

# KOHDUNKAULASYÖVÄN SEULONNASSA KÄYTETTÄVÄT HPV-TESTIT

## Kansallisen syöpäseulontojen ohjausryhmän asettaman asiantuntijaryhmän suositus

Työryhmän suositus on, että mikäli kohdunkaulasyövän seulontaohjelmassa primaariseulontamenetelmänä on hrHPV-testi, käytetään vain testejä, jotka täyttävät kansainvälisesti hyväksytyt kriteerit seulontatesteiksi ja joiden validaatiotutkimuksien tulokset on julkaistu vertaisarvioidussa julkaisussa.

Kriteeristön seulontakäyttöön validoidulle HPV-testille laati vuonna 2009 kansainvälinen asiantuntijaryhmä (Meijer 2009).

- Vertailutesteinä arvioitavalle testille käytetään Hybrid Capture-2 ja GP5+/6+ PCR-EIA -testejä, joiden vaikuttavuus verrattuna sytologiseen Papa-testiin perustuvaan seulontaan on osoitettu satunnaistetuissa tutkimuksissa.
  - Näissä testeissä kohteena on HPV-tyypit 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ja GP5+/6+ PCR testissä lisäksi 66.
- Vertailtavan testin herkkyys ja tarkkuus todeta histologinen HSIL-leesio (aik. CIN2/3) tai syöpä tulee olla samanarvoinen (non-inferior) kuin vertailutesteissä.
  - Lisäksi suositellaan, että validaatiotutkimuksessa käytetyt näytteet ovat väestöpohjaisesta 30–60 -vuotiaista naisista koostuvasta seulontapopulaatiosta tai siihen verrattavasta aineistosta (Arbyn 2016), huomioiden suositukset tarvittavista näytemääristä.
- Myös testitulosten riittävä laboratorion sisäinen ja laboratorioden välinen toistettavuus tulee osoittaa.

Näillä kriteereillä seulontakäyttöön 30 vuotta täyttäneillä ja sitä vanhemmilla naisilla on validoitu taulukon mukaiset hrHPV-testit.

Testityyppi	Seulontatesti	Validaatiotutkimukset
hrHPV-DNA-testi	Hybrid Capture-2 (Qiagen)	Ronco, 2014 Ronco, 2015
	PCR GP5+/6+ EIA	Ronco, 2014 Ronco, 2015
	RealTime High Risk HPV assay (Abbot)	Carozzi, 2011 Poljak, 2011 Hesselink, 2013
	Cobas 4800 (Roche)	Heideman, 2011 Lloveras, 2013
	PapilloCheck (Greiner Bio-one)	Hesselink, 2010 Arbyn, 2015 review Heard, 2016
	Onclarity HPV assay (BD)	Ejegod, 2014 Cuchieri, 2015 Ejegod, 2016
	HPV-Risk assay (Self-Screen BV)	Hesselink, 2014 Polman, 2017
	Anyplex II HPV HR (Seegene Inc)	Hesselink, 2016 Jung, 2016
	Xpert HPV (Cepheid AB)	Cuchieri, 2016
	Cervista (Hologic)	Boers, 2014
hrHPV-RNA-testi*	APTIMA assay* (Hologic)	Heideman, 2013

\*Seulontaan validoitujen HPV-testien kriteerit on laadittu hrHPV-DNA-testeille, koska vertailutestit, joilla pitkän aikavälin seurannassa negatiivisen testituloksen jälkeen on osoitettu hyvin matala vaikean esiasteen tai syövän riski, ovat DNA-testejä. APTIMA assay (Hologic) on RNA-testi, mutta täyttää poikkileikkaustutkimusten valossa seulontaan validoidun testin kriteerit. Lisäksi 3-vuoden pitkittäisseurannan (Reid 2015) ja pidemmän seuranta-ajan epäsuoria pitkittäisvalidointituloksia on julkaistu, (Forslund 2019, Iftner 2019). Asiantuntijaryhmän enemmistön kanta on, että Aptiman validiteetti seulontatutkimuksena on näin ollen riittävällä tasolla osoitettu, vaikka testattava molekyyli on eri kuin referenssitesteissä (HC2 ja G5/6).

Taulukko on päivitetty 19.8.2019. Asiantuntijatyöryhmä päivittää taulukkoa käytettävissä olevan tiedon mukaan tarvittaessa.

