa molemmissa ryhmissä. 25–34-vuotiaiden ohjaaminen tehostettuun seurantaan johtui suurin osin positiivisesta papilloomavirustestistä ja negatiivisesta papakokeesta. Yli 40-vuotiaita ohjattiin vähemmän seurantaan HPV-testi ryhmässä kuin papakoe ryhmässä.

HPV-testillä voidaan osoittaa vakavat esiasteet ennemmin kuin papakokeella. Negatiivisen testin jälkeen vahvojen esiasteiden syntyminen on epätodennäköisempää kuin negatiivisen papakokeen jälkeen (Nieminen & Timonen 2014.) Toistuvasti HPV-negatiivisten naisten seulonnan väliä voitaisiin pidentää (Anttila ym. 2015.) Anttila ym. (2010) tutkimuksen alussa HPV-testi ryhmässä todettiin enemmän CIN 3+ muutoksia, ja negatiivinen testi todennäköisesti suojasi paremmin esiasteilta kuin papakoe. Elfström ym. (2014) tut-

kimuksessa HPV-testillä osoitettiin varhaisemmin CIN 2+ ja 3+ muutokset, ja negatiivinen testi ja papakoe suojasi esiasteilta vielä 13 vuoden jälkeen. HPV-testiä käyttämällä seulonnan väli voisi olla viisi vuotta. Blatt ym. (2015) tutkimuksessa syöpä tapauksista 19% oli HPV-negatiivisia. Yhteistesti osoitti parhaiten CIN 3+ muutokset korkean herkkyyden ansiosta. Leinosen (2013) tutkimuksessa HPV-testi ryhmässä ilmeni vähän CIN 3 ja AIS eli adenocarcinoma in situ tapauksia yli 3,5 vuoden jälkeen, joten testi osoittaa esiasteet varhaisemmin. Papakoe ryhmässä CIN 3 ja AIS tapaukset kasvoivat 2-5 vuoden aikana. Negatiivien HPV-testin jälkeen ilmeni hieman enemmän syöpiä kuin negatiivisen papakokeen jälkeen. Negatiivisen testin jälkeen CIN 3+ muutoksen riski yli viiden vuoden aikana on kuitenkin hyvin alhainen, ja testiä käyttämällä seulonnan väli voisi olla 5-7 vuotta.

HPV-testin heikkous on sen huonompi tarkkuus verrattuna papakokeeseen, jolloin testi osoittaa esiastemuutoksien kannalta vääriä positiivisia, koska infektiot usein paranevat itsestään eivätkä esiasteet kehity syöväksi. HPV-testin tarkkuutta voidaan parantaa käyttämällä sytologista jatkotestiä, jolloin testin tarkkuus on vähintään yhtä hyvä kuin papakokeella. HPV-positiivisilla naisilla on korkeampi riski saada CIN 3+ muutos myöhemmin (Anttila ym. 2015). Anttila ym. (2010) tutkimuksen alussa havaittiin enemmän esiasteita HPV-testi ryhmässä. HPV-testi ryhmästä tehostettuun seurantaan ohjattiin 1244 naista, ja heistä 794 oli HPV-positiivisia, mutta papakoe oli negatiivinen. HPV-testi sytologisella jatkotestillä osoitti enemmän CIN 3+ muutoksia tutkimuksen alussa ja positiivisten testien tehostetun seurannan yhteydessä. Elfström ym. (2014) tutkimuksessa HPV-testi ryhmässä papakoe negatiivisilla oli tutkimuksen alussa enemmän CIN 2+ muutoksia kuin papakoe ryhmässä. Papakoe ryhmässä CIN 2+ muutoksien määrä kasvoi tasaisesti, HPV-testi ryhmässä määrä kasvoi hitaammin. 11 vuoden jälkeen CIN 2+ ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä papakoe negatiivisilla samanlainen, eli HPV-testi osoitti CIN 2+ muutokset varhaisemmin. HPV-testi ryhmässä CIN 3+ muutoksia osoitettiin enemmän ensimmäisen kuuden vuoden aikana, eli sytologinen jatkotesti negatiiviset naiset on ohjattu kolposkopiaan. Kuuden vuoden jälkeen CIN 3+ ilmaantuvuus oli sama molemmissa ryhmissä, HPV-testi siis osoittaa esiasteet varhaisemmin kuin papakoe. Tutkimuksen mukaan papilloomavirustestin käyttö ei antanut ylidiagnoosia, vaan se osoitti varhaisemmin esiasteet.

