

Ilkka Kalliala, Matti Lehtinen ja Pekka Nieminen

Kattavampi rokottaminen ja kohdunkaulasyövän seulonnan samanaikainen muutos pian tarpeen

Milloin HPV-rokote aikuiselle?

Ihmisen papilloomavirus (human papilloma virus, HPV) aiheuttaa 1 % kaikista miesten syöivistä ja 9 % naisten syöivistä. Lähes kaikki kohdunkaulasyövät (600 000 tapausta maailmassa vuosittain) ovat HPV:n aiheuttamia (1). HPV-genotyypit 16 ja 18 ovat emättimen, ulkosynnyttimien, peräaukon, peniksen ja suunielun syöpien etiologisina tekijöinä 30–70 %:ssa tapauksista (1). Seulonnasta huolimatta fertiili-ikäisten kohdunkaulasyövän ilmaantuvuus Suomessa on koko ajan lisääntynyt 1990-luvun alusta lähtien, nyt jo seulontaa edeltäneelle tasolle (2).

Vuonna 2013 Suomessa aloitettiin suuren ja paljon resursseja vievän HPV-tautitaakan takia 11–12-vuotiaiden tyttöjen HPV-rokotusohjelma, joka on syksyllä 2020 laajentunut kattamaan myös samanikäiset pojat (3). Paras kustannusvaikuttavuus HPV-rokotusohjelmasta saadaan, kun rokote annetaan lapsille ennen kuin he altistuvat HPV-infektioille. HPV-rokote on turvallinen ja estää tehokkaasti HPV-infektioita ja kohdunkaulasyövän esiasteita niin rokotetutkimuksissa kuin väestötasollakin (4,5). Tietoa rokotteen erinomaisesta tehosta kaikkien invasiivisten HPV-syöpien estämisessä kertyy (6). HPV-rokotetutkimuskohorttiemme rekisteriseurannassa myös ennenikäisten synnytysten ilmaantuvuus oli rokotettujen joukossa pienempi kuin verrokkien (7–9).

Suurin osa ihmisistä sairastaa HPV-infektion. Osalle infektio ei tuota uudelta HPV-infektiolta suojaavia vasta-aineita, ja muiden HPV-tyyppien infektiot ovat mahdollisia niillekin, joille on kehittynyt vasta-aineita tiettyä HPV-tyyppiä vastaan (10,11). Rokottamisesta aikuisena voi olla hyötyä niille, jotka eivät sitä ennen ole al-

tistuneet HPV:lle. Kouluiän jälkeen annettujen HPV-rokotteiden tehosta kansanterveystasolla ei kuitenkaan ole näyttöä (12).

Kohdunkaulasyövän esiasteen vuoksi hoidettujen potilaiden (Suomessa noin 3 000 hoitoa vuodessa) HPV-rokotus näyttää vähentävän uusien esiasteiden ilmaantuvuutta jopa kolmannekseen. Tämä näyttö kuitenkin perustuu toistaiseksi pieniin havainnoiviin tutkimuksiin, jotka ovat alttiita metodologisille harhoille ja hyödyn yliarvioimiselle (13–15). Hoidettujen naisten riski saada kohdunkaulan tai muu anogeenitaalialueen HPV-syöpä säilyy suurentuneena vuosikymmenten ajan (16).

Erityisesti toistuvat esiasteiden hoidot lisäävät merkittävästi myös ennenikäisen synnytyksen riskiä (17). Mikäli esiasteen vuoksi hoidettujen naisten rokottaminen todetaan Suomessa, Englannissa ja Ruotsissa nyt alkaneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tehokkaaksi, voidaan HPV-rokotus liittää osaksi esiastehoitoja. Tämän riskiryhmän rokottaminen taas saattaa vähentää esiasteen sairastamiseen ja sen hoitoihin liitettyjä ennenikäisiä synnytyksiä ja myöhempiä HPV:stä riippuvaisia syöpiä (9,17).

HPV-tausta-altistus vähenee rokotusohjelman myötä nopeasti (18). Satunnaistetussa HPV-rokotettujen harvan (kerran 28-vuotiaana tehdyn) vs tiheän (kolmen vuoden välein 22–28-vuotiaana tapahtuvan) kohdunkaulasyövän seulonnan tutkimuksessa HPV-genotyypit 16 ja 18 olivat lähes kadonneet 22- ja 25-vuotiailta (19). Kohdunkaulasyövän seulontatestien (papakoe ja HPV-testi) positiivinen ennustearvo, esiastepotilaiden osuus kaikista positiivisista seulontalöydöksistä, on perustunut paljolti

juuri HPV-genotyyppien 16 ja 18 aiheuttamien muutosten luonnolliseen kulkuun. Rokotteen myötä näiden HPV-genotyyppien esiintyvyys vähenee voimakkaasti, minkä vuoksi valtaosa positiivisista seulontalöydöksistä on tulevaisuudessa väärä positiivisia (20).

Saamme ensi vuonna lisää tietoa HPV-rokotettujen harvan seulonnan toimivuudesta 25-vuotiaiden osalta. Jos rokotettujen harva seulonta toimii yhtä hyvin kuin tiheä seulonta, rokotettujen, HPV-seulontanegatiivisten naisten ei tarvitse jatkossa käydä kohdunkaulasyövän seulonnassa kuin kerran fertiili-ikä aikana, ehkä ei lainkaan (21).