## Tiedustelut:

**Anni Virtanen,**  
pj, asiantuntijaryhmä  
anni.virtanen@hus.fi

**Annika Auranen,**  
pj, seulontojen kansallinen ohjausryhmä  
annika.auranen@pshp.fi

## Viitteet:

- Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, et al. VALGENT: a protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol* 2016;76 (Suppl 1):S14-S21.
- Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJLM, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21:817-26.
- Boers A, Wang R, Slagter-Menkema L, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR test according to the international guidelines for human papillomavirus test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2014;52:4391-3.
- Carozzi FM, Burrone E, Bisanzi S, et al. Comparison of clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV Test with that of Hybrid Capture 2 Assay in a screening setting. *J Clin Microbiol* 2011;49:1446-51.
- Cuschieri K, Geraets D, Cuzick J, et al. Performance of a cartridge based assay for the detection of clinically significant HPV infection - lessons from VALGENT (Validation of HPV Genotyping Tests). *J Clin Microbiol* 2016;54:2337-47.
- Cuschieri K, Geraets D, Moore C, et al. Clinical and analytical performance of the Onclarity HPV assay using the VALGENT framework. *J Clin Microbiol* 2015;53:3272-9.
- Ejegod D, Bottari F, Pedersen H, et al. The BD Onclarity HPV assay on SurePath collected samples meets the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening. *J Clin Microbiol* 2016;54:2267-72.
- Ejegod D, Serrano I, Cuschieri K, et al. Clinical validation of the BD Onclarity™ HPV Assay using a non-inferiority test. *J Med Microbiol Diagn* 2014;S3: 03:1-4.
- Forslund O, Elfström MK, Lamin H, Dillner J. HPV-mRNA and HPV-DNA detection in samples taken up to seven years before severe dysplasia of cervix uteri. *Int J Cancer* 2019 vol 144 (5) pp: 1073-1081
- Heard I, Cuschieri K, Geraets D, et al. Clinical and analytical performance of the PapilloCheck HPV-Screening assay using the VALGENT framework. *J Clin Virol* 2016;81:6-11
- Heideman DA, Hesselink AT, Berkhof J, et al. Clinical validation of the cobas(R) 4800 HPV test for cervical screening purposes. *J Clin Microbiol* 2011;49:3983-5.
- Heideman DA, Hesselink AT, van Kemenade FJ, et al. The APTIMA HPV assay fulfills the cross-sectional clinical and reproducibility criteria of international guidelines for HPV test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51:3653-7.
- Hesselink AT, Berkhof J, van der Salm ML, et al. Clinical validation of the HPV-Risk assay: a novel, real-time PCR assay for the detection of highrisk human papillomavirus DNA by targeting the E7 region. *J Clin Microbiol* 2014;52:890-6.
- Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J, et al. Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical screening. *J Clin Microbiol* 2010;48:797-801.
- Hesselink AT, Meijer CJ, Poljak M, et al. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk (HR) HPV assay according to the guidelines for HPV DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol* 2013;51:2409-10.
- Hesselink AT, Sahli R, Berkhof J, et al. Clinical validation of Anyplex II HPV HR Detection according to the guidelines for HPV test requirements for cervical cancer screening. *J Clin Virol* 2016;76:36-9.
- Iftner T, Neis K, Castanon A et al. Longitudinal Clinical Performance of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in Comparison to the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in Two Consecutive Screening Rounds with a 6-Year Interval in Germany. *Journal of Clinical Microbiology* 2019 vol: 57 (1)
- Jung S, Lee B, Lee KN, et al. Clinical Validation of Anyplex II HPV HR Detection Test for Cervical Cancer Screening in Korea. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:276-80.
- Lloveras B, Gomez S, Alameda F, et al. HPV testing by cobas HPV test in a population from Catalonia. *PLoS One* 2013;8:e58153.
- Meijer CJLM, Castle PE, Hesselink AT, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20.

Meijer et al. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *Journal of Clinical Virology* 2009

Meijer CJLM, Berkhof H, Heideman DAM, Hesselink AT & Snijders PJF. Validation of high-risk HPV tests for primary cervical screening. *Journal of Clinical Virology* 2009, 46, S1–S4.

Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV Test to the performance of Hybrid Capture 2 in population-based cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2011;49:1721–9.

Polman NJ, Ostrbenk A, Xu L, et al. Evaluation of the clinical performance of the HPV-Risk assay using the VALGENT 3 panel. *J Clin Microbiol* 2017;55:3544-51.

Ronco G, Arbyn M, Meijer CJLM, Snijders PJF & Cuzick J (2015). Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus. S1. In: *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements.* Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L (eds.). Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 1–68.

Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014, vol. 383, no. 9916, pp. 524-532

## Asiantuntijaryhmän kokoonpano

- Ahti Anttila, FT, dosentti, tutkimusjohtaja, Suomen Syöpärekisteri, Suomen Syöpäyhdistys
- Liisa Kylmänen, vs. terveystieteiden johtaja, Oulun kaupunki
- Matti Lehtinen, professori, Karoliininen Instituutti
- Stefan Lönnberg, LKT, seulonta-asiantuntija, Suomen Syöpärekisteri, Suomen Syöpäyhdistys
- Johanna Mäenpää, synnytys- ja naistentautiopin professori (emer.), Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
- Pekka Nieminen, dosentti, osastonylilääkäri, HUS
- Anni Virtanen, LT, erikoistuva lääkäri, vastaava lääkäri, HUS, HUSLAB ja Suomen Syöpärekisteri
- Simopekka Vänskä, dosentti, erikoistutkija, Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos