

Simopekka Vänskä, Heini Salo ja Tuija Leino

## HPV-rokotuksilla syöpiä vastaan

Tyttöjen HPV-rokotusohjelma aloitettiin Suomessa vuonna 2013. Ohjelman aloittamisen jälkeen HPV-rokotuksista on kertynyt runsaasti tutkimustietoa. Suojan on todettu pysyvän vakaana tutkimuksissa, joissa on seurattu rokotettujen immuunivastetta ja kohdunkaulasyövän esiasteilmaantuvuutta. Rokotusten hyvästä vaikuttavuudesta kohdunkaulasyöpää vastaan on jo väestötason havaintoja. Rokotusohjelmaa laajennettiin vuonna 2020 poikiin, jotka hyötyvät itse HPV:n aiheuttamien syöpien väheneemisestä ja samalla vahvistavat rokotusten laumavaikutuksia. Vaikka syöpäilmaantuvuuden muutosten odotetaan tapahtuvan vasta vuosikymmenten kuluessa, rokotetuissa ikäluokissa suoja on jo muodostunut rokotetuille, mikä hyödyttää näiden ikäluokkien rokottamattomiakin. Kohdunkaulasyövän seulonnassa on siksi varauduttava lähivuosina merkittäviin muutoksiin. Korkeaa rokotuskattavuutta kannattaa tavoitella sekä yksilöiden että terveydenhuoltojärjestelmän kannalta.

HPV-rokotukset alkoivat kansallisessa rokotusohjelmassa tytöillä kolmen annoksen sarjana vuonna 2013, tavoitteena erityisesti kohdunkaulasyövän ehkäiseminen. Tuolloin näyttö syöpäsuojasta perustui kaksija nelivalenttisten (2vHPV ja 4vHPV) rokotteiden kolmannen vaiheen (faasi 3) tutkimusten näyttöön estetyistä HPV-infektioista ja syövän esiasteista yhdistettynä käsitykseen syövän kehittymisestä ja rokotussuojan säilymisestä (1–3). Tämän jälkeen on kertynyt tietoa suojan kestosta ja suoraa näyttöä suojasta syöpää vastaan. Lisäksi rokotusohjelmaa on laajennettu poikiin, rokotussarjan annosten lukumäärää on vähennetty ja yhdeksänvalenttinen (9vHPV) rokote on tullut markkinoille. Euroopan ulkopuolella on lisensoitu myös kolme muuta HPV-rokotetta (4). Tutkimuskohteena on ollut esimerkiksi epäsuoran suojan merkitys, HPV:n rooli erilaisissa syövässä ja rokotusten laajentaminen aikuisiin naisiin. Suomessa on tarjouskilpailujen tuloksena käytetty 2vHPV-rokotetta.

### Rokotteiden HPV-tyypit ja suoja

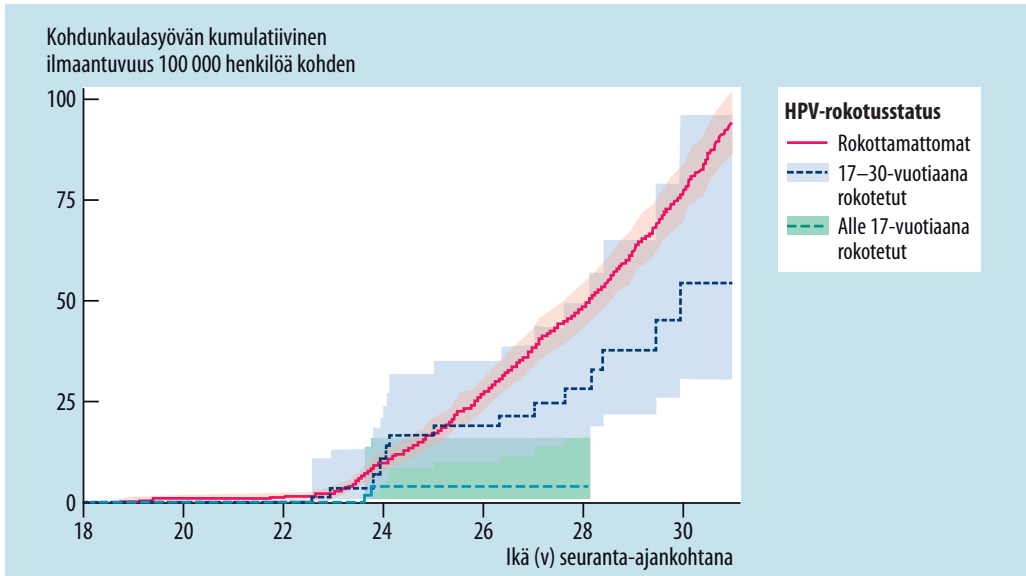
Sekä 2vHPV- että 4vHPV-rokotteet sisältävät suuren syöpärisikin HPV-tyyppien HPV16/18 L1-proteiinia. Lisäksi 4vHPV-rokote sisältää

kondylooma aiheuttavia tyyppijä HPV6/11. Myöhemmin markkinoille tulleet 9vHPV-rokotteeseen lisättiin viisi syöpää aiheuttavaa tyyppiä HPV31/33/45/52/58, minkä lisäksi valmistaja lisäsi annoskohtaista HPV16/18-antigeenimäärää 4vHPV-rokotteeseen verrattuna (katso valmisteyhteenvedot).

Yleisenä periaatteena tietyn geno- tai serotyyppin antigeenin sisällyttäminen rokotteeseen ei ole tae suojasta kyseistä tyyppiä vastaan ja toisaalta ristisuoja voi muodostua myös muita tyyppijä vastaan. Rokotetutkimuksissa HPV-rokotteet tuottivat erinomaisen suojan rokotetyyppejä vastaan (1,2,5). Hyvä suoja kuitenkin edellytti, että rokotetut eivät olleet kohdanneet kyseisiä HPV-tyyppejä aiemmin. 9vHPV-rokotteen teho osoitettiin vertaamalla 9vHPV-rokotettuja 4vHPV-rokotettuihin (5). Rokotetyyppien lisäksi 4vHPV-rokote tuotti ristisuoja HPV31:lle ja 2vHPV-rokote ristisuoja ainakin tyypeille HPV31/33/45 (3).

### Rokotussuoja on pysyvää

Pitkäaikaisissa tutkimuksissa 2vHPV- ja 4vHPV-rokotteiden suoja HPV16/18-rokotteityyppien aiheuttamia CIN2+-esiasteita vastaan on säilynyt hyvin. Seurattaessa 4vHPV-rokotetutkimusväestöä Pohjoismaissa (pois lukien



**KUVA 1.** Kohdunkaulasyövän kumulatiivinen ilmaantuvuus Ruotsissa rokotusstatuksen ja -iän mukaan (14).

Suomi) ja 2vHPV-rokotetutkimusväestöä Costa Ricassa on 4vHPV-rokotteen suojan CIN2+ tasoisia esiasteita vastaan raportoitu olleen tilastollisesti vähintään 90 % kymmenen vuoden ja 2vHPV-rokotteen 89 % yhdentoista vuoden kuluttua (6,7). Myös 2vHPV-rokotteen risti-suoja on säilynyt vuosikymmenen ajan samalla tasolla (8). Kotimaisessa äitiysneuvoloiden seeruminäytetutkimuksessa HPV-vasta-aineet säilyivät noin 12 vuotta rokottamisesta, tosin 2vHPV-rokotetta käytettäessä HPV16/18-vasta-ainetasot olivat korkeammat (9). Vaikka HPV-rokotteiden tuottamien vasta-aineiden tasojen ja suojan kvantitatiivista yhteyttä ei ole kyetty määrittämään, myös vasta-ainetasojen stabiilius tukee käsitystä rokotussuojan pysyvyydestä.

### Suoja vähemmillä rokoteannoksilla

Ohjelman annosmäärän vähentäminen kolmesta kahteen on perustunut vasta-ainetasojen vertailuun. Varhaisnuorille kaksi annosta on tuottanut vähintään vastaavat vasta-ainetasot kuin kolme annosta hieman vanhemmille, joilla rokotteiden tehotutkimukset on toteutettu (10,11). Lisäksi vasta-ainetasot olivat 12 kuukauden annosvälillä hieman paremmat kuin kuuden kuukauden annosvälillä (11), mikä yhdessä helpomman logistiikan kanssa johti myös

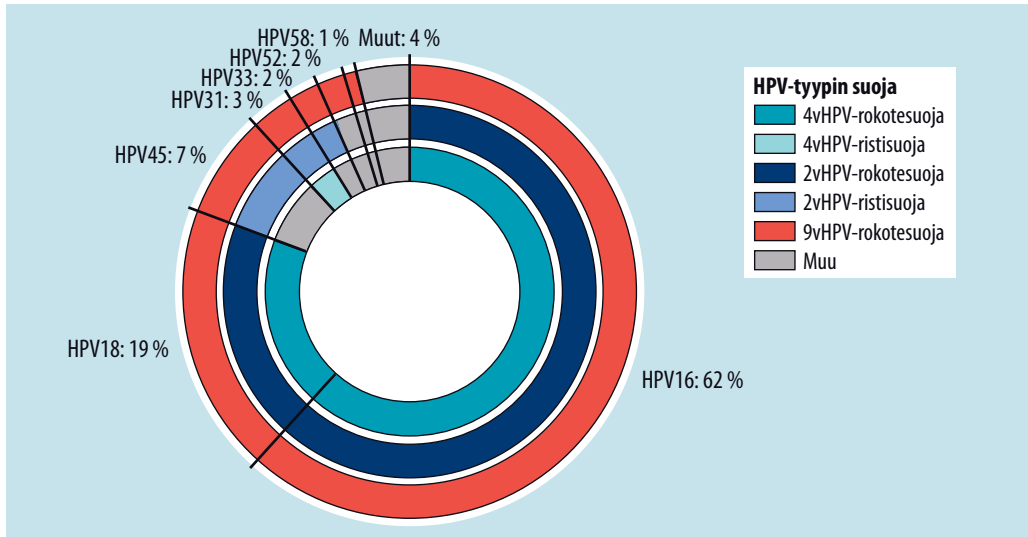
Suomessa 12 kuukauden annosväliin.

Myös yhden annoksen ohjelmaan siirtymistä on tutkittu. Lupaavien tulosten myötä siirtymistä pidetään varteenotettavana vaihtoehtona varsinkin vähemmän kehittyneille maille, joilla on vaikeuksia rokotusten käytännön toteuttamisessa (4,12). Yleisesti rokotuksissa riittävän ajan kuluttua annettavalla toisella annoksella tavoitellaan parempaa immunologista muistia. Muistiannoksen poistaminen rokotussarjasta saattaa vaikuttaa negatiivisesti esimerkiksi risti-suojan kestoon, jolla on merkitystä nyt käytössä olevalla 2vHPV-rokotteella.

### Suoraa näyttöä kohdunkaulasyöpäsuoja

Ensimmäinen suora signaali rokotteiden suojasta HPV:n aiheuttamia syöpiä vastaan raportoitiin kotimaisesta rekisteritutkimuksesta (13). Siinä verrattiin Suomessa rokotetutkimuksiin osallistuneiden tyttöjen ja vastaavien rokottamattomien tyttöjen HPV:hen liittyviä syöpiä (0 vs 10 syöpää, joista kahdeksan kohdunkaulassa). Kun kaikki nämä syövät otettiin huomioon, vähenemä oli tilastollisesti merkitsevä (95 %:n luottamusväli: 16–100 %), mutta yksinään kohdunkaulasyövän tapausmäärät eivät tähän aivan riittäneet.

Sittemmin HPV-rokotusten vaikuttavuudes-



**KUVA 2.** Kohdunkaulasyövän HPV-tyyppien osuudet<sup>1</sup> kaksi-, neli- ja yhdeksänvalenttisten rokotteiden (2vHPV, 4vHPV ja 9vHPV) suojan mukaan jaoteltuna.

<sup>1</sup>Aineistona ovat Ruotsissa vuosina 2002–2011 todetut kohdunkaulasyövät (n = 4 253), joista 2 850 on HPV-tyyppitetty (23). Kuvion osuudet tarkoittavat kunkin HPV-tyypin osuutta suuren riskin HPV-tyyppien osalta positivistien syöpien elinikäisestä riskistä hierarkkisesti niin, että HPV16 kattaa kaikki syövät, joissa HPV16 on havaittu, HPV18 jäljelle jäävistä ne, joissa HPV18 mukana, jne. Elinikäisen riskin käyttäminen laskentaperusteena vähentää ikäluokkien välisten kokoerojen vaikutusta estimaattiin. Havainnot ristosuojasta vaihtelevat myös muiden kuin rokotesuojan ja ristosuojan tyypeiksi luokiteltujen HPV-tyyppien osalta.

ta syöpiä vastaan on raportoitu 4vHPV-rokotteiden osalta Ruotsista ja Tanskasta sekä 2vHPV-rokotteiden osalta Skotlannista (14–16). Näissä maissa alle 30-vuotiaiden, alle 16–17-vuotiaina rokotettujen naisten kohdunkaulasyövät vähenevät HPV-tyypistä riippumatta lähes 90 % (KUVA 1). Rokottamalla on siis kyetty estämään nuorten naisten syöpiä, minkä tekeminen kustannusvaikuttavasti on ollut seulomalla vaikeaa (17).

Englannissa on raportoitu ikäluokkakohtaisia tuloksia ilman henkilötason rokotestatuksen erittelyä (18). Koska nuorilta naisilta löydetään tyypillisesti oireettomia varhaisen vaiheen syöpiä, syövän ilmaantuvuusmuutosten varhainen raportoiminen edellyttää sekä seulonnan aloittamista nuorena että kattavia ja yksilötasolla yhdistettävissä olevia terveysrekistereitä. Tämä rajaa mahdollisten raportoijamaiden joukkoa.

HPV-rokotusten vaikuttavuus syöpää, kuten esiasteitakin, vastaan heikkenee rokotusiän vanhentuuessa (KUVA 1) (14,15). Laajamittaisia seulontaikäisten naisten rokotuksia ei vähäisen vaikuttavuuden vuoksi suositella, mutta rokottamisen hyödyllisyyttä erityistilanteissa

tutkitaan aktiivisesti, esimerkiksi esiastehoidon tai seulonnassa HPV-negatiiviseksi toteamisen jälkeen (19,20).

## Rokotukset suojaavat kohdunkaulasyöpää aiheuttavilta HPV-tyypeiltä

Eri HPV-tyyppien kyky aiheuttaa kohdunkaulasyöpää vaihtelee (KUVA 2). Ennen rokotuksia HPV16 aiheutti maailmanlaajuisesti kohdunkaulasyövistä noin 60 %, HPV18 10–15 % ja HPV45 5 % (21,22). Rokotetyyppien HPV16/18-osuus oli erityisen suuri nuorilla naisilla, ja muiden HPV-tyyppien osuus suureni vasta iän mukana (23). Tämä selittää rokotettujen nuorten aikuisten hyvää syöpäsuojaaja.

Adenokarsinooman estäminen seulonnalla on ollut levyepiteelisyöpien estämisestä vaikeampaa heikomman havaittavuuden vuoksi (24). Lisäksi lieriöepiteelin esiasteiden hoidot ovat selvästi raskaampia. Adenokarsinoomasakin HPV16 on yleisin tyyppi, mutta myös HPV18:n ja HPV45:n osuus on korostunut (25). Sekä 9vHPV- että 2vHPV-rokotteet an-

**TAULUKKO.** HPV:hen liittyvien syöpien keskimääräisiä vuosittaisia tapausmääriä.

Syöpä	Naiset	Miehet	Vuodet (viite)
Kohdunkaulasyöpä (C53)	188	–	2018–2022 (39)
Emätinsyöpä (C52)	27	–	2018–2022 (39)
Ulkosynnyttinsyöpä (C51)	115	–	2018–2022 (39)
Peräaukkosyöpä (C21)	37	26	2018–2022 (39)
Kielen tyven syöpä (C01.9)	6	19	2006–2015 (37)
Nielurisasyöpä (C09.0–9)	24	62	2011–2015 (37)

tavat suojaa näitä tyyppisiä vastaan, joten rokotusten odotetaan estävän valtaosan adenokarsinoomistakin. Jo kolmannen vaiheen tutkimuksissa raportoitiin hyvästä rokotetehosta myös adenokarsinooman esiastetta (AIS) vastaan (1,26).

### Mitä syöpiä rokotteilla voidaan kohdunkaulasyövän lisäksi estää?

HPV:n rooli syövän aiheuttajana on suurin ja vahvimmin osoitettu kohdunkaulasyövän osalta, mutta se aiheuttaa myös muita urogenitaalialueiden syöpiä, esimerkiksi emättimen, ulkosynnyttien, siittimen ja peräaukon syöpiä (**TAULUKKO**). HPV aiheuttaa lisäksi suunielusyöpiä, esimerkiksi nielurisoissa ja kielen tyvessä. Suun ja nielun muissa syövyissä HPV:n syyosuus on pieni ja heikommin osoitettu (27,28).

**Suun ja nielun syövät.** HPV:n syyosuus määrittelyssä ei ole yksinkertaista. HPV:n syyosuus suurenee, jos muut syöväälle altistavat tekijät vähenevät. Suunielusyöpien maailmanlaajuisesti merkittävimpiä riskitekijöitä ovat alkoholi ja tupakka. Länsimaissa tupakoinnin vähentymisen myötä HPV-syöpien osuus suunielussa on suurentunut (28). Kolmannes kaikista suunielusyövyistä on HPV:n aiheuttamia, mutta läntisessä maailmassa ja Pohjois-Euroopassa osuus voi olla jo 70 % (27). Nielurisojen syövyistä HPV aiheuttaa suurimman osan, jopa 70%. Muihin suunielusyöpiin verrattuna HPV-syövät esiintyvät nuoremmilla ja ovat lisääntyneet viime vuosikymmeninä (27).

Herkemmat HPV-testit ovat pystyneet osoittamaan HPV-infektioita aikaisempaa useammin ja yhä erilaisimmista syövyistä (28). Aikaisemmissa syyosuustutkimuksissa HPV:n aiheuttamiksi hyväksyttiin tapaukset, joissa HPV

löytyi syöpäkudoksesta, mutta nyt vaaditaan lisäksi, että on osoitettavissa syöpägeenin aktivoitumista, jotta tiedetään, että HPV ei ole vain viattomasti läsnä. Siksi syyosuus on joidenkin syöpien, esimerkiksi suunielusyöpien osalta pienentynyt (27). HPV-infektion yleisyys suussa on eri tutkimuksissa ollut noin 5 %, ja HPV16 löytyy noin 1,5 %:lta terveistä henkilöistä (29). Suunielusyövyistä HPV aiheuttaa muutaman prosentin (27).

**Siitin- ja emätinsyövät.** Siittinsyövyistä noin puolet sekä emätinsyövyistä noin 80 % on HPV-syöpiä (28). Ulkosynnyttinsyöpää on klassisesti esiintynyt vain ikääntyneillä, mutta rinnalle on noussut nuoremmille ilmaantuva HPV-syöpä, jonka riskitekijät ovat yhteiset kohdunkaulasyövän kanssa (30). Yhdysvalloissa HPV:n katsotaan aiheuttavan jopa kaksi kolmasosaa ulkosynnyttinsyövyistä (31).

**Peräaukkosyöpä** on suhteellisesti yleisin miehillä, joilla on seksiä miesten kanssa (MSM). Yhteensä 64 artikkelin ja lähes 30 000 miehen yhteiskatsauksessa suuren riskin HPV löytyi kolmelta neljästä MSM-miehestä peräaukosta, jos henkilöllä lisäksi oli samanaikainen HIV-infektio, ja muuten 40 %:lta (32). Virusta peräaukossa kantavien naisten osuus on noin puolet MSM-väestön vastaavasta, ja heteromiehillä edelleen puolet naisten osuudesta (29). Peräaukkosyövyssä lähes 90 %:ssa tapauksista löytyy HPV ja syöpägeenin aktivoitumisen merkkejä (27).

**Rokotteista hyötyä kaikkien HPV-syöpien ehkäisyssä.** Rokotteiden odotetaan estävän kaikkia HPV-syöpiä vastaavasti kuin kohdunkaulasyöpiä, jos HPV-tyyppi vastaa rokotuksella estettäviä tyyppisiä. Suojateho muiden syöpien osalta saattaa olla jopa parempi kuin kohdunkaulasyövän osalta, sillä HPV16/18-

osuus on muiden anatomisten alueiden HPV-syövässä suurempi kuin kohdunkaulasyövässä (28). Erityyppisin asetelmin on saatu hyvin yhtenevä tulos: runsaan 80 %:n väheneminen peräaukon, suun tai suunielun HPV-tartunnoissa, jotka ovat rokotuksilla estettävissä (33,34). Arviota heikentää ilmeisesti erilaisten diagnosointimenetelmien käyttö sekä suun ja suunielun tutkimusten yhdistäminen (34). Lopullisesti rokotusten vaikuttavuus muiden syöpien osalta ja samalla myös syöpien HPV-syösyosuus selviää vuosikymmenten myötä.

## Poikien rokotukset auttavat laumasuojan saavuttamisessa

Poikien HPV-rokotusten hyödyt tyttöjen ohjelman lisänä tulevat kahta kautta. Rokotusten suorana vaikutuksena miesten HPV-infektiot ja niiden aiheuttamat syövät vähenevät. Poikien rokotusten epäsuorana vaikutuksena HPV:n kierto väestössä edelleen vaikeutuu, mikä vähentää puolestaan myös naisten HPV-infektioita ja syöpiä. Kun infektiolle alttiiden osuus on riittävän pieni, saavutetaan laumasuoja niin, ettei laajamittaisia epidemioita pääse syntymään. Poikien HPV-rokotuksilla on oleellinen merkitys laumasuojan saavuttamisessa (35).

Suomalaisessa paikkakuntasatunnaistetussa tutkimuksessa havaittiin erilaisia rokotusten epäsuoraan suojaan liittyviä ilmiöitä (36). Mikäli vain tytöt rokotettiin, muodostunut epäsuora suoja kohdistui pääasiassa miehiin, joista se laimentuneena heijastui rokottamattomiin naisiin (35). Siksi rokottamattomien naisten suojaaminen ja laumasuojan saavuttaminen vain tyttöjen rokotuksilla on vaikeaa. Kun rokotetaan sekä tyttöjä että poikia, molempiin sukupuoliin kohdistuu epäsuoran suojan pääkomponentti (35). Tällöin laumasuojan saavuttaminen on realistisempaa, Suomessa vaaditaan arviolta noin 70–80 %:n rokotuskattavuus. Koska jatkotartuntojen keskimääräinen lukumäärä riippuu viruksen ominaisuuksien lisäksi väestön mahdollisesti tartuttavista kontakteista, laumasuojaan vaaditussa rokotuskattavuudessa on sekä väestökohtaista että ajallista vaihtelua.

## Ydinasiat

- ▶ HPV-rokotukset suojaavat usealta HPV-tyypiltä ja usealta eri syövältä.
- ▶ HPV-rokotusten tuottama suoja on pitkäkestoinen, ja paras tulos saavutetaan rokottamalla nuoria.
- ▶ Poikien HPV-rokotukset suojaavat heitä itseään HPV:n aiheuttamilta syövilä ja ovat tärkeitä väestön HPV-viruskierron estämisessä.
- ▶ Korkea rokotuskattavuus keventää ja yksinkertaistaa kohdunkaulasyövän seulontaa tulevaisuudessa ja on siksi myös terveydenhuoltojärjestelmän etu.

## Poikien HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus

Suomen epidemiologisessa tilanteessa poikien rokotuksilla arvioitiin saavutettavan ikäluokkaa kohti noin 1 200 laatupainotettua elinvuotta (quality adjusted life year, QALY), josta karkeasti puolet tulee kohdunkaulasyövän ja sen seulontalöydösten vähenemisestä (37). Tyttöjen ohjelmaan verrattuna poikien HPV-rokotusten lisäämisellä saavutetun terveyshyödyn arvioitiin 40 euron rokotehinnalla maksavan 22 700 euroa/QALY. Arviossa otettiin huomioon vain rokotusten syöpävaikutukset ja nykyinen seulontaohjelma. Poikien rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta parantaa edelleen, jos otetaan huomioon sen mahdollistama kohdunkaulasyövän seulonnan merkittävä keventäminen.

## HPV-rokotusten syöpävaikutusten kaksi aikataulua

HPV-infektion tarttuminen seksiteitse, jolloin kontaktien ikäjakauma on verraten samanikäisiin keskittyneenä, vaikuttaa rokotusten epäsuoraan suojaan. Varhaisnuorten rokotukset eivät juurikaan hyödytä vanhempia rokottamattomia ikäluokkia, jotka ovat jo suurelta osin ehtineet hankkia HPV-tartuntansa rokotettujen tullessa heidän mahdollisiksi kontakteikseen (35,38).

Näin väestötasolla rokotukset tulevat näky-mään HPV-syöpien ilmaantuvuudessa laajalti vasta vuosikymmenten kuluessa, kun rokotetut saavuttavat syövän kannalta olennaisen iän.

Ikäluokittain tarkasteltuna aikataulu on nopeampi. Heti ensimmäisen rokotetun ikäluokan rokotetut yksilöt saavat suojan. Lisäksi rokottamattomien yksilöiden epäsuora suoja vahvistuu rokotusten edetessä ikäluokka ikäluokalta, kun ikäero vanhempiin rokottamattomiin ikäluokkiin suurenee (35). Epäsuoran suojan maksimi rokotetulle ikäluokalle saavutetaan noin kymmenen ikäluokan kuluessa, kun rokotetaan sekä tyttöjä että poikia (38).

## **Muutoksia odotettavissa kohdunkaulasyövän seulontaan**

HPV-rokotteiden hyvän syöpäsuojan myötä kohdunkaulasyövän seulonnassa on hyötyjen ja haittojen suhteen hallitsemiseksi varauduttava rokotettujen ikäluokkien seulonnan merkittävään keventämiseen. Toisaalta ensimmäisten rokotettujen ikäluokkien rokotettujen ja rokottamattomien yksilöiden syöpäriskit eroavat selvästi. Rokotusten epäsuorien vaikutusten voimistuessa vähenee rokottamattomienkin yksilöiden syöpäriski ja seulontatarve, kun-

nes rokotuksilla estettäviä HPV-tyyppiä ei laumasuojan myötä enää kierrä rokottamattomienkaan joukossa (38). Jos rokotuskattavuus on matala, rokotettujen ja rokottamattomien yksilöiden syöpäriskien ero voi säilyä pysyvästi suurena.

Seulonnan kannalta siirtymävaiheessa on kompleksisuutta, kun rokotettujen seulontaa tulisi yliseulonnan välttämiseksi keventää nopeasti ja rokottamattomien todennäköisesti hitaammin. Laumasuojan saavuttamisen jälkeen sekä rokotettujen että rokottamattomien seulonta voi todennäköisesti olla yhtä kevyttä.

## **Lopuksi**

Ensimmäiset suorat väestötason havainnot tukevat käsitystä HPV-rokotteiden hyvästä suojasta syöpää vastaan. Rokotuksilla on tärkeää saada hyvä ja pysyvä suora suoja yksilölle, koska rokottamaton on pelkän epäsuoran suojan varassa. Korkea rokotuskattavuus ja laumasuojan saavuttaminen on myös terveydenhuoltojärjestelmän etu, jotta seulonta voidaan järjestää niin rokotetuille kuin rokottamattomillekin yhtäläisesti eikä seulonnan monimutkainen siirtymävaihe erilaisilla seulontatarpeilla jää pysyväksi. ■

**SIMOPEKKA VÄNSKÄ, FT, dosentti, erikoistutkija**  
**HEINI SALO, FT, erikoistutkija**  
**TUIJA LEINO, LT, dosentti, tutkimusprofessori**  
Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Seppo Meri

### **SIDONNAISUUDET**

**Simopekka Vänskä:** Luottamustoimet (STM:n kohdunkaulan syövän seulontasuositusta valmistelleen asiantuntijaryhmän jäsen), hankkeet (Rokotusohjelman vaikuttavuuteen liittyvät työt ja rokotehankintojen valmistelu; JACanScreen syöpäseulonnan EU-hanke; EU-WISH jätevesiseurannan EU-hanke; Koronapandemian aikaisiin toimenpiteisiin liittyvät mallinnustyöt)

**Heini Salo:** Luottamustoimet (Kansallisen rokotusasiantuntijatyöryhmän jäsen; STM, kohdunkaulan syövän seulonta-asiakirjaa päivittävän työryhmän jäsen; Lääkkeiden hintalautakunnan varajäsen; Adult Immunization Board, jäsen), hankkeet (Vyöruusu-rokotusten asiantuntijatyöryhmä)

**Tuija Leino:** Luottamustoimet (STM, kohdunkaulan syövän seulonta-asiakirjaa päivittävä työryhmä)

## KIRJALLISUUTTA

1. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1861–8.
2. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, ym. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301–14.
3. Malagón T, Drolet M, Boily MC, ym. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781–9.
4. Protection from a single dose of HPV vaccine: a major public health impact from IARC studies of vaccine efficacy. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2023. [www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/04/IARC\\_Evidence\\_Summary\\_Brief\\_4.pdf](http://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/04/IARC_Evidence_Summary_Brief_4.pdf).
5. Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, ym. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;390:2143–59.
6. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, ym. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis* 2018;66:339–45.
7. Porras C, Tsang SH, Herrero R, ym. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1643–52.
8. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, ym. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:1030–7.
9. Mariz FC, Gray P, Bender N, ym. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1458–68.
10. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, ym. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA* 2016;316:2411–21.
11. Puthanakit T, Huang LM, Chiu CH, ym. Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papillomavirus 16/18 as04-adjuvanted vaccine in girls aged 9–14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15–25 years. *J Infect Dis* 2016;214:525–36.
12. Waheed D–E–N, Burdier FR, Eklund C, ym. An update on one-dose HPV vaccine studies, immunobridging and humoral immune responses – a meeting report. *Prev Med Rep* 2023;35:102368.
13. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, ym. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2018;142:2186–7.
14. Lei J, Ploner A, Elfström KM, ym. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340–8.
15. Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, ym. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:1329–35.
16. Palmer TJ, Kavanagh K, Cuschieri K, ym. Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation. *J Natl Cancer Inst* 2024;116:857–65.
17. Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirustautien torjuntaryhmän selvitys. Helsinki: THL 2011. [www.julkari.fi/handle/10024/80336](http://www.julkari.fi/handle/10024/80336).
18. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, ym. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet* 2021;398:2084–92.
19. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, ym. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;378:e070135.
20. Elfström M, Gray PG, Dillner J. Cervical cancer screening improvements with self-sampling during the COVID-19 pandemic. *eLife* 2023;12:e80905.
21. Sanjose S de, Quint WG, Alemany L, ym. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048–56.
22. Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, ym. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology* 2013;445:224–31.
23. Vänskä S, Luostarinen T, Lagheden C, ym. Differing age-specific cervical cancer incidence between different types of human papillomavirus: implications for predicting the impact of elimination programs. *Am J Epidemiol* 2021;190:506–14.
24. Castanon A, Landy R, Sasieni PD. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer* 2016;139:1040–5.
25. Clifford G, Franceschi S. Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2008;122:1684–5.
26. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, ym. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89–99.
27. Wild C, Weiderpass E, Stewart W, toim. World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon: IARC 2020.
28. de Martel C, Plummer M, Vignat J, ym. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.
29. Serrano B, Brotans M, Bosch FX, ym. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:14–26.
30. Bruni L, Albero G, Serrano B, ym. Human papillomavirus and related diseases report. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer 2023. <https://hpccentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
31. Basic information about HPV and cancer. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention 2024. [www.cdc.gov/cancer/hpv/basic-information.html](http://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic-information.html).
32. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, ym. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV* 2021;8:e531–43.
33. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, ym. Impact of human papillomavirus vaccine against anal human papillomavirus infection, anal intraepithelial neoplasia, and recurrence of anal intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2023;228:1496–504.
34. Nielsen KJ, Jakobsen KK, Jensen JS, ym. The effect of prophylactic HPV vaccines on oral and oropharyngeal HPV infection – a systematic review. *Viruses* 2021;13:1339.
35. Vänskä 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.
36. Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, ym. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus – results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer* 2018;142:949–58.
37. Tulisiko poikien HPV-rokotusten olla osa kansallista rokotusohjelmaa? Työryhmän loppuraportti. Helsinki: THL 2019. [www.julkari.fi/handle/10024/137477](http://www.julkari.fi/handle/10024/137477).
38. Lehtinen M, Gray P, Louvanto K, ym. In 30 years, gender-neutral vaccination eradicates oncogenic human papillomavirus (HPV) types while screening eliminates HPV-associated cancers. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:735–8.
39. Syöpätalastosovellus. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2024 <https://syoparekisteri.fi/talastot/tautitilastot/>.