Agorastos ym. (2015) tutkimuksessa HPV-testin käyttö yksin vähensi lähetettä kolposkopiaan verrattuna yhteistestiin ja molemmilla menetelmillä tulokset olivat samoja. Papilloomavirustestin tarkkuus oli parempi yli 30-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla, mutta sen tarkkuus oli heikompi kuin papakokeella. Blatt ym. (2015) tutkimuksessa yhteistesti osoitti eniten CIN 3+ muutoksia, mutta tarkin menetelmä oli papakoe yksin. Leinosen (2013) tutkimuksessa 25–34 vuotiailla osoitettiin eniten esiasteita molemmissa ryhmissä, erityisesti HPV-ryhmässä, tutkimuksen alussa ja ensimmäisellä seulonta kierroksella. HPV-testi sytologisella jatkotestillä oli herkempi ja tarkempi kuin papakoe yksin.

Johtopäätöksenä katsauksen perusteella voidaan todeta, että HPV-testi soveltuu kohdunkaulan syövän seulontaan, kun testiä käytetään oikein. HPV-testejä on markkinoilla useita, joten testin ja näyteastioiden toimivuus tulisi aina tutkia ennen käyttöönottoa. Kohdunkaulan syövän seulonnassa on tärkeää löytää syöväksi kehittyvät esiasteet ajoissa, jolloin esiasteet voidaan vielä hoitaa. HPV-testin herkkyyteen ja tarkkuuteen vaikuttavat sen jälkeen tehtävät jatkotutkimukset, kuten sytologinen jatkotesti, virustyyppien 16 ja 18 osoitus ja kolposkopia. Katsauksen tutkimuksissa pohdittiin, että kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan järjestäminen vaihtelee eri maiden kesken, joten HPV-testin soveltuvuus maan joukkoseulontaan täytyy aina tutkia.

Negatiivinen HPV-testi antaa todennäköisesti varmemman suojan vakavilta esiasteilta kuin negatiivinen papakoe. HPV-negatiivisten naisten seulonnan pidentämistä muuttamalla vuodella olisi hyvä pohtia, jolloin kustannuksia voidaan säästää turvallisuudesta tinkimättä.

Seulonnassa osoitetaan myös lieviä esiasteita, jotka eivät etene syöväksi, mutta ilman hoitoa syöväksi kehittyviä esiasteita ei voida tunnistaa. Itsestään paranevien esiasteiden hoito lisää kustannuksia ja tuottaa ahdistusta naiselle (Anttila ym. 2015.) Ihmisen papilloomavirusinfektio on yleinen alle 30-vuotiailla, ja lievät solumuutokset paranevat usein itsestään. 25-vuotiaista joka neljäs on HPV-positiivinen, joten seulonta tulisi aloittaa vasta myöhemmällä iällä (Nieminen & Timonen 2014.)

Katsauksen tutkimuksissa HPV-testi soveltui merkittävästi paremmin yli 30-vuotiaille. Testin haasteena on, miten positiivisia naisia tulisi seurata ja hoitaa. Sytologinen jatkotesti ja virustyyppien 16 ja 18 osoittaminen lisäävät testin herkkyyttä ja tarkkuutta. Yhteisesti eli HPV-testin ja papakokeen tutkiminen löytäisi mahdollisesti HPV-negatiiviset

vakavat esiasteet, mutta kustannukset olisivat todennäköisesti suuremmat. Yli 30-vuotiaiden HPV-positiivisten naisten seuranta ja jatkotutkiminen todettiin vähintään yhtä hyväksi tai paremmaksi menetelmäksi kuin perinteinen papakoe.

