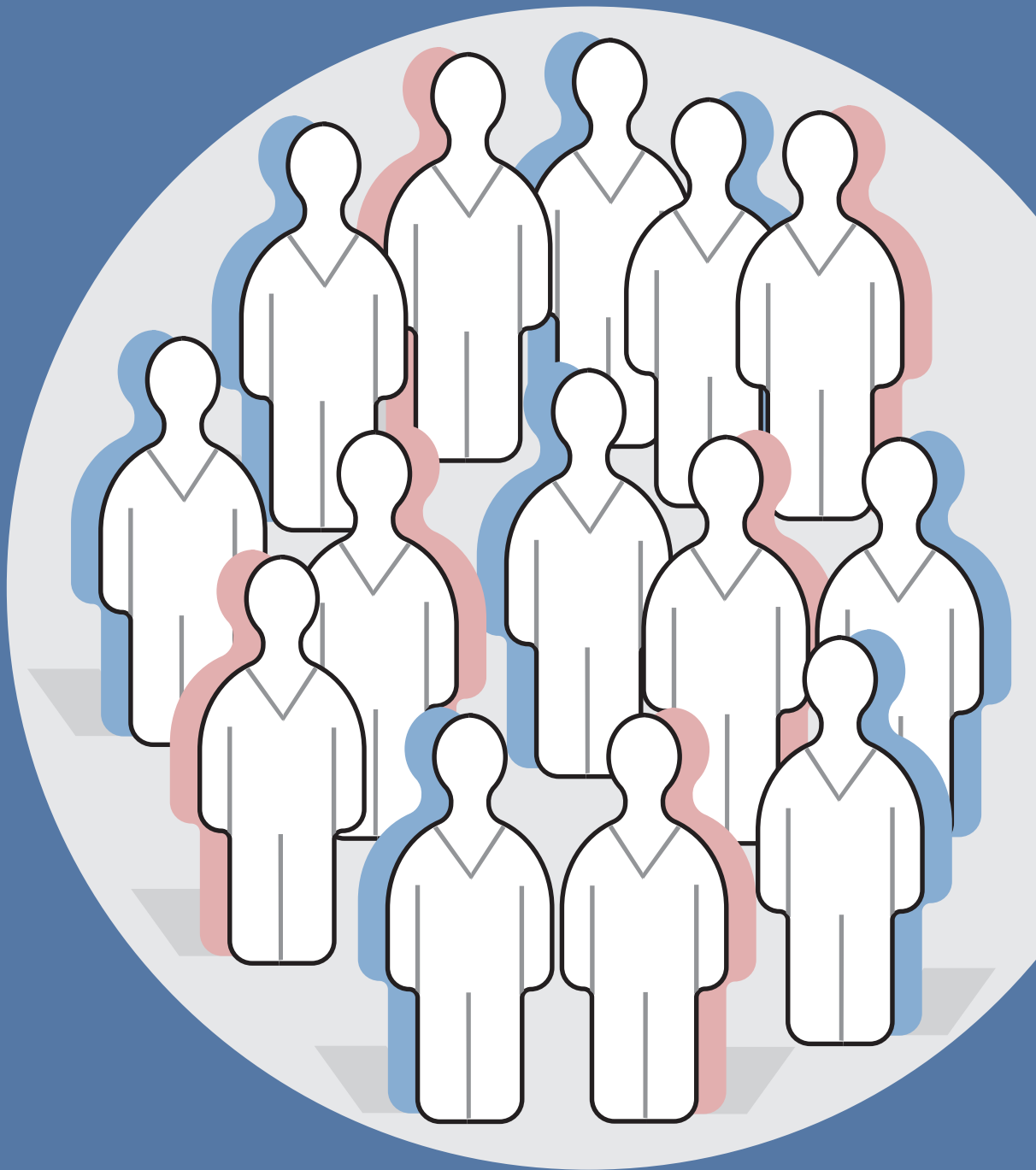


Tulisiko poikien HPV-rokotusten olla osa kansallista rokotusohjelmaa?

Työryhmän loppuraportti

RAPORTTI



Raportti 2/2019

Tulisiko poikien HPV-rokotusten olla osa kansallista rokotusohjelmaa?

Työryhmän loppuraportti



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Taitto ja kannen kuva: Marja Palander, THL

ISBN 978-952-343-282-6

ISSN 2323-363X

[http://urn.fi/URN:ISBN: 978-952-343-282-6](http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-282-6)

Helsinki, 2019

SISÄLTÖ

TIIVISTELMÄ	5
1 TYÖRYHMÄN TAUSTA, TOIMEKSIANTO JA KOKOONPANO	6
2 TYÖRYHMÄN TYÖSKENTELEY JA AIKATAULU	8
3 HPV:HEN LIITTYVIEN TAUTIEN EPIDEMIOLOGIA	8
3.1 Johdanto epidemiologiaan	8
3.2 HPV-infektio.....	8
3.3 Levyepiteelipapilloomat.....	9
3.4 Kondyloomat	11
3.5 HPV:n aiheuttamien syöpien morfologia	13
3.6 Esiasteet, syövät, kuolleisuus, riskitekijät.....	15
Pään ja kaulan alueen syövät	15
Ruokatorven syöpä	18
Virtsarakon syöpä	20
Penissyöpä	21
Peräaukon syöpä	22
3.7 HPV:n esiintyvyys syövässä	23
Pään ja kaulan alueen syövät	23
Huulisypä (C00.0–C00.1, C00.6).....	24
Suuontelo (C00.3–C00.4, C02.0–C02.3, C02.8–C05.0, C05.8–C06.9).....	24
Suunielu	25
Kielen tyvi C01.9	26
Nielurisa C09.0–C09.9	26
Suunielu muu C02.4, C05.1–C05.2, C10.0, C10.2–C10.9	27
Alanielu C12.9–C13.9.....	27
Kurkunkpää C10.1, C32.0–C32.9	28
Nenänielu C11.0–C11.9.....	28
Muu nielu (Muu suuontelon / nielun syöpä: C14.0–C14.8)	29
Sinonasaali C30.0–C31.1.....	29
Ruokatorvi C15.0–15.9.....	31
Virtsarakko C67.....	32
Penis eli siitin.....	33
Peräaukko eli anus C21.0–C21.8.....	34
3.8 Naisten genitaalialueen tautitaakka.....	35
4 ROKOTTEET JA ROKOTUSOHJELMA	36
4.1 Eri rokotevalmisteet.....	36
4.2 HPV-rokotteiden turvallisuus	37
4.3 HPV-rokotteiden teho ja eri rokotusstrategioiden antama suoja	39
4.4 HPV-rokotusohjelmat pojilla muissa maissa.....	42
5 HPV:N AIHEUTTAMA TAUTITAAKKA JA KUSTANNUKSET SUOMESSA.....	44
5.1 Aineisto.....	44
5.2 Mahdollisesti HPV:hen liittyvät miesten ja naisten tautitapaukset ja niiden ilmaantuvuus: pään ja kaulan alueen, ruokatorven, peräaukon, peniksen ja virtsarakon syövät sekä kondyloomat	45
5.3 Mahdollisesti HPV:hen liittyvien miesten ja naisten tautitapausten aiheuttama tautitaakka Suomessa: terveyspalveluiden käyttö ja kustannukset.....	49

6	POIKIEN HPV-ROKOTUSOHJELMAN TALOUDELLINEN ARVIOINTI – MENETELMÄT ...	56
6.1	Mallin väestö	56
6.2	Rokotusohjelman skenaariot.....	57
6.3	Mallin aikajänne ja arvioinnissa käytetyt tulosmuuttujat.....	57
6.4	HPV:n leviäminen väestössä.....	58
6.5	HPV-infektion ja HPV-syöpien ilmaantuvuuden yhteys, muut kuin kohdunkaulan syöpä	59
6.6	HPV-infektio ja kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimen syövät.....	62
6.7	Kondylooma mallissa	62
6.8	Kustannusten ja terveystyötyjen muutokset mallissa	62
6.9	Herkkysanalyysit.....	63
7	POIKIEN HPV-ROKOTUSOHJELMAN TALOUDELLINEN ARVIOINTI – TULOKSET	64
7.1	Rokotettujen ja rokottamattomien syntymäkohorttien elämänaikaiset tautitapaukset ja diskonttaamattomat hoitokustannukset ja laatuainotetut elinvuodet HPV-rokotusohjelmalla.....	64
7.2	Rokotusohjelman vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus kalenteriajassa	73
7.3	Herkkysanalyysija.....	76
7.4	HPV-rokotusohjelman vaikutus kondyloomaan	82
7.5	Rokotusohjelman mahdolliset lisähyödyt	84
8	TYÖRYHMÄN JOHTOPÄÄTÖKSET JA SUOSITUKSET	85

LIITTEET

LIITE 1.	TEKNINEN LIITE: POIKIEN HPV-ROKOTTAMINEN.....	87
LIITE 2.	TAUTITILOJEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT, ELINVUODET, LAATUPAINOTETUT ELINVUODET JA HOITOKUSTANNUKSET	96
LIITE 3.	RYHMIEN II JA III SYÖPIEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT MALLIVÄESTÖSSÄ.....	100

TIIVISTELMÄ

Työryhmän tehtävänä oli arvioida, tulisiko poikien HPV-rokotukset liittää kansalliseen rokotusohjelmaan. HPV aiheuttaa nykytietämyksen mukaan osan alanielun, kurkunpään, nenänielun, suunielun ja erityisesti kielentyven ja nielurisojen, suuontelon, peräaukon, peniksen, kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syövästä. HPV:n syyosuutta kussakin syövässä arvioitiin julkaistujen tutkimusten tai kotimaisten näyteaineistojen avulla. Eri syöpien syyosuudet vaihtelevat välillä 10–90%.

HPV:n maassamme aiheuttamaa terveystalouden käyttöä ja kustannuksia arvioitiin yhdistämällä tietoja Syöpärekisteristä, Terveystalouden Hoitoilmoitusrekistereistä (Hilmo, Avohilmo) ja KELAn korvausrekisteristä. Yllä mainitut syövä, ilman naisten genitaalialueen syöpiä, aiheuttivat mm. vuonna 2015 yhteensä yli 2 700 vuodeosastohoitojaksoa, 1 000 päivystyskäyntiä sekä 30 400 ajanvarauskäyntiä.

Pään ja kaulan syöpien diagnostiikka-, hoito- ja hoidon seurantakustannusten arvioitiin olevan vuosittain noin 20,8 miljoonaa euroa, peräaukkosyövän 0,9 miljoonaa euroa ja penissyövän 0,7 miljoonaa euroa. Vastaavasti naisten gynekologiset syövä aiheuttavat lisäksi 23,6 miljoonaa euroa hoitokustannuksina ja 24,9 miljoonaa euroa seulontakustannuksina. Näistä syövästä ja niiden hoitokustannuksista osa on HPV:n aiheuttamaa. Lisäksi HPV aiheuttaa vuosittain 6 800 kondyloomatapausta, joiden hoitokustannukset ovat 2,0 miljoonaa euroa vuodessa.

Poikien ja tyttöjen rokotusohjelman vaikuttavuutta verrattiin matemaattisen mallin avulla tilanteeseen, jossa vain tytöt rokotetaan. Ottamalla HPV-syyosuudet syöpäkohtaisesti huomioon arvioitiin, että ennen tyttöjen rokotusohjelmaa naisilla oli hieman yli 200 ja miehillä vajaa 100 vuosittaista HPV:n aiheuttamaa syöpätapausta. Tyttöjen rokotusohjelma vähensi naisten syöpiä noin 150 tapauksella ja miesten syöpiä 60 tapauksella. Lisäämällä poikien rokotusohjelma syöpien määrä laski edelleen yli 50 tapauksella naisilla ja yli 30 tapauksella miehillä. Poikien ja tyttöjen rokotusohjelma poisti siis lähes kaiken HPV aiheuttaman syövän rokotetuilta ikäkohorteilta. HPV:n aiheuttamien syöpien ja esiasteiden hoidossa on mahdollista säästää vuosittain tyttöjen rokotusohjelmalla 11,2 miljoonaa euroa ja lisäämällä poikien rokotusohjelma vielä 4,1 miljoonaa euroa lisää. Lisäksi tyttöjen ja poikien rokotusohjelmalla säästettiin yhdessä syntymäkohortissa melkein 1 700 elinvuotta ja 2 500 laatupainotettua elinvuotta.

Poikien HPV-rokotusten lisäämisen kustannusvaikuttavuutta arvioitiin eri rokotehinnoilla. Koska rokotusten hyöty syövän estossa saavutetaan tulevaisuudessa, sekä tulevat hyödyt että kustannukset diskontattiin 3 % korolla. Kun rokotteen annoshinta oli 20 euroa, poikien rokotusohjelman lisäkustannusten arvioitiin olevan 7 600 euroa laatupainotettua lisäelinvuotta (lisä-QALYa) kohti. Jos annoshinta oli 40 euroa, poikien rokotusohjelman lisäkustannusten arvioitiin olevan 22 700 euroa lisä-QALYa kohti. Analyysissä rokotteen oletettiin olevan nykyisin ohjelmassa käytetyn kaksivalenttisen rokotteen kaltainen, eikä kondyloomaa otettu huomioon rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa. Rokotusohjelma oli kustannusvaikuttava, vaikka HPV-syyosuuksia pienennettiin laskelmissa 20 % tai kun syöpien aiheuttama elämänlaadun väheneminen oletettiin 20 % pienemmäksi.

HPV-rokote on turvallinen ja tuottaa suojaa myös pojilla. Työryhmä suosittelee poikien HPV-rokotuksia tyttöjen rokotusohjelman tavoin. Myös yläkouluikäisten catch up -rokotuksia ohjelman ensimmäisinä vuosina suositellaan.

1 TYÖRYHMÄN TAUSTA, TOIMEKSIANTO JA KOKOONPANO

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettama Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä suositteli raportissaan 30.4.2011 tyttöjen HPV-rokotusten aloittamista. Sen sijaan poikien HPV-rokotuksiin työryhmä suhtautui varauksellisesti ja suositteli poikien rokotusten harkitsemista uudelleen jonkin ajan kuluttua. Poikien rokotusten arvioimista haittasi tuolloin puutteellinen tieto eri syöpien HPV-syyosuuksista ja HPV-rokotteen tehosta näiden syöpien estossa.

Poikien HPV-rokotukset ovat osa rokotusohjelmaa useassa maassa mm. Yhdysvalloissa vuodesta 2012 lähtien ja Australiassa vuodesta 2013 lähtien. Australiassa rokotuskattavuus on pojilla lähes vastaava kuin tytöillä eli 70–80 %. Suomessa tyttöjen HPV-rokotukset aloitettiin syksyllä 2013, ja rokotusten kattavuus on parhaimmillaan ollut hieman yli 70 %.

Poikien rokotusohjelmalla on mahdollista estää tautitaakkaa miehissä, mutta vaikuttaa myös välillisesti mm. kohdunkaulan syövän ilmaantuvuuteen. Kotimaisen mallinnuksen perusteella on arvioitu, että poikien 40 % rokotuskattavuus vaikuttaa kohdunkaulan tautitaakkaan yhtä paljon kuin tyttöjen rokotuskattavuuden nosto 80 %:sta 90 %:iin. Koska tyttöjen rokotuskattavuus ei ole optimaalinen, poikien rokotusohjelmalla voidaan lisätä torjuntatoimen kokonaisvaikuttavuutta merkittävästi.

THL:n pääjohtaja nimitti 5.10.2017 työryhmän, jonka tehtävänä oli arvioida, tulisiko poikien HPV-rokotukset liittää kansalliseen rokotusohjelmaan. Ryhmä toimi tautitaakatutkimuksen ja taloudellisen arviointitutkimuksen ohjausryhmänä. Ryhmän toimeksiannon mukaisesti ryhmän oli määrä antaa perustellut vastaukset seuraaviin kysymyksiin:

1. Onko laajamittaisella rokottamisella odotettavissa kansanterveydellisesti merkittävää taudin vähenemistä ottaen huomioon taudin epidemiologia ja vakavuus sekä rokotteen teho?
2. Onko rokotteesta saatavan hyödyn ja tarvittavan taloudellisen panostuksen suhde kohtuullinen?

TYÖRYHMÄN KOKOONPANO

PUHEENJOHTAJA

- Antti Mäkitie, professori, ylilääkäri, korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka, HY ja HYKS

JÄSENET

- Eija Hiltunen-Back, LT, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri, Iho- ja allergiasairaala, HYKS
- Matti Lehtinen, professori, virologi, Terveystieteiden yksikkö, Tampereen yliopisto
- Pekka Nieminen, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, Naistensairaala, HYKS
- Kauko Saarilahti, dosentti, syöpätautilien ja sädehoidon erikoislääkäri, Syöpäkeskus, HYKS
- Stina Syrjänen, professori, hammaslääketieteellisen radiologian ja suupatologian erikoishammaslääkäri, Turun yliopisto ja TYKS
- Kimmo Taari, professori, urologian erikoislääkäri, Urologian yksikkö, HYKS
- Anni Virtanen, LT, vastaava lääkäri, Suomen Syöpärekisteri
- Kirsi Liitsola, FT, erikoistutkija, Asiantuntijamikrobiologiayksikkö, THL
- Heini Salo, FT, erikoistutkija, Infektiotautien torjunta ja rokotukset -yksikkö, THL
- Simopekka Vänskä, dosentti, erikoistutkija, Infektiotautien torjunta ja rokotukset -yksikkö, THL. Raportin työstämisen aikana myös HUS Naistenklinikka 2 kk sekä Karolinska Insitutet/Ruotsi 4 kk
- Tuija Leino, dosentti, ylilääkäri, Infektiotautien torjunta ja rokotukset -yksikkö, sihteeri, THL

SIDONNAISUUDET

- Antti Mäkitie: Asiantuntijapalkkio (MSD Finland Oy, Merck Oy, Sanofi Pasteur MSD Oy).
- Eija Hiltunen-Back: Asiantuntijapalkkio (MSD Oy).
- Matti Lehtinen: Apuraha (rokotevalmistaja GSK Oy ja MSD Oy, maksettu työnantajalle (Tampereen yliopisto)).
- Pekka Nieminen: Työnantaja saanut tutkimusrahoitusta (Merck Inc). Ei henkilökohtaisia sidonnaisuuksia.
- Kauko Saarilahti: Ei sidonnaisuuksia.
- Stina Syrjänen: Asiantuntijapalkkio (MSD Oy).
- Kimmo Taari: Saanut tutkimuspalkkion, pää- tai apututkija (viimeisen 3 vuoden aikana): Medivation/Astellas/Pfizer, Orion, Myovant.
- Anni Virtanen: Ei sidonnaisuuksia.
- Kirsi Liitsola: Työnantaja saanut tutkimusrahoitusta useilta eri rokotevalmistajilta (mm. GSK Oy). Ei henkilökohtaisia sidonnaisuuksia.
- Heini Salo: Työnantaja saanut tutkimusrahoitusta useilta eri rokotevalmistajilta (mm. GSK Oy). Ei henkilökohtaisia sidonnaisuuksia.
- Simopekka Vänskä: Työnantaja (THL, Tampereen yliopisto, Karolinska Institutet) saanut tutkimusrahoitusta useilta eri rokotevalmistajilta (mm. GSK Oy, MSD Oy). Ei henkilökohtaisia sidonnaisuuksia.
- Tuija Leino: Työnantaja saanut tutkimusrahoitusta useilta eri rokotevalmistajilta (mm. GSK). Ei henkilökohtaisia sidonnaisuuksia.

2 TYÖRYHMÄN TYÖSKENTELY JA AIKATAULU

Työryhmän toimikausi alkoi 1.11.2017 ja se kokoontui kerran vuonna 2017. Vuoden 2018 aikana työryhmä kokoontui 10 kertaa, pääsääntöisesti kerran kuussa, paitsi heinä- ja elokuun aikana. Työryhmälle oli virallisesti annettu aikaa 30.11.2018 asti, mutta koska työ oli tarkoitus esitellä vasta 22.1.2019 Kansalliselle rokotusasiantuntijaryhmälle, työtä jatkettiin myös joulukuun 2018 ja tammikuun 2019 aikana.

Aineistojen keruu viivästytti jonkin verran työn aloitusta. Vaikka uuden tartuntatautilain (1227, 2016) myötä oletettiin rekisteriaineistojen saannin rokotusohjelmaan suoraan liittyvässä arviointityössä helpotuvan ja nopeutuvan, joidenkin aineistojen lupahakemusten käsittelyssä oli viivettä. Lisäksi Syöpärekisteriaineistoa päädyttiin täydentämään alkuvuonna 2018.

Mallinnuksessa sen sijaan säästettiin aikaa edelliseen HPV-rokotuksia arvioivaan työryhmään verrattuna. Poikien rokotuksia harkittaessa pystyttiin nojautumaan edellisen työryhmän mallinnukseen sekä sen pohjalta kuluneiden vuosien aikana tehtyihin mallin parannuksiin. Näiden avulla laskentaa on saatu merkittävästi nopeutettua, mikä edesauttoi työn valmistumista.

Työryhmän apuna on toiminut aineiston analysoinnissa tilastotieteilijä Toni Lehtonen.

3 HPV:HEN LIITTYVIEN TAUTIEN EPIDEMIOLOGIA

3.1 JOHDANTO EPIDEMIOLOGIAAN

Ihmisen papilloomavirus eli HPV (Human papilloma virus) aiheuttaa infektioita iholla ja limakalvoilla. Infektioiden seurausten kirjo on laaja ja ulottuu vaarattomista lapsuusiän syylistä aina invasiivisiin ja hengen vaativiin syöpiin esimerkiksi pään ja kaulan alueella. Sukuelimissä HPV-infektiot ovat hyvin yleisiä ja aiheuttavat visvasyyliä eli kondyloomia, syöpien erilaisia esiasteita sekä varsinaisia syöpäkasvaimia. HPV:n tiedetään aiheuttavan yleisesti levyepiteelisyöpiä, mutta ne pystyvät aiheuttamaan myös muun muassa kohdunkaulan syövän seulonnoissa vaikeammin löydettäviä adenokarsinoomia eli lieriöepiteelisyöpiä.

Viime vuosikymmenen aikana eri HPV-tyyppien käyttäytymisestä on opittu merkittävästi lisää. Myös keinot HPV-infektioiden diagnosoinnissa ovat kehittyneet. HPV:n rooli eri syövässä on edelleen ajankohdainen tutkimusaihe.

3.2 HPV-INFEKTIO

Papilloomaviruksia esiintyy sekä ihmisellä että eläimillä, mutta niiden infektiot ovat lajispesifisiä. Yli 180 erilaista ihmisen papilloomavirusta on tunnistettu, ja niiden perimän perusteella HPV:t voidaan jakaa viiteen eri sukuun. Näistä tärkeimpiä ja eniten tutkittuja ovat alfa-papilloomavirukset, jotka infektoivat limakalvoja. Beta-papilloomavirukset infektoivat ihoa. Genitaalialueella ja pään ja kaulan alueen limakalvoa voi infektoida yli 40 alfa-papilloomaviruksiin kuuluvaa HPV-tyyppiä, joista 14 on syöpää aiheuttavia eli ns. korkean riskin HPV-tyyppejä (high-risk HPV= hrHPV). HPV:tä on pidetty sukupuoliteitse tarttuvana infektionä, mutta se voi tarttua myös muulla tavoin esimerkiksi äidistä lapsen syntymän hetkellä tai

jopa ennen sitä. Nuorista, 20–25 -vuotiaista naisista, noin neljännes kantaa korkean riskin HPV-tyyppiä. Tiedetään, että kohdunkaulan syövän seulonnan kohderyhmästä, 30–60 -vuotiaista naisista, maassamme keskimäärin 8 % on hrHPV-infektoituneita. Suun tai suunielun limakalvolta HPV-infektio on todettavissa 10–20 %:lla aikuisista (Gillison ym. 2012, Kero ym. 2012, Rautava ym. 2012).

Valtaosa HPV-infektioista paranee itsestään ja vain osalla infektioituneista infektio muuttuu krooniseksi. HPV-infektion kroonistuminen on välttämätön sen aiheuttaman syövän esiasteiden ja itse syövän kehityksessä yhdessä muiden lisätekijöiden kanssa. Toistaiseksi ei ole virologisia keinoja määrittää, mikä HPV-infektioista on akuutti, krooninen tai latentti. Infektion kulkuun vaikuttavat mm. seksuaalinen käyttäytyminen, sukupuolielämän aloitusikä ja viruksen määrä infektioitumishetkellä sekä infektion ajankohta. Ympärileikatuilla miehillä on todettu ympärileikkaamattomia miehiä vähemmän HPV-tartuntoja (Giuliano ym. 2009, Tobian ym. 2009). Kondomin käyttö ehkäisee vain osittain HPV-tartunnat (Winer ym. 2006, Hernandez ym. 2008, Nielson ym. 2010, Lam ym. 2014).

LÄHTEET

- Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, ym. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012; 307: 693-703.
- Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, ym. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009; 124: 1251-7.
- Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, ym. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Inf Dis* 2008; 14: 888-94.
- Kero K, Rautava J, Syrjänen K, ym. Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. *Eur Urol.* 2012;62:1063-70.
- Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, ym. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen* 2014; 21: 38-50.
- Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, ym. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis* 2010; 202: 445-51.
- Rautava J, Willberg J, Louvanto K, ym. Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PLoS One* 2012;7:e42171.
- Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, ym. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *New Engl J Med* 2009; 360: 1298-309.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, ym. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.

3.3 LEVYEPITEELIPAPILLOOMAT

Levyepiteelipapilloomat ovat suun ja nielun limakalvoilla, nenässä ja sen sivuonteloissa, kurkunpäässä, sekä henki- että ruokatorvessa esiintyviä hyvänlaatuisia sylämäisiä kasvaimia. Suuontelon alueella osaa näistä on nimetty myös kondyloomiksi, mutta suussa kondyloomia ja papilloomia ei voida luotettavasti erottaa toisistaan kliinisen eikä histologisen kuvan perusteella. Pään ja kaulan alueen papilloomien ilmaantuvuus- ja esiintyvyyssluvut ovat epäluotettavia, koska väestötutkimuksia ei ole ja oireettomat, pienet papilloomat jäävät yleensä diagnosoimatta.

Suuontelon ja/tai suunielun papilloomat sijaitsevat tavallisimmin pehmeässä suulaessa, kielessä, alahuulessa tai ikenessä. Ruotsalaisen tutkimuksen perusteella suun papilloomien esiintyvyys on aikuisilla 3/100 000. Lapsilla papillooma on yleisin suun hyvänlaatuinen kasvain ja aikuisilla toiseksi yleisin. Osa

suun papilloomista on limakalvovaurion ja/tai mekaanisen ärsytyksen aiheuttama. Arviolta noin puolet suun papilloomista on HPV-infektion aiheuttamia. Valtaosaltaan nämä ovat matalan riskin HPV-tyyppien HPV6 ja 11, aiheuttamia, mutta toisinaan myös HPV16 tai 18 infektion aiheuttamia. Suun sarveistuneella limakalvolla voi olla myös HPV2:n ja/tai HPV57:n aiheuttamia ihosyyliä, jotka muistuttavat ulkonäöltään papilloomia. HIV-infektoituneilla suun papilloomat/kondyloomat ovat yleisempiä kuin muulla väestöllä, mikä aiheutuu todennäköisimmin HIV-infektion hoidosta kuin itse HIV-infektiosta. Osa suun papilloomista paranee itsestään ja osa uusiutuu. Papilloomat poistetaan tarvittaessa leikkaamalla tai jäädyttämällä. Hoito annetaan joko terveyskeskuksessa tai erikoissairaanhoidossa.

Nenän ja sen sivuonteloiden papilloomat ovat harvinaisia. Niiden ilmaantuvuuden on arvioitu olevan vuodessa 0,4–0,6/100 000 ja ne ovat noin kolme kertaa yleisempiä miehillä kuin naisilla. Nenän ja sen sivuonteloiden papilloomat ovat tyypillisimpiä keski-ikäisillä, mutta niitä todetaan harvemmin myös lapsilla. Arvioiden mukaan noin 33 % nenän ja sen sivuonteloiden papilloomista on HPV:n aiheuttamia; valtaosaltaan matalan riskin HPV6/11 virustyyppien, mutta harvemmin myös HPV16/18 aiheuttamia. HPV:n esiintyvyys vaihtelee papilloomien histologisen kuvan mukaan ollen korkein eksofyytisissä papilloomissa (65 %) ja invertteissä papilloomissa (38 %). Osa nenän ja sen sivuonteloiden papilloomista voi edetä myös syöväksi. Nenän ja sen sivuonteloiden papilloomat hoidetaan kirurgisesti erikoissairaanhoidossa.

Papilloomia on kurkunpään yleisin hyvänlaatuinen kasvain. Valtaosassa tapauksia papilloomia esiintyy samanaikaisesti kurkunpään eri alueilla. Tavallisin paikka on äänihuulissa. Uusiutuva kurkunpään papillomatoosi (RRP, recurrent respiratory papillomatosis) on harvinainen ja sitä esiintyy sekä lapsilla että aikuisilla. Lapsilla kurkunpään papillomatoosi on yleisin alle 5-vuotiailla ja aikuisista 20–40-vuotiailla. Äskettäin on esitetty myös kolmas esiintymispiikki 64-vuotiailla. Amerikkalaisten tutkimusten perusteella RRP:n ilmaantuvuus lapsilla on noin 4,3/100 000 ja aikuisilla 1,8/100 000, mutta tanskalaisten tutkimusten perusteella se oli lapsilla vain 0,6/100 000. Alle 3-vuotiailla tauti on aggressiivisempi, jopa henkeä uhkaava, vaatien useita leikkaus- tai laserhoitoja vuodessa. Lasten sairastuvuudessa ei ole eroja sukupuolten välillä, mutta aikuisilla tauti on yleisempi miehillä kuin naisilla (3:2). Vaikka kurkunpään papilloomat ovat harvinaisia ja hyvänlaatuisia kasvaimia, ne huonontavat merkittävästi elämänlaatua lukuisten hoitojen vuoksi. Papilloomat voivat aiheuttaa mm. nielemis- puhe- ja hengitysvaikeuksia ja edellyttävät toisinaan jopa henkitorviavanteen tekemistä. Noin 1–3 %:lla sairastuneista kurkunpään papilloomat voivat levitä alempiin hengitysteihin, jolloin tauti on aggressiivisempi ja jopa henkeä uhkaava.

Kurkunpään papilloomista yli 90 % on HPV-tyyppien 6 ja 11 aiheuttamia. Noin 3–4 %:ssa tapauksista aiheuttajana on HPV-tyyppi 16, 31, 33, 35 ja/tai 39. Lapset voivat saada HPV-tartunnan äidiltään jo synnytyksen yhteydessä. Alle 20-vuotiaan äidin alateitse syntynyt ensimmäinen lapsi on suurimmassa vaarassa saada kurkunpään papilloomia. Lapsuudessa saadun HPV-infektion aktivoituminen voi aiheuttaa aikuisiällä kurkunpään papillooman. Aikuisilla tartunnan kurkunpään voi saada seksiteitse. Kurkunpään papilloomat kehittyvät harvoin syöväksi.

Ruokatorven levyepiteelipapilloomat ovat harvinaisia hyvänlaatuisia kasvaimia. Niitä todetaan ruokatorven, vatsalaukun ja ohutsuolen tähytyksen yhteydessä noin 0,01 %–0,43 %:lla tutkituista. Amerikkalaisen tutkimuksen perusteella ruokatorven papilloomien esiintyvyys on lisääntynyt nelinkertaisesti vuosina 2000–2014. HPV:n osuus ruokatorven papilloomissa vaihtelee maantieteellisesti. Eurooppalaisissa aineistoissa noin 35 % ruokatorven papilloomista on HPV-positiivisia. Valtaosa papilloomista aiheutuu kuitenkin limakalvon vaurion ja/tai kroonisen ärsytyksen seurauksena kuten suuontelossakin.

LÄHTEET

- Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125: 743-8.
- Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. Acta Otolaryngol. 1988;105: 367-71.
- Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. Laryngoscope. 2008; 118:1236-47.
- Pantham G, Ganesan S, Einstadter D, ym. Assessment of the incidence of squamous cell papilloma of the esophagus and the presence of high-risk human papilloma virus. Dis Esophagus. 2017; 30:1-5.
- San Giorgi MR, van den Heuvel ER, Tjon Pian Gi RE, ym. Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis. Clin Otolaryngol. 2016; 41: 448-53.
- da Silva LAB, Monroy EAC, Serpa MS, ym. Oral benign neoplasms: A retrospective study of 790 patients over a 14-year period. Acta Otorrinolaringol Esp. 2018
- Syrjänen S. HPV infections of the oral mucosa. Papillomavirus infections in human pathology. Syrjänen K and Syrjänen S. Wiley, New York. 2000.
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2013;123: 181-92.
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in esophageal papillomas: systematic review and meta-analysis. APMIS. 2013 May; 121: 363-74.
- WHO Classification of Tumours. WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th Edition, Edited by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. Volume 9, 2017.

3.4 KONDYLOOMAT

Kondyloomat ovat anogeenitaalialueella esiintyviä epiteelin hyvänlaatuisia, yleensä syylläisiä muutoksia. Kondyloomista noin 90 % on ihmisen matalan riskin HPV-tyyppien 6 ja 11 aiheuttamia. Kondyloomissa voi olla useita eri virustyyppisiä, mukaan lukien korkean riskin virustyyppiä 16 ja 18.

Kondyloomat ovat merkittävä terveysongelma, maailmanlaajuisesti arvioidaan ilmaantuvuudeksi 160–289 tapausta/ 100 000 henkilövuotta ja useissa Euroopan maissa arvioidaan kondyloomien vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi väestössä 0,13–0,16 %. Kondyloomat eivät kuulu Suomessa tartuntalainsäädännön mukaan valvottaviin tartuntatauteihin, eikä valtakunnallista tilastoa niiden esiintyvyydestä ole saatavilla.

