

Voidaanko HPV-taudit hävittää?

Kondyloomia ja limakalvovaurioita aiheuttava papilloomavirusta (HPV) tunnetaan yli sata tyyppiä, ja genitaalialueelta niitä on tavattu 40. HPV on yleisin sukupuoliyhteydessä tarttuva mikrobi. Sen yhteys syöpään paljastui 1980-luvun alussa, kun vuoden 2008 nobelisti Harald zur Hausen osoitti HPV-tyyppien 16 ja 18 DNA:ta kohdunkaulan levy- ja lieriöepiteelisyyövistä (1). Molekyylibiologian keinoin opittiin, kuinka suuren riskin HPV-tyyppien valkuaisaineet (E6/E7-geenien tuotteet) muuttavat infektoituneen solun pahanlaatuisiksi (1). Tämän jälkeen pohjoismaiset biopankkitutkimukset vahvistivat sairastetun HPV-infektion aiheuttavan 10–20-kertaisen vaaran sairastua myöhemmin kohdunkaulasyöpään tai suunielun syöpään (2, 3). Samalla selvisi, että suurin osa HPV-syövistä on ehkäistävissä estämällä suuren riskin HPV-infektioita. HPV on muuntelematon DNA-virus ja siis erinomainen rokotuskohde.

Olemme hyödyntäneet terveystieteitä (muun muassa syöpä- ja hoitoilmoitusrekistereitä) HPV-rokotteiden turvallisuuden ja pitkäaikaisen tutkimiseen. Neljä vuotta kestäneisiin vaiheen III tehotutkimuksiin kutsuttiin väestörekisterin mukaan vuonna 2002 seitsemällä ja vuonna 2004 kuudellatoista tutkimuspaikkakunnalla asuneet 16–17-vuotiaat naiset (4, 5). Suostumuksen terveystieteiden seurantaan antoi 1 750 nelivaikutteisen (Gardasil) ja 4 900 kaksivaikutteisen rokotteen (Cervarix) saanutta sekä 15 750 rokottamatonta vapaaehtoista. Seurannassa on myös 32 200 vuosina 1992–1995 syntyntä naista ja miestä, jotka vuosina 2007–2009 osallistuivat HPV-rokotusstrategioita koskevaan paikkakuntasatunnaistettuun vaiheen IV tutkimukseen (6). Terveystieteiden ei 100 000 seurantavuoden aikana ole ilmaantunut. Esimerkiksi narkolepsia olisi jo havaittu.

Vaiheen III tutkimukset johtivat rokotteiden apteekkimyynnin aloittamiseen vuosina 2006 ja 2007.

Länsimaat ovat seuranneet Australian esimerkkiä ja sisällyttäneet HPV-rokotuksen kansallisiin rokotusohjelmiinsa. Paras rokotuskattavuus on saavutettu maissa, joissa rokotaminen tapahtuu kouluissa. Pieni rokotekattavuus (17–40 % Yhdysvalloissa ja Saksassa) tai vain tyttöjen rokotaminen (länsimaat, paitsi Australia) vähentää rokotusten antamaan suojausta ja myös välillistä laumasuojausta väestössä (7).

Paikkakuntasatunnaistetussa tutkimuksessa eri HPV-rokotusstrategioiden vaikutusta verrataan paikkakunnittain ja myös rokottamattomiin kuntiin. Tuloksia laumasuojausta eri rokotusstrategioilla saadaan jo tänä vuonna. Ennusteiden mukaan erot voivat olla jopa 30 % luokkaa (6).

Suomessa loppuvuodesta 2013 alkanutta tyttöjen HPV-rokotusohjelman toteutumista seurataan tarkasti, ja ohjelmaa voidaan tarvittaessa tarkistaa. Vaarana on kattavuuden jääminen tytöillä alle 80–90 %:n, jolloin koko populaation laumasuojaus ei kehity optimaalisesti. Sekä poikien että tyttöjen rokotaminen olisi THL:n raportin mukaan paras vaihtoehto (8). Hinta ei voi enää olla este rokotusohjelman muuttamiselle. Kattava rokotusohjelma voi lopulta eliminoida kokonaan pahimmat HPV-tyypit (9).

Papakoe keksittiin jo 1920-luvulla. Se on suhteellisen tarkka mutta ilman säännöllistä toistoa epäherkkä kohdunkaulansyövän ja sen esiasteiden toteamisessa. Suomessa tehdään 5 vuoden välein toistettavan joukkoseulonnan (10) lisäksi vielä enemmän spontaania seulontaa. Seulontaohjelmassa otetaan vuosittain 177 000 papakoetta. Yli 25-vuotiailta otetaan organisoidun joukkoseulonnan lisäksi 220 000 muuta papakoetta. Alle 25-vuotiailta, ei seulontaiässä olevilta, otetaan 49 000 koetta vuodessa. Tapana on ollut ottaa papakoe pari vuotta ehkäisytablettien aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen parin vuoden välein terveystieteissä tai gynekologian vastaanotoilla. Eri-

tyisesti nuorilla naisilla esiasteisista viruksista suuri osa kuitenkin paranee itsestään. Heillä papaseulonta ei ole myöskään vaikuttavaa (12). Esiasteiden hoito lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä (13). Seulontakokonaisuus on tällä hetkellä hajanainen, ei kohdennu oikein ja turhia kustannuksia kertyy vuodessa ainakin kymmenen miljoonaa.

Italiassa, Hollannissa ja Ruotsissa ollaan siirtymässä HPV-testin käyttöön seulonnassa meta-analysien osoittama sen estävän merkitsevästi enemmän kohdunkaulasyöpiä papatestiseulontaan verrattuna (14). Suomessakin tulisi papakokeeseen perustuvasta seulonnasta luopua sen huonon herkkyyden ja heikon positiivisen ennustearvon takia.

Viimeistään rokote kattavuuden noustessa suureksi HPV-testiin perustuva seulonta voidaan aloittaa nykyistä 25 ikävuoden suositusta myöhemmin ja seulontaväliä pidentää ilman, että kohdunkaulasyövän ilmaantuvuus suurenee (15). Tämä johtaisi 20 miljoonan vuosittaisiin kustannussäästöihin rokotettuja

ikäluokkia seulottaessa huomioiden rokotusohjelman edullisen hinnan (alle neljä miljoonaa per koko ikäluokka).

Olemme vastikään käynnistäneet satunnaisesti tutkimuksen, jossa 15 000 alun perin HPV-rokotuksen saaneelle nuorelle naiselle tarjotaan toistettua seulontaa joko nykykäytännön mukaan tai vasta 30 vuoden iässä. Yläkoulussa rokotetut ja harvaan seulotut naiset voivat olla yhtä hyvin turvassa kohdunkaulasyövältä (sekä muilta HPV-syöviltiltä) ja invasiivisia hoitoja vaativilta esiasteilta kuin tiheään seulotut. Lisäksi elämänlaatu paranee, koska liian usein toistetut papanäytteet, kolposkopiat, biopsiatutkimukset ja kohdunsuun kirurgiset hoidot vähenevät merkitsevästi.

Suuren riskin HPV-tyyppien aiheuttamaa kohdunkaulasyöpäepidemiaa HPV-testiin pohjautuva seulonta ei kuitenkaan yksin ratkaise. Yhdessä tehokkaan ja turvallisen HPV-rokotusohjelman kanssa saavutetaan paras tulos HPV-tautitaakan ja kohdunkaulasyövän ehkäisyssä. ■

KIRJALLISUUTTA

- zur Hausen H. Papillomavirus in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009;384:260-5.
- Lehtinen M, Dillner J, Knekt P, ym. Serologically diagnosed infection with human papilloma virus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma: nested case-control study. *BMJ* 1996;312:537-9.
- Mork J, Lie AK, Glatte E, ym. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344:1125-31.
- Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:400-10.
- Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P, ym. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 2006;24:53:233-241.
- Lehtinen M, Apter D, Baussano I, ym. Characteristics of a cluster-randomized,

phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. *Lancet Oncol*, submitted.

- Lehtinen M, French K, Dillner J, Paavonen J, Garnett G. Sound implementation of HPV vaccination. *Therapy* 2008;5:289-94.
- Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), Raportti 28/2011.
- Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett G. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006;3:e138.
- Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1983;1:1247-9.
- Salo H, Nieminen P, Kilpi T, ym. Divergent coverage, frequency and costs of

organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer* 2013 Dec 3.

- Lönnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1354-61.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, ym. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
- Arbyn M, Ronco G, Anttila A, ym. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30:F88-99.
- Baussano I. HPV-16 infection and cervical cancer: a dynamic model. *Väitöskirja*. Imperial College London, 2011.
- Baussano I, Ronco G, Segnan N, French K, Vineis P, Garnett G. HPV-16 infection and cervical cancer: modeling the influence of duration of infection and precancerous lesions. *Epidemics* 2010;2:21-8.



MATTI LEHTINEN,
professori, virologi
Tampereen yliopisto

DAN APTER, dosentti,
ylilääkäri
Väestöliitto

PEKKA NIEMINEN,
dosentti, ylilääkäri
JORMA PAAVONEN,
professori

HYKS:n naistenklinikka

SIDONNAISUDET

Matti Lehtinen: Ei sidonnaisuuksia

Pekka Nieminen: Apuraha (Syöpäjärjestöt, EVO),
asiantuntijapalkkio (GSK, MSD)

Dan Apter: Apuraha (GSK, MSD)

Jorma Paavonen: Apuraha (GSK, Merck)

Tampereen ja Helsingin yliopistot sekä Väestöliitto ovat saaneet rokotevalmistajilta (Merck & Co., Inc. ja GlaxoSmithKline) apurahan HPV-rokotetutkimuksiin.