7.2 Tutkimuksen eettisyys ja luotettavuus

Tämän opinnäytetyön tavoitteena on tutkia kuvailevalla kirjallisuuskatsauksella HPV-testin käyttöä kohdunkaulan syövän joukkoseulonnassa. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on aineistolähtöinen, joten tutkijan on perehdyttävä aineistoon hyvin. Aineiston käsittelyssä tulee olla rehellinen, oikeudenmukainen ja tasavertainen. Tutkimuksen eettisyyttä ja luotettavuutta lisää tutkimuksen prosessin läpinäkyvyys, johdonmukainen eteneminen tutkimuskysymyksistä johtopäätöksiin. Tutkimuskysymykset, menetelmän suoritus ja aineiston keskeiset asiat esitetään selkeästi. Tutkimuksen aikana tutkimuskysymys saattaa tarkentua ja tutkijan odotukset muuttua, jolloin aineiston valinnan perusteet saattavat muuttua. Luotettavuutta heikentävät aineiston valinnan puutteellinen perustelu ja kuvaus, liian vähäinen teorian pohdinta, johtopäätökset eivät ole samansuuntaisia ja väitteitä ei perustella tarpeeksi (Kangasniemi ym. 2013.)

Aineiston valinnan prosessin ja keskeiset tulokset olen esittänyt taulukoissa. Tutkimuksen prosessi on läpinäkyvä ja toistettavissa. Analysoin ja tarkastelin tuloksia tutkimuskysymyksien mukaisesti. Pohdin tuloksia myös yhdessä teorian kanssa. Toin tiedon muuttumattomana tutkimusartikkeleista tähän opinnäytetyöhön. Koska koko aineisto oli kirjoitettu englanniksi, mahdollisuus väärin ymmärtämiseen on olemassa. Keskeisimmät asiat aineiston valinnassa olivat tutkimuksen tekeminen joukkoseulonnassa ja HPV-testin ja papakokeen vertailu. Kuitenkin eri maissa kohdunkaulan syövän joukkoseulontaa järjestetään eri tavalla ja on eri tasoista, joten päädyin valitsemaan kaksi tutkimusta Suomesta ja yhden Ruotsista, koska kyseisiä tutkimuksia voidaan parhaiten soveltaa Suomen joukkoseulontaan. Tutkimuskysymykset eivät ole muuttuneet opinnäytetyön tekemisen aikana.

7.3 Opinnäytetyön prosessi ja jatkotutkimuksien aiheet

Opinnäytetöiden aiheet valittiin keväällä 2015. Vaihdoin vielä aihetta keväällä 2016, mutta edellinen aihe liittyi myös kohdunkaulan syöpään, joten en aloittanut aivan alusta. Opinnäytetyön alussa tutustuin kohdunkaulan syöpään, joukkoseulontaan ja ihmisen papilloomaviruksiin, myöhemmin tutustuin kirjallisuuskatsauksen tekemiseen. Tutkimusartikkeleita olisi ollut vaikea ymmärtää, jos en olisi tutustunut aiheen teoriaan etukäteen. Aloitin opinnäytetyön teorian kirjoittamisella huhtikuussa 2016. Opinnäytetyötä pyrin tekemään aina kun ehdin, kesätyö ja kuusi viikkoa kestävä syventävä harjoittelu syksyllä 2016 veivät jonkin verran aikaa opinnäytetyön tekemiseltä. Artikkeleiden hakeminen katsausta varten oli haastavaa. Sopivien hakusanojen muodostaminen osoittautui hankalaksi. Vinkkejä hakusanojen muodostukseen sain kirjallisuudesta. Aiheen rajaamista täytyi myös miettiä, koska useissa tutkimuksissa pohdittiin HPV-rokotuksen ja itse otettujen näytteiden merkitystä ja eri HPV-testejä vertailtiin keskenään. Lopulliset artikkelit katsaukseen valitsin syksyllä 2016.

Opinnäytetyön tekeminen on ollut hieman stressaavaa, erityisesti viime hetken aiheen vaihtamisen vuoksi. Aihe on ollut mielestäni mielenkiintoinen ja opinnäytetyötä on ollut mukava tehdä kiireestä huolimatta. Ammatillista kasvua on kuitenkin tapahtunut paljon opinnäytetyötä tehdessä. Olen oppinut paljon kohdunkaulan syövästä ja HPV:n ja joukkoseulonnan merkityksen. Opin myös hakemaan tutkimusartikkeleita. Opinnäytetyössä opin bioanalyytikon roolin kohdunkaulan syövän ehkäisyssä, sillä näytteiden ottaminen ja tutkiminen ovat tärkeä osa joukkoseulontaa. Ammattitaito ja jatkuva oppiminen edistävät ja ylläpitävät tehokasta kohdunkaulan syövän joukkoseulontaa.

Jatkotutkimuksen aiheeksi ehdotan kirjallisuuskatsausta HPV-rokotettujen naisten vaikutuksesta kohdunkaulan syövän seulontaan. Suomessa HPV-rokote annetaan 11–12-vuotiaille tytöille. Rokote suojaa parhaiten, kun se annetaan ennen sukupuolielämän alkua (THL 2016.) Rokotteella estetään papilloomavirusinfektioita, ja sen seurauksena myös kohdunkaulan syöpää ja sen esiasteita (Nieminen 2013). Rokote estää virustyyppien 16 ja 18 infektiot kokonaan ja osan HPV-tyyppien 31, 33, 45 ja 51 infektiosta. Arvion mukaan rokottamalla 80% tytöistä kolme neljästä kohdunkaulan syövästä ja suuri osa esiasteista estyisi (Leino, Salo & Vänskä 2013.) HPV-rokotteen antaminen tytöille tulee vai-

kuttamaan kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan. Vaikka rokote suojaa papilloomavirusinfektiolta, se ei poista seulonnan tarvetta. Papakoe ei ole tarpeeksi herkkä rokotetuille, joten seulontaa tulisi muuttaa (Anttila ym. 2015.)

Toinen jatkotutkimuksen aihe on itse otettujen HPV-testi näytteiden merkityksen tutkiminen kirjallisuuskatsauksella. Suomessa kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan osallistumista on yritetty parantaa lähettämällä HPV-testin näytteenottovälineet kotiin, joilla he ottavat itse näytteen (Virtanen ym. 2013). Itse otettujen näytteiden laadukkuutta ja niiden merkitystä joukkoseulonnassa olisi hyvä tutkia.

LÄHTEET

Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, & Constantinidis T. 2015. Primary Screening for Cervical Cancer Based on High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 Genotyping, in Comparison to Cytology. *Plos One* 10 (3); 1-23.

Anttila, A., Kotaniemi-Talonen, L., Leinonen, M., Hakama, M., Laurila, P., Tarkkanen, J., Malila, N. & Nieminen, P. 2010. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organized screening programme. *The BMJ*.

Anttila, A. & Malila, N. 2013. Syöpäseulonta ja taudin luonnollinen kulku. Teoksessa Joensuu, H., Jyrkkiö, S., Kellokumpu-Lehtinen, P-L., Kouri M., Roberts, P. & Lyly, T. (toim.) Syöpätaudit. 5. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Anttila, A., Leinonen, M. & Nieminen, P. 2015. Papilloomavirustartunta ja HPV-testin toimivuus kohdunkaulan syövän seulonnassa. *Suomen Lääkärilehti* 70 (18); 1243-1250.

Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H., Herbert, A., Daniel, J. & von Karsa, L. 2008. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening – Second edition. The International Agency for Research on Cancer. Luxembourg: European Communities.

Asetus terveydenhuollon valtakunnallisista henkilöstörekistereistä 1.9.1989/774.

Auvinen, E. & Paavonen, J. 2010. Papilloomavirukset. Teoksessa Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S. & Vaara, M. (toim.) *Mikrobiologia*. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Blatt, A., Kennedy, R., Luff, R., Austin, M. & Rabin, D. 2015. Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices. *Cancer Cytopathology* 123 (5); 282-288. Korjaus artikkeliin: *Cancer Cytopathology* 124 (5): 362–363.

Elfström, K., Smelov, V., Johansson, A., Eklund, C., Naucclér, P., Arnheim-Dahlström, L. & Dillner J. 2014. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *The BMJ*.

Fimlab. 2015. Papilloomavirus (HPV), nukleiinihappo (kval). Tutkimusohje. Julkaistu 10.3.2015. Tulostettu 6.11.2016.

http://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6565;id=12915

Grénman, S. & Leminen, A. 2013. Kohdunkaulasyöpä. Teoksessa Joensuu, H., Roberts, P., S., Kellokumpu-Lehtinen, P., Jyrkkiö, S., Kouri M. & Lyly, T. (toim.) *Syöpätaudit*. 5. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Gray, H. 2011. Cervical cancer. Teoksessa Chu, C. & Rubin, S. *Manual of Gynecologic Oncology*. Singapore: World Scientific.