Ensimmäiset HPV-rokoteohjelmaan osallistuneet ikäluokat tulevat pian 25 vuoden seulontaikään, joten olisi tarpeen tarjota rokotamattomille mahdollisuus yhdistettyyn HPV-rokotukseen ja HPV-seulontaan. Tämän jälkeen kaikille HPV-rokotetuille tarvittaisiin Ruotsin mallin (Joakim Dillner, henkilökohmainen tiedonanto Ruotsin tulevasta seulontamallista) mukaan seuraavien 15–20 vuoden aikana 40–45 ikävuoteen mennessä enintään

ynksi seulontakäynti HPV-testauksella (noin 30 000 testiä vuodessa). HPV-rokotuksen ja harvan seulonnan hyöty verrattuna nykyiseen opportunistisen (250 000 testiä vuodessa) ja organisoidun (180 000 testiä vuodessa) seulonnan yhdistelmään olisi saavutettuina laatu-painotettuina elinvuosina ja kustannussäästöinä erittäin merkittävä fertiili-ikäisten naisten osalta (3).

Nykyinen tutkimusnäyttö ei vaatimattoman tehon vuoksi puolla yli 25-vuotiaiden naisten väestötasoisista rokottamista. Lisäksi heistä valtaosa on jo sairastanut HPV-infektion. Aikuisten miesten rokottamisen hyödyistä ei ole tutkimusnäyttöä. Nuorten aikuisten naisten seulonnan ja kaikkien fertiili-ikäisen naisten esiastehoitojen yhteyteen voidaan kuitenkin näköpiirissä olevassa tulevaisuudessa liittää HPV-rokotus ja siten laajentaa kohdunkaulasyövän torjunnan kattavuutta ja parantaa sen kustannusvaikuttavuutta fertiili-ikäisessä väestössä. Vielä tarvitaan lisänäyttöä satunnaisesti tutkimuksista, jotka onneksi ovat jo käynnissä. ■



ILKKA KALLIALA, dosentti, erikoislääkäri
HYKS, naistentaudit ja synnytykset
Helsingin yliopisto
Department of Surgery & Cancer, Institute of Reproductive and Developmental Biology, Imperial College London, Iso-Britannia

MATTI LEHTINEN, vieraileva tutkija, virologi
Deutsches Krebsforschungszentrum, Infection & Cancer Epidemiology, Heidelberg, Saksa
Department of Lab Medicine, Karolinska Institute, Huddinge, Tukholma, Ruotsi

PEKKA NIEMINEN, dosentti, erikoislääkäri
HYKS, naistentaudit ja synnytykset
Helsingin yliopisto

KIRJALLISUUTTA

1. <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Danckert B FJ, Engholm G, Hansen HL, ym. NORDCAN: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, version 8.2. Association of the Nordic Cancer Registries, Danish Cancer Society 26.03.2019.
3. Tulisiko poikien HPV-rokotusten olla osa kansallista rokotusohjelmaa? Työryhmän loppuraportti. THL raportti 2/2019. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-282-6>.
4. Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:400–10.
5. Drolet M, Benard E, Perez N, ym. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019;394:497–509.
6. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, ym. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2018;142:2186–7.
7. Lehtinen M, Apter D, Baussano I, ym. Characteristics of a cluster-randomized phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. *Vaccine* 2015;33:1284–90.
8. 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;24:233–41.
9. Kalliala I, Eriksson T, Aro K, ym. Reduced preterm birth rate after bivalent HPV vaccination: registry-based follow-up of a randomized clinical trial [lähetetty arvioitavaksi].
10. Palmroth J, Namujju P, Simen-Kapeu A, ym. Natural seroconversion to high-risk human papillomaviruses (hrHPVs) is not protective against related HPV genotypes. *Scand J Infect Dis* 2010;42:379–84.
11. Lin SW, Ghosh A, Porras C, ym. HPV16 seropositivity and subsequent HPV16 infection risk in a naturally infected population: comparison of serological assays. *PLoS One* 2013;8:e53067.
12. Arbyn M, Xu L, Simoons C, ym. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
13. Lichter K, Krause D, Xu J, ym. Adjuvant human papillomavirus vaccine to reduce recurrent cervical dysplasia in unvaccinated women: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2020;135:1489.
14. Garland SM, Paavonen J, Jaisamram U, ym. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016;139:2812–26.
15. Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology* 2008;19:640–8.
16. Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, ym. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Oncol* 2020;31:213–27.
17. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, ym. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012847.
18. Vanska S, Luostarinen T, Baussano I, ym. Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied. *J Infect Dis* 2020;222:948–56.
19. Louvanto K, Eriksson T, Gray P, ym. Baseline findings and safety of infrequent vs. frequent screening of human papillomavirus vaccinated women. *Int J Cancer* 2020;147:440–7.
20. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol* 2016;76:S62–8.
21. Bosch FX, Robles C, Diaz M, ym. HPV-FAS-TER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:119–32.

SIDONNAISUUDET

Ilkka Kalliala: Luottamustoimet (Suomen kolposkopiayhdistyksen hallituksen jäsen, Cochrane Collaboration, jäsen)
Matti Lehtinen: Apuraha (Merck, GSK Biologicals), hankkeet (THL:n Rokotussuositustyöryhmä)

Pekka Nieminen: Luottamustoimet (European Federation for Colposcopy, president)

VASTUUTOIMITTAJA
Hanna Savolainen-Peltonen