

# Kohdunkaulan syövän seulonnan ja sen ulkopuolisen testauksen elämänaikainen vaikuttavuus

Tutkimussuunnitelma

7.5.2015

Maiju Pankakoski, Suomen Syöpärekisteri, Helsinki

## Tausta

Organisoitu väestöpohjainen kohdunkaulan syövän seulonta aloitettiin Suomessa 1960-luvulla. Kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus ja syöpäkuolleisuus ovat sittemmin vähentyneet viidennekseen lähtötasostaan (Hakama ja Räsänen-Virtanen, 1976; IARC 2005). Suomen Syöpärekisterin yhteydessä toimivalla Joukkotarkastusrekisterillä on tiedot kaikista seulontakutsuista ja -tarkastuksista vuodesta 1991 alkaen. Ikäryhmäseulontaan kutsutaan vuosittain kaikki 30—60 -vuotiaat naiset viiden vuoden välein. Joissakin kunnissa kutsutaan myös 25 ja/tai 65 -vuotiaat. Seulontatestinä on valtaosin gynekologinen irtosolukoe (Papa-koe), mutta 2000-luvulla seulontaohjelmassa on käytetty primaaritestinä myös korkean syöpäriskin tunnistavia HPV-testejä (HPV, Human Papillomavirus; Anttila ym. 2006; Leinonen ym. 2012).

Seulontatuloksen perusteella nainen lähetetään tarvittaessa jatkotutkimuksiin tai kutsutaan riskiryhmäseulontaan 1—2 vuoden kuluttua ikäryhmätarkastuksesta. Riskiryhmäkutsun saattaa saada, vaikka löydetty solumuutos osoittautuisi vaarattomaksi. Etenkin nuoremmassa ikäryhmässä havaitaan paljon syövän esiasteita, jotka kuitenkin paranevat valtaosin itsestään (IARC 2005; Leinonen ym. 2012). Riskiryhmäluokituksen saaneella naisella saattaa olla vaarana joutua testikierteeseen, jossa tälle suoritetaan tarkastuksia jopa vuoden välein, vaikka todellista syöpävaaraa ei olisi. Toisaalta jo seulontaiän ohittaneilla, yli 60-vuotiailla naisilla, syntyy suurin osa aggressiivisimmista kohdunkaulan syövästä. Seulontojen jatkaminen nykyistä vanhempaan ikään todennäköisesti korjaisi tilanteen (Lönnerberg ym. 2012).

Papa-testejä tehdään paljon myös organisoidun seulontaohjelman ulkopuolella (Salo ym. 2014), mutta niihin liittyviä tietoja (mm. määriä ja tuloksia) ei rekisteröidä keskitetysti. Tämän hetkisen tiedon mukaan ulkopuolisen testauksen merkitys kohdunkaulan syövän ehkäisyssä on kuitenkin ollut vähäinen (Nieminen, 1999).

## Tavoite

Tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää seulonnan ja sen ulkopuolisen testauksen vaikuttavuus kohdunkaulan syövän ilmaantuvuuteen ja taudin aiheuttamaan kuolleisuuteen naisväestössä, määrävälein tehtävät kutsut huomioiden. Lisäksi tarkastellaan seulonnan haittavaikutuksia, kuten väriiden positiivisten testitulosten sekä syövän esiasteiden liiallisen diagnosoinnin (nk. yli diagnostiikka) esiintyvyyttä ja vaikutuksia seuranta- ja jatkotutkimusten määriin. Haittavaikutuksina tarkastellaan myös väriiden negatiivisten testitulosten esiintyvyyttä (nk. välisyövät). Pyrkimyksenä on tuottaa yleistajuista tietoa siitä, kuinka seulontoja tulisi toteuttaa mahdollisimman tehokkaasti.

## Kliininen ja käytännön merkittävyys

Yli kahdenkymmenen vuoden seuranta-aineistosta saadaan tuotettua ajantasaisia tunnuslukuja syöpäseulonnan vaikuttavuudesta. Pitkä seuranta-aika mahdollistaa myös väriin testitulosten kumulatiivisen riskin arvioinnin. Tarpeettomasti toistuvat testaukset ja niitä seuraavat jatkotutkimukset ovat tärkeä kustannuskysymys, joka on syytä huomioida seulontaohjelmaa kehitettäessä. Toisaalta seulonnan sensitiivisyyden eli herkkyuden on oltava hyvä, jotta mahdollisimman moni syöpä saataisiin tunnistettua.

Seulontaohjelmaan on tullut myös uusia testejä, joiden vaikutukset syöpäilmaantuvuuteen ja -kuolleisuuteen voivat olla erilaisia kuin perinteisen Papa-testin vaikutukset. Uusien testimenetelmien etuja ja haittoja voidaan nyt arvioida pitkällä aikavälillä. Tärkeitä seikkoja seulontaohjelman kehittämisen kannalta ovat myös seulontaiän optimointi sekä seulontaohjelman ulkopuolisen testauksen vaikuttavuuden arviointi, jota ei toistaiseksi ole saatu riittävän luotettavasti tehtyä.

## Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytetään joukkotarkastusrekisterin tietoja seulontaan kutsutuista ja tarkastuksista sekä seulonnan tuloksista vuosilta 1991–2014. Nämä yhdistetään Syöpärekisterin syöpäilmaantuvuus- ja kuolinsyytietoihin, jolloin saadaan tieto kohdunkaulan syövistä ja niiden aiheuttamista kuolemista.

Myöhemmässä vaiheessa aineistoon lisätään sähköisesti saatavilla olevat tiedot kaikista Papa-testeistä, kohdunsuun tähytyksistä (kolposkopia) ja kohdunkaulansyövän esiastehoidoista vuosilta 1991–2014 hoitoilmoitusrekisterin, KELAn korvaustietojen, YTHS:n aineiston, sekä terveyskeskusten Papa-näytteitä analysoineiden laboratorioitten tiedostojen avulla. Tämä seulontojen ulkopuolisia testejä koskeva aineisto muodostetaan vastaavalla tavalla, kuin THL:n HPV-tautitaakatutkimusaineisto (Salo ym. 2013), mutta alkuperäistä laajempaa. Mikäli joitakin tietoja ei enää ole saatavilla, hyödynnetään jo olemassa olevaa HPV-tautitaakatutkimusaineistoa.

Syöpäkuolleisuutta ja -ilmaantuvuutta sekä kokonaiskuolleisuutta arvioidaan käyttäen elinaika-analyysia (muun muassa Poisson-mallinnus). Koska samalle henkilölle saatetaan suorittaa useita seulontatestejä seurannan aikana, otetaan toistuvat tapahtumat ja ajallinen riippuvuusrakenne analyysissa huomioon. Väriin seulontatulosten kumulatiivista riskiä ja testikuormaa analysoidaan käyttäen logistiseen regressioon perustuvia menetelmiä (Hubbard ym. 2010).

Seulontojen vaikuttavuutta ja hyötyjen ja haittojen suhdetta eri seulontakäytännöillä (esimerkiksi kohdeikäryhmät ja testimenetelmät) arvioidaan MISCAN mikrosimulaatio-analyysin keinoin (MISCAN, Microsimulation Screening Analysis; Habbema ym. 1985). Hyötyjen ja haittojen mittareita ovat muun muassa kustannukset, säästetyt elämänvuodet ja laatuainotetut säästetyt elämänvuodet. Simulaatioanalyysin tarkoituksena on rakentaa malleja, joilla jäljitellään syöpäseulontaa dynaamisessa populaatiossa. Näiden mallien avulla voidaan arvioida eri seulontakäytäntöjä.

## Tutkijaryhmä

Väitöstutkijana toimii VTM (tilastotiede) Maiju Pankakoski Suomen Syöpärekisteristä. Väitöskirjatyön ohjaajina toimivat FT, dosentti Ahti Anttila sekä VTT Sirpa Heinävaara Syöpärekisteristä. Lisäksi tutkijaryhmään kuuluu FT Tytti Sarkeala Syöpärekisteristä ja myöhemmin mukaan tulee tarvittaessa myös muita Syöpärekisterissä toimivia tutkijoita. Simulaatiotutkimuksen yhteydessä toimitaan mahdollisesti yhteistyössä hollantilaisen Erasmus-yliopiston kanssa (Department of Public Health).

## Tulosten julkaiseminen

Tuloksista julkaistaan neljä tieteellistä artikkelia osajulkaisuina sekä yhteenveto. Tutkimuksesta laaditaan myös esitelmiä ja yleistajuisia raportteja ja kirjoituksia. Analyysi ja raportointi suoritetaan siten, että siitä ei ole tunnistettavissa yksittäisiä rekisteristä poimittuja henkilöitä.

## Julkaisusuunnitelma

- 1) Seulonnan yhteys kohdunkaulan syövän ilmaantuvuuteen, kuolleisuuteen ja kokonaiskuolleisuuteen 1991–2014
- 2) Testikuorma ja väärin testitulosten kumulatiivinen riski kohdunkaulan syövän seulonnassa
- 3) Seulonnan ja sen ulkopuolisen testauksen yhteys kohdunkaulan syövän ilmaantuvuuteen, kuolleisuuteen ja kokonaiskuolleisuuteen 1991–2014
- 4) Testikuorma ja kustannusvaikuttavuus kohdunkaulan syövän seulonnassa ja sen ulkopuolisessa testauksessa

## Aikataulu

Tarvittavat tutkimusluvut pyritään saamaan kevään 2015 aikana. Seulonnan ulkopuolisten testaustietojen kerääminen aloitetaan vuoden 2015 aikana. Ensimmäistä seulontarekisteriaineistoon perustuvaa osajulkaisua aletaan työstää keväällä/kesällä 2015. Väitöskirjatyöhön arvioidaan kokonaisuudessaan kuluvan aikaa noin neljä vuotta.

## Luvat ja eettiset näkökohdat

Tutkimuksessa käytetään ainoastaan rekisteriaineistoja, tutkittaviin ei oteta yhteyttä. Rekisterien käyttöön haetaan asianmukaiset tutkimusluvut.

## Kirjallisuutta

Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. (2006) Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* 6:252.

Habbema JD, van Oortmarsen GJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. (1985) The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Comput Methods Programs Biomed* 20(1):79-93.

Hubbard RA, Miglioretti DL, Smith RA. (2010) Modeling the cumulative risk of a false positive screening test. *Stat Methods Med Res* 19(5): 429–449.

Hakama M, Räsänen-Virtanen U (1976) Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. *Am J Epidemiol* 103: 512–517.

IARC Handbooks of Cancer Prevention. (2005) Vol 10: Cervix Cancer Screening. IARC, Lyon.

Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S ym. (2012) Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *British Medical Journal* 345.

Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. (2012) Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 1354–61.

Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. (1999) Organised versus spontaneous pap-smear screening for cervical cancer, a case-control study. *Int J Cancer* 83: 55–8.

Salo H, Leino T, Kilpi T, Auranen K, Tiihonen P, Lehtinen M, Vänskä S, Linna M, Nieminen P. (2013) The burden and costs of prevention and management of genital disease caused by HPV in women: a population-based registry study in Finland. *Int J Cancer* 133: 1459–69.

Salo H, Nieminen P, Kilpi T, Auranen K, Leino T, Vänskä S, Tiihonen P, Lehtinen M, Anttila A. (2014) Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer* 135: 204–13.