IARC. 2007. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90 Human Papillomaviruses. Lyon: The International Agency for Research on Cancer.

IARC. 2012. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100B Biological Agents. Lyon: The International Agency for Research on Cancer.

IARC. 2016. Cancer fact sheets: cervical cancer. International agency of cancer research. Tulostettu 20.8.2016.

<http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=16&type=0&sex=2>

Kangasniemi, M. & Pölkki, T. 2016. Aineiston käsittely: kirjallisuuskatsauksen ydin. Teoksessa Stolt, M., Axelin, A. & Suhonen, R. (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Juvenes Print.

Kangasniemi, M., Utriainen, K., Ahonen, S., Pietilä A., Jääskeläinen, P. & Liikanen, E. 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksistä jäsenettyyn tietoon. Hoitotiede 25 (4); 291-301.

Koivuranta-Vaara, P., Malila, N., Saalasti-Koskinen, U. & Bly, R. 2014. Syöpäseulontapalvelujen hankinta. 1. painos. Helsinki: Suomen Kuntaliitto.

Käypä hoito -suositus. 2010. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimen solumuutokset. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Julkaistu 14.6.2010. Luettu 20.8.2016.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50049>

Leino, T., Salo, H. & Vänskä, S. Miksi HPV-rokote tulee tänä syksynä rokotusohjelmaan? Suomen Lääkärilehti 68 (40): 2538-2539.

Leinonen, M. 2013. Prevalence of HPV infection and use of HPV test in cervical cancer screening: Randomised evaluation within the organised cervical cancer screening programme in Finland. Helsingin yliopisto. Lääketieteellinen tiedekunta. Väitöskirja.

Lehtiö, L. & Johansson, E. 2016. Järjestelmällinen tiedonhaku hoitotieteessä. Teoksessa Stolt, M., Axelin, A. & Suhonen, R. (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Juvenes Print.

Mäenpää, J. & Wigren, T. 2014. Kohdunkaulasyövän hoito. Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim 130 (16); 1607-1612.

Niela-Vilén, H. & Hamari, L. Kirjallisuuskatsauksen vaiheet. Teoksessa Stolt, M., Axelin, A. & Suhonen, R. (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. 2. korjattu painos. Turku: Juvenes Print.

Nieminen, P., Kallio, M. & Hakama, M. 1995. Kohdunkaulan adenokarsinooman esiintyvyys Suomessa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 111 (9); 837.

Nieminen, P. 2011. Teoksessa Ylikorkala, O. & Tapanainen, J. (toim.) Naistentaudit. 5. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Nieminen, P. 2013. Rokote muuttaa HPV-tautitaakan torjunnan. Suomen Lääkärilehti 68 (40): 2497.

Nieminen, P. & Timonen, T. 2014. Gynekologisen irtosolunäytteen, papakokeen tulevaisuus. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 130 (22-23), 2391-2395.

NORDCAN. 2016. Tärkeimpiä tilastotietoja lyhyesti. Suomi – Kohdunkaula. Tilasto. Julkaistu 8.7.2016. Tulostettu 16.9.2016.
<http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/frame.asp>

Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä. 2011. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys. Raportti 28/2011. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL).

Pukkala, E., Sankila, R. & Rautalahti, M. 2006. Syöpä Suomessa 2006. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 71. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys.

Rantanen, V. & Yliskoski, M. 2008. Miten tulkitseen Papa-vastausta? Suomen Lääkärilehti 63 (3), 157-160.

Rautava, J. & Syrjänen, S. 2015. HPV ja syöpä. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 131 (19), 1765-1774.

Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. Opetusjulkaisuja 62, Julkisjohtaminen 4. Viitattu 24.10.2016.
<http://www.uva.fi/fi/research/publications/orders/database/?julkaisu=642>

Sauni, R. 2014. Seulonnat Suomessa 2014. Terveydenhuollon seulontojen nykytila ja tulevaisuuden näkymät. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö.

Stenbäck F. & Klemi, P. 2012. Gynekologinen irtosolututkimus eli papatutkimus. Teoksessa Mäkinen, M., Carpen, O., Kosma, V., Lehto, V., Paavonen, T. & Stenbäck, F. Patologia. Julkaistu 2.2.2012. Duodecim Oppiportti.

Suomen Syöpärekisteri. 2016a. Joukkotarkastusrekisterin tehtävät. Www-sivut. Luettu 14.9.2016.
http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/yleisolle/joukkotarkastusrekisterin_tehtav/

Suomen Syöpärekisteri. 2016b. Mitä joukkotarkastus tarkoittaa? Www-sivut. Luettu 14.9.2016.
<http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/yleisolle/taustaa/>

Suomen Syöpärekisteri. 2016c. Tilastot 2013-2014, kohdunkaulan syövän seulonta. Luettu 14.9.2016.
<http://stats.cancerregistry.fi/joukkotilastot/2013-2014/kohtu.html>

Suomen Syöpärekisteri. 2016d. Yleisimmät syövät 2014, naiset. Päivitetty 5.3.2016. Luettu 5.11.2016.
<http://stats.cancerregistry.fi/stats/fin/vfin0021i0.html>

Terveydenhuoltolaki 30.12.2010/1326.

THL. 2016. HPV-rokote. Www-sivut. Päivitetty 4.8.2016. Luettu 21.9.2016.
<https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/rokotteet/hpv-rokote>

Tuokko S., Rautajoki A & Lehto L. 2008. Kliiniset laboratorionäytteet – opas näytteiden ottoa varten. 1-2. painos. Helsinki: Tammi.

Uhari, M. 2004. Diagnostisten testien tunnusluvut ja niiden käyttö. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim: 120 (8), 935-941.

Virtanen, A., Nieminen, P., Malila, N., Luostarinen, T. & Anttila, A. 2013. Itse otettavat näytteet ja uusintakutsut lisäävät osallistumista kohdunkaulasyöpää ehkäiseviin seulontoihin. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 129 (16): 1709–1717.

Valtionneuvoston asetus seulonnoista 6.4.2011/339.

LIITTEET

Liite 1. Katsaukseen valittu aineisto.

1 (3)

	Tutkimuksen tekijät, otsikko, vuosi, maa	Tavoite	Toteutus
1	<p>Anttila, Kotaniemi-Talonen, Leinonen, Hakama, Laurila, Tarkkanen, Malila, Nieminen</p> <p>Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme</p> <p>Suomi</p> <p>2010</p>	<p>Selvittää ensisijaisen HPV-seulonnan ja sytologisen jatkotestin kykyä osoittaa kohdunkaulan syöpä ja vakavat esiasteet veritattuna perinteiseen papakokeeseen.</p>	<p>N= 58 282</p> <p>30-60 vuotiaat naiset kutsuttiin kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan Etelä-Suomessa vuosina 2003-2005. Naiset jaettiin satunnaisesti HPV-testi tai papakoe ryhmään. HPV-testiin kutsuttiin 29 037 naista ja papakokeeseen 29 039 naista. HPV-testin lisäksi otettu papakoe tutkittiin, jos HPV-testi oli positiivinen. Tutkimuksessa potilaiden seuranta päättyi potilaan maasta muuttoon, menehtymiseen, CIN 3+ tai kohdunkaulan syövän diagnoosiin tai 31.12.2007. Tutkimuksessa käytettiin Hybrid Capture 2 testiä.</p>
2	<p>Elfström, Smelov, Johansson, Eklund, Nauclér, Arnheim-Dahlström, Dillner</p> <p>Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial</p> <p>Ruotsi</p> <p>2014</p>	<p>Selvittää, aiheuttaako ensisijainen HPV-seulonta ylitäyttöä, ja veritattua HPV-seulonnan ja perinteisen papakokeen antamaa pitkäaikaisista suojaavista CIN 2+ muutoksille.</p>	<p>N= 12 527</p> <p>Toteutus tehtiin kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan yhteydessä Ruotsissa, naiset olivat 32-38-vuotiaita. Naiset jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, HPV-testi ja papakoe ryhmä tai vain papakoe ryhmä. Vain papakoe ryhmässä otettiin lisäksi HPV-testi, joka pakastettiin ja tutkittiin noin 10 vuoden kuluttua. Potilaiden seuraaminen alkoi vuosina 1997-2000 ja seuranta päättyi CIN2/3+ diagnoosiin, menehtymiseen, maasta muuttoon tai 13 vuoden kuluttua tutkimuksen alusta. Tutkimuksessa käytettiin PCR-menetelmää.</p>

(jatkuu)

3	<p>Agorastos, Chatzistamatiou, Katsamagkas, Koliopoulos, Daponte, Constantinidis, Constantinidis</p> <p>Primary Screening for Cervical Cancer Based on High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 Genotyping, in Comparison to Cytology</p> <p>Kreikka</p> <p>2014</p>	<p>Selvittää HPV-testin ja HPV 16 ja 18 -tyyppien osoittamien ensisijaisena menetelmänä kohdunkaulan syövän seulonnassa ja verrata tätä nestepapa menetelmään. Lisäksi pohdittiin HPV-testin ja nestepapan toimivuuden eroa nuorilla (25–29-vuotiaat) ja vanhemmilla (30–55-vuotiaat) naisilla. Tutkimus on vielä kesken ja kyseisessä artikkelissa käsitellään ensimmäisen seulontakerroksen tulokset.</p>	<p>N=4009</p> <p>Tutkimus tehtiin Kreikassa kohdunkaulan syövän seulonnan yhteydessä, naiset olivat 25–55-vuotiaita. Naisilta otettiin nestepapa näyte, josta tehtiin sytologinen näyte ja HPV-testi. ASC-US+ tai HPV-positiivisille naisille suoritettiin kolposkopia, negatiiviset naiset testattiin uudestaan kolmen vuoden kuluttua. Tutkimuksessa käytettiin Cobas HR-HPV testia ja Cobas HPV 16/18 testiä.</p>
4	<p>Blatt, Kennedy, Luff, Austin, Rabin</p> <p>Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices</p> <p>Yhdysvallat</p> <p>2015</p>	<p>Retrospektiivinen tutkimus, jossa tarkastellaan kohdunkaulan syövän seulonnan tuloksia ja vertaillaan kolmea eri menetelmää: vain papakoe, vain HPV-testi ja yhteistestaus. Tuloksien avulla halutaan antaa tukea sopivan seulonta menetelmän ja syövän hoidon valitsemiseen.</p>	<p>N=256 648</p> <p>Potilaat kävivät Quest Diagnostics klinikalla. Tutkimukseen valittiin 30–65-vuotiaat naiset, joilta on otettu yhteisesti (papakoe ja HPV-testi), ja näytteenoton jälkeen otettu vuoden sisällä kohdunkaulasta biopsia. Tutkimuksessa käytettiin Hybrid Capture 2 HPV-testiä. Tietoa kerättiin 1.1.2005–30.9.2011 välisenä aikana.</p>

(jatkuu)

5	<p>Leinonen Prevalence of HPV infection and use of HPV test in cervical cancer screening: Randomised evaluation within the organised cervical cancer screening programme in Finland Suomi 2013</p>	<p>Väitöskirja, jossa tutkitaan HPV-seulonnan toimivuutta ja validisuutta ja verrataan HPV-testin käyttöä papakokeeseen. Satunnaistetussa ryhmässä seurattiin seulonnan jälkeistä esiasteiden ja syövän ilmaantu- vuutta ja syöpäkuolleisuutta. Lisäksi tutkittiin korkean riskin HPV-tyyppien prevalenssia Suomessa ja verrattiin tätä Eurooppaan.</p>	<p>HPV-seulonta ryhmä N=35 837 Papa-seulonta ryhmä N=35 500</p> <p>Tutkimus toteutettiin Etelä-Suomessa kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan yhteydessä. Kutsut naiset jaettiin satunnaisesti koeryhmään (HPV-testi) tai kontrolliryhmään (papakoe). Koe-ryhmässä otettiin HPV-testin lisäksi papakoe, joka tutkittiin, jos HPV-testi on positiivinen, HPV-testiä ei jostain syystä otettu tai potilaalla on epäselvä verenvuoto oire. Tutkimuksessa käytettiin Hybrid Capture 2 testiä.</p>
---	--	---	---