Usein HPV-infektio on oireeton ja näkyvät kondyloomat kehittyvät vain pienelle osalle tartunnan saaneista. Aika HPV-tartunnasta kondyloomien ilmaantumiseen vaihtelee suuresti, mutta sen on tutkimuksissa todettu olevan naisilla lyhyempi (mediaani 2,9 kk) kuin miehillä (mediaani 11 kk). Kondyloomilla on lisäksi negatiivinen vaikutus seksuaalisuuteen ja elämänlaatuun. Kondomin käyttö ei täysin suojaa HPV-tartunnalta.

Valtaosa kondyloomista todetaan ja hoidetaan terveyskeskuksissa. Diagnostiikka perustuu kondyloomien tyyppilliseen kliiniseen kuvaan. Hoidon tavoitteena on poistaa oireilevat ja näkyvät muutokset. Kondyloomia voidaan poistaa eri hoitomenetelmin, mutta itse virusta ne eivät tuhoa. Kaikkien hoitomuotojen ongelmana on hoidetun alueen kipu ja ärsytys sekä kondyloomien uusiutuminen hoitojen jälkeen (ks. taulukko 3.1). Näyttöä hoidon vaikutuksesta viruksen tarttuvuuteen ei ole.

Hoitovaihtoehdon valinta riippuu kondyloomien sijainnista, määrästä, hoitopaikan laitteistosta sekä potilaan kyvystä toteuttaa hoito. Kondyloomien hoito voidaan jakaa potilaan itse kotona toteuttamaan hoitoon (podofyllotoksiini ja imikimodi) ja hoitopaikassa annettavaan hoitoon (kryo, laser, excisio).

Kotihoidon etuna on mahdollisuus toteuttaa hoito itselle sopivana ajankohtana ilman turhia poissaoloja opiskelusta tai työstä. Valmisteita käytetään usean kerran viikossa kunnes kondyloomat ovat hävinneet. Yhden hoitojakson pituus on 1–4 kk.

Suomessa on ollut aiemmin saatavissa kaksi eri podofyllotoksiinivalmistetta, Condylone® ja Wartec®, joiden kummankin myyntilupa on päättynyt. Tilalle on saatu määräaikaisella erityisluvalla ulkomailta hankitut Condylone®- ja Warticon® -valmisteet, joiden hinnat potilaalle ovat kuitenkin aiempaa korkeammat Kela-korvauksen puuttuessa. Imikimodi (Aldara®) on ainoa Kela-korvauksen piiriin kuuluva kondyloomien hoitoon tarkoitettu valmiste.

Lääkärin vastaanotolla kondyloomia hoidetaan jäädyttämällä nestetypellä (kryohoito) tai polttamalla CO₂-laserilla. Kondyloomat voidaan jäädyttää ilman paikallispuudutusta, mutta ne vaativat useamman hoitokerran 1–2 viikon välein. Lasertoimenpide tehdään paikallispuudutuksessa ja edellyttää laitteistoa sekä toimenpiteeseen koulutettua henkilökuntaa. Laserhoidot toteutetaankin yleensä erikoissairaanhoidossa tai yksityispuolella.

Taulukko 3.1. Parantuvien ja uusiutuvien (välittömästi tai 12 kuukauden kuluessa) kondyloomatapausten osuus kullakin hoidolla.

	Niiden tapausten osuus, jotka parantuvat hoidolla (clearance rate)	Niiden tapausten osuus, jotka uusivat pian hoidon päätyttyä (recurrence rate)	Niiden tapausten osuus, jotka uusivat 12 kk:n kuluessa
Podofyllotoksiini	36–83 %	6–100 %	
Imikimodi	35–75 %	6–6 %	
Kryo	44–87 %	12–42 %	59 %
Excisio	89–100 %	19–29 %	
Laser	100 %	17–19 %	66 %

LÄHTEET

- Anic GM, Lee JH, Stockwell H, ym. Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: the HPV in men Study. *J Infect Dis* 2011; 204: 1886-92.
- Ball SL, Winder DM, Vaughan K, ym. Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. *J Med Virol* 2011; 83:1345-50.
- Dominiak-Felden G, Cohet C, Atrux-Tallau S, ym. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Public Health* 2013;13:1065
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, ym. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5:F12-23
- Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A review of the Evidence for the 2015 Centers for Diseases Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2015; 61 Suppl 8:S849-55-6.
- Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, ym. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systemic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2017; 93:155-61.

3.5 HPV:N AIHEUTTAMIEN SYÖPIEN MORFOLOGIA

Kasvainsairauden määrittää perinteisesti elin tai elinryhmä, josta tauti on lähtöisin (topografia; esimerkiksi keuhkot tai nielurisa) ja kasvaimen histologinen eli kudospillinen tyyppi, johon sisältyy myös tieto kasvainsairauden käyttäytymisestä, eli hyvän- tai pahanlaatuisuudesta (morfologia; esimerkiksi levyepiteelikarsinoma tai melanooma).

Syöpäyhdistys ylläpitää Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen valtakunnallista rekisteriä eli Syöpärekisteriä kaikista Suomen syöpätapauksista. Tiedot kirjataan rekisteriin terveydenhuollosta saatujen ilmoitusten ja kuolinsyytietojen perusteella. Tapauksista kirjattujen tietojen tarkkuudessa on vaihtelua ja tiettyä epävarmuutta johtuen mm. puuttuvista tai osittain täytetyistä ilmoituksista ja diagnostiikassa ja rekisteröinnissä käytettyjen tautiluokitusten muutoksista ajassa.

Tähän selvitykseen Syöpärekisteristä on kerätty tiedot kaikista huulen, suun ja nielun, kurkunpään, nenän ja sivuonteloiden, virtsarakon, ruokatorven, peräaukon ja peniksen pahanlaatuisista kasvaimista. Virtsarakon osalta kerättiin tiedot myös virtsateiden välimuotoisen epiteelin rajalaatuisista ja in situ -tasoisista eli pinnallisista syövästä, koska tautiluokituksessa ja rekisteröinnissä on ollut vaihtelua ajassa erityisesti siinä, miten raja invasiivisen ja in situ -tasaisen syövän välillä on vedetty.

Tätä selvitystä varten näistä edellä mainituista kasvaintaudeista muodostettiin analyysia varten kolme alaryhmää, joihin tapaukset valikoitiin sen mukaisesti kuinka vahva tieteellinen näyttö HPV:n ja kasvaintaudin välisestä syy-yhteydestä on.

I ryhmä

Lähtöelin: penis, peräaukko, nielu, suuontelo, kurkunpää

Histologinen tyyppi: vain levyepiteelikarsinomat

Ryhmä perustuu kansainvälisen syöväntutkimuslaitoksen (International Agency for Research on Cancer, IARC) monografiaan ihmiselle karsinogeenisista eli syöpää aiheuttavista tekijöistä. Ryhmään otettiin mukaan ne kasvaintaudit, joissa on osoitettu riittävä näyttö ('sufficient evidence') HPV:n karsinogeenisyydestä (IARC 2007, 2009, De Martel 2017). Valtaosa tutkimuksista perustuu näiden lähtöelinten levyepiteelikarsinomiin, joten morfologiarajaus tehtiin sen mukaisesti.

Nielun alueelta vahvin näyttö on suunielun osalta. Mukaan ryhmään otettiin koko nielun alue, koska kasvaintautien tarkan lähtökohdan määrittämisessä on epätarkkuutta sekä diagnostiikassa että rekisteröinnissä, ja toisaalta syy-yhteyttä selvittäneissä tutkimuksissa rajanveto suunielun ja muun nielun välillä ei aina ole tehty.

Tämän ryhmän kasvaintautien katsotaan edustavan vähimmäismäärää HPV:een liittyvästä syöpätautitaakasta.

II ryhmä

Lähtöelin: penis, peräaukko, nielu, suuontelo, kurkunpää, nenä- ja sivuontelot, huuli, virtsarakko

Histologinen tyyppi: kaikki karsinoomat, lisäksi morfologian suhteen määrittelemättömät pahanlaatuiset kasvaimet

Lähtöelimistä mukaan otettiin kaikki I-ryhmään sisältyvät elimet, sekä ne lähtöelimet, joiden syöpien ja HPV:n välisestä yhteydestä on IARC:n monografiassa esitelty tai monografian jälkeen julkaistu tutkimuksia. Nämä kasvaintaudit voivat myös aiheuttaa HPV:een liittyvää syöpätautitaakkaa. Virtsarakon osalta mukaan otettiin myös välimuotoisen epiteelin rajalaatuiset ja in situ -tasoiset kasvaimet, koska kuten yllä on kuvattu, pahanlaatuisuuden määritelmässä on ollut ajassa vaihtelua ja toisaalta HPV:n yhteyttä selvittäneissä tutkimuksissa ei ole tarkkaan määritetty, miten tapaukset niissä on rajattu.

Morfologian osalta II-ryhmään sisällytettiin kaikki karsinoomat ja lisäksi morfologian suhteen määrittelemättömät pahanlaatuiset kasvaimet. Näin huomioitiin ensinnäkin se, että vanhempia tapauksia kirjatessa oli käytössä epätarkempi luokitus ja että uudempienkaan kasvaintautien tarkan morfologian rekisteröiminen ei puutteellisten tai epätarkkojen ilmoitusten vuoksi aina ole mahdollista. Huomioiden histologisten tyyppien yleinen jakauma näissä lähtöelimeissä (taulukko 3.2) valtaosan määrittämättömistä karsinoomista ja niistä pahanlaatuisista kasvaimista, joissa morfologiaa ei ole määritetty, voidaan katsoa edustavan suurella todennäköisyydellä levyepiteelikarsinomia.

Toiseksi, kirjallisuuden syyosuusarviot kattavat usein histologian suhteen laajan kirjon näiden lähtöelinten kasvaimia. Kolmanneksi on huomioitava se, että myös muiden karsinoomien kuin levyepiteelikarsinooman ja HPV:n välillä on ainakin kohdunkaulassa osoitettu yhteys. Kasvaimista jätettiin siis pois vain ne kasvaimet, joiden histologisen tyyppin ei nykytiedon valossa katsota liittyvän HPV-tartuntaan, kuten veri- ja imukudoksen syövät, melanooma ja luu- ja pehmytkudoskasvaimet eli sarkoomat.

III ryhmä

Lähtöelin: penis, peräaukko, nielu, suuontelo, kurkunpää, nenä- ja sivuontelot, huuli, virtsarakko, ruokatorvi

Histologinen tyyppi: kaikki karsinoomat, lisäksi morfologian suhteen määrittelemättömät pahanlaatuiset kasvaimet

Kolmannessa ryhmässä mukaan otettiin myös ruokatorven syöpä. Kirjallisuuden perusteella syy-yhteys HPV:n ja ruokatorven syövän välillä on epäselvä: ei voida varmuudella sanoa, onko ruokatorven syöpäkudoksesta löytynyt HPV-kontaminaatio, vai onko sillä ollut rooli syövän synnyssä. HPV:n roolista ruokatorven syövässä on kuitenkin jonkin verran näyttöä.

Tämän ryhmän syöpien aiheuttama tautitaakan katsotaan edustavan HPV:n aiheuttamasta syöpätautitaakasta maksimiarviota tämänhetkisen tiedon valossa.

Taulukko 3.2. Kasvaintautien histologisen tyypin jakauma (% kaikista kasvaimista) Syöpärekisterin aineistossa vuosina 2005–2015. Veri- ja imukudoksen syövät eivät sisälly taulukkoon.

Lähtöelin	Levyepiteeli-karsinooma	Muu määritetty karsinooma	Määrittelemätön karsinooma	Karsinoomat yhteensä	Muu määritetty histologia	Määrittelemätön histologia
Huuli	96,1	2,4	0,3	98,8	0,4	0,7
Suuontelo	90,9	5,7	0,6	97,2	0,8	1,9
Kielen tyvi	90,4	0,4	1,8	92,6	0	3,7
Nielurisa	96,5	0,7	1,1	98,3	0	1,8
Muu suunielu	87,9	6,9	2,4	97,2	0	2,8
Alanielu	93,7	0,6	1,2	95,5	0,3	4,2
Kurkunpää	96,1	0,1	0,9	97,1	0,5	1,5
Nenänielu	69,6	7,4	17,0	94,0	0	5,9
Sylkirauhaset	12,8	74,9	4,6	92,3	0,6	7,1
Muu nielu	75,0	7,7	5,8	88,5	7,7	3,9
Nenä- ja sivuontelot	43,7	16,7	3,7	64,1	33,9	2,0
Anus	76,3	15,1	1,3	92,7	3,8	3,6
Penis	96,0	1,2	0,9	98,1	1,9	0
Virtsarakko	1,0	95,4	0,5	96,9	0,2	2,9
Ruokatorvi	44,7	43,6	3,3	91,6	0,2	8,2

LÄHTEET

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 90: Human Papillomaviruses. Lyon, France 2007, ISBN-13 (PDF) 978-92-832-1590-5.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B: Biological Agents. Lyon, France 2009, ISBN-13 (PDF) 978-92-832-0134-2.

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

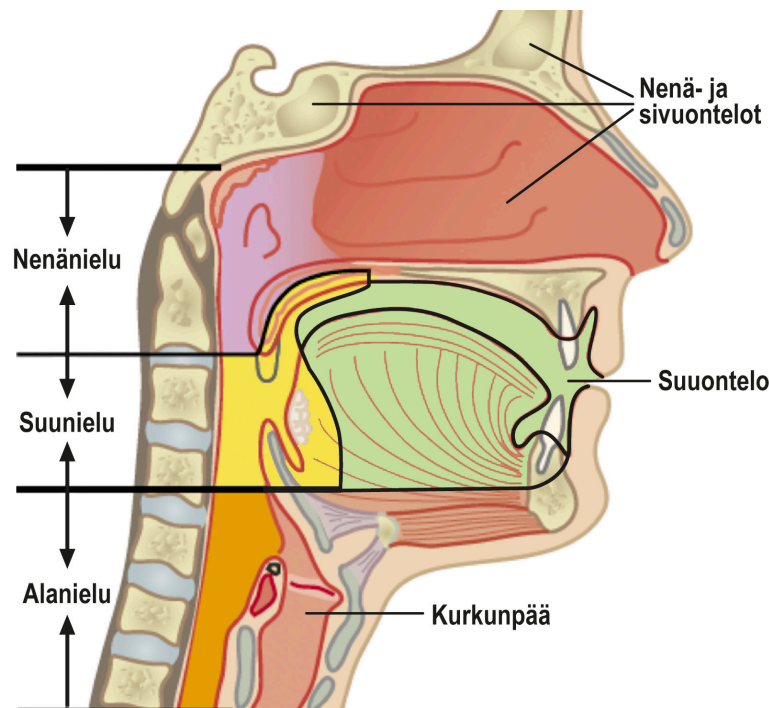
3.6 ESIASTEET, SYÖVÄT, KUOLLEISUUS, RISKITEKIJÄT

■ PÄÄN JA KAULAN ALUEEN SYÖVÄT

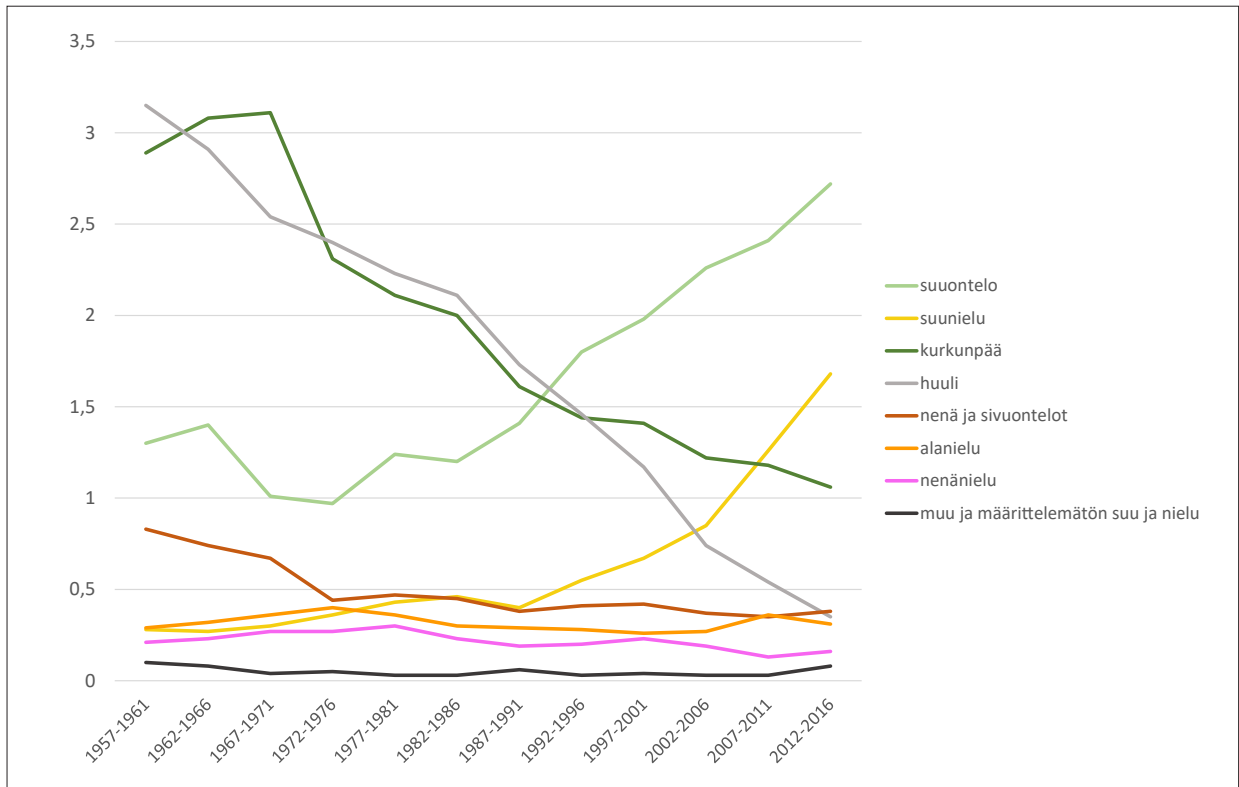
Pään ja kaulan alueen syöpä on päässä tai kaulalla oleva pahanlaatuinen kasvain, lukuun ottamatta silmien, aivojen ja kilpirauhasen syöpää. Pään ja kaulan alueen syöpä on maailmanlaajuisesti kuudenneksi yleisin syöpätyyppi (Globocan 2018). Pään ja kaulan alueen syövät jaetaan anatomisen sijaintinsa suhteen eri alaryhmiin (kuva 3.1). Vuonna 2015 Suomessa todettiin Suomen Syöpärekisterin mukaan yhteensä 840 tämän alueen syöpää ja näistä suusyöpiä oli noin 400, nielusyöpiä 200 ja kurkunpääsyöpiä 100 (kuva 3.2). Valtaosa näistä syöivistä on verhoavan limakalvon pintakerroksesta peräisin olevia ns. levyepiteelisyöpiä eli karsinoomia. Suunielun syövän ilmaantuvuus on Suomessa ja muissa länsimaissa merkittävästi lisääntynyt viimeisten kahden vuosikymmenen aikana (kuva 3.3), ja nykyään HPV on etiologisenä tekijänä yli puolessa näistä tapauksista. Myös kielen liikkuvan osan, eli sen kahden etummaisesta kolmanneksen, syöpä on lisääntynyt useassa maassa molemmilla sukupuolilla ja myös tupakoimattomilla nuorilla aikuisilla. Kaksi kolmasosaa näistä taudeista todetaan miehillä. Pään ja kaulan alueen syöpien ilmaantuvuus lisääntyy merkittävästi 50 ikävuoden jälkeen ja ne ovat harvinaisia alle 40-vuotiailla.

Pään ja kaulan alueen syövän merkittävimmät riskitekijät ovat korkea ikä, tupakointi ja runsas alkoholin käyttö. Ihmisen papilloomaviruksen (HPV16 ja 18) merkitys riskitekijänä on keskeinen merkittävässä osassa nielurisojen ja kielen tyven syövässä (kuuluvat ns. suunielun syöpiin) ja myös osassa muita pään ja kaulan alueen syöpiä. HPV-infektioon liittyvien syöpien riskiä lisää korkea seksikumppaneiden lukumäärä, mutta viruksella on myös muita tartuntareittejä. HPV-infektion voi saada jopa sikiöaikana tai varhaislapsuudessa. HPV-infektioon liittyviä syöpiä todetaan erityisesti nielurisoissa ja kielen tyvessä ja usein myös tupakoimattomilla potilailla. Myös muiden virusten osuutta pään ja kaulan alueen syövässä tutkitaan. Suun punajäkälää sairastavista noin 1 %:lle kehittyy suusyöpä, ja myös huono suuhygienia on suusyövän riskitekijä. Lisäksi pitkäaikainen työperäinen altistuminen esim. jalopuupölyille (nenän ja sivuonteloiden syöpä), asbestille, formaldehydille, kromille ja nikkeliä on yhdistetty pään ja kaulan alueen syövän lisääntyneeseen riskiin.

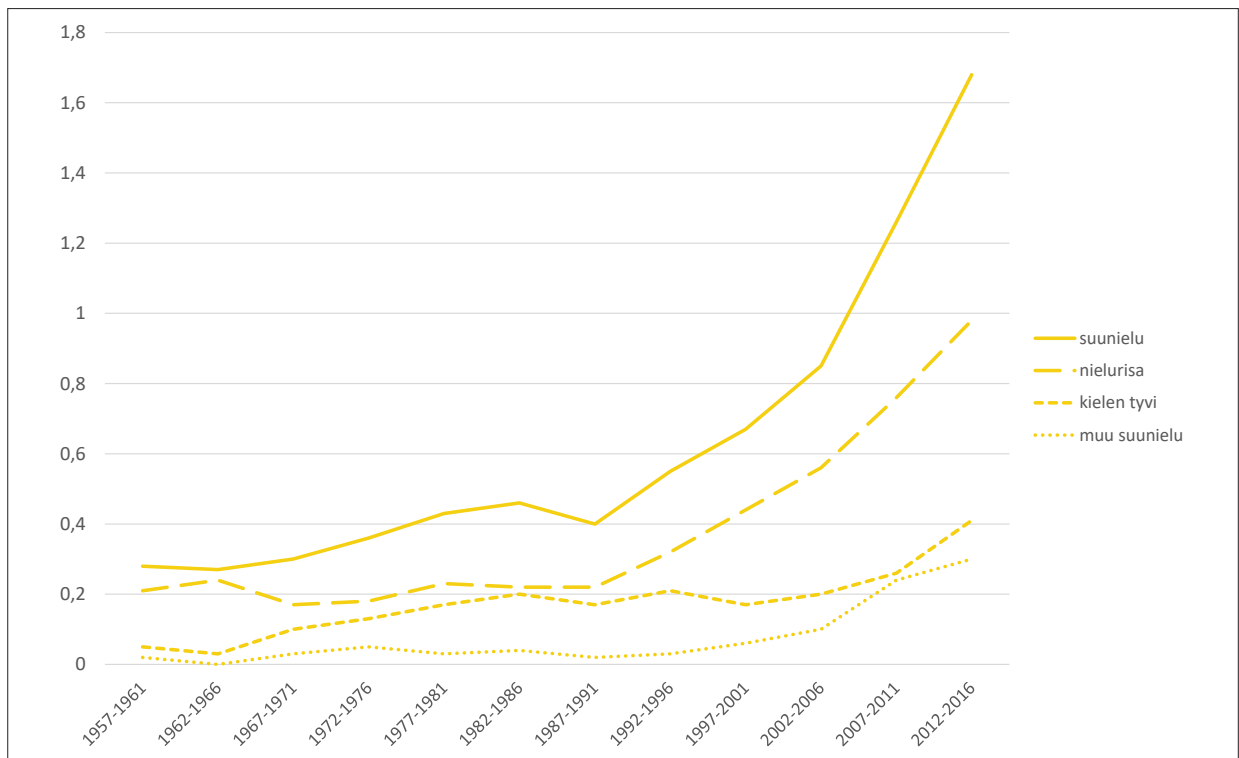
Potilaan ennusteeseen vaikuttavat etenkin syöpäkudoksen histologia, sijainti, levinneisyys toteamisvaiheessa sekä annettu hoito. Usein pään ja kaulan alueen syövät ovat vähäoireisia varsin pitkään, ja näin tautiryhmä muodostaa merkittävän haasteen sekä lääketieteen että hammaslääketieteen alalla. Syövän toteaminen perustuu huolelliseen kliiniseen tutkimukseen, kuvantamistutkimuksiin, sekä kliinisen epäilyn perusteella otetun histologisen näytteen tutkimukseen. Hoito on keskitetty yliopistollisiin keskussairaaloihin, joissa toimivissa moniammatillisissa hoitokokouksissa laaditaan kunkin potilaan yksilöllinen suositus hoidosta. Hoitosuosituksen perustana käytetään kansallista Pään ja kaulan onkologiatyöryhmän ylläpitämää ja vuosittain päivittämää kansallista hoitosuositusta. Varhaistoteamisen ja hoitomuotojen kehittymisen takia pään ja kaulan alueen syövän ennuste on Suomessa viime vuosikymmeninä parantunut, mutta tämä suotuista kehitys ei ole enää jatkunut kaikkien osa-alueiden kohdalla 2000-luvulla (kuva 3.4).



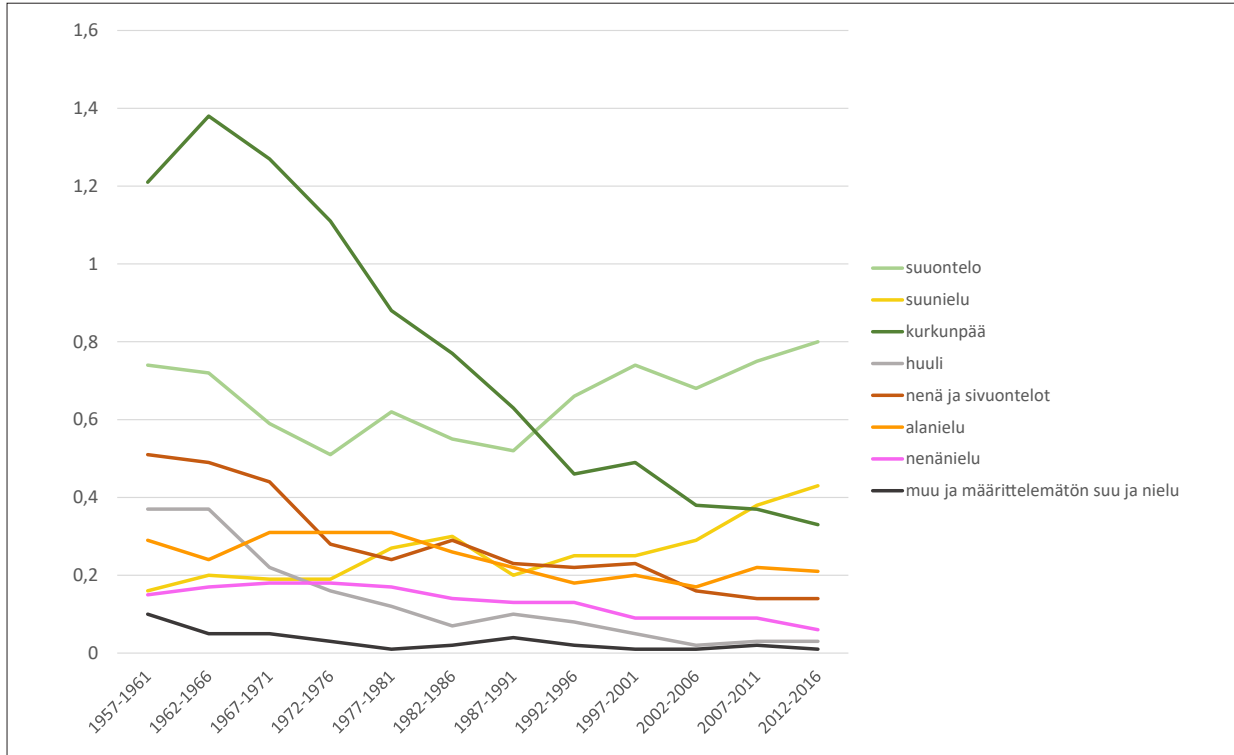
Kuva 3.1 Pään ja kaulan syöpien esiintymisalueet. Nielu jaetaan kolmeen anatomiseen osa-alueeseen: nenänielu (lila), suunielu (keltainen) ja alanielu (okra). Suuontelo on merkattu kuvassa vihreällä.



Kuva 3.2. Pään ja kaulan alueen syöpien ilmaantuvuus (per 100 000) Suomessa vuosina 1961–2016 (Lähde Syöpärekisteri).
* Viivojen värit vastaavat kuvassa 3.1 esitetyjä anatomisia alueita.



Kuva 3.3. Suunielun syöpien ilmaantuvuus (per 100 000) kokonaisuudessaan Suomessa vuosina 1961–2016 sekä jaoteltuna nielurisan, kielen tyven ja muun suunielun syöpiin (Lähde Syöpärekisteri).



Kuva 3.4. Pään ja kaulan syöpien kuolleisuus (per 100 000) Suomessa vuosina 1957–2016 (Lähde:Syöpärekisteri).

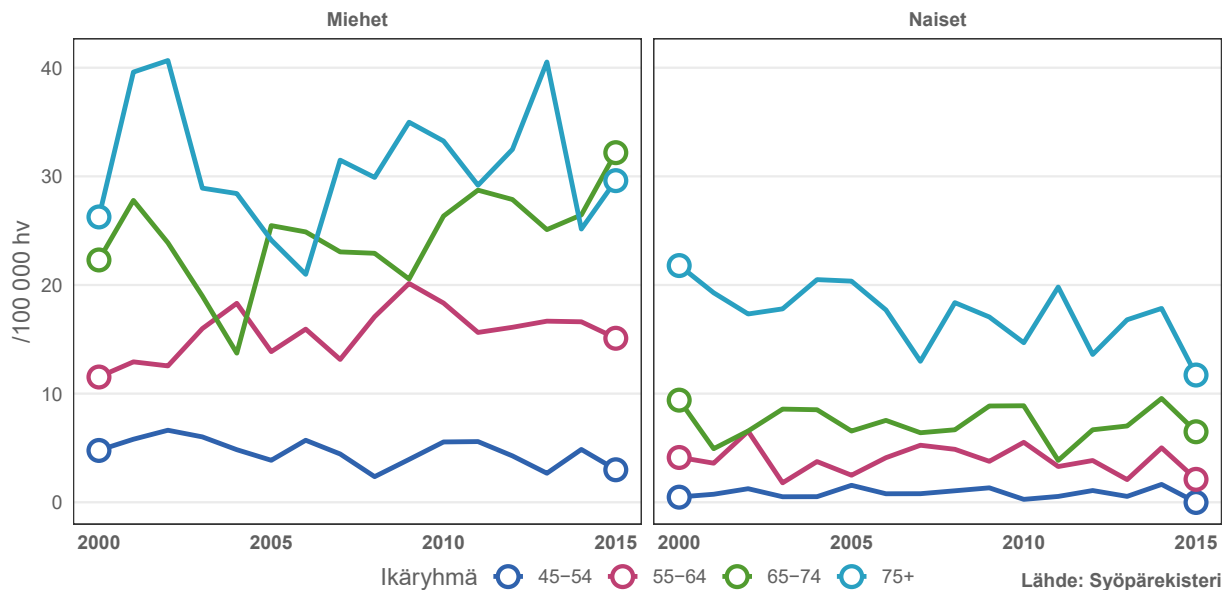
■ RUOKATORVEN SYÖPÄ

Ruokatorven syöpä on maailmanlaajuisesti kahdeksanneksi yleisin syöpätyyppi (Thrift 2016). Suomessa todettiin vuonna 2016 Suomen Syöpärekisterin mukaan yhteensä 351 uutta ruokatorven syöpätapausta. Näistä 241 (69 %) oli miehillä ja 110 (31 %) naisilla. Ruokatorven syöpä on edelleenkin yksi kaikkien huonoennusteisimmista syöivistä.

Ruokatorven syöivistä maailmanlaajuisesti noin 90 % on levyepiteelisyöpiä ja loput adenokarsinomia. Länsimaissa on kuitenkin tilanne viimeisten vuosikymmenien aikana muuttunut siten, että adenokarsinoomasta on tullut yleisin syöpätyyppi Pohjois-Amerikassa, Australiassa ja Euroopassa (Thrift 2016).

Ruokatorven syövän tärkeimmät riskitekijät ovat tupakka ja alkoholi. Alkoholia käyttävillä riski saada ruokatorven syöpä on 3–5 kertainen verrattuna alkoholia lainkaan käyttäviin ja erittäin runsaasti käyttävillä riski on 10-kertainen. Tupakointi aiheuttaa noin kaksinkertaisen riskin verrattuna tupakoimattomiin (Pandeya ym 2009, Steevens ym. 2011). Tupakan ja alkoholin yhteisvaikutus on synergistinen eli ne voimistavat toistensa vaikutusta (Prabhu ym. 2014). Ruokatorven alaosan riskitekijöinä pidetään myös ylipainoa ja refluksitautia, joka aiheuttaa ruokatorven alaosaan limakalvomuutoksia, jotka voivat edelleen kehittyä syöväksi. HPV:n osuus ruokatorven syövän synnyssä on toistaiseksi varsin epäselvä (ks. tarkemmin luku 3.7).

Ruokatorven syövän ennusteeseen vaikuttavat etenkin levinneisyys toteamisvaiheessa sekä potilaan ikä ja muut samanaikaiset sairaudet. Usein kasvain todetaan vasta, kun sen kasvanut varsin kookkaaksi ja aiheuttaa nielimisvaikeuksia sekä laihtumista ja yleiskunnon alenemista sekä on mahdollisesti jo lähettänyt etäpesäkkeitä. Pienet kasvaimet, jotka ovat paikallisesti rajoittuneita, voidaan hoitaa pelkästään leikkauksella. Paikallisesti levinneessä taudissa paremmat tulokset saavutetaan, jos annetaan leikkausta edeltävästi sädehoito ja siihen yhdistetty samanaikainen sytostaattihoido (Lordick ym. 2015). Säde- ja sytostaattihoidon yhdistelmä tai pelkkä sädehoito saattavat tulla kyseeseen myös, jos potilas ei ole leikkaukelpoinen. Ennuste ruokatorven syövässä on hoitojen kehittymisestä huolimatta edelleenkin huono. Vuoden kuluttua diagnoosista on viimeisimpien tilastojen mukaan elossa alle 40 % potilaista ja viiden vuoden kohdalla enää alle 15 %.



Kuva 3.5. Ruokatorven syövän ilmaantuvuus Suomessa vuosina 2000–2015 ikäryhmittäin miehillä ja naisilla.

LÄHTEET

Lordick F, Mariette C, Haustermans K, ym. Oesophageal cancer: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27(Supplement5) :50-57.

Pandeya N, Williams G, Green AC, ym. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2009; 136: 1215-24.

Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell cancer: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 822-7.

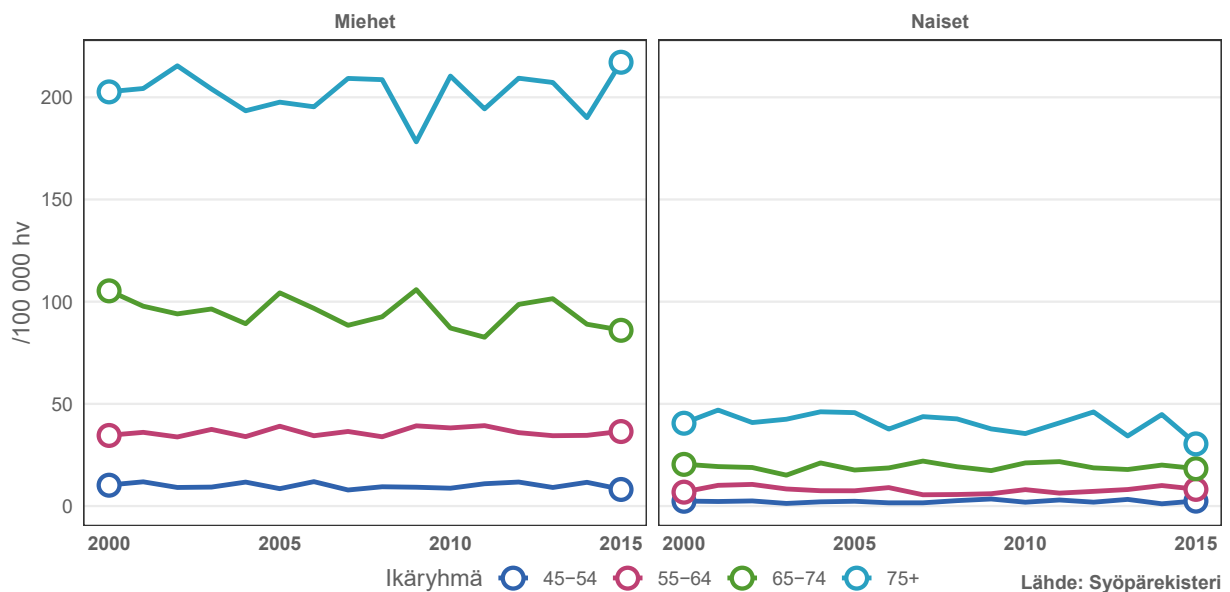
Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, ym. Alcohol consumption, cigarette smoking and risks of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut* 2011; 59: 39-48.

Thrift A. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiology* 2016;41:88-95.

■ VIRTSAKON SYÖPÄ

Virtsarakon syöpä on Suomessa miesten viidenneksi ja naisten 12. yleisin syöpä. Suomessa todettiin vuonna 2016 Suomen Syöpärekisterin mukaan yhteensä 1 290 uutta virtsarakon syöpätapausta. Näistä 1 004 (78 %) oli miehillä ja 286 (22 %) naisilla. Näissä luvuissa on mukana rakkosyövän lisäksi munuaisaltaiden, virtsanjohtimien ja virtsaputken syövät, koska kaikkia näitä verhoaa uroteeli. Suurin osa, noin 95 %, uroteelin syövästä esiintyy virtsarakossa. Virtsarakkosyöpä jaetaan levinneisyyden mukaan pinnalliseen ja lihakseen kasvavaan pääryhmään. Näiden ryhmien ennuste ja hoito poikkeavat selvästi toisistaan. Suurin osa rakkosyövästä on pinnallisia, eivätkä ne kasva lihaskerrokseen asti ja käyttäytyvät rauhallisesti. Niitä hoidetaan paikallisesti rakkoa säästäten, eivätkä ne juurikaan vaikuta potilaan eliniän pituuteen. Noin neljäsosa rakkosyövästä on levinnyt paikallisesti tai kauemmas. Näitä hoidetaan leikkauksella, sädehoidolla, kemoterapialla tai näiden yhdistelmillä.

Rakkosyövän tärkein riskitekijä on tupakointi, joka suurentaa syöpäriskin nelinkertaiseksi. Harvinainen riskitekijä on ammatillinen altistus erilaisille kemikaaleille. Epiteelisolut ovat otollisia HPV-infektioille, ja HPV:n rooli virtsarakon syövässä onkin ollut tutkimusten aiheena jo runsaan parin vuosikymmenen ajan. HPV:n merkitys rakkosyövän etiologiassa on edelleen kuitenkin epäselvä, koska tutkimustulokset HPV-positiivisten syöpien osuudesta ovat ristiriitaisia ja vaihteluväli on laajaa. HPV:n syyosuudeksi voidaan olettaa noin kymmentä prosenttia rakkosyövässä (ks. tarkemmin HPV syyosuus -kappale)



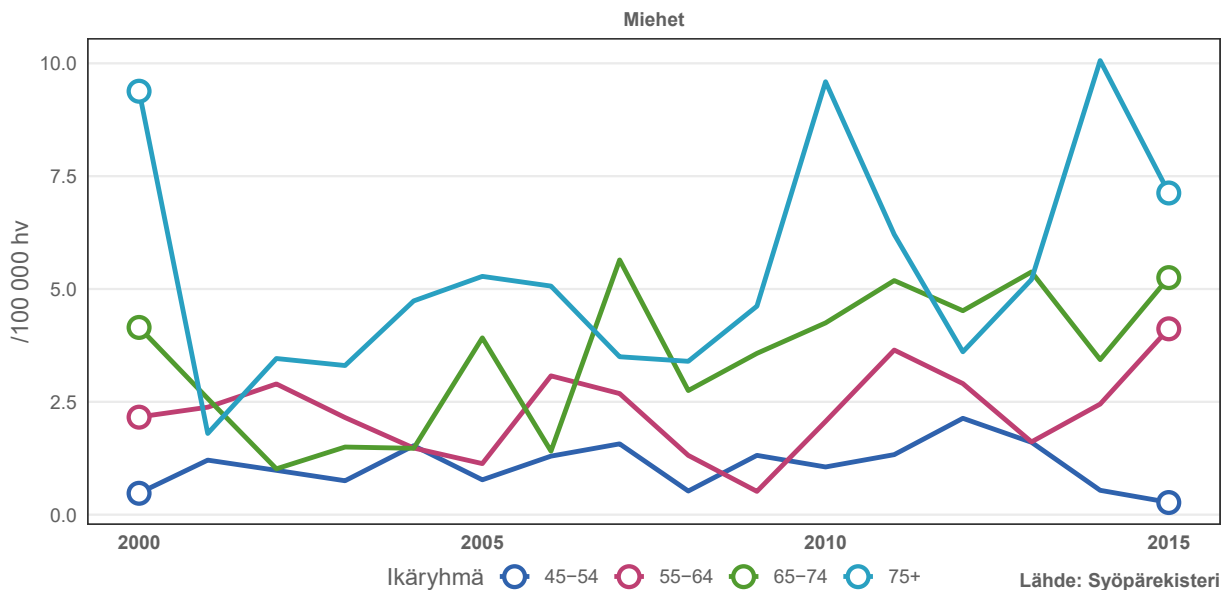
Kuva 3.6. Virtsarakon syövän ilmaantuvuus Suomessa vuosina 2000–2015 ikäryhmittäin miehillä ja naisilla.

■ PENISSYÖPÄ

Penissyöpä on maailmanlaajuisesti miesten 24. yleisin syöpä (Globocan 2018). Suomessa se on miesten 39. yleisin syöpä ja vuonna 2016 todettiin Suomen Syöpärekisterin mukaan uusia penissyöpätapauksia 34. HPV:lla on kiistatta osoitettu olevan rooli penissyöpien synnyssä. Tärkeä penissyövän riskitekijä on esinahan ahtaus eli fimooosi ja siihen liittyvä krooninen tulehdus. Fimoosia on raportoitu 25–75 %:lla peniskarsinoomapotilaista. Kaikki tupakkatuotteet lisäävät penissyövän riskiä. Penissyövän ilmaantuvuus Suomessa on suurin yli 65-vuotiaiden ryhmässä: vuonna 2015 5,75/100 000 henkilövuotta kohti (kuva 3.7). Suurin osa penissyöivistä on levyepiteelisyöpiä (squamous cell neoplasm). Suomessa oli vuosina 2005–2015 yhteensä 316 penissyöpää, joista 309 eli 96 % oli levyepiteelisyöpiä. Myös kirjallisuuden mukaan yli 95 % invasiivisista penissyöivistä on levyepiteelisyöpiä. Levyepiteelisyövisissä on useita histologisia alatyyppejä, joilla on erilainen ennuste ja joissa on raportoitu vaihtelevia määriä HPV:ta. Penissyöivistä noin kolmanneksen katsotaan liittyvän HPV-karsinogeneesiin (Hartwig ym. 2012).

Penissyövän hoito määräytyy kasvaimen leviämisen, histologisen tyypin ja potilaan kokonaistilanteen mukaan. Mahdollisuuksien mukaan pyritään säästävään kirurgiaan kuitenkin tinkimättä onkologisesta hoidosta.

Penissyövän ilmaantuvuus on noussut länsimaissa vastaavasti kuin suunielunsyöpien. Lisääntymisen taustalla voi olla HPV-syöpien lisääntyminen. Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 40 % penissyöivistä (ks. tarkemmin HPV syyosuus -kappale).



Kuva 3.7. Penissyövän ilmaantuvuus Suomessa vuosina 2000–2015 ikäryhmittäin.

LÄHTEET

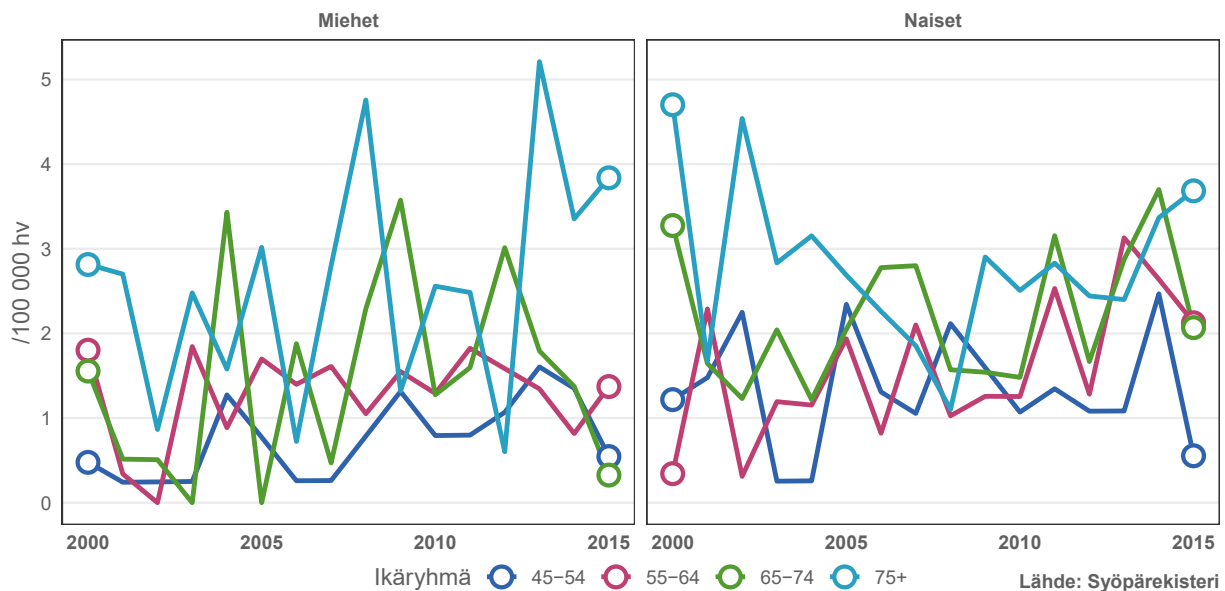
Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer* 2012;12:30.

PERÄAUKON SYÖPÄ

Peräaukon syöpä on maailmanlaajuisesti varsin harvinainen kasvain. On arvioitu, että uusia syöpätapa-uksia vuonna 2008 oli noin 27 000, joista miehillä 14 500 (54 %) ja naisilla 12 500 (46 %) (Islami ym. 2017). Esiintyvyys on korkean elintason länsimaissa tasaisesti lisääntynyt viimeisten vuosikymmenien aikana (Islami ym. 2017, Shiels ym. 2015). Suomessa todettiin viisivuotisjaksolla 2012–2016 Suomen Syöpärekisterin mukaan kaikkiaan 253 uutta tämän alueen syöpää, joista 94 (37 %) miehillä ja 159 naisilla (63 %). Saman viisivuotisjaksoin aikana tähän syöpään kuoli Suomessa 42 miestä ja 56 naista. Suomessa ei ilmaantuvuudessa ole ollut 2000-luvulla havaittavia muutoksia.

Yli 90 % peräaukon ja peräaukkokanavan syövästä on levyepiteelisyöpiä. Samoin kuin kohdunkaulan syövässä invasiivista syöpää edeltävät usein syöväen esiasteet, joista saattaa hoitamattomana kehittyä invasiivinen kasvain. Tärkein etiologinen tekijä on HPV-infektio, joka voidaan osoittaa yli 90 %:lla tähän syöpään sairastuneilla (Palefsky ym. 2018, Brooke ym. 2008). Yleisin peräaukon syöpää aiheuttava HPV-tyyppi on HPV16 ja seuraavaksi tärkein HPV18 (Brooke ym. 2008). HPV-infektioita ja myös peräaukon syöpää esiintyy HIV-potilailla muuta väestöä enemmän (Lin ym. 2018).

Peräaukon syöpä todetaan useimmiten paikallisena tautina, joka on diagnosointihetkellä yleensä rajoittunut peräaukkokanavaan ja paikallisiin imusolmukkeisiin. Peräaukkosyöväen kansainvälisesti hyväksytty käypä hoito on 5–6 viikon kestoinen sädehoito, johon on yhdistetty samanaikaisesti annettava sytostaattihoito (Glynne-Jones ym. 2014). Tällä hoidolla saadaan täydellinen paikallinen hoitovaste noin 80–90 % potilaista (Glynne-Jones ym. 2014). Paikallisia uusiutumia tulee noin 15 %:lle ja lisäksi noin 10–20 %:lle ilmaantuu myöhemmin muualle kehoon etäpesäkkeitä. Taudin ennuste ei ole muuttunut viimeisten vuosikymmenien aikana.



Kuva 3.8. Peräaukon syövä ilmaantuvuus Suomessa vuosina 2000–2015 ikäryhmittäin miehillä ja naisilla.

LÄHTEET

- Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, ym. International trends in anal cancer incidence rates. *International Journal of Epidemiology*. 2017; 46: 924-38.
- Shiels M, Kreimer A, Goghill A, ym. Anal Cancer Incidence in the United States, 1977-2011: Distinct Patterns by Histology and Behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24: 1548-56.
- Palefsky J. Reprint of: Human papillomavirus infection and its role in the pathogenesis of anal cancer. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 2018; 29: 244-9.
- Hoots B, Palefsky J, Pimenta J, ym. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int.J. Cancer* 2009;124: 2375-83.
- Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:198-206.
- Glynn-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, ym. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *EJSO* 2014; 40: 1165-76.

3.7 HPV:N ESIINTYVYYS SYÖVISSÄ

■ PÄÄN JA KAULAN ALUEEN SYÖVÄT

Pään ja kaulan alueen syövät ovat maailmanlaajuisesti kuudenneksi yleisin syöpätyyppi ja valtaosa niistä on levyepiteelisyöpiä. Niiden ilmaantuvuus vaihtelee maantieteellisesti. Vuonna 2012 maailmassa diagnosoitiin yhteensä 686 329 uutta pään ja kaulan alueen syöpää, joista 513 105 oli miehillä ja 173 224 naisilla ([Globocan http://gco.iarc.fr/](http://gco.iarc.fr/)). Vuosina 2012–2016 Suomessa diagnosoitiin 3 768 pään ja kaulan alueen syöpää (tautikoodit C00, C03–06, C01, C09–14, C30–31, C32) (Suomen syöpärekisteri). Ne ovat kokonaisuudessaan kaksi kertaa yleisempiä miehillä kuin naisilla, mutta luvut vaihtelevat syövän sijainnin mukaan. Pään ja kaulan alueen syöpien tärkeimmät yksittäiset vaaratekijät ovat tupakointi ja alkoholin käyttö, ja niiden yhteiskäyttö lisää vaaraa moninkertaiseksi. Huulisyövän merkittävä vaaratekijä on ulkotoyössä saatu ultraviolettisäteily. Uusin meta-analyysi, joka sisälsi 19 väestötutkimusta 13 maasta, osoitti, että naisten suuontelon syövän ja miesten suuontelon syöpien ilmaantuvuus on noussut alle 45-vuotiaitten ikäryhmässä erityisesti valkoihoisilla (Hussein ym. 2017).

HPV-infektio on pään ja kaulan alueen syöpien itsenäinen vaaratekijä, mutta sen aiheuttama syyosuus vaihtelee syövän sijainnin suhteen ollen korkein suuontelon syöviissä ja matalin huulen syöviissä. HPV-infektioilla on keskeinen merkitys syövän synnyssä, mutta infektio itsessään ei ole riittävä aiheuttamaan syöpää. HPV-infektion seurauksena infektioituneet epiteelisolut saavat kasvuedun muihin soluihin nähden aiheuttaen vähitellen asteittain eteneviä kudostuoksia. Vain osa näistä muutoksista johtaa levyepiteelisyöpään. HPV-infektion kroonistuminen on välttämätön tässä tapahtumaketjussa. Tupakointi edesauttaa HPV-infektion kroonistumista (Rautava ym. 2012, Kero ym. 2014).

HPV:n esiintyvyydestä pään ja kaulan alueen syöviissä on tehty lukuisia meta-analyysyjä. Yksi useimmin viitatuista tutkimuksista on maailmanlaajuinen meta-analyysi, joka käsitti 148 tutkimusta ja 12 163 pään ja kaulan alueen syöpätapausta (Ndiyae ym. 2014). Tämän kattavan meta-analyysin perusteella 31,5 % pään ja kaulan alueen syöivistä oli HPV-positiivisia ja HPV16:n osuus oli 82,2 % (95 % luottamusväli 77,7–86,4 %). HPV:n esiintyvyys vaihteli merkittävästi sekä globaalisesti että kasvainten anatomisen sijainnin osalta, mutta ei tupakoinnin, alkoholin käytön tai sukupuolen mukaan (Ndiyae ym. 2014).

■ HUULISYÖPÄ (C00.0–C00.1, C00.6)

Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 414 huulisyöpää, ja niistä 96 % oli levyepiteelisyöpiä. Huulisyövän ilmaantuvuus on vähentynyt Suomessa vuosina 2005–2015; miehillä 3,28:sta 1,68:aan /100 000 henkilövuotta ja naisilla 1,74:stä 0,88:aan/100 000 henkilövuotta. HPV:n merkitys huulisyövän etiologiassa on edelleen osittain epäselvä, koska HPV:n syyosuutta on tutkittu huomattavasti vähemmän huulisyövissä kuin muissa pään ja kaulan alueen syövässä. Usein referoitu maailmanlaajuinen meta-analyysi selvitti HPV-esiintyvyyttä pään ja kaulan eri anatomisilla alueilla (Ndiyae ym. 2014). Huulisyövän HPV-syyosuutta oli käsitelty erillisenä anatomisena alueena vain 16 tutkimuksessa, joihin kuului yhteensä 175 potilasta. Valtaosa tutkituista potilaista oli joko Kiinasta tai Väli- ja Etelä-Amerikasta. Tutkimus osoitti, että 19,2 % huulisyövästä oli HPV-positiivisia, joskin vaihteluväli oli laaja (95 % luottamusväli 3–42 %). HPV16:n osuus HPV-positiivisista syöväistä oli 60,4 % (95 % vaihteluväli 16,5–97,2 %), mikä on matalin HPV16 syyosuus pään ja kaulan alueen syövässä (Ndiyae ym. 2014).

Tässä työssä huulisyöpään liittyvää tautitaakkaa ei primaarianalyysissä oteta huomioon poikien rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa. Koska muidenkin syöpien kohdalla tieto HPV:n roolista on täydentynyt ajan kuluessa, varaudutaan myös siihen, että HPV osoittautuu yhdeksi huulisyövän aiheuttajaksi. Toisessa analyysissä (ryhmä II) otetaan siksi huomioon myös huulisyöväet. HPV:n oletetaan aiheuttavan 19 % huulisyöväistä. Koska suomalaisia tai pohjoismaisia tutkimuksia ei ole, oletettu syyosuus perustuu yllä kuvatun meta-analyysin tulokseen HPV DNA:n esiintyvyydestä huulisyövässä.

■ SUUONTELO (C00.3–C00.4, C02.0–C02.3, C02.8–C05.0, C05.8–C06.9)

Suuontelon syöpä on yleisin pään ja kaulan alueen syöväistä ja se on miesten 11. yleisin syöpä maailmanlaajuisesti (Globocan). Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 yhteensä 1 791 suuontelon syöpää, joista 90,9 % oli levyepiteelisyöpiä. Suuontelon syövän ilmaantuvuus on noussut Suomessa vuosina 2000–2015 sekä miehillä että naisilla, mutta naisilla suhteellisesti vielä enemmän; miehillä 4,25:stä 6,55:een/100 000 henkilövuotta ja naisilla 2,99:stä 5,96:een/100 000 henkilövuotta.

HPV:n merkitys suusyövän etiologiassa on edelleen osittain epäselvä, koska tutkimustulokset ovat ristiriitaiset ja tulosten vaihteluväli on laaja. Meta-analyysitutkimukset osoittavat, että HPV:n esiintyvyys suuontelon syövässä vaihtelee välillä 13,4–58 % (Shaikh ym. 2015, Abogunrin ym. 2014, Ndiaye ym. 2014, Zhu ym. 2012, Syrjänen ym. 2011). Tämä laaja vaihteluväli selittyy osittain tutkimusaineistojen maantieteellisellä alkuperällä ja käytetyillä menetelmillä. Paljon referoidun Ndiaye ym. meta-analyysin perusteella HPV-esiintyvyys oli korkein Aasiassa (43,4 %) ja matalin Pohjois-Amerikassa (13,4 %) ja Euroopassa (17,5 %). Tämä meta-analyysi käsitti 72 tutkimusta ja 5 478 suusyöpätapausta. Tässä tutkimuksessa HPV16 kattoi 63 % HPV-positiivisista suuontelon syöväistä. HPV18 osuus oli 11 %, HPV31 3 %, HPV6:n osuus 2 % ja HPV33:n osuus 1,7 %.

Yksi meta-analyysitutkimus selvitti suusyövän HPV-esiintyvyyttä ainoastaan eurooppalaisessa väestössä vuosina 2002–2012 (Abogunrin ym. 2014). Tämän tutkimuksen perusteella HPV-esiintyvyys suuontelon syövässä oli 26,9 %. HPV:n esiintyvyys oli korkeampi Itä-Euroopassa (34,7 %) kuin Länsi-Euroopassa (21,3 %) (Abogunrin ym. 2014). HPV-DNA löytyy myös suun dysplastisista muutoksista. Meta-analyysin perusteella (Jayaprakash et al. 2011) HPV-tyyppien 16 ja 18 prevalenssi suun dysplastisissa muutoksissa oli 25,3 % (95 % vaihteluväli 14,2–45,2 %). Valtaosa oli HPV16:n aiheuttamia. HPV-tyyppien 16 ja 18 esiintyvyys miesten dysplastisissa muutoksissa oli kaksi kertaa yleisempää kuin naisilla. HPV:n esiintyvyys ei liittynyt dysplasian vaikeusasteeseen, vaan oli kaikissa suuruudeltaan lähes sama.

Esitetyt prevalenssiluvut perustuvat HPV DNA:n osoittamiseen kudoksessa. HPV:n toteamiseksi on usein käytetty immunohistokemiallista p16 proteiinin osoittamista, koska HPV16:n E7 proteiini aiheuttaa p16 yli-ilmaantumisen. Ilmaantumiseen vaikuttavat myös monet muut tekijät kuten geenien mutaatiot tai amplifikaatiot (esim. CDKN2A, RB1, NSD1). Uusimmat tutkimukset ovat osoittaneet, että p16 immunovärjäys on epäluotettava menetelmä HPV:n osoittamiseksi pään ja kaulan alueen syövässä lukuun ottamatta suunielun syöpiä (Lechner ym. 2018).

Tämä menetelmällinen ongelma on huomioitava, koska monissa tutkimuksissa HPV-diagnostiikka on perustunut ainoastaan p16 immunovärjäykseen. Toisissa tutkimuksissa HPV-esiintyvyyden kriteerinä on käytetty sekä p16 ja HPV DNA -positiivisuus tai HPV DNA ja HPV RNA -positiivisuus. Esimerkiksi laajasti referoidussa Ndiaye ym. 2014 meta-analyysissä suuontelon HPV prevalenssi oli HPV DNA määrittämisen perusteella 24,2 %, HPV DNA+ ja p16+ määrittämällä 6,8 % ja HPV DNA + ja HPV RNA+ määrittämällä 16,3 %. p16 värjäys oli tehty kuitenkin vain 47 näytteelle kaikista 5 478 näytteestä ja vastaavasti HPV mRNA tutkittiin vain 17 näytteessä, joten esitettyjä prosentiosuuksia ei voida pitää luotettavana johtuen tutkittujen näytteiden vähäisistä määristä ja p16 immunovärjäyksen epäspesifisyydestä suuontelon alueella.

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 17 % suusyöväistä perustuen HPV DNA:n esiintyvyyteen eurooppalaisessa aineistossa (N=1963) (Ndiaye ym. 2014). Menetelmien tarkkuuden noustessa HPV-prevalenssin arvioidaan pysyvän samalla tasolla tai hieman nousevan.

■ SUUNIELU

Suunielu on alueeltaan heterogeeninen ja imukudoksen osuuden perusteella sen alueita voidaan karakterisoida lymfoepiteliaaliseen (nielurisat ja kielentyvi) ja ei-lymfoepiteliaaliseen alueisiin (muu suunielu).

Suunielun syöpien epidemiologia on muuttunut viimeisten vuosikymmenten aikana varsinkin länsimaissa alkaen 1970-luvulta. Erityisesti nielurisan ja kielentyven syöpien ilmaantuvuus on noussut huomattavasti, ja tätä muutosta on selitetty HPV-infektion aiheuttamaksi. HPV:n syyosuus suunielun syövässä on korkein pään ja kaulan alueen syövästä. Kolmen meta-analyysitutkimuksen perusteella HPV:n syyosuus suunielun syövässä vaihtelee välillä 40,6–47,7 % (Abogunrin ym. 2014, Ndiaye ym. 2014, Mehanna ym. 2013). HPV:n osuus näissä syövässä on korkein Pohjois-Amerikassa ja matalin Keski- ja Etelä-Amerikassa (Ndiaye ym. 2014). HPV16 käsitti 89,7 % kaikista HPV-positiivista suunielun syövästä (St Guily ym. 2011).

Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 yhteensä 871 suunielun syöpää. Suunielun syövän ilmaantuvuus on nelinkertaistunut Suomessa aikavälillä 1987–2016; 0,4:stä 1,7/100 000 henkilövuotta.

Suunielun syövän HPV:n syyosuudet käsitellään erikseen kolmena anatomisena alueena, koska nielurisan ja kielentyven syövät eroavat HPV:n suhteen selvästi muista suunielun syövästä. HPV-positiivisilla suunielun syöpäpotilailla on merkittävästi parempi ennuste kuin HPV-negatiivisilla.

■ KIELEN TYVI C01.9

Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 188 kielen tyven syöpää, joista 90,4 % oli levyepiteelisyöpiä. Kielen tyven syövän ilmaantuvuus on noussut Suomessa vuosina 2000–2015 sekä miehillä että naisilla; miehillä 0,38:stä 1,18:aan/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,12:stä 0,36:een/100 000 henkilövuotta.

HPV:n merkitys kielen tyven syövän etiologiassa on kiistaton. Vaikkakin suunielun syövästä ja HPV:stä on tehty runsaasti tutkimuksia, vain osassa niistä tulokset on esitetty eri alueittain. Ndiaye ym. 2014 meta-analyysitutkimus käsitti 14 tutkimusta, jossa kielen tyvi oli omana alueenaan. Meta-analyysi käsitti yhteensä 430 henkilöä. HPV:n esiintyvyys kielen tyven syövässä vaihteli välillä 34 %–62 % (Ndiaye ym. 2014). Tämä meta-analyysi kattoi myös kahdeksan eurooppalaista tutkimusta, joissa oli yhteensä 208 potilasta. HPV:n esiintyvyys tässä eurooppalaisessa aineistossa oli 42 % ja vaihteluväli oli 24–61 %. Uusimmassa ja ainoastaan suunielun syöpiin alueittain kohdistuvassa meta-analyysissä HPV-syyosuus kielen tyven syövässä oli 40 % (vaihteluväli 35–43 %) (Hägglom ym. 2017). Aineisto käsitti 1 471 potilasta. HPV16 esiintyi 43 %:ssa (95 % vaihteluväli 29–57 %) kaikista kielen tyven syövästä ja se kattoi 89 % kaikista HPV-positiivisista kielen tyven syövästä. HPV16 % osuus on lähes sama kuin ranskalaisessa tutkimuksessa, missä selvitettiin HPV-genotyyppien esiintyvyyttä suunielun alueella. Suunielun näytteissä todettiin HPV16:n ohella myös seuraavia HPV-tyyppejä esitettynä yleisyysjärjestyksessä: HPV52, HPV33, HPV18, HPV35, HPV39, HPV31, HPV51 ja HPV59. Yksittäisten HPV-tyyppien osuus kaikista HPV-positiivisista suunielun näytteistä vaihteli välillä 0,7–3,4 % (St Guily ym. 2011).

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 40 % kielen tyven syövästä perustuen Hägglom ym. (2017) meta-analyysin tuloksiin.

■ NIELURISA C09.0–C09.9

Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 524 nielurisan syöpää, joista 96,5 % oli levyepiteelisyöpiä. Nielurisan syövän ilmaantuvuus on kasvanut Suomessa vuosina 2000–2015 sekä miehillä että naisilla, mutta naisilla suhteellisesti enemmän; miehillä 1,14:stä 2,48:aan/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,33:sta 1,00:een/100 000 henkilövuotta.

HPV:n esiintyvyys kaikista pään ja kaulan alueen syövästä on korkein nielurisan syövässä. Ndiaye ym. 2014 meta-analyysi käsitti 27 tutkimusta ja 1 736 nielurisan syöpää, joista HPV-positiivisia oli keskimäärin 54 % (95 % luottamusväli 46–61 %). Aineisto sisälsi 16 tutkimusta Euroopasta, josta oli peräisin 1 053 nielurisan syövän näytettä. HPV esiintyvyys oli 53 % (95 % luottamusväli 46–61 %). Abogunrin ym. 2014 meta-analyysi perustui myös eurooppalaiseen aineistoon, mutta myöhäisempään ajankohtaan katkaen vuodet 2002–2012. Meta-analyysi käsitti 39 tutkimusta ja 3 649 pään ja kaulan alueen syöpää. Näistä nielurisan syöpiä oli 605, joista 66,4 % (95 % luottamusväli 57,2–75,6 %) oli HPV-positiivisia. Hägglom ym. 2017 meta-analyysissä oli 58 tutkimusta, johon sisältyi 2 815 nielurisan näytettä. Näistä näytteistä 56 % oli HPV-positiivisia (95 % luottamusväli 54–58 %). HPV16 esiintyy keskimäärin 48 % nielurisan syövässä ja sen osuus on 88,9 % kaikista HPV-positiivisista syövästä. HPV33 on mahdollisesti seuraavaksi yleisin HPV-tyyppi kattaen 7 % HPV-positiivisista suunielun näytteistä (Ndiaye ym. 2014).

Kuten on keskusteltu aikaisemmin, HPV:n syyosuus riippuu myös käytetyistä menetelmistä. Hägglund ym. selvitti miten kielentyvän ja nielurisan syövän esiintyvyys vaihtelee, kun käytetään pelkästään polymeraasiketjureaktiota (PCR) HPV DNA:n osoittamiseksi, tai pelkästään p16 immunovärjäystä tai molempia yhdessä. Tulokset olivat seuraavat PCR: 46 % (95 % luottamusväli 29,5–71,6 %), p16: 42,6 % (95 % luottamusväli 24,1–75,3 %) ja PCR+p16: 51,9 % (95 % luottamusväli 42,4–63,4 %).

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 56 % nielurisan syövästä perustuen Hägglund ym. (2017) meta-analyysin tulokseen.

■ SUUNIELU MUU C02.4, C05.1–C05.2, C10.0, C10.2–C10.9

Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 yhteensä 159 muun suunielun syöpää, joista 87,9 % oli levyepiteelisyöpiä. Vaikkakin nämä syövät ovat harvinaisia niiden ilmaantuvuus on lisääntynyt Suomessa vuosina 2000–2015 nelinkertaisesti sekä miehillä että naisilla; miehillä 0,10:stä 0,55:aan/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,08:sta 1,39:een/100 000 henkilövuotta.

Hägglund ym. 2017 meta-analyysissä oli 58 tutkimusta, johon sisältyi 1 037 muun suunielun syöpänäytettä, joista 19 % oli HPV-positiivisia (95 % luottamusväli 17–20 %). Muun suunielun HPV-tyyppien esiintyvyydestä ei ole luotettavaa tietoa. Ndiaye ym. 2014 meta-analyysistä löytyy 4 tutkimusta, jossa yhteensä vain 59 syöpänäytettä pehmeästä suulaesta. HPV16 esiintyi 92 % tutkituista näytteistä.

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 19 % muun suunielun syövästä perustuen Hägglund ym. (2017) meta-analyysin tulokseen.

■ ALANIELU C12.9–C13.9

Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 203 alanielun syöpää, joista 93,7 % oli levyepiteelisyöpiä. Alanielun syövän ilmaantuvuus on vähentynyt Suomessa vuosina 2000–2015 sekä miehillä että naisilla; miehillä 1,2:sta 0,88:aan/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,30:stä 0,11:een/100 000 henkilövuotta.

HPV:n esiintyvyydestä alanielun syövässä on vain vähän tutkimuksia ja tutkimuskohortit ovat pieniä. Ndiaye ym. 2014 meta-analyysi käsitti 22 tutkimusta, ja 246 alanielun syövän näytettä. HPV:n esiintyvyys näissä näytteissä oli 22 % (95 % luottamusväli 15–29 %). HPV16 kattoi 92 % HPV-positiivista näytteistä. Näistä tutkimuksista 15 oli Euroopasta ja aineistona oli 173 syöpänäytettä. HPV-esiintyvyys pysyi samana eli 22 %. Abogunrin ym. 2014 meta-analyysin aineisto oli myös Euroopasta. Tutkimus sisälsi 50 alanielun näytettä, joissa HPV:n esiintyvyys oli 42,4 % (95 % luottamusväli 14,7–70,2 %). USA:n kansallisen syöpärekisteristä ajanjaksolta 2010–2013 tunnistettiin 98 alanielun syöpää (levinneisyysaste IVC), joista 20,4 % oli HPV-positiivisia (Burr ym. 2018).

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 22 % alanielun syövästä perustuen Abogunrin ym. (2014) meta-analyysin tulokseen.

■ KURKUNPÄÄ C10.1, C32.0–C32.9

Kurkunpään syöpä on maailmanlaajuisesti miesten 14. yleisin syöpä. Vuonna 2012 maailmassa 13 102 miehellä diagnosoitiin kurkunpääsyöpä ja vastaava luku naisilla oli 18 775. Kurkunpään syöpä on toiseksi yleisin pään ja kaulan alueen syöpä suuontelon ja huulen syövän jälkeen. Kurkunpään syövän tärkein yksittäinen vaaratekijä on tupakointi (Toporcov ym. 2015, Maasland ym. 2014). Tupakoinnin väheneminen on laskenut tämän syövän ilmaantuvuutta erityisesti länsimaissa.

Suomessa todettiin vuosina 2005–2017 yhteensä 629 kurkunpään syöpää, joista 96,1 % oli levyepiteeli-syöpiä. Kurkunpään syövän ilmaantuvuus on vähentynyt Suomessa vuosina 2000–2015 sekä miehillä että naisilla; miehillä 5,09:sta 3,68:aan/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,59:stä 0,29:ään/100 000 henkilövuotta.

HPV:n merkitys kurkunpään syövässä on edelleen osittain epäselvä, koska tutkimustulokset ovat ristiriitaiset ja tulosten vaihteluväli on laaja. HPV:n keskimääräinen esiintyvyys kurkunpään syövässä vaihtelee välillä 16–28 % perustuen neljään maailmanlaajuisen meta-analyysiin (Ndiaye ym. 2014, Ahmadi ym. 2018, Gama ym. 2016, Li ym. 2013). HPV:n osuus näissä syövässä on maantieteellisesti vaihtelevaa. HPV-esiintyvyys on korkeinta tietyillä alueilla Kiinassa (39,9 %), kun vastaavasti Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa esiintyvyys on samankaltaista ja vaihtelee välillä 19–28 %. Ndiaye ym. 2014 meta-analyysi käsittää 54 tutkimusta, joissa on yhteensä 2 739 kurkunpään syöpää, joista 22 % (95 % luottamusväli 16–28 %) on HPV-positiivisia. Meta-analyysi sisältää yhdeksän tutkimusta Pohjois-Euroopasta, joiden perusteella HPV-esiintyvyys olisi erityisesti tällä alueella vähäisempää kuin muualla Euroopassa (12 % versus 24–28 %). Eurooppalaisista syöpänäytteistä (N= 1 484) 11,9 % oli HPV16-positiivisia. HPV6:n osuus oli 1,1 %, HPV18 1,0 %, HPV33 0,4 % ja HPV51 0,1 % näissä näytteissä (Ndiaye ym. 2014). Toisessa uudemmassa meta-analyysissä, joka sisälsi 14 tapaus-verrokkitutkimusta ja 1 214 kurkunpään syöpänäytettä, HPV:n esiintyvyys oli 16,0 %. HPV:llä ei ollut vaikutusta potilaiden ennusteeseen (Ahmadi ym. 2018).

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 16 % kurkunpään syövästä perustuen Ahmadi ym. 2018 meta-analyysin tulokseen.

■ NENÄNIELU C11.0–C11.9

Nenänielun syöpä on Suomessa harvinainen. Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 vain 67 nenänielun syöpää, joista 69,6 % oli levyepiteelisyöpiä ja 7,4 % muita karsinomia ja 17,0 % määrittelemättömiä karsinomia. Nenänielun syövän ilmaantuvuus on korkea maapallon endeemisillä alueilla kuten Aasiassa. Näillä alueilla tärkein yksittäinen etiologinen tekijä on EBV-infektio. Nenänielun syövän ilmaantuvuus on pysynyt samana Suomessa vuosina 2000–2015; miehillä 0,33/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,1/100 000 henkilövuotta.

HPV:n esiintyvyyttä nenänielun syövässä on tutkittu vähän. Kansallinen suomalainen aineisto vuosilta 1990 ja 2009 käsitti 150 nenänielun syöpää, joista 14 % oli HPV-positiivisia ja 62 % EBV-positiivisia. Missään näytteessä ei todettu molempia viruksia samanaikaisesti. HPV paransi potilaiden tautispesifistä ennustetta (Ruuskanen ym. 2018). HPV:n ja EBV:n esiintyvyyttä on selvitetty yhdessä meta-analyysissä, joka käsitti kaikkiaan seitsemän tutkimusta vuosilta 2014–2018, ja sisälsi 2 646 potilaan aineiston. Tutkimuksista neljä oli USA:sta ja neljä Aasiasta, mikä on endeemistä aluetta EBV:n suhteen. HPV DNA:n esiintyvyys vaihteli amerikkalaisessa aineistoissa 10 % ja 47,5 % välillä ollen huomattavasti korkeampi

kuin aasialaisissa aineistoissa (0–7,7 %). HPV ei vaikuttanut taudin ennusteeseen (Tham ym. 2018). Suomalaisen aineiston perusteella HPV16 oli yleisin genotyyppi (61 %), HPV18 todettiin 11 % HPV-positiivisista näytteistä ja HPV11, HPV33, ja HPV59 jokaisessa erikseen oli 5,5 % näytteistä Ruuskanen ym. 2018).

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 22 % nenänielun syövästä (Ruuskanen ym. 2018, Tham ym. 2018). Syyosuus on mahdollisesti liian korkea, mutta meta-analyysiin sisällytetyistä kolmessa amerikkalaisessa tutkimuksessa HPV-esiintyvyys oli 27,5 %, 29,5 % ja 47,5 %.

■ MUU NIELU (MUU SUUONTELON / NIELUN SYÖPÄ: C14.0–C14.8)

Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 43 muun nielun (muu suuontelo/nielu) syöpää, joista 75 % oli levyepiteelisyöpiä. Näiden syöpien osuus kaikista pään ja kaulan alueen syövästä on vähäinen. Kyseisten syöpien ilmaantuvuus kuitenkin nousi Suomessa vuosina 2000–2015 miehillä viisinkertaisesti ja naisilla pysyi samana; miehillä 0,05:stä 0,36:een/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,11:stä 0,07:ään/100 000 henkilövuotta. Tämä ryhmä todennäköisesti edustaa aineistoa, jossa varmuudella ei ole voitu päätellä kasvaimen tarkkaan anatomista sijaintia, koska esimerkiksi diagnoosihetkellä kasvain on levinnyt laajalle alueelle. Miesten muun nielun syöpien ilmaantuvuuden huomattava nousu saattaa johtua siitä, että nämä syövät ovat lähtöisin kielen tyvestä. HPV-esiintyvyydestä muun nielun syövässä (C14-ryhmä) ei voida esittää syyosuuksia näiden syöpien alkuperän epäselvyyden vuoksi.

■ SINONASAALI C30.0–C31.1

Sinonasaalisyövät ovat harvinaisia. Suomessa todettiin vuosina 2010–2015 kaikkiaan 118 sinonasaalisyöpää, joista 43,7 % oli levyepiteelisyöpiä, 16,7 % muita karsinomia ja 3,7 % määrittelemättömiä karsinomia. Sinonasaalisyövän ilmaantuvuus on pysynyt samana Suomessa vuosina 2000–2015; miehillä muutos 0,73:sta 0,34 een/100 000 henkilövuotta ja naisilla 0,34:stä 0,28:aan/100 000 henkilövuotta.

HPV:n esiintyvyyttä sinonasaalisyövässä on selvitetty vain yhdessä meta-analyysitutkimuksessa (Syrjänen ja Syrjänen 2013). Se käsitti kaikkiaan 35 tutkimusta, jossa oli yhteensä 492 sinonasaalisyöpää maapallon eri alueilta. Näistä 27 % oli HPV-positiivisia, joista valtaosa (80 %) oli HPV16 -positiivisia. Yksittäisissä näytteissä todettiin harvemmin myös HPV-tyyppejä 6, 11, 18, 33, 35 ja 57 (Syrjänen ja Syrjänen 2013).

HPV-syyosuus on mahdollisesti kasvamassa, koska WHO:n viimeiseksi esittämä pään ja kaulan alueen syöpien luokittelu sisältää uutena tyyppinä histologisesti monimuotoisen karsinooman (entiseltä nimeltään ns. HPV-karsinooma, jossa adenoidi-kystisiä piirteitä). Näiden syöpien osuus on lisääntymässä ja pienten aineistojen perusteella jopa 67 % näistä syövästä olisi HPV 33 -positiivisia (Bishop ym. 2017).

Tässä työssä sinonasaalisyöpään liittyvää tautitaakkaa ei primaarianalyysissä oteta huomioon poikien rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa. Koska muidenkin syöpien kohdalla tieto HPV:n roolista on täydentynyt ajan kuluessa, varaudutaan myös siihen, että HPV osoittautuu yhdeksi sinonasaalialueen syövän aiheuttajaksi. Toisessa analyysissä (ryhmä II) otetaan siksi huomioon myös sinonasaalikarsinoomat. HPV:n oletetaan aiheuttavan 27 % sinonasaalisyövästä (Syrjänen ja Syrjänen 2013). HPV-syyosuus on mahdollisesti kasvamassa tutkimustiedon karttuessa.

LÄHTEET

- Abogunrin S, Di Tanna GL, Keeping S, ym. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14: 968.
- Ahmadi N, Ahmadi N, Chan MV, ym. Laryngeal squamous cell carcinoma survival in the context of human papillomavirus: A systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2018;10(2):e2234.
- Bishop JA, Andreasen S, Hang JF, ym. HPV-related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma: An Expanded Series of 49 Cases of the Tumor Formerly Known as HPV-related Carcinoma With Adenoid Cystic Carcinoma-like Features. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:1690-1701.
- Burr AR, Harari PM, Ko HC, ym. HPV impacts survival of stage IVC non-oro-pharyngeal HNSCC cancer patients. *Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;3(1).
- Gama RR, Carvalho AL, Longatto Filho A, ym. Detection of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2016; 126: 885-93.
- Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG, ym. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2017;82:115-127.
- Hägglom L, Ramqvist T, Tommasino M, ym. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res* 2017; 4:1-11.
- Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, ym. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985–2010. *Oral Oncol* 2011;47:1048–1054.
- Kero K, Rautava J, Syrjänen K, ym. Smoking increases oral HPV persistence among men: 7-year follow-up study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:123-33.
- Lechner M, Chakravarthy AR, Walter V, ym. Frequent HPV-independent p16/INK4A overexpression in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2018; 83: 32-7.
- Li X, Gao L, Li H, ym. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2013; 207: 479–88.
- Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, ym. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer.* 2014;14:187.
- Mehanna H, Beech T, Nicholson T, ym. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and non-oro-pharyngeal head and neck cancer — systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013; 35: 747–55.
- Ndiaye C, Mena M, Alemany L, ym. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1319-31.
- Rautava J, Willberg J, Louvanto K, ym. Prevalence, genotype distribution and persistence of human papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PLoS One* 2012;7:e42171.
- Ruuskanen M, Irjala H, Minn H, ym. Epstein-Barr virus and human papillomaviruses as favorable prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma: A nationwide study in Finland. *Head Neck.* 2018 Dec 14.
- Shaikh MH, McMillan NA, Johnson NW. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: A critical literature review & meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 923-38.
- St Guily JL, Jacquard AC, Prétet JL, ym. Human papillomavirus genotype distribution in oropharynx and oral cavity cancer in France--The EDiTH VI study. *J Clin Virol.* 2011; 51: 100-4.
- Suomen syöpärekisteri. <https://cancerregistry.fi/>
- Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol.* 2013; 44: 983-91.
- Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, ym. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011;17 Suppl 1:58-72.
- Tham T, Teegala S, Bardash Y, ym. Is human papillomavirus and p16 expression associated with survival outcomes in nasopharyngeal cancer?: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol.* 2018; 39: 764-70.
- Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, ym. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol* 2015; 44:169-85.

■ RUOKATORVI C15.0–15.9

Ruokatorven syöpä on yksi maailman yleisemmistä ja ennusteeltaan huonoimmista syövistä. Ruokatorven syövän insidenssi on korkein Aasiassa. Viiden vuoden eloonjäämisennuste on noin 15–25 %. Ennuste riippuu varhaisesta toteamisesta. Valtaosa näistä syövistä on levyepiteelisyöpiä, mutta viimeisen vuosikymmenen kuluessa adenokarsinoomien osuus on lisääntynyt erityisesti USA:ssa ja Euroopassa. Suomessa todettiin vuosina 2007–2016 yhteensä 2 904 ruokatorven syöpää, joista levyepiteelikarsinomia oli 1 311 (45 %) ja adenokarsinomia 1 205 (41,5 %). Loput kuuluivat ryhmään muu tai määrittelemätön karsinoma/ määrittelemätön histologia (Syöpärekisteri).

USA:ssa ruokatorven adenokarsinoma on kahdeksan kertaa yleisempi miehillä kuin naisilla ja viisi kertaa yleisempi valkoihoisilla kuin värillisillä. Ruokatorven syövän tärkeimmät riskitekijät ovat tupakointi ja runsas alkoholin käyttö (Domper Arnal ym. 2015).

HPV:n merkitys ruokatorven syövän etiologiassa on edelleen osittain epäselvä, koska tutkimustulokset HPV-positiivisten syöpien osuudesta ovat ristiriitaisia ja vaihteluväli on laajaa. Tämä vaihtelu on osittain riippuvainen tehtyjen tutkimusaineistojen maantieteellisestä sijainnista (Syrjänen 2013).

Maailmanlaajuinen meta-analyysi, joka perustui 33 satunnaistettuun tutkimusraporttiin ja käsitti yhteensä 2 430 ruokatorven syöpätapausta ja 1 131 verrokkinäytettä osoitti, että 46,5 % syövistä oli HPV-positiivisia, kun vastaavasti verrokeissa HPV-positiivisten osuus oli 26,2 % (OR = 1,62; 95 % CI, 1,33–1,98) (Wang ym. 2016). Huomioitavaa on, että tutkimuksista 21 oli peräisin Kiinasta, jossa ruokatorven syövän ilmaantuvuus on maailman korkein maailmassa ja jossa myös HPV-osuus on korkein. HPV-tulokset riippuivat myös käytetystä menetelmästä. Polymeraasiketjureaktio (PCR) oli odotetusti sensitiivisin HPV:n toteamisessa (OR 1,61, 95 % CI: 1,33–1,95).

HPV:n merkitystä adenokarsinoomissa selvitettiin laajassa systemaattisessa kokooma-artikkelissa (Kunzmann ym. 2017). HPV-positiivisten osuus tutkituissa adenokarsinoomissa oli 13 % (19 tutkimusta, 95 % CI: 2–29 %) ja 26 %:lla Barretin esofagusnäytteissä. Jälkimmäisissä ruokatorven alaosan limakalvo on muuttunut suolenkaltaiseksi limakalvoksi esimerkiksi refluksin seurauksena. HPV:n esiintyvyys adenokarsinoomissa oli korkeampi kuin terveiden henkilöiden ruokatorven kudoksenäytteissä (OR =3,31, 95 % CI: 1,15–9,50).

HPV:n esiintyvyyttä ruokatorven syövässä selvitettiin myös ruotsalaisessa väestötutkimuksessa (Löfdahl ym. 2012). HPV tutkittiin PCR-menetelmällä kaikista ruokatorven syöpänäytteistä Tukholman läänissä vuosina 1999–2006, ja sen esiintyvyys levyepiteelisyövässä oli 10 %. HPV-positiivisista syöpätapauksista 70 % oli miehiä ja HPV16 oli valtatyyppi käsittäen 90 % kaikista HPV-positiivisistä näytteistä.

Tässä työssä ruokatorven syöpään liittyvää tautitaakkaa ei primaarianalyysissä oteta huomioon poikien rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa. Koska muidenkin syöpien kohdalla tieto HPV:n roolista on täydentynyt ajan kuluessa, varaudutaan myös siihen, että HPV osoittautuu yhdeksi ruokatorven syövän aiheuttajaksi. Kolmannessa analyysissä (ryhmä III) otetaan siksi huomioon myös ruokatorvikarsinomat. HPV:n oletetaan tässä analyysissä aiheuttavan 10 % ruokatorven syövistä.

LÄHTEET

- Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 7933-43.
- Kunzmann AT, Graham S, McShane CM, ym. The prevalence of viral agents in esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 817-25.
- Löfdahl HE, Du J, Näsman A, ym. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oesophageal squamous cell carcinoma in relation to anatomical site of the tumour. *PLoS One.* 2012; 7: e46538.
- Syrjänen K. Geographic origin is a significant determinant of human papillomavirus prevalence in oesophageal squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45: 1-18.
- Wang J, Zhao L, Yan H, ym. A Meta-Analysis and Systematic Review on the Association between Human Papillomavirus (Types 16 and 18) Infection and Esophageal Cancer Worldwide. *PLoS One* 2016; 11: e0159140.

■ VIRTSARAKKO C67

Suomessa oli vuosina 2005–2015 (Syöpärekisteri) 10 232 virtsarakkosyöpää, joista tarkemmin määriteltäviä karsinomia (Epithelial neoplasm NOS, Neoplasm NOS) oli 349 eli noin 3,5 % ja 9 625 eli yli 94 % oli transitionaalisolusyöpiä eli ns. uroepiteelisyöpiä. Epiteelisolut ovat otollisia HPV-infektioille, ja HPV:n rooli virtsarakon syövässä onkin ollut tutkimusten aiheena jo runsaan parin vuosikymmenen ajan.

Vuonna 2006 julkaistussa meta-analyysissä esiteltiin johtopäätökset HPV:n roolista 39 julkaisussa (Gutiérrez ym. 2006). Analyysin mukaan HPV löytyi rakkokasvaimista 16 %:ssa tapauksista (95 % CI 13 %–19 %). Myös vuoden 2011 meta-analyysissä virtsarakon syöpäkasvaimista HPV oli löydettävissä 16,8 %:ssa (Li ym. 2011). Löydetyt virukset olivat nimenomaan korkean riskin HPV-tyyppejä. Vuonna 2016 julkaistussa katsauksessa etsittiin HPV:n roolia erikseen uroepiteliallisessa, levyepiteeli- sekä adenokarsinoomissa, mutta ei luotettavasti löydetty niistä missään (Alexander ym. 2016). Katsaus vuodelta 2014 päättyi toteamaan, että osa tutkimuksista viittaa yhteyteen HPV-infektion ja virtsarakkosyövän välillä, osa taas ei (Shigehara ym. 2014).

Yksi syy-yhteyden viittaava löydös on, että useissa uroepiteelisyöpätapauksia kartoittaneissa tutkimuksissa HPV on löydetty syöpäkasvaimista useammin kuin kontrollihenkilöiden limakalvoilta. Vuonna 2012 julkaistussa meta-analyysissä esiteltiin 20 julkaisun aineisto (Jimenez-Pacheco ym. 2012), ja HPV oli löydettävissä rakkosyöpäkasvaimista keskimäärin 35 %:lla, kun kontrolleista HPV-positiivisia oli keskimäärin 12 %. Iranilaistutkimuksessa verrattiin HPV-osuutta 67 virtsarakkosyöpänäytteessä ja 30 kontrollinäytteessä (Abdollahzadeh ym. 2017). HPV-positiivisia oli 22,4 % rakkosyöpänäytteistä ja 3,3 % kontrollinäytteistä. Kun 117 rakkosyöpäkasvainta tutkittiin tarkoin, 15 % näytteistä oli HPV-positiivisia (Shigehara ym. 2013). HPV-positiiviset syövät löytyivät yleisesti nuorilta eli alle 60-vuotiailta syöpäpotilailta. Kaiken kaikkiaan HPV:n rooli virtsarakkosyövässä vaatii vielä lisätutkimuksia.

Tässä työssä virtsarakkosyöpään liittyvää tautitaakkaa ei primaarianalyysissä oteta huomioon poikien rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa. Koska muidenkin syöpien kohdalla tieto HPV:n roolista on täydentynyt ajan kuluessa, varaudutaan myös siihen, että HPV osoittautuu yhdeksi virtsarakkosyövän aiheuttajaksi. Toisessa analyysissä (ryhmä II) otetaan siksi huomioon myös virtsarakkokarsinoomat ja HPV:n syyosuuden oletetaan olevan 10 %.

LÄHTEET

- Abdollahzadeh P, Madani SH, Khazaei S, ym. Association Between Human Papillomavirus and Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Urological Oncology* 2017; 14: 5047-50.
- Alexander RE, Wang L, Lopez-Beltran A, ym. Human papillomavirus (HPV)-induced neoplasia in the urinary bladder: a missing link? *REVIEW. Histol Histopathol* 2016; 31: 595-600.
- Gutiérrez J, Jiménez A, de Dios Luna J, ym. Meta-Analysis of Studies Analyzing the Relationship Between Bladder Cancer and Infection by Human Papillomavirus *Journal of Urology* 2006; 176, 2474-81.
- Jimenez-Pacheco A, Exposito-Ruiz M, Arrabal-Polo MA, ym. Meta-Analysis of Studies Analyzing the Role of Human Papillomavirus in the Development of Bladder Carcinoma. *Korean J Urol* 2012; 53: 240-7.
- Li N, Yang L, Zhang Y, ym. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; 204: 217e23.
- Shigehara K, Kawaguchi S, Sasagawa T, ym. Etiological correlation of human papillomavirus infection in the development of female bladder tumor. *APMIS* 2013; 121, 1169-76.
- Shigehara K, Sasagawa T, Namiki M. Human papillomavirus infection and pathogenesis in urothelial cells: A mini-review. *J Infect Chemother* 2014; 20: 741-7.

■ PENIS ELI SIITIN C60.0–C60.9

HPV:lla on kiistatta osoitettu olevan rooli penissyöpien synnyssä. HPV:n aiheuttamalle syöpäprosessille on tyypillistä vasta-ainemuodostus E6 ja E7 -proteiineille sekä korkea viruspitoisuus kasvaimessa, jotka molemmat tekijät on pystytty tunnistamaan osalta penissyöpöpotilaista. Penissyöpien esiasteissa eli PIN (preneoplastic intraepithelial lesion) -muutoksissa HPV on lähes aina löydettävissä. Penissyövissä HPV:tä löydetään noin joka toisesta kasvaimesta. HPV-negatiiviset levyepiteelisyövät puolestaan liittyvät suu- relta osin krooniseen tulehdukseen (fimoosi, lichen sclerosus, tms.).

Suomessa todettiin vuosina 2005–2015 yhteensä 316 penissyöpää, joista epiteelin tarkemmin määrittelemättömiä karsinomia (epithelial neoplasm NOS) oli 3, neuroendokriinisiä karsinomia 2 ja duktaalaisia tai lobulaarisia karsinomia 2. Levyepiteelisyöpiä (squamous cell neoplasm) oli 309 eli 96 %.

Myös kirjallisuuden mukaan yli 95 % invasiivisista penissyöivistä on levyepiteelisyöpiä. Nämä voidaan histologian perusteella jaotella alatyyppeihin, joita ovat mm. keratinisoiva (48–65 %), syylämäinen eli warty (7–10 %), basaloidi (4–10 %) ja warty ja basaloidin yhdistelmä (9–14 %). HPV on yleisimmin löydettävissä viimeksi mainituissa (warty, basaloidi ja näiden yhdistelmä). Basaloideissa syövässä HPV:ta on löydetty jopa 75–80 %:ssa kasvaimista. Kun HPV-syösuuksia syövässä on kirjallisuudessa raportoitu, ei alatyypitystä useinkaan ole käytetty. On myös huomattava, että Syöpärekisteriin ei histologista alatyyppejä ole välttämättä kirjattu.

HPV-syösuuksista on kirjoitettu kaksi paljon viitattua katsausartikkelia. Ensimmäisessä on kerätty kirjallisuudesta yhteensä 1 266 penissyöpää, joista HPV löytyi 47 %:ssa tapauksista (Backes ym. 2009). Basaloideissa kasvaimissa osuus oli julkaisun mukaan jopa 76 % ja verrukoottisissa 25 %. Toinen katsausartikkeli esittelee 1 466 penissyöpää, joista HPV löytyi niin ikään 47 %:ssa (Miralles-Guri ym. 2009). Monikansallinen tutkimusryhmä keräsi 1 010 penissyöpökudosnäytettä, joista 419 oli Euroopasta (Alemany ym. 2016). Euroopassa todetuista syöpäkasvaimista HPV löytyi 32 %:ssa tapauksista (Alemany ym. 2016). IARCin monografia vuodelta 2007 päättyy toteamaan, että 40 % penissyöivistä voidaan ajatella johtuvan HPV infektiosta. Vuonna 2017 julkaistu Globocanin vuoden 2012 tilastoihin perustuva arvio HPV:n syyosuudesta penissyövässä on 50 % (de Martel ym. 2017). Eurooppalaisiin aineistoihin perustuen voidaan olettaa, että HPV16 kattaa 60 %, HPV18 13 % ja loput rokotetyypit (35,45, 51,52) noin 10 % HPV-positiivisista syöväistä.

Eniten HPV-positiivisia syöpäkasvaimia löytyy aasialaisissa, etelä-amerikkalaisissa ja afrikkalaisissa aineistoissa. Uusissa aineistoissa HPV-positiivisten syöpien osuus on korkeampi kuin esimerkiksi ennen vuotta 2000 julkaistuissa aineistoissa. Lisäksi pitkäikäisissä aineistoissa osuus on suurempi uusissa tapauksissa (Hernandes ym. 2014). On myös keskusteltu siitä, vaikuttaako ympärileikkaus HPV-positiivisten syöpien osuuteen. Lapsena ympärileikatuilla esimerkiksi fimoosin aiheuttamia syöpiä on vähemmän, eli HPV:n syyosuus saattaa heillä olla korkeampi.

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan 40 % penissyövistä. Oletettu syyosuus on sama kuin edellisen HPV rokotuksia arvioineen ryhmän työssä 2011. Suomessa ne histologiset tyypit, joissa HPV on yleisin, esiintyy vähän. Lisäksi menetelmien tarkkuuden noustessa HPV:n prevalenssi voinee vielä nousta. Toisaalta syyosuus ei välttämättä nouse, vaikka herkillä menetelmillä virus pystyttäisiinkin löytämään. Penissyövän ilmaantuvuus on noussut länsimaissa suunielunsyöpiä vastaavalla tavalla. Lisääntymisen taustalla voi olla HPV-syöpien lisääntyminen.

LÄHTEET

- Aleman L, Cubilla A, Halec G, ym. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *European Urology* 2016; 69: 953-61.
- Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, ym. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 449-57.
- Heideman D, Waterboer T, Pawlita M, ym. Human Papillomavirus-16 Is the Predominant Type Etiologically Involved in Penile Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4550-6.
- Hernandes BY, Goodman MT, Unger ER, ym. Human papillomavirus genotype prevalence in invasive penile cancers from a registry-based United States population. *Frontiers in Oncology* 2014; 4:article 9.
- 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.
- Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, ym. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009; 62: 870-8.
- Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2016; 30: 245-9

■ PERÄAUKKO ELI ANUS C21.0–C21.8

Syöpä peräaukon alueella syntyy harvoin ilman HPV-infektiota. Kuten kohdunkaulassa, myös peräaukon alueella kasvaimet esiintyvät lähinnä junktioalueella. Peräaukon syöpä on yleisempi naisilla kuin miehillä, ja miesten keskuudessa se on yleisin miehillä, joilla on seksiä miesten kanssa.

Maailmanlaajuinen meta-analyysi, joka kattoi 235 peräaukon syöpää Euroopassa, sai HPV-positiivisten osuudeksi selvästi yli 90 % esiasteissa ja 84 % syövissä (De Vuyst ym. 2009). Monikansallinen tutkimusryhmä puolestaan keräsi 486 peräaukon syöpäkudosnäytettä, joista 148 oli Euroopasta (Alemany ym. 2015). Euroopassa todetuista syöpäkasvaimista HPV löytyi 88 %:ssa tapauksista. Eurooppalaisiin aineistoihin perustuen voidaan olettaa, että HPV16 kattaa 80 %, HPV18 vastaavasti 4 % ja HPV33 noin 3 %. Uusimmassa meta-analyysissä esiteltiin 2 309 syöpää, ja näistä HIV-negatiivisilla HPV löytyi 89–90 %:lta, kun taas HIV-positiivisilta HPV löytyi kasvaimesta lähes aina (Lin ym. 2017).

Kanadalaistutkimuksessa tutkittiin 96 peräaukon syöpää, ja näistä 92 % oli HPV-positiivisia (Ouhoumane ym. 2013). Ranskalaistutkimuksessa testattiin 366 syöpää, joista HPV löytyi 97 % tapauksista (Abramowitz ym. 2011). Englantilaistutkimuksessa 171 kasvaimesta HPV-positiivisia oli 95 % (Baricevic ym. 2015). Australialaisaineistossa tutkittiin 114 peräaukon syöpää, ja HPV-positiivisia oli näistä 96 % (Hillman ym. 2014).

Suomessa todettiin vuosina 2005–15 yhteensä 436 anuskarstiinoma, joista 344, eli 76 %, oli levyepiteelisyöpiä. Tarkemmin määrittelemättömiä karstiinomia (epiteliaalinen neoplasma NOS, neoplasma NOS) oli 20 eli vajaa 5 %, adenomia ja adenokarstiinomia 42 eli 9 % ja kystisiä, mukinooseja tai serooseja neoplasmoja 10 eli 2 %.

Tässä työssä HPV:n oletetaan aiheuttavan maassamme 90 % peräaukon syöivistä, jotka ovat histologiaaltaan levyepiteelisyöpiä. Naisilla HPV löytyy yli 90 % syöivistä, mutta miehillä osuus on monessa tutkimuksessa hiukan alhaisempi, lukuun ottamatta miehiä, joilla on seksiä miesten kanssa. Edellisen työryhmän työssä käytettiin arvoa 90 %, eikä sen muuttamiseen liene kirjallisuudessa tarpeeksi näyttöä. Kun aineistona käytetään kaikkia karstiinomia anaalialueella, syyosuutena käytetään 75 %.

LÄHTEET

- Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, ym. Human papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: the EDiTH V study. *Int J Cancer* 2011; 129: 433–9.
- Alemanly L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, ym. HPV DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2015; 136: 98–107.
- Baricevic I, He X, Chakrabarty B, ym. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: Different implications for vaccine prevention and prognosis. *European Journal of Cancer* 2015; 51: 776–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.058>.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, ym. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626–36.
- Hillman RJ, Garland SM, Gunathilake MP, ym. Human papillomavirus (HPV) genotypes in an Australian sample of anal cancers. *Int J Cancer* 2014; 135: 996–1001.
- Lin C, Franceschi S, Clifford GM, ym. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 198–206. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30653-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30653-9)
- 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.
- Ouhoumane N, Steben M, Coutlée F, ym. Squamous anal cancer patient characteristics and HPV type distribution. *Cancer Epidemiology* 2013; 37: 807–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.09.015>

3.8 NAISTEN GENITAALIALUEEN TAUTITAAKKA

Ihmisen papilloomaviruksen aiheuttamalla tautitaakalla naisten genitaalialueella tarkoitetaan kaikkea sitä terveystalveluiden käyttöä sekä elämän pituuden ja -laadun vähenemistä, joka aiheutuu HPV-tautien diagnostiikasta, hoidosta ja seurannasta. Tämä naisten tautitaakka, kartoituksessa käytetty aineisto, sen kerääminen ja arviointi on kuvattu tarkasti THL:n asettaman papilloomavirustautien torjuntaryhmän selvityksessä, joka on julkaistu 30.4.2011 <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201205085434>

Tautitaakka tarkoittaa tarkemmin: 1) organisoitua kohdunkaulan syövän seulontaa papa- tai HPV-testillä ja opportunistisia seulontamielessä otettuja papa- ja HPV-testejä; 2) Kohdunkaulan ja emättimen syöpä- ja esiastetapauksia sekä kondyloomatapauksia, niiden diagnostiikkaa, hoitoa ja seurantaa.

Nuorista, noin 20-vuotiaista naisista, noin neljännes kantaa korkean riskin HPV-tyyppiä. Seulonnan kohderyhmästä eli 30–60 -vuotiaista naisista keskimäärin 8 % on hrHPV-infektoituneita. Suurin osa HPV-infektioista paranee itsestään parin vuoden kuluessa tartunnasta. Joskus HPV-infektio kuitenkin pitkittyy ja etenee syövän esiasteeksi tai syöväksi. Lähes kaikki kohdunkaulan syövät ovat HPV-infektion aiheuttamia. Merkittävä osa, n. 40 %, emättimen ja ulkosynnyttimien syövästä on myös HPV:n aiheuttamia. Aika HPV-infektion toteamisesta syövän kehittymiseen on yleensä vähintään seitsemän vuotta, useimmiten selvästi pidempi, 10–15 vuotta.

Suomessa todetaan vuosittain noin 150 kohdunkaulan syöpätapausta, joista noin kolmannes johtaa kuolemaan. Kohdunkaulan syövän seulonnassa, joka aloitettiin Suomessa v.1963, etsitään kehittymässä olevia syövän esiasteita papa-kokeilla ja histologisilla jatkotutkimuksilla. Hoitamalla esiastemuutos, pystytään estämään syövän kehittyminen. Viidellä prosentilla seulotuista on normaalista poikkeava solulöydös, joka vaatii seurantaa. Runsaalla yhdellä prosentilla on vahvempi muutos, joka johtaa jatkotutkimuksiin eli kolposkopiaan. Kolposkopiassa noin puolella tutkituista löytyy hoidettava esiastemuutos. Löydetyt vähintään keskivakavat esiasteet hoidetaan kirurgisesti.

Suomessa tehdään seulontamielessä vuosittain hieman alle 500 000 papa-koetta, joista kaksi kolmesta tehdään organisoidun seulontaohjelman ulkopuolella. Esiasteita löydetään vuosittain noin 2 800, joista vähintään keskivaikeita on noin 2 000. Papa-testiin perustuvan seulonnan ja sen jatkotutkimusten sekä hoitojen avulla arvioidaan estettävän noin 80 % kohdunkaulan syöpätapauksista. Seulonta on vähentänyt erityisesti levyepiteeliperäisen syövän ilmaantuvuutta, sen sijaan lieriösoluperäisten adenokarsinoomien määrä on pysynyt vakaana. Papa-testiin perustuva seulonta ei tehoa yhtä hyvin tämän tyyppin syöpiin. Nykyään ilmaantuvista syövästä adenokarsinomia on 30–40 % maan alueesta riippuen. Lisäksi HPV aiheuttaa Suomessa yli 6 000 kondyloomatapausta vuodessa.

Seulonnassa ollaan vähitellen siirtymässä papa-testistä HPV-testin käyttöön myös Suomessa yllä mainitun THL:n raportin suosituksen mukaisesti. Monet Euroopan maat ovat tämän jo tehneet. Satunnaistettujen tutkimusten mukaan näin pystytään ehkäisemään kohdunkaulan syöpää enemmän.

4 ROKOTTEET JA ROKOTUSOHJELMA

4.1 ERI ROKOTEVALMISTEET

HPV-rokotteet ovat uusimpia rokotteitamme. Ensimmäinen niistä (Gardasil®) tuli markkinoille Euroopassa syksyllä 2006. HPV-rokotteet on rakennettu viruksen pinnan L-proteiineista, jotka ihminen rokotettaessa oppii tunnistamaan. Kun kyseistä viruksen pinnan rakennetta eli L1 proteiineja tuotetaan esimerkiksi hiivasolussa, nämä proteiinit ryhmittyvät eristettynä viruksen kaltaisiksi ontoiksi palloiksi. Näitä palloja kutsutaan VLP-partikkeleiksi (VPL= virus like particles). Kyseisiä viruksen kaltaisia partikkeleita ei voi morfologisesti erottaa viruksista, mutta viruksen sisältö niiltä puuttuu. Ne eivät siksi voi aiheuttaa syöpää, vaikka oikeat HPV:t siihen pystyvätkin.

Rokotteet tuottavat ihmisessä neutraloivia vasta-aineita, jotka estävät viruksen aiheuttamaa infektiota. Jos HPV on jo infektoinut ihmisen, rokote ei voi estää infektion kehittymistä syöväksi. Kaikki tällä hetkellä käytössä olevat HPV-rokotteet toimivat pelkästään infektiota estämällä ja ne on siksi annettava ennen HPV:lle altistumista. Kun infektio estetään, estyy esiasteiden ja syövän kehittyminen.

Markkinoilla on nykyisin kolme HPV-infektiota estävää rokotevalmistetta. Kuvassa 4.1. on esiteltyinä näiden valmisteiden rakentamisessa käytetyt HPV-tyypit.

Cervarix	16	18							
Gardasil	16	18	6	11					
Gardasil 9	16	18	31	33	45	52	58	6	11

Kuva 4.1. Markkinoilla olevien rokotteiden rakentamisessa käytetyt HPV-tyypit.

Vaikka Cervarix-rokote on valmistettu vain kahdesta syöpää aiheuttavasta HPV-tyypistä, se suojaa myös osittain näiden lähisukulaisia mm. HPV-tyyppijä 33, 31 ja 45 vastaan. Myös Gardasil, jossa on niin ikään vain kaksi korkean syöpäriskin tyyppiä, suojaaa jonkin verran mm. HPV33:a vastaan. Laajin kirjo on Gardasil 9 -rokotteella, joka suojaa seitsemältä eri korkean riskin HPV-tyypiltä. Gardasil sekä Gardasil 9 -rokotteet suojaavat myös kondyloomia aiheuttavilta HPV-tyypeiltä 6 ja 11. Kaikkiaan rokotteiden serotyyppikirjo riittää kattamaan noin 75–90 % suomalaisten kohdunkaulan syöpiä aiheuttavista viruksista. (ks. suojateho kappale 4.3.)

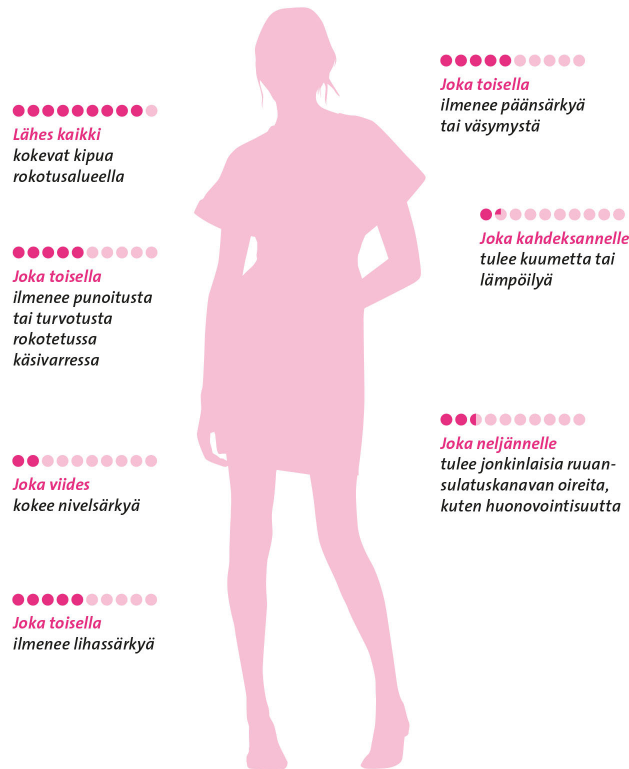
Verenkierron vasta-ainetasot nousevat rokotetuilla moninkertaisiksi verrattuna luonnolliseen tartuntaan, ja pysyvät hyvin korkealla tasolla vähintään niin pitkään, kuin toistaiseksi on seurattu, eli runsaat 10 vuotta. Mahdollisen luonnollisen aikaisemman infektion kehittämä vasta-ainetaso ei vaikuta vasta-aineiden muodostumiseen merkittävästi. Toisaalta, jos henkilö on jo infektoitunut kyseisellä HPV-tyypillä tai se on jo aiheuttanut solumuutoksia, rokotteella ei ole tehoa.

4.2 HPV-ROKOTTEIDEN TURVALLISUUS

Ennen HPV-rokotteiden käyttöön ottoa 2000-luvun alussa, niitä testattiin 16 000 (Cervarix) ja 14 000 (Gardasil) rokotetun seurantatutkimuksissa. Rokotetutkimuksiin osallistuneita seurattiin kummankin rokotteen osalta neljä vuotta. Kroonisia sairastumisia ilmaantui tutkimuksiin osallistuneissa vastaavasti kuin tavanomaisessa samanikäisessä rokottamattomassa väestössä.

Rokotuskohdan kipeytyminen oli kaksivalenttisella rokotteella lähes säännönmukaista, sillä kipua rokotuspaikassa ilmoitti turvallisuustutkimuksissa yhdeksän rokotettua kymmenestä. Paikallista ärsytystä rokotteessa aiheuttaa mm. sen tehosteaine. Nelivalenttista rokotetta saaneilla paikallista punoitusta tai turvotusta pistopaikalla ilmoitti saaneensa joka neljäs rokotetuista ja pistopaikan kipua seitsemästä kahdeksaan kymmenestä rokotetusta. Kaiken kaikkiaan nelivalenttinen rokote aiheutti vähemmän oireilua pistopaikalla kuin kaksivalenttinen rokote.

HPV-rokotuksen aiheuttamia ohimeneviä oireita



Kuva 4.2. Rokote aiheuttaa tavanomaisia haittoja. Kuvassa on rokotettujen tyttöjen ilmoittamia rokotuksen jälkeisiä oireita parhaillaan rokotusohjelmakäytössä olevalla rokotteella. Osa oireista ei liity rokotteeseen kuin ajallisesti, mutta oireet pistopaikalla ovat ainakin rokotteen aiheuttamia.

Rokotteiden laajan käytön alettua alkoi etenkin sosiaalisessa mediassa kiertää kertomuksia rokotteiden mahdollisesti aiheuttamista haittavaikutuksista. Rokotteen esitettiin aiheuttavan munasarjojen tuhoutumisesta johtuvaa lapsettomuutta, väsymysoireyhtymää, erilaisia kipuoireyhtymiä, Guillain-Barrén oireyhtymää, jne. Tanskassa HPV-rokotteiden esitettiin aiheuttavan muun muassa ns. POTS -oireyhtymää, joka on lyhennys sanoista postural orthostatic tachycardia syndrome. Oirekuva on kohtalaisen monimuotoinen ja epämääräinen. Jälkeenpäin tosin huomattiin, että näitä oireita raportoivien rokotettujen tyttöjen terveyskäyttäytyminen on ollut erilaista jo ennen rokotuksia verrattuna muihin tyttöihin (Mølbak ym. 2016).

Viimeksi kuluneiden vuosien aikana on tutkittu tehostetusti HPV-rokotusten turvallisuutta ja julkaistu useita laajoja väestötutkimuksia (Arnheim-Dahlström ym. 2013, Donegan ym. 2013, Hviid ym. 2017, Miranda ym. 2017, Feiring ym. 2017). Näissä tutkimuksissa on selvitetty mm. väsymysoireyhtymän, laskimotukosten, Guillain-Barrén oireyhtymän, keliakian, reuman sekä useiden muiden autoimmuunitautien yleisyyttä rokotetuilla ja rokottamattomilla tytöillä ja nuorilla naisilla. Yksittäisessä tutkimuksessa jokin oire tai tautitila on voinut olla hiukan yleisempi rokotetuilla kuin rokottamattomilla, mutta toisessa tutkimuksessa tilanne on ollut taas vastakkainen: tauti on ollut yleisempi rokottamattomilla.

Myös Suomessa verrattiin rokotettujen ja rokottamattomien tyttöjen terveystietojen käyttöä vuosina 2013–2016 (Skufca ym. 2018). Kaiken kaikkiaan 38 eri sairauden yleisyyttä verrattiin rokotetuilla ja rokottamattomilla, mutta minkään tutkitun sairauden kohdalla ei todettu kohonnutta riskiä HPV-rokotetuilla.

LÄHTEET

- Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, ym. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5906.
- Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, ym. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7.
- Feiring B, Laake I, Bakken IJ, ym. HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine* 2017; 35: 4203–12.
- Hviid A, Svanström H, Scheller NM, ym. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. *J Intern Med* 2017; <https://doi.org/10.1111/joim.12694>
- Miranda S, Chaignot C, Collin C, ym. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* 2017; 35: 4761–8.
- Mølbak K, Hansen ND, Valentiner-Branth P. Pre-vaccination care-seeking in females reporting severe adverse reactions to HPV vaccine. A registry based case-control study. *PLoS One* 2016; 11: e0162520.
- Skufca J, Ollgren J, Artama M, ym. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine* 2018; 36: 5926–33.

4.3 HPV-ROKOTTEIDEN TEHO JA ERI ROKOTUSSTRATEGIOIDEN ANTAMA SUOJA

Rokoteteho tarkoittaa rokotteen kykyä estää infektiota/tautia rokotetuilla yksilöillä verrattuna vastaaviin rokottamattoman väestön rokottamattomiin yksilöihin. Rokotusohjelman vaikuttavuudella tarkoitetaan infektion/taudin vähentymistä rokotetussa väestössä verrattuna väestöön ilman rokotusohjelmaa. Vaikutavuutta voidaan tarkastella erikseen väestön rokotetuissa ja rokottamattomissa yksilöissä.

Naisten kohdunkaulan HPV

Kaksi-, neli- ja yhdeksänvalenttien HPV-rokotteiden teho rokotetyyppien 16, 18 ja 6, 11, 16, 18 ja 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 aiheuttamia naisten kohdunkaulan infektiota ja niiden aiheuttamia muutoksia vastaan on 90 % tai yli niillä, jotka eivät ole aikaisemmin sairastaneet kyseisiä HPV-infektioita (Lehtinen ja Dillner 2013, Joura ym. 2015). Lisäksi nelivalenttisen HPV-rokotteen on osoitettu antavan ristisuoja HPV-tyyppiä 31 vastaan ja kaksivalenttisen HPV-rokotteen ainakin tyyppiä 31, 33, 35 ja 45 vastaan (Lehtinen ja Dillner 2013, Malagon ym. 2012, Lehtinen ym. 2018, Woestenbergen ym. 2018). Seuraamalla kaksi- ja nelivalenttien rokotteen suomalaista rokotetutkimusväestöä syöpärekisteristä on todettu tilastollisesti merkitsevä teho invasiivisia HPV-syöpiä vastaan (Luostarinen ym. 2018).

HPV-rokotteiden suoja on pitkäkestoinen. Skandinaavisten kliinisten tutkimusten 12 vuoden seurannassa nelivalenttinen HPV-rokote on antanut tilastollisesti merkitsevästi vähintään 90 % tehon kohdunkaulan rokotetyyppien CIN2+ (cervical intraepithelial neoplasia grade 2 tai enemmän) muutoksia vastaan (Kjaer ym. 2018). Analyysissä, jossa sallittiin mukaan myös alkuhetkellä HPV-infektioita naisia (intention-to-treat), havaittiin kaksivalenttiselle HPV-rokotteelle sama 66 % suoja kaikkia kohdunkaulan CIN3+ muutoksia vastaan sekä neljä että 10 vuotta rokotuksesta (Lehtinen ym. 2012, 2017a). Neljän vuoden kliinisessä tutkimuksessa suoja oli 93 % aikaisemmin HPV-infektioita sairastamattomille (Lehtinen ym. 2012). Yhdeksänvalenttinen rokote on uusien, joten sille on kertynyt vasta vähän seurantavuotia.

Muut elimet, naiset ja miehet

Rokoteteho peräaukon rokotetyyppien HPV-infektiota vastaan niillä, joilla ei aiemmin ole ollut kyseisiä HPV-infektioita, on osoitettu korkeaksi sekä naisilla 84 % (kaksivalenttinen rokote, Kreimer ym. 2011) että miehillä 90–95 % (neljävalenttinen rokote, Giuliano ym. 2011, Palefsky ym. 2011). Vastaava nelivalenttisen rokotteen teho peräaukon esiasteita vastaan on ollut miehillä noin 80 % (Giuliano ym. 2011, Palefsky ym. 2011). Peniksen syövän esiasteita (PIN) vastaan rokoteteho oli laskennallisesti 100 %, mutta ei ollut tilastollisesti merkittävä (Giuliano ym. 2011). Nelivalenttisen rokotteen teho emättimen ja ulkosyntyttimen rokotetyyppien esiasteita vastaan oli kliinisessä tutkimuksessa 95 % (Muñoz ym. 2010, Dillner ym. 2010). Kondylooma vastaan rokoteteho on vähintään 90 % sekä miehillä että naisilla (Dillner ym. 2010, Giuliano ym. 2011). Näyttöä rokotteen tehosta suun infektiosta estossa kertyy jatkuvasti (Chaturvedi ym. 2018, Hirth ym. 2017). Suomalaisessa paikkakuntasatunnaisessa tutkimuksessa kaksivalenttisen HPV-rokotteen teho nielurisista HPV-infektioita vastaan oli 82 % rokotetyypeillä ja 70 % ristisuojaajatyypeillä 31/33/45 (Lehtinen ym. 2017b). Samassa tutkimuksessa havaittiin myös, että HPV-esiintyvyys miesten virtsanäytteissä kaksivalenttisen HPV-rokotteen saaneilla miehillä oli alhaisempi kuin rokottamattomilla (Lehtinen ym. 2017c).

Rokotusstrategian merkitys vaikuttavuuteen

Matemaattisten mallien mukaan tyttöjen HPV-rokottaminen saa aikaan merkittäviä laumavaikutuksia, varsinkin miehiin, mutta HPV-tyyppien eliminoimiseksi vaaditaan tyypillisesti sekä tyttöjen että poikien rokottamista (Brisson ym. 2017). Erityisesti HPV-tyypille 16 on vaikea aikaansaada laumasuoja johtuen sille ominaisesta infektiosta hitaasta paranemisesta (Lehtinen ja Dillner 2013).

Vuonna 2006 KTL päätti paikkakuntasatunnaisistetun tutkimuksen toteuttamisesta rokotusstrategioiden (vain tytöt vs. tytöt ja pojat) vaikuttavuuden määrittämiseksi ennen HPV-rokotteiden laajamittaista käyttöönottoa (Lehtinen ym. 2008). Tutkimus toteutettiin väestöpohjaisena 33 paikkakunnalla vuosien 1992–95 syntymäkohorteilla (Lehtinen ym. 2015, 2018). Tyttöjen ja poikien rokotuspaikkakunnilla HPV31/33/35 laumasuoja parani syntymäkohortti kohortilta merkitsevästi voimakkaammin kuin tyttöjen tai verrokkirokotus -paikkakunnilla niin, että 1995 syntyneiden rokottamattomilla laumasuoja oli luokkaa 50 %, kun tytöt ja pojat oli rokotettu (Lehtinen ym. 2018). HPV16 vastaan ei tutkimuksessa saavutetuilla rokotuskattavuuksilla havaittu laumasuoja. Tutkimuksen tulokset vahvistavat osaltaan matemaattisten mallien ennusteita laumasuojan mekanismeista.

2 vs. 3 annoksen rokoteohjelma

HPV-rokotteiden tehotutkimukset on toteutettu alkuperäisillä kolmen rokoteannoksen ohjelmilla, tyypillisesti nuorilla ja nuorilla aikuisilla naisilla. WHO:n suosituksen mukaisesti Suomessakin on siirrytty kahden annoksen ohjelmaan (WHO 2014). Suositus perustuu immunologiseen päättelyyn: vasta-ainetasot kahden annoksen jälkeen varhaisnuorilla eivät ole huonommat kuin kolmen annoksen jälkeen nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla rokotteiden tehotutkimukset on tehty (Dobson ym. 2013, Romanowski ym. 2011). Tuoreen tutkimuksen mukaan sekä kaksi- että nelivalenttisella rokotteella viiden vuoden kuluttua vasta-ainetasot tehosterokotteen jälkeen eivät ole huonommat alun perin kaksi kuin kolme annosta saaneilla (Lazcano-Ponce ym. 2019).

Vasta-ainetasojen ja rokotesuojan välinen yhteys ei ole kuitenkaan aivan selvä. Vaikka vasta-ainetasot laskevat, tai olisivat alunperin alhaiset ristisuojaajatyypin tapauksessa, rokotteen suoja näyttäisi pysyvän (Joura ym. 2008, Einstein ym. 2010, Draper ym. 2011).

LÄHTEET

- Brisson M, Benard E, Drolet M, ym. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *The Lancet Public Health*, 2016, 1: e8-e17.
- Chaturvedi A, Graubard B, Broutian T, ym. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018; 36: 262-7.
- Dillner J, Kjaer S, Wheeler C, ym. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle vaccine against low-grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and condylomata accuminata. *BMJ* 2010; 341: c3493.
- Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1793–802.
- Draper E, Bissett S, Howell-Jones R, ym. Neutralization of non-vaccine human papillomavirus pseudoviruses from the A7 and A9 species groups by bivalent HPV vaccine sera. *Vaccine* 2011, 29.47: 8585-90.
- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, ym. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. *Human vaccines* 2009; 5: 705-19.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, ym. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401–11.
- Hirth J, Chang M, Resto V, ym. Prevalence of oral human papillomavirus by vaccination status among young adults (18–30 years old). *Vaccine* 2017; 35: 3446–51.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, ym. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372: 711-23.
- Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, ym. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 6844-51.
- 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. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 66: 339-45.
- Kreimer, A. R., Gonzalez P, Hormuzd K, ym. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12, 862–70.
- Lazcano-Ponce, E, Torres-Ibarra L, Cruz-Valdez A, ym. Persistence of Immunity When Using Different Human Papillomavirus Vaccination Schedules and Booster-Dose Effects 5 Years After Primary Vaccination. *The Journal of infectious diseases* 2018, 219: 41-9.
- Lehtinen M, Baussano I, Apter D, ym. Characteristics of a cluster-randomized, phase IV human papillomavirus vaccination effectiveness trial. *Vaccine* 2015; 33: 1284-90.
- Lehtinen M, Dillner J. Clinical HPV vaccination trials and beyond. *Nature Rev Clin Oncol* 2013; 10: 400-10.
- Lehtinen M, French K, Dillner J, ym. G. Sound implementation of HPV vaccination. *Future Med* 2008; 5: 289-94.
- Lehtinen M, Lagheden C, Söderlund-Strand A, ym. Ten year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point – registry-based follow-up of randomized trial cohorts. *BMJ Open* 2017a; 7 e015867.
- Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, ym. Gender-neutral provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer* 2018; 143: 2299-310.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler C, ym. Overall efficacy of HPV-16/18 vaccine against the most stringent cervical pre-cancer end-points: end-of study report of a double blind, randomized trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89-99.
- Lehtinen M, Eriksson T, Natunen K, ym. Efficacy of AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in adolescent girls – results from a community-randomized trial. *Eurogin* 2017b, HN03-09
- Lehtinen T, Soderlund-Strand A, Petaja T, ym. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in male adolescents 4 years after HPV-16/18 vaccination. *J Infect Dis* 2017c; 216: 966-8.
- Luostarinen T, Apter D, Diller J, ym. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancer. *Int J Cancer* 2018; 142: 2186-7.
- Malagon 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.
- Muñoz, N, Kjaer S, Sigurdsson K, ym. Impact of human papillomavirus (HPV) 6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J. Natl Cancer Inst* 2010; 102: 325–39.

- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, ym. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576–85.
- Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1374–86.
- Woestenberg PJ, King AJ, van Benthem BHB, ym. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *J Infect Dis.* 2018; 217: 213-22.
- World Health Organization Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules. Background paper for SAGE discussions. 2014. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPVEvidencebasedrecommendationsWHO_with_Appendices2_3.pdf

4.4 HPV-ROKOTUSOHJELMAT POJILLA MUISSA MAISSA

Ensimmäiset poikien HPV-rokotusohjelmat sekä suositukset poikien rokottamisesta ajoittuvat 2010-luvun alkuun. Yhdysvallat ja Kanada julkaisivat ensimmäiset viralliset suositukset poikien rokottamisesta vuonna 2012 ja vuonna 2013 Australia oli ensimmäinen valtio, joka toteutti kansallisen sukupuolineutraalin HPV-rokotusohjelman, joka alkoi vuonna 2013. Ensimmäisenä eurooppalaisena maana poikien rokotusohjelman käynnisti Itävalta, vuonna 2014. 2010-luvun jälkimmäisellä puoliskolla poikien HPV-rokotusohjelmat ovat yleistyneet nopeasti länsimaissa ja Etelä-Amerikassa. Tällä hetkellä poikien tai nuorten miesten HPV-rokotukset kuuluvat 22 maan rokotusohjelmaan. Lisäksi kolmessa maassa, Iso-Britanniassa, Serbiassa ja Saint Luciassa, rokotukset on päätetty aloittaa viimeistään vuoden 2019 aikana.

Myös Tanska varautuu käynnistämään sukupuolineutraalin rokotusohjelman vuonna 2019. Hallituksen budjettiesityksessä vuodelle 2019 on osoitettu varat poikien rokotusohjelman aloittamiselle heinäkuussa. Sundhetsstyrelsenin huhtikuussa 2018 nimittämän asiantuntijaryhmän loppuraportin odotetaan kuitenkin valmistuvan vasta keväällä 2019. Asiantuntijaryhmän on määrä valmistella sukupuolineutraalin rokotusohjelman HTA (health technology assessment) -arviointi rokotusohjelman mahdollisen laajentamispäätöksen pohjaksi. <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/vaccinationer/hpv-vaccination/vurdering-af-hpv-vaccination-til-alle-drenge>

Virallinen asiantuntijaelin suosittelee poikien HPV-rokotusten lisäämistä rokotusohjelmaan lisäksi ainakin Ruotsissa, Belgiassa ja Luxembourgiassa. Ruotsissa Folkhälsomyndigheten arvioi sukupuolineutraalin rokotusohjelman kansanterveydelliset ja taloudelliset vaikutukset sekä pyysi lausunnon rokotusohjelman eettisistä ulottuvuuksilta Ruotsin terveydenhuollon eettisten asioiden neuvottelukunnalta (Statens medicinsk- etiska råd). Näiden arvioiden perusteella Folkhälsomyndigheten suositteli poikien rokotusten lisäämistä kansalliseen rokotusohjelmaan syyskuussa 2017. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/b/beslutsunderlag-om-hpv-vaccination-av-pojkar-i-det-nationella-vaccinationsprogrammet/>. Varsinaisen päätöksen rokotuksen sisällyttämisestä rokotusohjelmaan tekee maan hallitus (Smittskyddslagen 2004:168). Keväällä 2018 esitys HPV-ohjelman laajentamisesta poikiin oli lausuntokierroksella mm. kunnissa ja muissa sidosryhmissä ja kesällä sekä alkusyksystä sitä valmisteltiin terveysministeriössä. Päätöstä rokotusohjelman muuttamisesta ei kuitenkaan ehditty tehdä ennen syksyn 2018 vaaleja.

Belgiassa Conseil Supérieur de la Santé:n (CSS) ja Luxembourgiassa Conseil Supérieur des maladies infectieuses:n (CSMI), eli rokotusohjelmista vastaavien viranomaisten suositukset eivät ota kantaa rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuteen, vaan se arvioidaan erikseen. Belgiassa rokotuksen lisäämisestä

rokotusohjelmaan päättävät kolme aluetta eli Vallonia, Bryssel ja Flanderi itsenäisesti. Tällä hetkellä, noin vuosi CSS:n suosituksen antamisen jälkeen, rokotusohjelmaa ei ole laajennettu kattamaan poikia millään näistä alueista. Luxembourgin suositus poikien lisäämisestä rokotusohjelmaan annettiin kesällä 2018 eikä päätöstä rokotusohjelman laajentamisesta ole ainakaan vielä lokakuuhun 2018 mennessä tehty.

Maissa, joissa on poikien HPV-rokotusohjelma tai vastaava suositus, rokotettavien ikä vaihtelee. Nuorimmat rokotettavat ovat yhdeksänvuotiaita ja vanhimmat rutiininomaisesti rokotettavat 14-vuotiaita. Aikaisin rokotusikä eli 9 vuotta on mm. Itävallassa, Uudessa-Seelannissa, Antigualla ja Saksassa. Kaikissa näissä maissa rokotteita tarjotaan myös vanhemmille lapsille. Korkein rokotusikä eli 14 vuotta on käytössä esimerkiksi Tšekissä ja Kroatiassa. Useissa maissa rokotusohjelman piiriin kuuluvia rokotteita voi ottaa myös vanhempana, esimerkiksi Uudessa-Seelannissa tai Israelissa 26-vuotiaaksi asti, jos rokotteita ei ole otettu suositellussa iässä. Rokottaminen on useimmissa maissa kytketty kouluvuoteen siten, että rokotuksia tarjotaan koko ikäluokalle jollakin luokkatasolla.

Koska suurin osa poikien rokotusohjelmista on aivan uusia, tietoja rokotuskattavuuksista on saatavilla niukasti. Saatavissa olevat tiedot rokotuskattavuuksista ovat yleensä ensimmäisen tai toisen rokotusohjelmavuoden kattavuuksia, jotka eivät anna kuvaa vakiintuneeseen ohjelmaan liittyvistä kattavuuksista. Australiassa, jossa rokotusohjelma aloitettiin vuonna 2013, oli vuonna 2016 rokotettu kolmella annoksella 73 % 15-vuotiaista pojista. Ainakin yhden HPV-rokotteen oli tuolloin saanut 81 % 15-vuotiaista pojista. Tyttöjen vastaavat rokotuskattavuudet olivat noin viisi prosenttiyksikköä korkeampia. Sekä tyttöjen että poikien rokotuskattavuus oli noussut jokaisena vuonna poikien rokotusohjelman aloittamisen jälkeen. Poikien rokotuskattavuus vuonna 2016 vastasi suunnilleen tyttöjen rokotuskattavuutta vuonna 2012, ennen sukupuolineutraalin ohjelman aloittamista. National HPV Vaccination Program Register, <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data>.

Yhdysvalloissa 13–17-vuotiaista pojista vähintään yhden HPV-rokotteen oli vuonna 2017 saanut 63 % ja kaikki suositellut rokoteannokset 44 %. Vastaavan ikäisistä tytöistä ainakin yhden rokotteen oli samana vuonna saanut 69 % ja kaikki suositellut HPV-rokotteet 53 %. Myös Yhdysvalloissa sekä poikien että tyttöjen rokotuskattavuus on parantunut poikien rokotusten aloittamisen jälkeen. Tyttöillä ensimmäisen rokoteannoksen kattavuus parani vuosina 2013–2017 noin kolme prosenttiyksikköä vuodessa. <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/teenvaxview/data-reports/hpv/index.html>

Taulukko 4.1. Poikien ja miesten HPV-rokotusohjelmat eri maissa. Lähteinä on käytetty ensisijaisesti kyseisten maiden rokotusohjelmista vastaavien viranomaisten internet-sivuja ja lisäksi mm. ECDC:n vaccine scheduler-portaalia <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> sekä WHO:n rokotteilla estettävien tautien seurantajärjestelmän globaalia yhteenvetoa vuodelta 2018 http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.

Maat, joissa on käynnissä yleinen poikien HPV-rokotusohjelma		Maat, joissa poikien yleisen HPV-rokotusohjelman aloittamisesta on päätetty	Maat, joissa virallinen asiantuntijaelin suosittelee poikien HPV-rokotusten ottamista rokotusohjelmaan
Norja (2018)	Kanada (2012-*)	Iso-Britannia (alkaa viim. 2019)	Ruotsi (suositus 9/2017)
Itävalta (2014)	Israel	Serbia (alkanee 2018 lopussa)	Belgia (suositus 9/2017)
Sveitsi (2016)	Brasilia	Saint Lucia (1/2019)	Luxembourg (suositus 6/2018)
Saksa (2018)	Argentiina	(Tanska (7/2019))**	
Italia (2017)	Bermuda		
Liechtenstein	Barbados		
Kroatia (2016)	Antigua		
Tšekki (2018)	Bahama		
Australia (2013)	Puerto Rico		
Uusi-Seelanti (2017)	Panama		
Yhdysvallat (2012)	Trinidad ja Tobago		

Lisäksi rokotteita tarjotaan joissakin maissa joillekin riskiryhmille. Esimerkiksi Ranskassa rokotteen saavat alle 26-vuotiaat miehet, joilla on seksiä miesten kanssa, sekä immuunipuutteiset henkilöt.

* Kanadassa jokainen provinssi päättää itsenäisesti rokotusohjelmastaan. National Advisory Committee on Immunization (NACI) alkoi suositella HPV-rokotuksia 9-26-vuotiaille pojille vuoden 2012 tammikuussa. Provinssit ovat tämän jälkeen laajentaneet HPV-rokotusohjelmiaan kattamaan pojat ja nuoret miehet omien aikataulujensa mukaisesti.

** Tanskassa poikien rokotusohjelman aloittamiseen on varauduttu vuoden 2019 budjetissa, mutta virallisen asiantuntijaelimen lausunto valmistunee vasta vuoden 2019 keväällä.

5 HPV:N AIHEUTTAMA TAUTITAAKKA JA KUSTANNUKSET SUOMESSA

5.1 AINEISTO

HPV:n aiheuttaman tautitaakan selvittämiseksi kerättiin laaja rekisteriaineisto. Tautitaakkatutkimuksessa kartoitettiin naisten ja miesten syövät, joissa HPV on osallisena poislukien kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syövät, joiden tautitaakka selvitettiin edellisen Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän yhteydessä (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä THL 28/2011, Salo ym. 2013, Salo ym. 2014).

Rekisteriaineisto kerättiin useista kansallisista rekistereistä: Suomen Syöpärekisteri, Terveystieteiden tutkimuskeskuksen Hoitoilmoitusrekisteri (Hilmo), Perusterveydenhuollon avohoidon ilmoitusrekisteri (Avohilmo) ja KELAn korvausrekisteri. Aineisto kerättiin henkilötunnustein, jotta henkilöiden eri rekistereistä kerätyt hoitojaksot, käynnit ja tutkimukset voitiin yhdistää ja järjestää episodeiksi.

Suomen Syöpärekisteristä poimittiin vuosilta 1980–2015 tiedot HPV:hen liittyvistä syöpätapauksista. Syöpätapaukset ja niiden poiminnassa käytetyt ICD-10 tautiluokituskoodit:

- Huuli: C00.0–C00.1, C00.6
- Suuontelo: C00.3–C00.4, C02.0–C02.3, C02.8–C05.0, C05.8–C06.9
- Kielen tyvi: C01.9
- Suunielu ilman nielurisaa ja kielentyveä: C02.4, C05.1–C05.2, C10.0, C10.2–C10.9
- Nielurisa: C09.0–C09.9
- Kurkunpää: C10.1, C32.0–C32.9
- Nenänielu: C11.0–C11.9
- Alanielu: C12.9–C13.9
- Muu suuontelon / nielun syöpä: C14.0–C14.8
- Nenä- ja sivuontelot: C30.0–C31.1
- Ruokatorvi: C15.0–C15.9
- Peräaukko: C21.0–C21.8
- Penis: C60.0–C60.9
- Virtsarakko: C67

Kelan lääkekorvausrekisteristä poimittiin lääkeostot kondylooman hoitoon 2000–2016.

Syöpärekisterin poiminnassa tunnistettujen henkilöiden ja kondylooman (ICD10 A63.0) kaikki vuodeosastohoidot ja erikoissairaanhoidon avohoitokäynnit poimittiin Hilmosta 2000–2016 ja terveystieteiden avohoitokäynnit Avohilmosta 2011–2016.

Rekisteriaineiston keräämiseen haettiin seuraavat luvat:

- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL/1881/6.02.2017), lupapäätös 14.11.2017
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, laajennuslupapäätös 27.2.2018
- Syöpärekisteri, lupapäätös 23.11.2017
- Tilastokeskus (TK-53-1683-17), tietojen käyttö lupa 3.1.2018
- Tilastokeskus (TK-53-1683-17), tietojen käyttöluvan laajennus 20.3.2018
- Kansaneläkelaitos, lupapäätös 3.7.2018

5.2 MAHDOLLISESTI HPV:HEN LIITTYVÄT MIESTEN JA NAISTEN TAUTITAPAUKSET JA NIIDEN ILMAANTUVUUS: PÄÄN JA KAULAN ALUEEN, RUOKATORVEN, PERÄAUKON, PENIKSEN JA VIRTSARAKON SYÖVÄT SEKÄ KONDYLOOMAT

Pään ja kaulan alueen, peräaukon, peniksen, ruokatorven ja virtsarakon syöpien ilmaantuvuus saatiin Syöpärekisterin aineistosta. Kustannus-vaikuttavuustutkimuksessa käytettiin vuosien 2006–2015 keskimääräistä ilmaantuvuutta muissa syövässä paitsi nielurisasyövässä, jossa käytettiin vuosien 2011–2015 ilmaantuvuutta. Muu suuontelo (C14.0–C14.8) syöpiä oli vähän ja ne olivat pääosin laajalle levinneitä. Kustannus-vaikuttavuustutkimuksessa suurin osa tapauksista siirrettiin luokkaan ”Suunielu ilman nielurisaa ja kielentyveä”.

Taloudellisessa arviointitutkimuksessa HPV:hen liittyvät syövät jaoteltiin kolmeen ryhmään HPV:n ja kasvaintaudin välisen syy-yhteyden tieteellisen näytön vahvuuden mukaan. Jaottelu tehtiin lähtöelimen ja kasvaimen histologisen tyyppin perusteella (taulukko 5.1, luku 3.5 ja taulukko 6.2).

Taulukko 5.1. Taloudellisessa arviointitutkimuksessa käytetty jaottelu HPV:n ja kasvaintaudin välisen syy-yhteyden tieteellisen näytön vahvuuden mukaan (ks. myös luku 3.4 Morfologia).

	Ryhmä I	Ryhmä II	Ryhmä III
Histologinen tyyppi	Levyepiteelikarsinoomat	Kaikki karsinoomat ja morfologian suhteen määrittelemättömät pahanlaatuiset kasvaimet	Kaikki karsinoomat ja morfologian suhteen määrittelemättömät pahanlaatuiset kasvaimet
Lähtöelin			
Suuontelo	x	x	x
Kielen tyvi	x	x	x
Nielurisa	x	x	x
Suunielu ilman nielurisaa ja kielentyveä	x	x	x
Kurkunkpää	x	x	x
Nenänielu	x	x	x
Alanielu	x	x	x
Peräaukko	x	x	x
Penis	x	x	x
Huuli		x	x
Nenä- ja sivuontelot		x	x
Virtsarakko		x	x
Ruokatorvi			x

Suuontelon, nielun (suu-, nenä- ja alanielu), kurkunkpään, peräaukon ja peniksen syöpätapauksia (ryhmä I) todettiin Suomessa vuosittain keskimäärin 610 tapausta (taulukko 5.2). Kaikkia muita syöpiä paitsi peräaukkosyöpiä todettiin enemmän miehillä kuin naisilla. Suurin osa tapauksista oli iäkkäitä yli 60-vuotiaita. Näissä syövissä arvio HPV:n syyosuudesta vaihtelee kurkunkpään 16 prosentista peräaukon 90 prosenttiin.

Taulukko 5.2. Pään ja kaulan alueen, peräaukon, peniksen, ruokatorven ja virtsarakon syöpien keskimääräiset vuosittaiset tautitapausten lukumäärät; nielurisa 2011–2015 ja muut syövät 2006–2015.

		Ryhmä I ¹								Ryhmä II ja III ²				
		Suuontelo	Kielen tyvi	Nielurisa	Suunielu, muut ³	Kurkunpää	Nenänielu	Alanielu	Peräaukko	Penis	Huuli	Nenä- ja sivuontelot	Virtsarakko	Ruokatorvi
Naiset	15–44	6	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	4	1
	45–54	8	1	4	1	1	1	1	5	0	1	1	8	3
	55–64	27	2	9	2	6	1	2	7	0	2	2	28	15
	65–74	28	2	6	2	3	1	2	5	0	5	1	55	20
	75–84	31	1	3	0	2	0	1	3	0	11	2	68	27
	85–	18	0	0	0	1	0	0	2	0	6	1	42	18
Yhteensä		117	6	24	6	13	4	6	22	0	26	8	206	84
Miehet	15–44	9	1	3	0	2	0	0	1	2	1	2	11	3
	45–54	21	4	12	3	11	2	3	3	4	2	2	37	16
	55–64	42	6	25	8	34	2	10	4	9	6	4	136	61
	65–74	38	6	17	5	35	2	9	3	9	13	5	231	65
	75–84	19	2	4	1	19	0	4	2	6	19	3	238	37
	85–	5	0	1	0	4	0	1	0	2	6	1	85	11
Yhteensä		133	19	62	18	104	6	26	14	33	47	16	736	192
Naiset + miehet														
	15–44	15	2	4	1	3	1	0	3	2	1	3	14	4
	45–54	29	4	16	4	12	2	4	7	4	3	3	45	19
	55–64	68	9	34	10	40	3	11	11	9	9	6	164	76
	65–74	66	7	23	8	38	2	10	8	9	18	6	286	85
	75–84	50	2	8	2	21	1	5	5	6	31	5	306	65
	85–	23	0	2	1	5	0	1	2	2	12	2	127	29
Yhteensä		250	25	86	24	118	9	32	35	33	73	24	942	276

¹Vain levyepiteelikarsinoomat²Kaikki karsinoomat ja morfologian suhteen määrittelemättömät pahanlaatuiset kasvaimet³Suunielu ilman nielurisaa ja kielentyvää

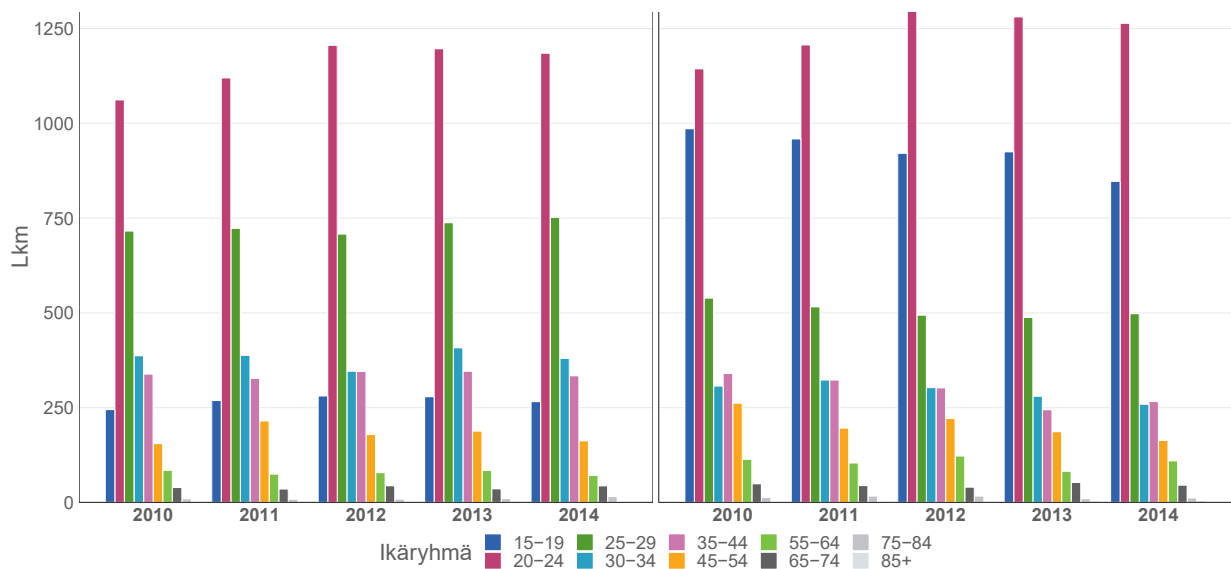
Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien ilmaantuvuus on selvitetty edellisen Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän yhteydessä tehdystä tautitaakatutkimuksesta (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä THL 28/2011, Salo ym. 2013, Salo ym. 2014).

Uusien *kondyloomatapausten* lukumäärä arvioitiin Kelan lääkekorvausrekisterin korvattujen lääkeostojen sekä erikoissairaanhoidon (Hilmo) ja perusterveydenhuollon (Avohilmo) käyntien mukaan. Hilmo- ja Avohilmo-rekistereistä poimittiin henkilöt, joilla oli vuodeosastohoito tai avohoitoikäntä päädiagnoosilla A63.0 (Kondylooma eli visvasyyli). Kelan lääkekorvausrekisteristä poimittiin Kela-korvatut kondylooman lääkeostot (podofyllotoksiini ja imikimodi). Imikimodia käytetään myös pinnalliseen tyvisolusyöpään ja aurinkokeratoosiin. Näiden tapausten osuus imikimodia ostaneista arvioitiin olettamalla, että imikimodia käyttäneiden henkilöiden ilmaantuvuus väheni ikävuosittain samassa suhteessa kuin podofyllotoksiinia käyttäneiden ilmaantuvuus. Kondylooma-aineistot (Hilmo ja KELAn lääkekorvausrekisteri) yhdistettiin henkilötunnuksen avulla ja jaettiin kahteen ryhmään:

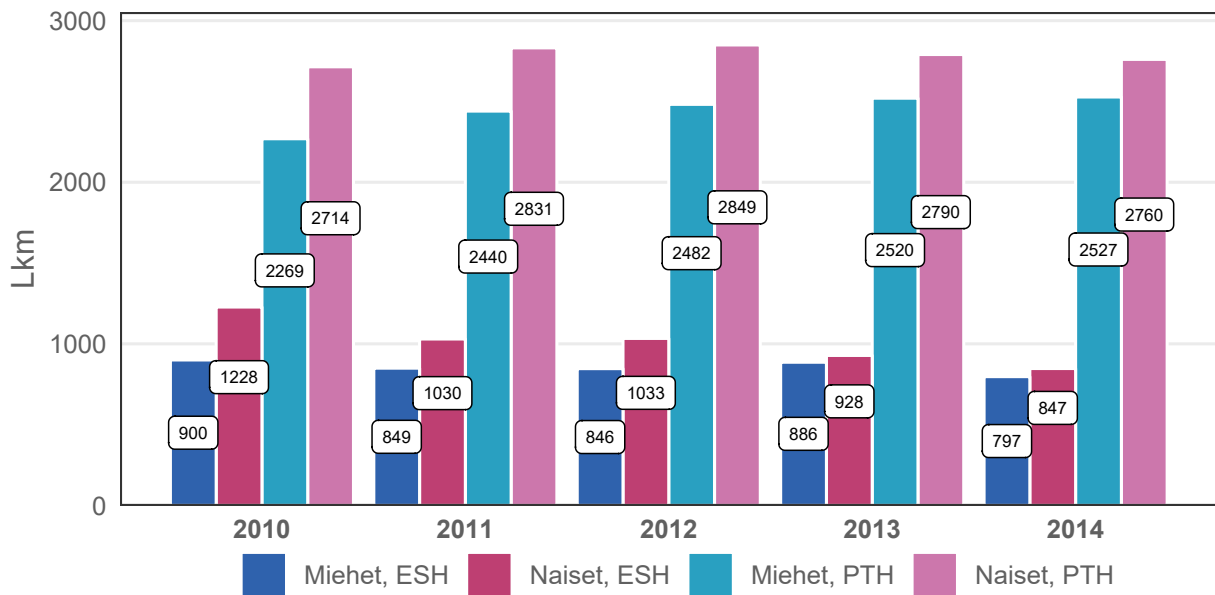
- 1) erikoissairaanhoidon palveluja käyttäneet ja
- 2) vain kondyloomalääkkeistä lääkekorvausta saaneet ja/tai perusterveydenhuollon palveluja käyttäneet.

Kondyloomatapausten ilmaantuvuus arvioitiin vuosien 2010–2014 aineistosta podofyllotoksiinivalmisteiden myyntiluvissa ja korvattavuudessa tapahtuneiden muutosten takia.

Naisilla on eniten kondyloomatapausta 15–24-vuotiaana ja miehillä 20–29-vuotiaana. Sekä miehillä että naisilla kondylooman ilmaantuvuus oli suurin 20–24-vuotiailla. Kondyloomatapausta oli keskimäärin vuosittain naisilla 3 639 ja miehillä 3 181. Erikoissairaanhoidon palveluja käytti 27 % miehistä ja 28 % naisista.



Kuva 5.1. Uusien kondyloomatapausten lukumäärät 2010–2014 iän ja sukupuolen mukaan.



Kuva 5.2. Uusien kondyloomatapausten lukumäärät 2010–2014 sukupuolen ja hoitopaikan mukaan. Erikoissairaanhoidossa (ESH) ja perusterveydenhuollossa (PTH) hoidetut tapaukset. Jälkimmäiset sisältävät myös yksityisessä terveydenhuollossa käyneet.

5.3 MAHDOLLISESTI HPV:HEN LIITTYVIEN MIESTEN JA NAISTEN TAUTITAPAUSTEN AIHEUTTAMA TAUTITAAKKA SUOMESSA: TERVEYSPALVELUIDEN KÄYTTÖ JA KUSTANNUKSET

Mahdollisesti HPV-infektioon liittyvien tautitapausten terveyspalveluiden käyttö arvioitiin samalla periaatteella kuin edellisen Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän yhteydessä tehdyssä tautitaakkatutkimuksessa (Salo ym. 2013). Tässä selvityksessä arvioitiin pään ja kaulan alueen, ruokatorven, peräaukon, peniksen ja virtsarakon syöpien sekä kondyloomien aiheuttama terveyspalveluiden käyttö ja hoitokustannukset. Tautiryhmittäin muodostetusta aineistosta (Hilmo 2000–2015) arvioitiin terveyspalveluiden käyttö per seurantahenkilö ikäryhmittäin. Keskimääräisen tautiepisodin kustannukset saatiin kertomalla keskimääräinen palvelujen käyttö yksikkökustannuksilla. Terveyspalveluiden käyttö arvioitiin niistä syöpärekisteristä (1980–2015) tunnistetuista tapauksista, jotka 1) olivat elossa 1.1.2000 ja 2) joilla ei ollut kyseessä olevan syövän lisäksi todettu muita syöpiä kuin enintään ihon tyvisolukarsinooma (basaliooma).

Tautitapausten keskimääräiset ikäryhmittäiset hoitokustannukset (taulukko 5.4) arvioitiin Syöpärekisteristä tunnistetuille syöpätapauksille erikseen tautiryhmittäin: suontelo, kielen tyvi, nielurisa, suunielu ilman nielurisaa ja kielentyveä, kurkunpää, nenä- ja alanielu, peräaukko, penis, huuli, nenä- ja sivuontelot, virtsarakko ja ruokatorvi.

Tapauksille haettiin tautiryhmittäin henkilötunnuksen avulla kaikki ko. tautiin liittyvät vuodeosastohoidot ja avohoitokäynnit erikoissairaanhoidosta. Tautiryhmittäin muodostetuista aineistoista (2000–2015) arvioitiin terveyspalveluiden käyttö (diagnostiikka, hoito ja seuranta) per seurantahenkilö hoitovuosittain ja ikäryhmittäin. Tässä hoitovuodella tarkoitetaan vuosittain katkaistua seuranta-aikaa ennen ja jälkeen sairauden diagnosoinnin (indeksitapahtuma). Indeksitapahtuma oli joko Syöpärekisteriin ilmoitettu diagnoosipäivä tai tätä 0–180 päivää edeltävä vuodeosastohoidon tai avohoitokäynnin tulopäivä Hilmossa, jossa päädiagnoosin ICD10-koodi on sama kuin Syöpärekisteri-ilmoituksen topografiakoodi.

Terveyspalveluiden käyttö arvioitiin 180 päivää ennen indeksitapahtumaa ja 1–9 vuotta indeksitapahtuman jälkeen. Syöpätapaukseen tietynä ajanjaksona liittyvä terveyspalvelujen käyttö tunnistettiin rekisteristä vuodeosastohoitajakson tai avohoitokäynnin pää- tai sivudiagnoosien perusteella:

- Päädiagnoosina ko. syöpä tai siihen liittyvä diagnoosi
- Päädiagnoosina syöpään tai sen hoitoon liittyvä oire, hoito tai toimenpide ja sivudiagnoosina ko. syöpä
- Ennen indeksitapahtumaa toimenpidekoodina tutkimus tai toimenpide, joka liittyy ko. syövän diagnosointiin.

Taulukko 5.3. Syöpätapausten terveyspalveluiden käyttö poikkileikkauksena vuonna 2015.

	Vuodeosasto	Päiväkirurgia	Päivystyskäynti	Ajanvarauskäynti
Huuli	87	29	51	644
Suuontelo	1 064	135	327	12 120
Kielen tyvi	119	19	59	1 873
Suunielu, muut	105	10	32	1 554
Nielurisa	327	48	133	5 367
Kurkunpää	544	89	262	4 833
Nenänielu	108	18	42	1 008
Alanielu	164	10	57	1 607
Nenä- ja sivuontelot	91	5	41	1 196
Ruokatorvi	1 029	23	418	5 174
Peräaukko	166	13	51	1 245
Penis	147	14	49	750
Virtsarakko	3 460	147	1 260	16 404

Kondylooman aiheuttama terveyspalveluiden käyttö arvioitiin vuosien 2000–2014 aineiston perusteella erikseen erikoissairaanhoidon palveluja käyttäneille ja vain kondyloomalääkkeistä lääkekorvausta saaneille ja/tai perusterveydenhuollon palveluja käyttäneille. Erikoissairaanhoidon (Hilmo) perusterveydenhuollon (Avohilmo 2011–2014) käynnit sekä lääkeostot on arvioitu 1–5 vuotta indeksitapahtumasta. Kondyloomatapauksen indeksitapahtuma oli joko ensimmäinen sairastamuksesta korvattu lääkeosto kondylooman hoitoon tai erikoissairaanhoidon tai perusterveydenhuollon käynti A63.0 (Visvasyylä) päädiagnoosilla. Vain lääkeoston perusteella tunnistetuille potilaille, joilta ei löydy Avohilmosta tai Hilmosta lääkärin vastaanottokäyntiä A63.0 päädiagnoosilla, on lisätty yksi perusterveydenhuollon vastaanottokäynti (118,03 € / käynti; Kapiainen 2014) ensimmäiselle hoitovuodelle. Podofyllotoksiini valmisteiden myyntiluvissa ja korvattavuudessa tapahtuneiden muutosten takia lääkeoston kustannuksena käytettiin imikimodin arvonlisäverotonta (10 %) hintaa 68,62 €.

Keskimääräisen tautiepisodin kustannukset hoitovuosittain saatiin kertomalla keskimääräinen palvelujen käyttö yksikkökustannuksilla. Erikoissairaanhoidon (vuodeosastohoidot ja poliklinikkakäynnit) keskimääräiset yksikkökustannukset arvioitiin HUS-kustannustiedoista (Hilmo) tautiryhmittäin muodostetuista aineistoista. Lisäksi yksikkökustannustietoja saatiin THL:n Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011 -julkaisusta (Kapiainen ym. 2014).

Taloudellisessa arviointitutkimuksessa rokotekustannusta vaihdeltiin. Tulokset esitetään vaihtoehtoisilla rokotehinnoilla. Rokotteen haittavaikutuksista ei oletettu aiheutuvan kustannuksia. Kaikki kustannukset ovat vuoden 2016 hintatasossa. Perusanalyysissä yli vuoden kuluttua toteutuvat terveystaikutukset ja kustannukset diskontattiin 3 %:n diskonttokorolla.

Taulukko 5.4. Tautitapauksen diskonttaamattomat hoitokustannusten odotusarvoestimaatit (€) / episodi.

Syöpätapauksen lähtöelin	18–44	45–64	65–
Huuli	12 171	9 598	7 139
Suuontelo	52 159	51 121	41 939
Kielen tyvi	61 526	37 207	32 433
Suunielu, muut	25 586	28 213	27 241
Nielurisa	30 970	37 033	27 136
Kurkunpää	73 712	32 977	26 459
Nenä- ja alanielu	46 701	37 516	24 265
Nenä- ja sivuontelot	66 566	50 584	24 849
Ruokatorvi	72 478	39 337	25 383
Peräaukko	30 627	30 859	17 242
Penis	32 452	27 798	17 250
Virtsarakko	15 145	18 905	17 786
Suunielu	34 155	34 712	27 726

Terveysteen liittyvä elämänlaadun muutos

Taulukossa 5.5. on esitetty kustannus-vaikuttavuustutkimuksessa käytetyt estimaatit HPV-tautitilojen vaikutuksesta terveyteen liittyvään elämänlaatuun laatu-painotettujen elinvuosien muutoksena (QALY, Quality-Adjusted Life Years gained) ilman syöpäkuolemien aiheuttamia elinvuosien menetyksiä. Poikkeavan papa-koe löydöksen ja kohdunkaulan syövän esiasteiden aiheuttama muutos arvioitiin HUS Naistenklinikalla tehdystä prospektiivisesta elämänlaatu-tutkimuksesta (Heinonen 2013). HPV:hen liittyvien syöpien ja kondylooman aiheuttama muutos elämänlaadussa saatiin kirjallisuudesta.

Taulukko 5.5. Tautitapaukseen liitetty laatu-painotetun elinvuoden muutos (QALY-menetys).

Tautitila	QALY-muutos	Lähde
Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimen syövät		
Levinneisyys paikallinen		
1. hoitovuosi	0,285	Goldie 2004
2.+ hoitovuodet	0,094	Saarni 2006
Paikallisesti levinnyt		
1. hoitovuosi	0,33	
2.+ hoitovuodet	0,094	Saarni 2006
Levinnyt		
1. hoitovuosi	0,41	
2.+ hoitovuodet	0,094	Saarni 2006
CIN1-3, VIN1-3, ValN1-3		
1.–5. hoitovuosi	0,0177	Heinonen 2013
Poikkeava Papakoe löydös ilman CIN diagnoosia		
Ei hoitoa, ei biopsiaa	0,004	
Ei hoitoa, biopsia	0,004	
Hoito, mutta ei CIN dg	0,0177	Heinonen 2013
Kondylooma	0,018	Woodhall 2011
Kaulan ja pään alueen syövät		
1. hoitovuosi	0,117	Noel 2015
2.+ hoitovuodet	0,094	Saarni 2006
Peräaukon syöpä		
1. hoitovuosi	0,3	Marcellusi 2015
2.+ hoitovuodet	0,094	Saarni 2006
Penissyöpä		
1. hoitovuosi	0,29	Institute of Medicine
2.+ hoitovuodet	0,094	Saarni 2006
Virtsarakko		
1. +hoitovuosi	0,094	Saarni 2006
Ruokatorvi		
1. hoitovuosi	0,117	Oletus
2.+ hoitovuodet	0,094	Saarni 2006

Mahdollisesti HPV:hen liittyvän tautitaakan aiheuttamat kustannukset ilman rokotusohjelmaa

Mahdollisesti HPV:hen liittyvät pään ja kaulan alueen syövän vuosittaisten uusien tapausten diagnostiikka-, hoito- ja hoidon seurantakustannusten arvioitiin olevan noin 22,3 miljoonaa euroa (taulukko 5.6). Vastaavasti peräaukkosyövän hoitokustannusten arvioitiin olevan 0,89 miljoonaa euroa, penissyövän 0,73 miljoonaa euroa, ruokatorven syövän 8,50 miljoonaa euroa ja virtsarakon syövän 16,95 miljoonaa euroa. Näistä syöivistä ja niiden hoitokustannuksista vain osa on HPV:n aiheuttamaa.

Taulukko 5.6. Pään ja kaulan alueen, peräaukon, peniksen, ruokatorven ja virtsarakon syöpien vuosittaisten tautitapausten aiheuttamat diskontaamattomat keskimääräiset kustannukset (tuhatta euroa).

		Ryhmä I ¹ (1 000 €)								Ryhmä II ja III ² (1 000 €)				
		Suونتelo	Kielen tyvi	Nielurisa	Suunielu, muut ³	Kurkunkpää	Nenänielu	Alanielu	Peräaukko	Penis	Huuli	Nenä- ja sivuontelot	Virtsarakko	Ruokatorvi
Naiset	15–44	307,7	36,9	43,4	12,8	51,6	32,7	9,3	36,8		2,4	66,6	57,6	58,0
	45–54	424,3	22,3	140,7	16,9	39,6	30,0	30,0	145,0		10,6	50,6	156,9	118,0
	55–64	1 354,7	85,6	333,3	62,1	188,0	48,8	71,3	203,7		20,2	101,2	535,0	590,1
	65–74	1 161,7	48,6	168,2	65,4	79,4	14,6	43,7	89,7		35,7	27,3	980,0	515,3
	75–84	1 295,9	16,2	86,8	10,9	52,9	7,3	17,0	43,1		81,4	52,2	1 214,8	690,4
	85–	738,1	6,5	10,9	8,2	18,5	2,4	7,3	27,6		44,3	27,3	752,3	446,7
Yhteensä	5 282,5	216,2	783,3	176,2	430,0	135,7	178,6	545,8		194,5	325,2	3 696,6	2 418,5	
Miehet	15–44	453,8	86,1	80,5	0,0	140,1	14,0	9,3	39,8	61,7	8,5	106,5	159,0	210,2
	45–54	1 058,2	141,4	451,8	81,8	352,9	56,3	108,8	83,3	116,8	15,4	101,2	693,8	625,5
	55–64	2 136,9	238,1	925,8	217,2	1 134,4	75,0	356,4	129,6	244,6	61,4	197,3	2 567,4	2 379,9
	65–74	1 589,5	178,4	455,9	147,1	918,1	36,4	208,7	53,5	158,7	92,1	116,8	4 103,1	1 642,3
	75–84	788,4	61,6	119,4	38,1	497,4	7,3	104,3	34,5	108,7	137,8	72,1	4 225,9	946,8
	85–	205,5	3,2	32,6	10,9	103,2	0,0	14,6	5,2	39,7	44,3	19,9	1 506,4	281,8
Yhteensä	6 232,2	708,9	2 066,0	495,2	3 146,1	189,0	802,1	345,8	730,1	359,5	613,7	13 255,7	6 086,4	
Naiset + miehet														
	15–44	761,5	123,1	123,9	12,8	191,7	46,7	18,7	76,6	61,7	11,0	173,1	216,6	268,2
	45–54	1 482,5	163,7	592,5	98,7	392,4	86,3	138,8	228,4	116,8	25,9	151,8	850,7	743,5
	55–64	3 491,6	323,7	1 259,1	279,3	1 322,4	123,8	427,7	333,3	244,6	81,6	298,4	3 102,4	2 970,0
	65–74	2 751,2	227,0	624,1	212,5	997,5	51,0	252,4	143,1	158,7	127,8	144,1	5 083,1	2 157,6
	75–84	2 084,3	77,8	206,2	49,0	550,3	14,6	121,3	77,6	108,7	219,2	124,2	5 440,6	1 637,2
	85–	943,6	9,7	43,4	19,1	121,7	2,4	21,8	32,8	39,7	88,5	47,2	2 258,8	728,5
Yhteensä	11 514,7	925,1	2 849,3	671,4	3 576,0	324,7	980,7	891,7	730,1	553,9	938,9	16 952,2	8 504,9	

¹Vain levyepiteelikarsinoomat²Kaikki karsinoomat ja morfologian suhteen määrittelemättömät pahanlaatuiset kasvaimet³Suunielu ilman nielurisaa ja kielentyveä

Vuosittaisten kondyloomatapausten aiheuttamat diskonttaamattomat hoitokustannukset olivat 2,03 milj euroa (taulukko 5.7). Hoitokustannukset jakautuivat melkein tasan naisten ja miesten välillä. Hieman yli puolet hoitokustannuksista oli terveyskeskuksessa tai yksityislääkärillä hoidettujen tapausten kustannuksia.

Taulukko 5.7. Kondylooman vuosittaisten tapausten aiheuttamat diskonttaamattomat hoitokustannukset (euroa) Suomessa.

	Ikäryhmä		
Naiset	15-44	45-	Yhteensä
PTH	533 460	52 785	586 245
ESH	349 534	73 716	423 250
Yhteensä	882 994	126 501	1 009 495
Miehet			
PTH	476 822	55 782	532 604
ESH	420 749	71 668	492 418
Yhteensä	897 571	127 450	1 025 021
Naiset + miehet			
PTH	1 010 282	108 567	1 118 848
ESH	770 283	145 385	915 668
Yhteensä	1 780 565	253 951	2 034 517

ESH: Erikoissairaanhoidon palveluja käyttäneet

PTH: Arvio terveyskeskuksessa tai yksityislääkärillä hoidetuista tapauksista (vain kondyloomalääkkeistä lääkekorvausta saaneet ja/tai perusterveydenhuollon palveluja käyttäneet)

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien ja niiden esiasteiden tautitaakka selvitettiin edellisen Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän yhteydessä (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä THL 28/2011, Salo ym. 2013, Salo ym. 2014). Näiden syöpien ja esiasteiden vuosittaiset diskonttaamattomat hoitokustannukset (diagnostiikka, hoito ja seuranta) olivat 23,6 miljoonaa euroa (taulukko 5.8). Näiden lisäksi Suomessa otetaan kohdunkaulan syövän ehkäisemiseksi seulontaluonteisia Papa-kokeita 24,9 miljoonalla eurolla, joista 5,5 milj. euroa (22 %) oli seulontaohjelman ja 19,4 milj. euroa (78 %) ohjelman ulkopuolisen testauksen kustannuksia.

Taulukko 5.8. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien ja esiasteiden vuosittaisten tapausten aiheuttamat diskonttaamattomat hoitokustannukset (diagnostiikka, hoito ja seuranta) ja vuosittaisten seulontaluonteisten irtosolunäytteiden kustannukset Suomessa, 2016 hintataso (Salo ym. 2013 ja Salo ym. 2014).

	Milj. euroa
Kohdunkaulan syöpä	4,0
Kohdunkaulan syövän esiasteet (AIS, CIN1–3)*	7,6
Poikkeava irtosolunäyte (Papakoe) löydös ilman esiastediagnoosia	9,3
Emättimen ja ulkosynnyttimien syöpä ja esiasteet	2,7
Yhteensä	23,6
Seulontaohjelman näytteet	5,5
Seulontaohjelman ulkopuolella otetut näytteet	19,4
Seulontaluonteiset näytteet yhteensä	24,9

*AIS: kohdunkaulan pintasyöpä (adenocarcinoma in situ), CIN: Kohdunkaulan syövän esiaste (cervical intraepithelial neoplasia)

LÄHTEET

- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, ym. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Apr 21;96(8):604-15.
- Heinonen A, Tapper AM, Leminen A, Sintonen H, Roine RP. Health-related quality of life and perception of anxiety in women with abnormal cervical cytology referred for colposcopy: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(2):387-91
- Kapiainen S ym. Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. THL: Raportti 3/2014, Helsinki. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-079-5>.
- Marcellusi A, Capone A, Favato G, Mennini FS, Baio G, Haeussler K, Bononi M; HPV Italian Collaborative Study Group. Health utilities lost and risk factors associated with HPV-induced diseases in men and women: the HPV Italian collaborative study group. *Clin Ther.* 2015 Jan 1;37(1):156-167
- Noel CW, Lee DJ, Kong Q, Xu W, Simpson C, Brown D, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC, Huang SH, O'Sullivan B, Goldstein DP, de Almeida JR. Comparison of Health State Utility Measures in Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Aug;141(8):696-703.
- Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä THL 28/2011
- Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A, Lönnqvist J. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res.* 2006 Oct;15(8):1403-14
- Salo H ja Kilpi T. Kansallinen rokotusohjelma - kansanterveyden ja talouden menestystarina. *Duodecim* 2017;133(10):977-83).
- Salo H, Nieminen P, Kilpi T, Auranen K, Leino T, Vänskä S, Tiihonen P, Lehtinen M, Anttila A. Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer.* 2014;135(1):204–13.
- Salo H, Nieminen P, Kilpi T, Auranen K, Leino T, Vänskä S, Tiihonen P, Lehtinen M, Anttila A. Papa-koekäytäntö ei vastaa suosituksia. *SLL* 2014; 69(39): 2447–2455.
- Salo H, Leino T, Kilpi T, Auranen K, Tiihonen P, Lehtinen M, Vänskä S, Linna M, Nieminen P. 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.* 2013; 133(6):1459–69.
- Woodhall SC, Jit M, Soldan K, Kinghorn G, Gilson R, Nathan M, Ross JD, Lacey CJ; QOLIGEN study group. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect.* 2011 Oct;87(6):458-63.

6 POIKIEN HPV-ROKOTUSOHJELMAN TALOUDELLINEN ARVIOINTI – MENETELMÄT

Työryhmän tehtävänä oli arvioida poikien HPV-rokotusohjelman vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus Suomessa. Tavoitteena oli vastata kysymykseen, onko poikien rokotusohjelman lisähyöty sen aiheuttamien lisäkustannusten arvoinen. Tätä varten verrattiin poikien ja tyttöjen rokottamista vain tyttöjen rokottamiseen ja laskettiin poikien rokotusohjelmalla saavutetun lisähyödyn ja lisäkustannusten välinen suhde (ICER, inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde). Lisäksi poikien ja tyttöjen rokottamista verrattiin ”ei rokoteta” -vaihtoehtoon (CER, keskimääräinen kustannus-vaikuttavuussuhde).

Poikien HPV-rokotusohjelman vaikuttavuutta arvioitiin matemaattisella mallilla, jonka avulla kuvattiin HPV-infektion leviämistä sekä tarkasteltavana olevien syöpien ja HPV:n syy-yhteyttä tieteellisen näytön pohjalta. Mallin parametrit saatiin luvussa 5 esitetystä tautitaakatutkimuksesta, jossa tautitilojen ilmaantuvuus ja niiden aiheuttamat hoitokustannukset arvioitiin kansallisista rekisteriaineistoista. Kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden sekä seulonnan aiheuttama tautitaakka selvitettiin edellisen Papilloomavirus-tautien torjuntatyöryhmän yhteydessä (Papilloomavirus-tautien torjuntatyöryhmä THL 28/2011, Salo ym. 2013, Salo ym. 2014), josta saatiin mallin parametrit kohdunkaulan syöväälle ja sen esiasteille ja muille esiasteita lievemmillä HPV-infektioille (Salo 2013). Lisäksi arvioitiin erikseen rokotusohjelman vaikutus kondylooman aiheuttamaan tautitaakkaan.

Vaikuttavuuden arvioimiseksi mallilla tuotettiin HPV-syöpätapaukset rokotusohjelman eri skenaarioilla, minkä jälkeen syöpäilmaantuvuuksia verrattiin, kullekin HPV-syöväälle erikseen ja yhdessä, sukupuolitain, ikäryhmittäin ja kalenteriajassa. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuden selvittämiseksi arvioitiin rokotusohjelman lisäkustannukset (rokotusohjelman kustannuksista vähennetään sillä saavutetut säästöt tautitapausten hoitokustannuksissa) sekä laatupainotetut lisäelinvuodet ja erikseen syöpäkuolemien estämisellä saavutetut lisäelinvuodet rokotusohjelman eri skenaarioilla. Tutkimuksen tavoitteena ei ollut eri rokotevalmisteiden sisältämien erojen määrittäminen, jonka takia tutkimus ei sisällä kattavaa vertailua eri valmisteiden vaikutuksista tulomuuttujiin.

Laskennassa käytetyt kaavat on esitetty teknisessä liitteessä (liite 1).

6.1 MALLIN VÄESTÖ

Tavoitteena on määrittää rokotusohjelman väestötason vaikutuksia tulevaisuudessa. Siksi käytämme malliväestöä, jossa syntyvyys on vakio (30 000/vuosi per sukupuoli) ja kuolleisuutena käytetään ikä- ja sukupuolikohtaista kuolleisuutta Suomessa [<http://www.stat.fi/til/kuol/tau.html>, Tietokantataulukot, 007 Kuolemanvaara, 2017]. Kaikki luvussa 7 esitetyt taloudellisen arviointitutkimuksen tulokset on laskettu käyttämällä tätä malliväestöä. Malliväestön avulla mallin tulokset ovat helpommin suhteutettavissa nykyiseen väestöön ja ovat siten helpommin ymmärrettäviä. Rokotusohjelman vaikuttavuuteen tai kustannusvaikuttavuuteen väestön absoluuttisella koolla ei ole merkitystä.

6.2 ROKOTUSOHJELMAN SKENAARIOT

Tässä tutkimuksessa arvioidaan HPV rokotusohjelman vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus kolmella eri skenaariolla: 1) ei rokotusohjelmaa, 2) vain tytöt rokotetaan ja 3) tytöt ja pojat rokotetaan. Kun tyttöjen ja poikien rokotusohjelmaa verrataan vain tyttöjen rokotusohjelmaan, arvioidaan poikien rokotusten lisähyötyä (poikien rokotusten inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus). Lisäksi molempia rokotusskenaarioita verrataan ”ei rokoteta” -skenaarioon (keskimääräinen kustannusvaikuttavuus).

Yksinkertaisuuden vuoksi laskelmissa ei ole otettu huomioon tyttöjen rokotusohjelman alkamista vuonna 2013, koska tyypilliseen HPV-syövän kehittymisaikaan nähden nykyinen tyttöjen rokotusohjelma on ollut käynnissä verraten vähän aikaa. Kaikissa skenaariossa oletetaan alkutilanne, jossa kohdunkaulan syövän esiasteiden ja eri HPV-syöpien ilmaantuvuus on rokotusohjelman aloittamista edeltävällä tasolla. Rokotusohjelman aloittamisen jälkeen kunakin vuonna rokotetaan 12-vuotiaat. Perusanalyysissä rokotuskattavuus oli 70 %, mikä vastaa nykyistä tyttöjen ohjelman rokotuskattavuutta.

6.3 MALLIN AIKAJÄNNE JA ARVIOINNISSA KÄYTETYT TULOSMUUTTUJAT

Mallin avulla kuvattiin rokotusohjelman aiheuttamia muutoksia väestössä rokotusten aloitushetkestä (0 vuosi) uuteen tasapainotilaan (tässä käytetty vuotta 150). Uusi tasapainotila kuvaa tilannetta, jossa rokotusohjelma vaikuttaa täysimääräisesti koko väestössä (rokotetut ja rokottamattomat).

Tarkasteltavia tulostulostuuttujia ovat ikä- ja sukupuoliryhmittäiset tautitapaukset, hoitokustannukset, menetetyt elinvuodet (LY, life years) ja menetetyt laatu-painotetut elinvuodet (QALY, Quality-Adjusted Life Years) väestössä. Laatu-painotetut elinvuodet sisältävät sekä syöpäkuolemista aiheutuvat elinvuosien (LY) menetykset että sairastamisesta aiheutuvan muutoksen terveyteen liittyvässä elämänlaadussa (nf-QALY, non-fatal quality-adjusted life-years). Kunkin tulostuuttujan arvon muutosta tarkasteltiin sekä 1) keskimääräisenä vuonna mallin tasapainotilassa että 2) summaamalla yhteen vuodet rokotusohjelman aloittamisesta uuteen tasapainotilaan.

1) Keskimääräinen vuosi mallin tasapainotiloissa

Kun eri-ikäisten tautitapausten lukumäärä, hoitokustannukset ja menetetyt laatu-painotetut elinvuodet summataan mallin vuonna 0 (tasapainotila ennen rokotusohjelman aloittamista), kuvataan keskimääräistä vuotta ennen rokotusohjelmaa. Rokotusohjelman jälkeisen uuden tasapainotilan keskimääräistä vuotta kuvaa mallin vuosi 150.

Tautitapausten lukumäärät, hoitokustannukset ja menetetyt laatu-painotetut elinvuodet tasapainotilaa kuvaavana vuotena vastaavat myös yhden syntymäkohortin elinaikaisia arvoja. Esimerkiksi tautitapausten lukumäärät poikkileikkausvuonna 0 vastaavat yhden rokottamattoman syntymäkohortin eliniänikäisiä tautitapausten lukumääriä. Vastaavasti mallin vuosi 150 vastaa yhden rokotetun syntymäkohortin elinaikaisia tautitapausta. Koska HPV-rokottamisen laumavaikutukset kohdistuvat viruksen leviämiseen tyypillisen kontaktirakenteen vuoksi erityisesti nuorempiin rokotettuihin ikäluokkiin (Vänskä ym. 2013, Lehtinen ym. 2018), ovat yhden rokotetun syntymäkohortin elinaikaiset arvot hyvin lähellä uuden tasapainotilan lukemia jo 10–20 vuotta rokottamisen aloittamisesta. Vastaavasti vanhempiin rokottamattomiin ikäluokkiin rokotusten laumavaikutus on heikkoa, joten näiden kohorttien elinaikaiset lukemat pysyvät lähellä aloitushetken lukemia rokottamisesta huolimatta.

2) Vuodet rokotusohjelman aloittamisesta uuteen tasapainotilaan

Taloudellisessa arvioinnissa otettiin huomioon rokotusohjelman aiheuttama muutos väestössä rokotusohjelman aloittamisesta uuteen tasapainotilaan. Yli vuoden kuluttua toteutuvat kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin 3 % diskonttokorolla (STM 201/2009). Diskonttaamisessa eri aikoina toteutuvat hyödyt ja kustannukset muunnetaan keskenään vertailukelpoisiksi arvottamalla tulevaisuudessa tapahtuvat erät nykyarvoonsa. Mitä korkeampi diskonttokoroko on sitä epäedullisemmaksi tulevat terveydenhuollon ehkäisevät toimenpiteet (esim. HPV-rokotukset), joissa kustannukset tyypillisesti syntyvät heti ja terveyshyödyt myöhemmin. Diskonttaaminen vähentää kauempana tulevaisuudessa olevien terveyshyötyjen ja kustannusten painoarvoa verrattuna nykyisiin. Koska HPV-syöville on pitkä kehittymisaika, diskonttokoron suuruudella voi olla merkittävä vaikutus HPV-rokotusohjelman taloudellisen arvioinnin tuloksiin.

Toinen näkökohta diskonttaamiseen on mallin katkaisukohtan merkitys tuloksiin. Ilman diskonttaamista mallin aikajänteen katkaisukohta olisi mielivaltaisesti valittu vuosi, mikä vaikuttaisi oleellisesti lopputuloksiin. Esimerkiksi jos jonkun tulosmuuttujan arvo uudessa tasapainotilassa olisi negatiivinen, kyseisen arvon diskonttaamaton summa rokotusohjelman aloittamisesta uuteen tasapainotilaan olisi aina negatiivinen, kun vain valittaisiin riittävän kaukana tulevaisuudessa oleva katkaisukohta.

6.4 HPV:N LEVIÄMINEN VÄESTÖSSÄ

HPV:n leviämistä väestössä kuvattiin aiemmin rakennetulla transmissiomallilla, joka perustuu suomalaisiin aineistoihin (Vänskä ym. 2013). Transmissiomalli tuottaa ikä- ja HPV-tyyppikohtaisen ilmaantuvuuden kalenteriajassa rokottamisen aloittamisesta 13–14 korkean riskin HPV-tyypille (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, (66), 68), erikseen miehille ja naisille. Mallin heteroseksuaalinen kontaktistruktuuri pohjautuu seksikumppanien kertymiselle iässä, minkä johdosta malli adaptoituu kohonneeseen riskiin saada HPV-tartunta niiden henkilöiden kohdalla, joilla kumppanien lukumäärä on korkea. Rokotettu henkilö on transmissiomallissa suojassa HPV-infektiolta tyyppikohtaisesti rokotetehon mukaisella todennäköisyydellä. Rokotesuojan kestoksi transmissiomallissa on asetettu 20 vuotta, minkä jälkeen se häviää keskimäärin 20 vuodessa.

HPV-tyyppikohtaiset rokotetehot korkean riskin tyyppejä vastaan on transmissiomallissa asetettu ”keskimääräisen” 2-valenttisen HPV-rokotteen (HPV2) mukaisesti (taulukko 6.1). 9-valenttinen HPV-rokote (HPV9) antaa hieman laajemman (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 suoja) ja 4-valenttinen (HPV4) hieman vähäisemmän (16, 18 suoja ja 31 ristisuoja) suojan. Lisäksi HPV9 ja HPV4 suojaavat kondyloomaa aiheuttavia matalan riskin HPV-tyyppejä 6 ja 11 vastaan. On syytä huomata, että valtaosan syöpätautitaakasta aiheuttaa HPV-tyyppi 16 (ks. luku 3.), jota vastaan kaikki kolme HPV-rokotetta antavat hyvän suojan.

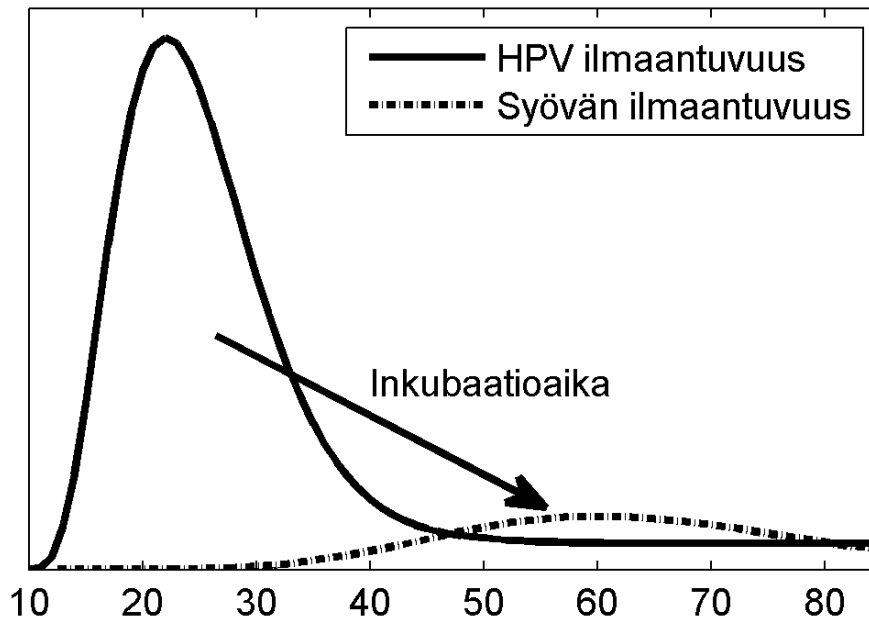
Taulukko 6.1. Analyysissä käytetyt rokotetehot.

HPV-tyyppi	Rokotetehto
16,18	95 %
31,45	80 %
33,35	50 %

6.5 HPV-INFEKTION JA HPV-SYÖPIEN ILMAANTUVUUDEN YHTEYS, MUUT KUIN KOHDUNKAULAN SYÖPÄ

Mallin valinta

Toisin kuin kohdunkaulan syöpää muita HPV-syöpiä ei seulota. Sen takia näiden syöpien esiasteita ei systemaattisesti löydetä, eikä niiden kehittymisestä ole samalla tavalla tietoa saatavilla kuin kohdunkaulan syövän esiasteista. Toisaalta seulonnan puuttumisesta johtuen mahdollisten esiasteiden kehittymistä ei tarvitse mallintaa. Rokotusohjelman vaikuttavuus syöpäilmaantuvuuteen voidaan arvioida yhdistämällä HPV-ilmaantuvuus ja syöpäilmaantuvuus toisiinsa. Tätä varten estimoitiin HPV-infektiota (mahdollisesti seuraavan syövän inkubaatioaika (kaavat teknisessä liitteessä, liite 1).



Kuva 6.1. HPV-ilmaantuvuuden ja syöpäinsidenssin yhdistäminen, kaaviokuva.

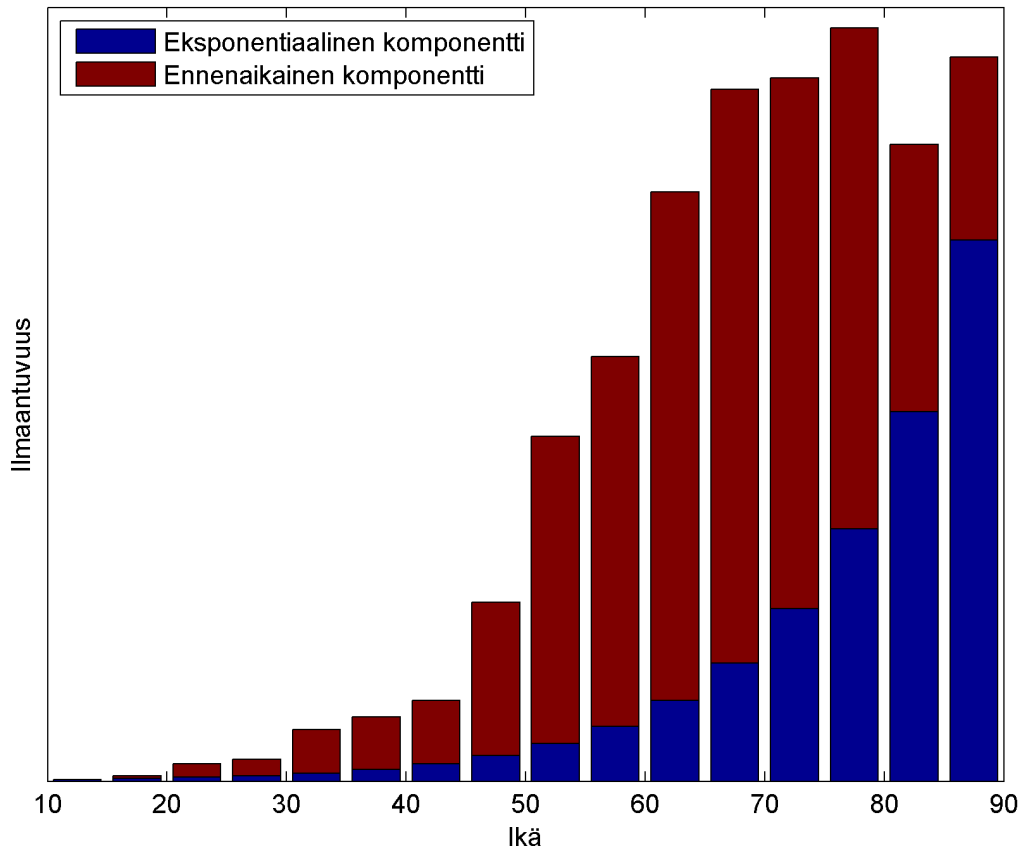
HPV-infektion ja eri syöpien ilmaantuvuuksien yhdistäminen

Tarkastellaan tiettyä HPV-syöpää, jonka HPV-syyosuus on annettu (taulukko 6.2, luku 3.5, luku 3.7) ja jonka ilmaantuvuus tunnetaan ikäkohtaisesti (rekisteriaineistoista, ks. luku 5). Syöpäilmaantuvuus määritettiin vuosien 2006–2015 aineistosta (Syöpärekisteri), paitsi nielurisasyövässä, jossa käytettiin vuosien 2011–2015 keskimääräistä ilmaantuvuutta, koska nielurisan ilmaantuvuus on lisääntynyt viime vuosina. HPV-ilmaantuvuus oletettiin transmissiomallista tunnetuksi. Syövän ilmaantuvuus jaettiin kahteen komponenttiin: 1) iässä eksponentiaalisesti kasvavaan komponenttiin ja 2) enneaikaiseen komponenttiin.

HPV-syöpä asetettiin vastaamaan HPV-infektion todennäköisyyttä ja inkubaatioajan jakaumaa. Tämä todennäköisyystekijä ja inkubaatioajan odotusarvo ja hajonta estimoitiin niin, että HPV-infektion ilmaantuvuuteen yhdistetty syöpäilmaantuvuus täsmäsi syövän ilmaantuvuuden ennenaikaista komponenttia. Tässä vaiheessa HPV-ilmaantuvuus yhdistyy siis täysin ennenaikaisen syövän ilmaantumisen komponenttiin. Todennäköisyystekijää skaalattiin vielä niin, että HPV-ilmaantuvuuteen yhdistetty kunkin syövän osuus koko syöpäilmaantuvuudesta oli HPV-syyosuuden mukainen. Näin syöpäilmaantuvuus jaettiin HPV-positiiviseen komponenttiin, joka yhdistyy HPV-ilmaantuvuuteen, ja HPV-negatiiviseen komponenttiin (lopun syöpäilmaantuvuudesta, jonka ei arvioida selittyvän HPV-infektiolla).

Taulukko 6.2. Analyysissä käytetyt HPV-syyosuudet syövitäin syy-yhteys ryhmittelyn (ks. luku 3.5) mukaisesti.

	Ryhmä I	Ryhmä II	Ryhmä III
Alanielu	22	22	22
Emätin	40	40	40
Huuli	-	19	19
Kurkunpää	16	16	16
Nenänielu	22	22	22
Penis	40	40	40
Peräaukko	90	75	75
Ruokatorvi	-	-	10
Sinonasaali	-	27	27
Suunielu			
Kielen tyvi	40	40	40
Nielurisa	56	56	56
Suunielu, muut	19	19	19
Suontelo	17	17	17
Ulkosynnytin	40	40	40
Virtsarakko	-	10	10



Kuva 6.2. Syövän ilmaantumisen jako ennenaikaiseen komponenttiin (ruskea) ja eksponentiaalisesti kasvavaan komponenttiin (sininen), kaaviokuva.

Mallissa rokotusohjelma vaikuttaa syöpäilmaantuvuuteen niin, että rokottaminen muuttaa (transmissiomallissa lasketusti) ikäkohtaista HPV-ilmaantuvuutta, mikä puolestaan muuttaa inkubaatioajan mukaisella viiveellä HPV-positiivisten syöpien ilmaantuvuutta. HPV-negatiivisen syövän ilmaantumisen komponentti pysyy rokotettaessa muuttumattomana. Syöpäilmaantuvuuden suhteellinen väheneminen HPV-positiivisten syöpien osalta tapahtuu lopulta HPV-ilmaantuvuuden suhteellista vähentymistä vastaavasti.

Laskenta

Laskennassa HPV-ilmaantuvuutena käytettiin kyseessä olevan syöpätaudin osalta HPV-tyypin 16 ilmaantuvuutta, joka vastaa valtaosasta näistä HPV-positiivisistä syövistä. Koska HPV-16 kohdalla rokotettamisen laumavaikutukset ovat hitaimpia suuremmasta uusiutumisluvusta (R_0) johtuen, tällä lähestymistavalla laumavaikutusta ei ainakaan yliarvioida muiden HPV-tyyppien kohdalla.

Rokotteita verrattaessa tyyppikohtainen arviointi on mahdollista tehdä tarkemmin estimoimalla kullekin tyyppille erikseen HPV-infektion ilmaantuvuuden ja syöpäilmaantuvuuden yhteys. Tosin ikäriippuvasta HPV-tyyppien jakauma-aineistoa eri syöväissä on vain rajoitetusti saatavilla.

6.6 HPV-INFEKTIO JA KOHDUNKAULAN, EMÄTTIMEN JA ULKOSYNNYTTIMEN SYÖVÄT

Malli

Malli HPV-infektion kehittymisestä kohdunkaulan syöväksi on rakennettu THL:ssä aiemmin (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä THL 28/2011). Edellä esitettyyn syöpien inkubaatioaikaan perustuvaan malliin verrattuna kohdunkaulan syövän kehittymisen malli on hyvin hienojakoinen. Aikaisemmassa mallissa määritettiin usealle samanaikaiselle HPV-tyypille erikseen levy- ja leriepiteelisoluissa HPV-infektion eri vaiheet ja esiasteet. Lisäksi siinä oli komponentti kohdunkaulan syövän seulonnalle, jossa voi varioida seulontaan osallistumista ja diagnoosin tekemiseen ja hoitamiseen liittyvää päätöspuuta eri testilöydösten jälkeen. Malli tuottaa asetetulla HPV-ilmaantuvuudella ja seulonnalla kohdunkaulan syövän ja eri esiastelöydösten määrät, sekä muiden seulontaan liittyvien löydösten ja tapahtumien määrät, iässä ja kalenteriajassa.

Laskenta

Kohdunkaulan syövän kehittymisen mallissa käytettiin kaikkia 13 korkean riskin HPV-tyypin ilmaantuvuutta, joita transmissiomalli tuottaa. Perusskenaarioissa oletettiin Suomessa toteutuva seulontaohjelma ja ohjelman ulkopuolella otetut testit.

Emättimen ja ulkosynnyttimen syövät ja niiden esiasteiden HPV-syyosuutta vastaava osa ilmaantuvuudesta yhdistettiin vastaamaan kohdunkaulan syövän ja esiasteiden vastaavien tautitilojen ilmaantuvuuden suhteellisia muutoksia ikä- ja kalenteriaikakohtaisesti.

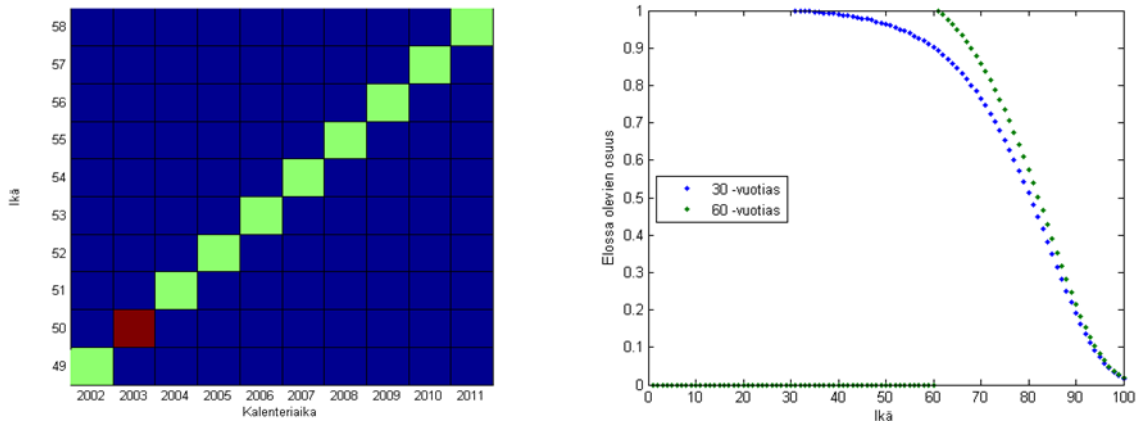
6.7 KONDYLOOMA MALLISSA

Kondylooman ilmaantuvuus yhdistettiin HPV-tyyppien 6/11 ilmaantuvuuteen 90 % syyosuudella, ikä ja kalenteriaikakohtaisesti. Koska transmissiomalli ei sisällä kondyloomaa aiheuttavia HPV-tyyppiä 6 ja 11, näiden ilmaantuvuus laskettiin HPV-tyypin 18 ilmaantuvuudesta. Silloin kun rokote sisältää 6/11 -viruskomponentit, rokoteteho on samankaltainen HPV-tyyppiä 6/11 ja 18 vastaan. Muuten kondylooman ilmaantuvuus pidettiin muuttumattomana.

6.8 KUSTANNUSTEN JA TERVEYSHYÖTYJEN MUUTOKSET MALLISSA

Mallin tuottamiin tautitapauksiin liitettiin elinvuosien ja luvussa 5 esitetyt sairastumisesta johtuva laatu-painotettujen elinvuosien (nf-QALY non-fatal quality-adjusted life-years) menetykset sekä hoitokustannukset. Kustannukset ja elinvuosien menetykset kohdennettiin ikäryhmä- ja kalenteriaikakohtaisesti (kuva 6.3). Elinvuosien menetykset arvioitiin sukupuolen mukaisella väestötason odotettavissa olevalla elossa olevien osuudella kuoleman iän hetkellä (kuva 6.3). Sairastumisesta johtuvat laatu-painotettujen elinvuosien (nf-QALY) menetykset ja hoitokustannukset (euroa) kohdennettiin tapauksiin vain elossa olemisen ajalta.

Rokotusohjelman kustannukset sisältävät rokotteen antamisen kustannukset (3 euroa/annos) sekä rokotekustannukset (rokotteen annoshinta). Rokotteen annoshintaa vaihdeltiin analyysissä. Rokotusohjelman kustannukset riippuvat kussakin skenaariossa rokotettavien henkilöiden määrästä. Rokotettavan oletettiin saavan kaksi rokoteannosta.



Kuva 6.3. Vasen: Elinvuosien ja laaturainotettujen elinvuosien menetysten asettaminen kalenteriajassa ja iässä, esimerkkinä 50-vuotias tautitapaus vuonna 2003. Oikea: Elinvuosien menetykset, esimerkkinä 30- ja 60-vuotiaana menehtyneet miehet. Menetyt elinvuodet määritetään kuoleman hetkellä odotettavissa olevien elinvuosien avulla.

6.9 HERKKYYSANALYYSIT

Taloudellisessa arvioinnissa käytettyihin parametreihin liittyy merkittävää epävarmuutta. Herkkyysanalyysissa eri syöpien HPV-syyosuuksia, kunkin syövän aiheuttamaa muutosta terveyteen liittyvässä elämänlaadussa ja poikien rokotuskattavuutta vaihdeltiin. Lisäksi taloudellisessa arvioinnissa jätettiin pois kondyloomien ja papillomien aiheuttama tautitaakka ja niiden hoidosta aiheutuneet kulut.

Analyysissa HPV-peräiset syövät jaoteltiin kolmeen ryhmään HPV:n ja kasvaintaudin välisen syy-yhteyden tieteellisen näytön vahvuuden mukaan. Jaottelu tehtiin lähtöelimen ja kasvaimen histologisen tyypin perusteella. Analyysissa käytetyt HPV-syyosuudet syövittäin eri syy-yhteys ryhmissä (ks. luku 3.5) on esitetty taulukossa 6.2. Perusanalyysissa arvioitiin ryhmän I mukaiset syöpätapaukset (ks. taulukko 6.2). Eri syöpien HPV-syyosuuksiin liittyvää epävarmuutta analysoitiin kahdella tavalla. Ensiksi perusanalyysissa käytettyä ryhmän I mukaisia tautitapauksia laajennettiin asteittain ryhmiin II ja III. Toiseksi ryhmän I HPV-syyosuuksia laskettiin 20 %, joka vastaa epävarmuutta täsmällisistä syyosuuksista näissä syövyissä.

Terveyteen liittyvän elämänlaadun arvojen epävarmuuden vaikutuksen analysoimiseksi tautikohtaisten tapaukseen liitetty laaturainotetun elinvuoden menetysten (nf-QALY-menetykset, taulukko 5.5.) arvoja laskettiin 20 %. Tällä ei ole vaikutusta kuolemasta aiheutuvien elinvuosien menetyksiin. Rokotusohjelman vaikuttavuutta tarkasteltiin myös poikien alhaisemmalla rokotuskattavuudella (50 %).

Mallin tuottamat luvut ovat numeerisesti laskettuja deterministisiä odotusarvoja, eivät simuloimalla tuotetusta otannasta laskettuja otoskeskiarvoja, minkä vuoksi lukemiin ei liity tilastollisia luottamusvälejä. Tästä esimerkkinä nopan heitto, jossa mikrosimuloiminen vastaisi heittojen keskiarvon laskemista heittämällä noppaa, mutta deterministinen odotusarvo saadaan kaavalla $(1+2+3+4+5+6)/6 = 3,5$. Osa mallin parametreista on estimoitu analyysin aikana aineistoista, joten parametrien posteriorijakaumien avulla olisi teoriassa mahdollista muodostaa mallilla tuotettaville suureille jakaumat, mutta käytännössä tämä on numeerisesti hyvin raskasta. Lisäksi tällainen jakaumatieto olisi merkitykseltään vähäistä HPV-syyosuuksien ja muiden kiinteiden parametrien aiheuttamaan epävarmuuteen nähden. Tarkasteltavien tautientiteettien suuren määrän vuoksi totaali tilanteen jakaumat ovat suhteellisesti hyvin keskittyneitä.

LÄHTEET

Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, ym. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer* 2018; 143: 2299-2310.

Vänskä SP, Auranen K, Leino T ym. Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: A mathematical modelling approach. *Plos One* 2013; 8: e72088.

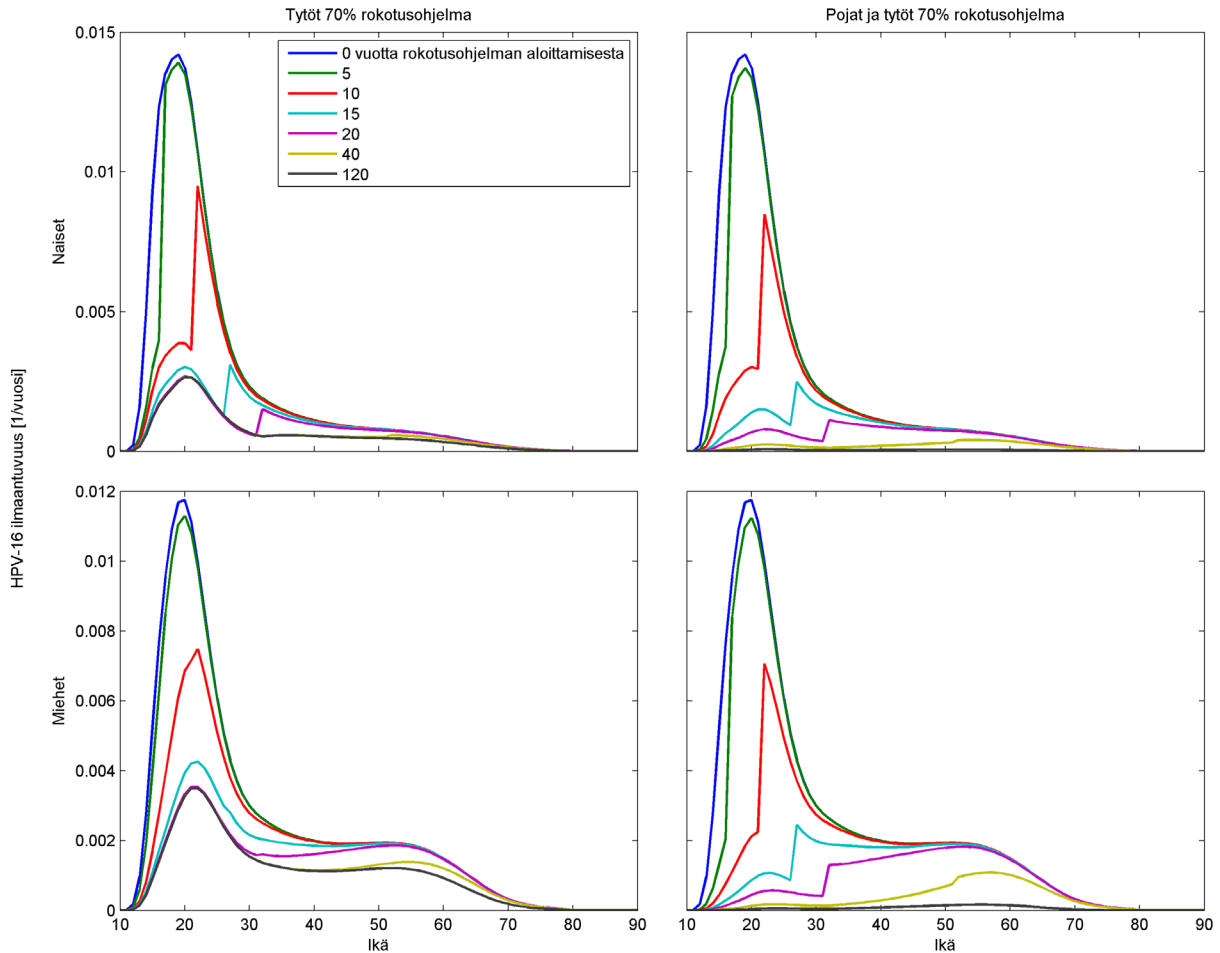
7 POIKIEN HPV-ROKOTUSOHJELMAN TALOUDELLINEN ARVIOINTI – TULOKSET

7.1 ROKOTETTUJEN JA ROKOTTAMATTOMIEN SYNTYMÄKOHORTTIEN ELÄMÄNAIKAISET TAUTITAPAUKSET JA DISKONTTAAMATTOMAT HOITOKUSTANNUKSET JA LAATUPAINOTETUT ELINVUODET HPV-ROKOTUSOHJELMALLA

Rokotusohjelman vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta tutkittiin keskimääräisenä vuotena ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen tai tyttöjen ja poikien HPV-rokotusohjelmalla.

HPV-16 ilmaantuvuus

Korkeasta uusiutumisluvusta (R_0) johtuen korkeimman syöpäriskin HPV-tyyppi 16 on myös vaikeimmin hävitettävissä väestöstä rokotusten avulla. Vaikka tyttöjen rokotusohjelma 70 % kattavuudella riittää poistamaan suurimman osan HPV-16 ilmaantuvuudesta, paljolti myös miehiltä, ilmaantuvuutta jää silti merkittävästi jäljelle molemmille sukupuolille (kuva 7.0, vasen sarake). Poikien ja tyttöjen rokotusohjelma 70 % kattavuudella riittää sen sijaan hävittämään HPV-16 ilmaantuvuuden ajan saatossa käytännössä kokonaan (kuva 7.0, oikea sarake).



Kuva 7.0. Ikäkohtainen HPV-tyyppi 16 ilmaantuvuus n vuotta rokotamisen aloittamisesta sukupuolittain tyttöjen/tyttöjen ja poikien 70 % kattavuuden rokotusohjelmilla.

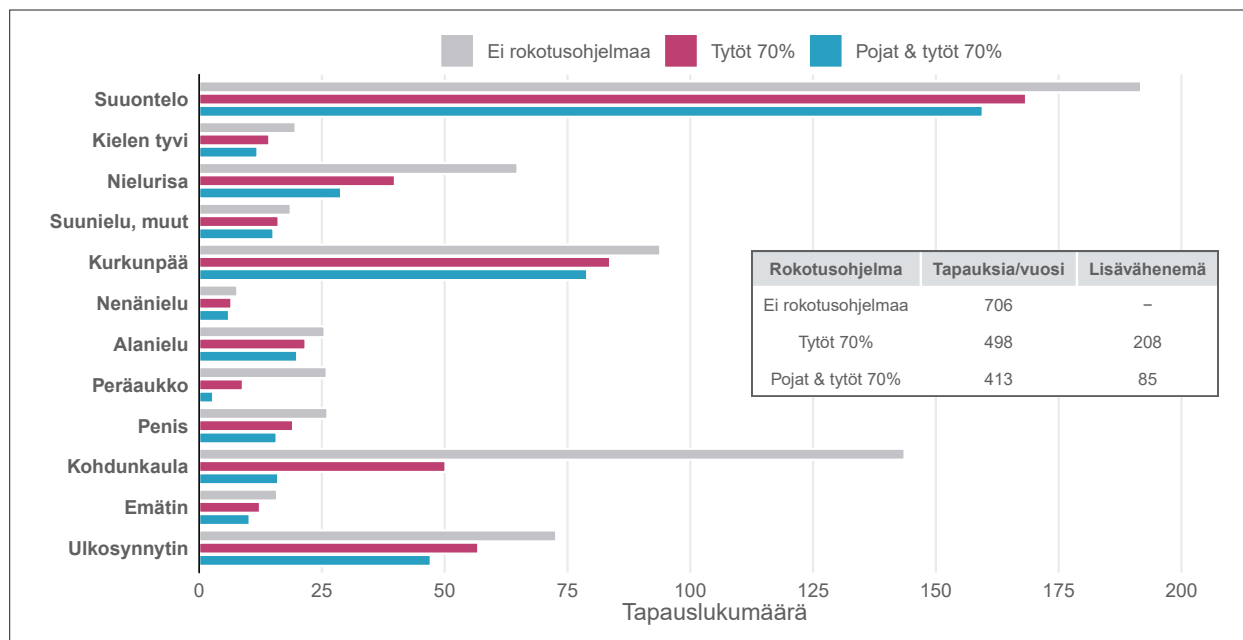
Tapaukset

Ryhmän I mukaiset noin 700 vuosittaista syöpätapausta vähenivät uudessa tasapainotilassa tyttöjen HPV-rokotusohjelmalla (70 % kattavuus) 500:aan ja poikien ja tyttöjen ohjelmalla edelleen noin 400:aan (kuva 7.1a ja liite 2, taulukko A.1). Ennen rokotusohjelmaa naisilla oli noin 377 ja miehillä 330 vuosittaista syöpätapausta. Tyttöjen rokotusohjelma vähensi naisten syöpiä 147 tapauksella ja miesten syöpiä 61 tapauksella. Lisäämällä myös pojat rokotusohjelmaan syöpien määrä laski edelleen 55 tapauksella naisilla ja 31 tapauksella miehillä. Poikien ja tyttöjen rokotusohjelman johdosta syöpäilmaantuvuudet laskivat lähes HPV-syyosuuden verran, eli jäljelle jäävä syöpäilmaantuvuus ei ole HPV:n aiheuttamaa. Poikien ja tyttöjen HPV-rokottaminen poisti siis lähes kaiken HPV aiheuttaman syövän rokotetuilta ikäkohorteilta.

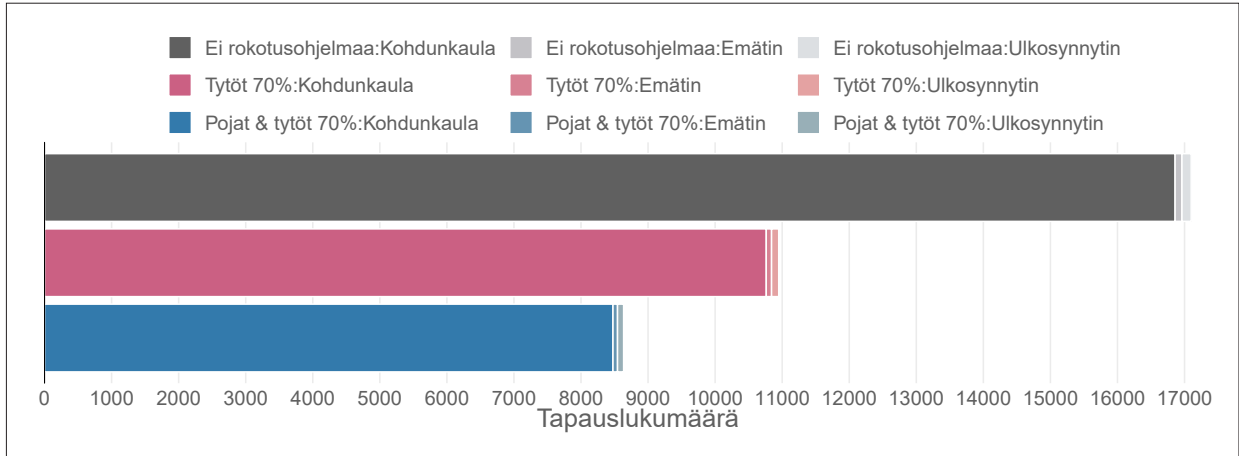
Naisilla HPV-syöpätapaukset vähenivät odotetusti eniten kohdunkaulan syövässä (128 tapausta). Seuraavaksi eniten vähenivät ulkosynnyttimen (26), suuontelon (14) ja peräaukon syövät (14). Miehillä tapaukset vähenivät eniten nielurisan (26), suuontelon (18), kurkunpään (10) ja peniksen (10) syövässä.

Esiastetapauksia ja seurantaan vaativia kohdunkaulan poikkeavia papa-koe löydöksiä oli 17 000 ilman rokotusohjelmaa (kuva 7.1b ja liite 2, taulukko A.1). Ne vähenivät uudessa tasapainotilassa tyttöjen rokotusohjelmalla 11 000:een ja poikien ja tyttöjen ohjelmalla edelleen vajaa 9 000:een (kuva 7.1b ja liite 2, taulukko A.1).

Tyypillisesti kyseessä olevia syöpätapauksia alkaa ilmaantua noin neljäkymmen vuoden iässä, minkä jälkeen tapausmäärät kasvavat. Vastaavasti rokotusohjelmalla aikaansaatu tapauksen alenema on suurimmillaan varhaisessa vanhuudessa (kuva 7.5, esimerkkinä nielurisa). HPV-peräisten syöpien lievästä ennenaikaisuudesta johtuen suhteellisesti tapausmäärät alenevat nuoremmilla hieman enemmän kuin vanhemmilla. Kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus noudattaa erilaista ikäjakaumaa, koska seulonnalla onnistutaan katkaisemaan iässä tapahtuva ilmaantumisen kasvu keski-ikäisillä naisilla (ks. Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä THL 28/2011).



Kuva 7.1a. Syöpätapausten vuosittaiset lukumäärät malliväestössä ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen sekä poikien ja tyttöjen rokotusohjelmilla (70 % rokotuskattavuus). Vastaa rokotamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisten tapauksien lukumääriä.



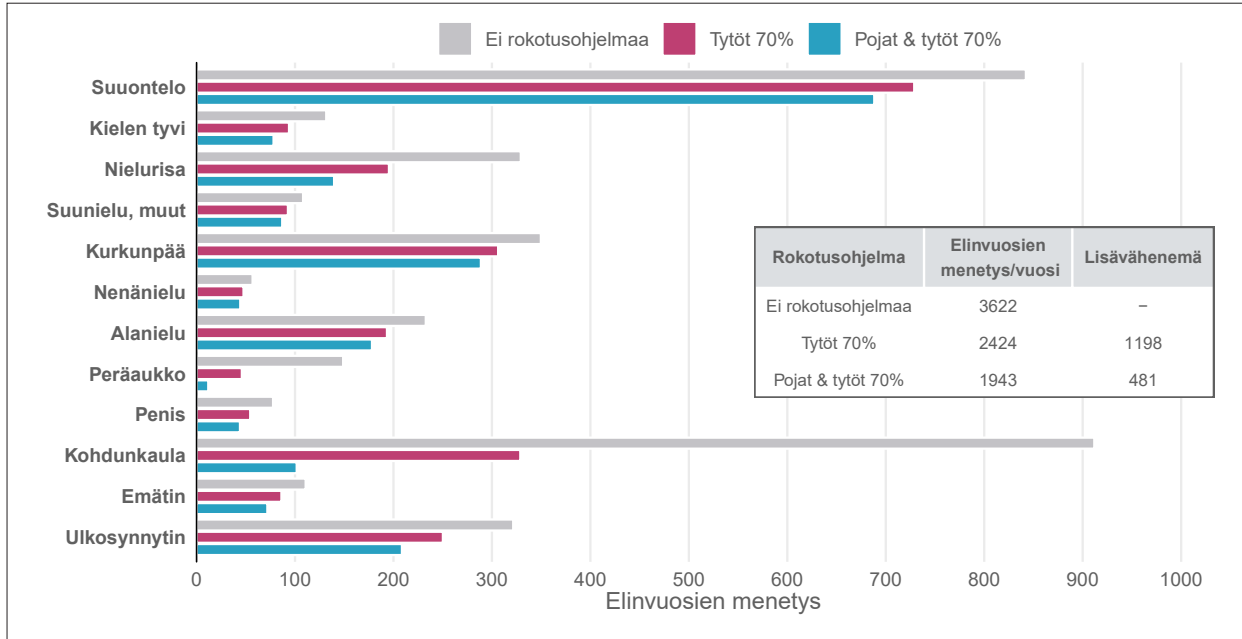
Kuva 7.1b. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien esiasteiden sekä seuranta vaativien kohdunkaulan poikkeavan papa-koelöydösten tapausmäärät malliväestössä ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen sekä poikien ja tyttöjen rokotusohjelmilla (70 % rokotuskattavuus). Vastaa rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinikäisten tapausten lukumääriä.

Diskonttaamattomien elinvuosien ja laatupainotettujen elinvuosien menetykset ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa

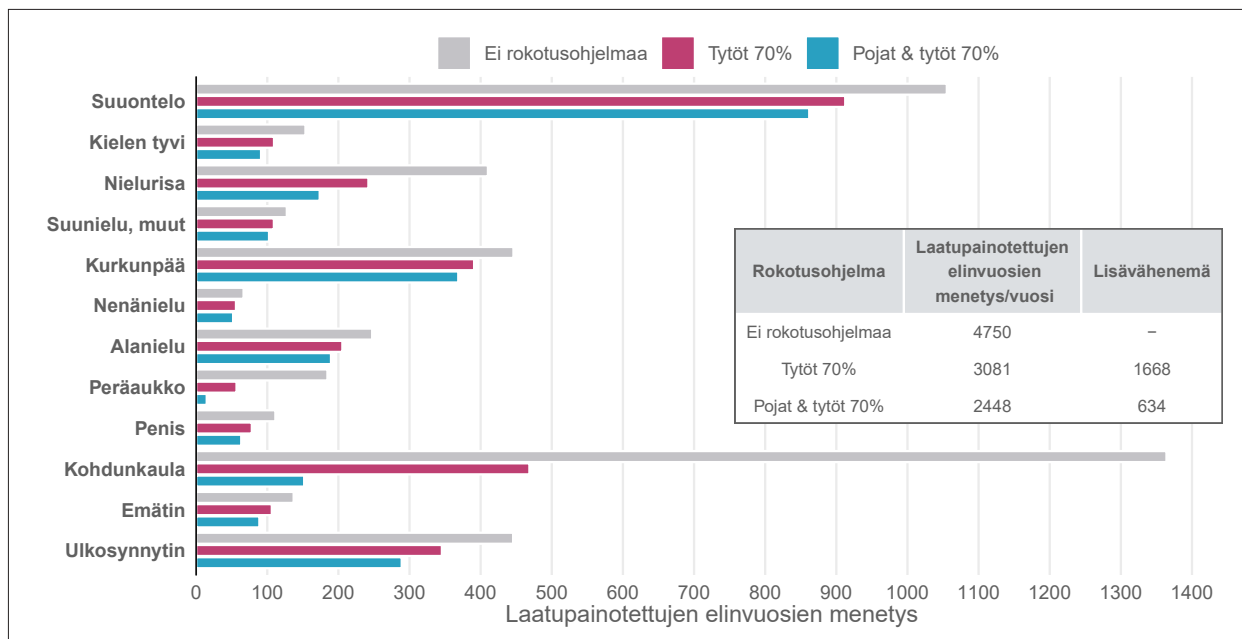
Syöpäkuolemien aiheuttamat menetetyt elinvuodet (kuva 7.2 ja liite 2, taulukko A.2) ja sairastamisesta johtuva elämänlaadun menetys muodostavat yhdessä laatupainotettujen elinvuosien menetykset (kuva 7.3a, kuva 7.3b ja liite 2, taulukko A.3). Ennen rokotusohjelmaa menetettiin malliväestössä yhdellä syntymäkohortilla kyseessä olevien syöpätautien takia yhteensä 3 600 syöpäkuolemien aiheuttamaa elinvuotta (LY) ja 5 100 laatupainotettua elinvuotta. Täten keskimääräisenä vuonna menetettiin 1 500 sairastamisesta johtuvaa laatupainotettua elinvuotta (nf-QALY).

Tyttöjen rokotusohjelmalla säästettiin yhdellä syntymäkohortilla melkein 1 200 elinvuotta ja 1 860 laatu-painotettua elinvuotta. Rokottamalla sekä tytöt että pojat saavutetaan vielä melkein 700 laatu-painotettua lisäelinvuotta ja melkein 500 lisäelinvuotta.

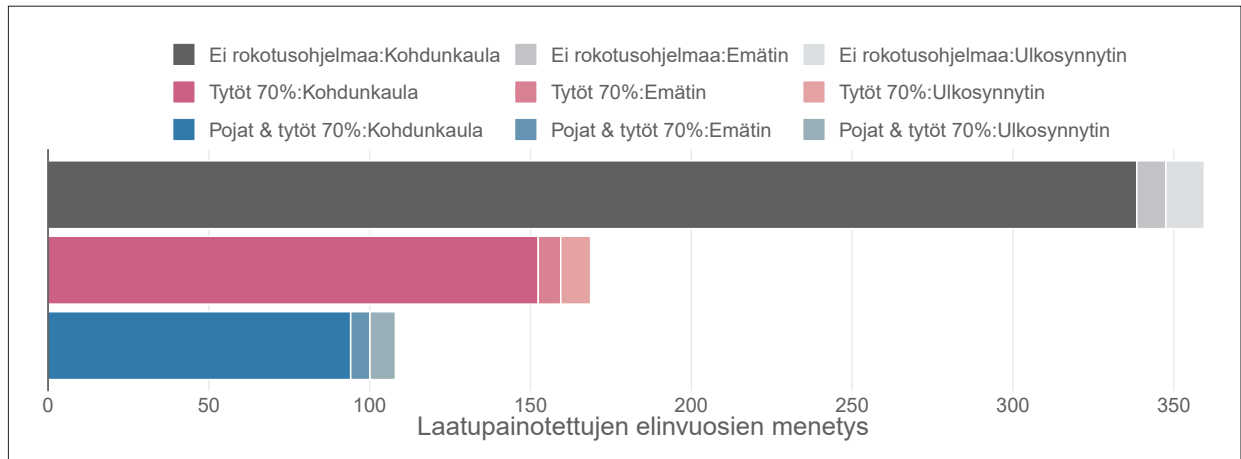
Sairastamisesta aiheutuvista laatu-painotetuista elinvuosista (nf-QALY) kohdunkaulan syövän seulonnalla (sekä ohjelmassa että erityisesti sen ulkopuolella) löydettyjen esiasteiden ja muiden löydösten hoito aiheuttaa merkittävän osan (yli 300). Rokotusohjelman ansiosta varsinaiset esiasteet vähenevät, mutta muun seurannan määrä vähenee hitaammin, mikäli itse testaamiseen osallistumisen käytännöt eivät muutu.



Kuva 7.2. Syöpätapausten vuosittaiset diskontaamattomat syöpäkuolemista aiheutuvat elinvuosien (LY, life years) menetykset malliväestössä ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen sekä poikien ja tyttöjen rokotusohjelmilla. Vastaa rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinikäisten syöpäkuolemista aiheutuvat elinvuosien (LY, life years) menetyksiä.



Kuva 7.3a. Syöpätapausten vuosittaiset diskontaamattomat laatupainotettujen elinvuosien (QALY) menetykset malliväestössä ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen sekä poikien ja tyttöjen rokotusohjelmilla. Vastaa rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinikäisten laatupainotettujen elinvuosien (QALY) menetyksiä.

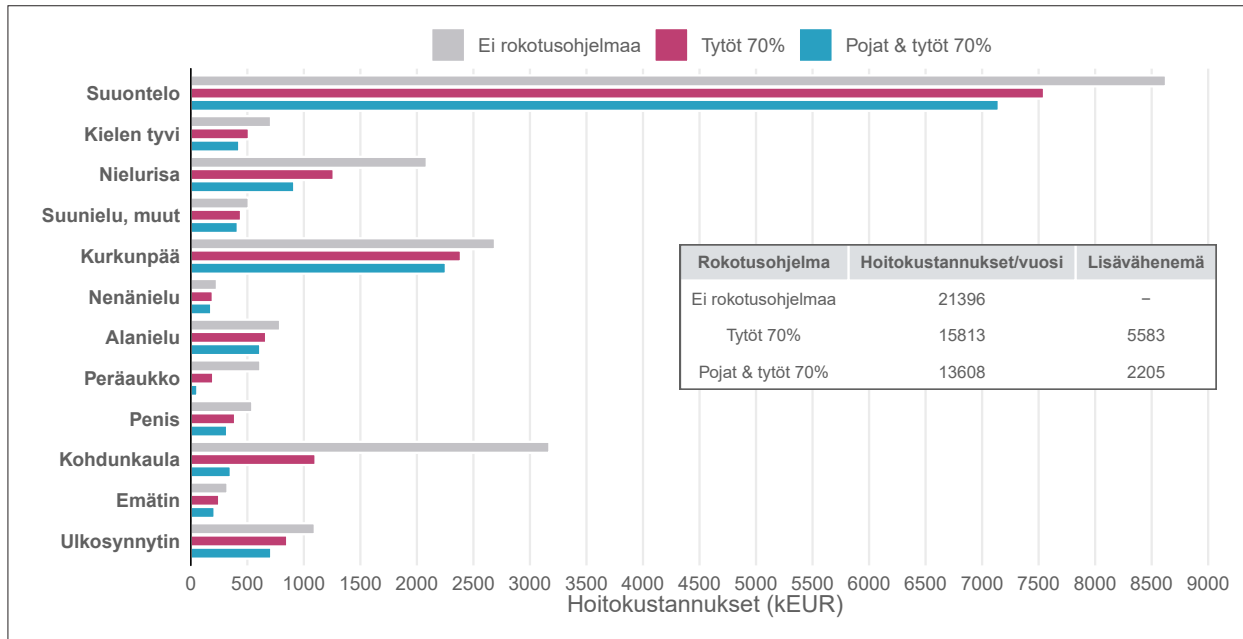


Kuva 7.3b. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien esiasteiden sekä seuranta vaativien kohdunkaulan poikkeavan papa-koe löydösten vuosittaiset diskonttaamattomat laatu-painotettujen elinvuosien (QALY) menetykset malliväestössä ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen sekä poikien ja tyttöjen rokotusohjelmilla. Vastaa rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisten laatu-painotettujen elinvuosien (QALY) menetyksiä.

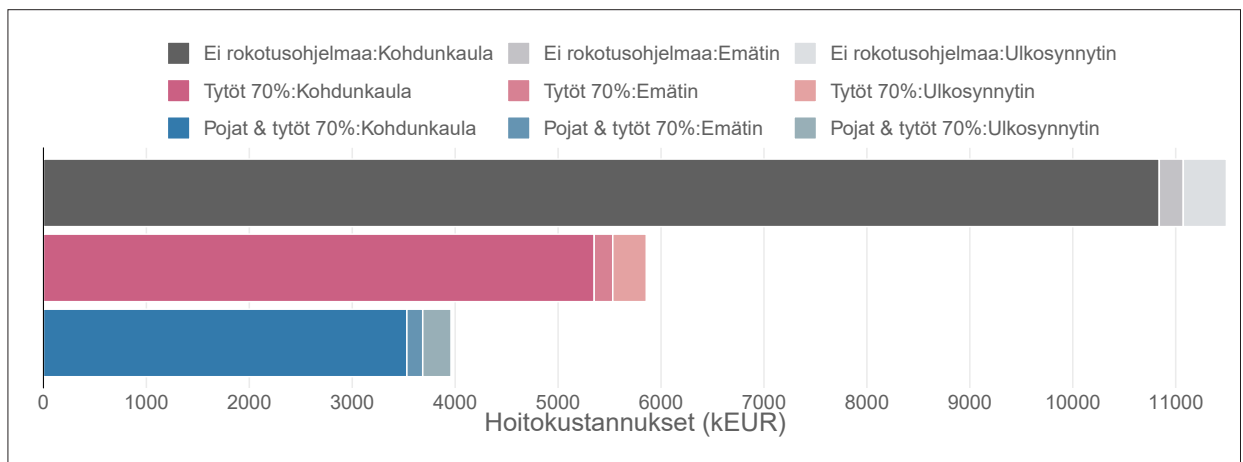
Diskonttaamattomat kustannukset uudessa tasapainotilassa

Kaikkien ryhmän I syöpien sekä kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien esiasteiden hoitojen vuosittaiset diskonttaamattomat kustannukset laskivat 32,9 miljoonasta eurosta noin 21,7 miljoonaan euroon tyttöjen rokotusohjelmalla ja edelleen 17,6 miljoonaan euroon poikien ja tyttöjen ohjelmalla (kuva 7.4a, kuva 7.4b ja liite 2, taulukko A.4). Nämä kustannukset käsittävät siis myös muut kuin HPV:n aiheuttamat tapaukset kyseisillä syöville.

Rokotteiden annoshinnat Euroopassa ovat vaihdelleet vajaasta 20 eurosta ylöspäin, kun hankinnat on toteutettu julkisilla kilpailutuksilla (Qendri ym. 2018). Tällä hintatasolla HPV-rokotusohjelma 70 % kattavuudella maksaa malliväestössä karkeasti noin 1 miljoona euroa rokottamalla vain tytöt ja 2 miljoonaa euroa rokottamalla pojat ja tytöt (taulukko 7.1).



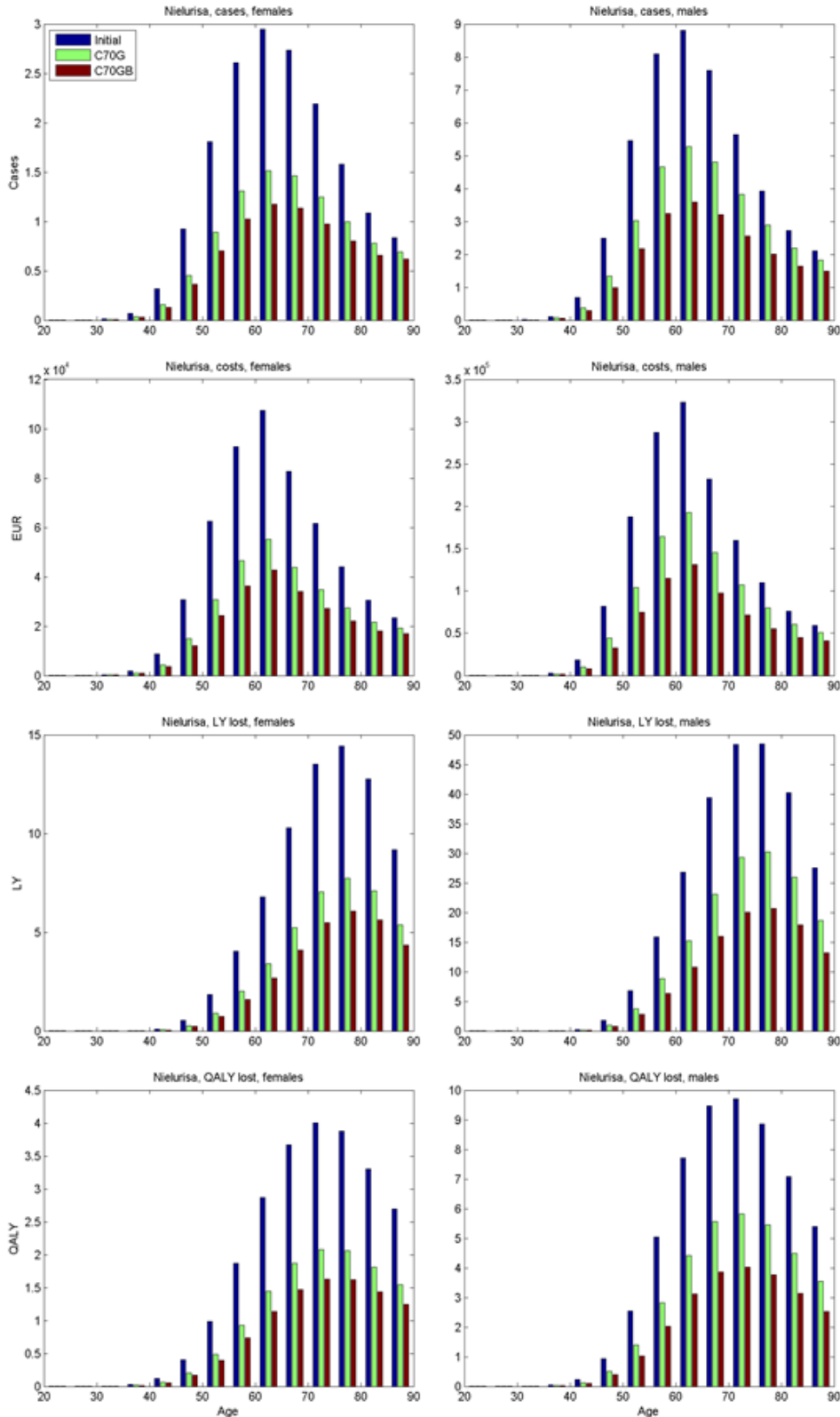
Kuva 7.4a. Syöpätapausten vuosittaiset diskonttaamattomat hoitokustannukset (tuhatta euroa) malliväestössä ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen sekä poikien ja tyttöjen rokotusohjelmilla. Vastaa rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisia hoitokustannuksia.



Kuva 7.4b. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpien esiasteiden sekä seuranta vaativien kohdunkaulan poikkeavan papa-koe löydösten vuosittaiset diskonttaamattomat hoitokustannukset (tuhatta euroa) malliväestössä ilman rokotusohjelmaa ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen sekä poikien ja tyttöjen rokotusohjelmilla. Vastaa rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisia hoitokustannuksia.

Taulukko 7.1. Vuosittaiset diskonttaamattomat terveydenhoidon kustannukset (kEUR, tuhatta euroa) eri rokoteannoksen hinnalla malliväestössä ilman rokotusohjelmaa (Ei rok) ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen (T 70 %) sekä poikien ja tyttöjen (P&T 70 %) rokotusohjelmilla. Lukemat vastaavat rokottamattoman/rokotettujen ikäluokkien elinaikaisia tapauksia. Ryhmän I HPV-syösyödet (taulukko 6.2). ABS = absoluuttinen muutos, % = suhteellinen muutos prosentteina.

	Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu						
		T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70%		
Annoshinta (EUR)				ABS	%	ABS	%	ABS	%	
Rokotusannokset, LKM	0	42 000	84 000							
Rokotusohjelman kustannukset*	10	0	546							
*) Rokottamisen hinta	15	0	756							
3 EUR/annos.	20	0	966							
	30	0	1386							
	40	0	1806							
Hoitokustannukset	32 889	21 670	17 568	-11 219	-34 %	-15 321	-47 %	-4 102	-19 %	
Terveydenhuollon kustannukset	10	32 889	22 216	18 660	-10 673	-32 %	-14 229	-43 %	-3 556	-16 %
	15	32 889	22 426	19 080	-10 463	-32 %	-13 809	-42 %	-3 346	-15 %
	20	32 889	22 636	19 500	-10 253	-31 %	-13 389	-41 %	-3 136	-14 %
	30	32 889	23 056	20 340	-9 833	-30 %	-12 549	-38 %	-2 716	-12 %
	40	32 889	23 476	21 180	-9 413	-29 %	-11 709	-36 %	-2 296	-10 %



Kuva 7.5. Ikäryhmäkohtaiset nielurisan vuosittaiset syöpätapaukset ja näiden aiheuttamat kustannukset, elinvuosien menetykset ja lautipainotettujen elinvuosien menetykset ilman syöpäkuolemista aiheutuvia elinvuosien menetyksiä miehille (oikea sarake) ja naisille (vasen sarake) eri HPV-rokotusohjelmilla näiden tasapainotilassa. Ei rokotusohjelmaa (sininen) vastaa rokottamatonta syntymäkohorttia. Tyttöjen (vihreä) sekä poikien ja tyttöjen (ruskea) rokotusohjelmat 70 % kattavuudella vastaavat rokottettuja syntymäkohortteja.

7.2 ROKOTUSOHJELMAN VAIKUTTAVUUS JA KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS KALENTERIAJASSA

Jotta kaikki rokotusohjelman hyödyt ja kustannukset tulevat otetuksi huomioon taloudellisessa arvioinnissa, arvioidaan rokotusohjelmalla saavutetut muutokset väestössä kaikkina vuosina rokotusohjelman aloitushetkestä uuteen tasapainotilaan.

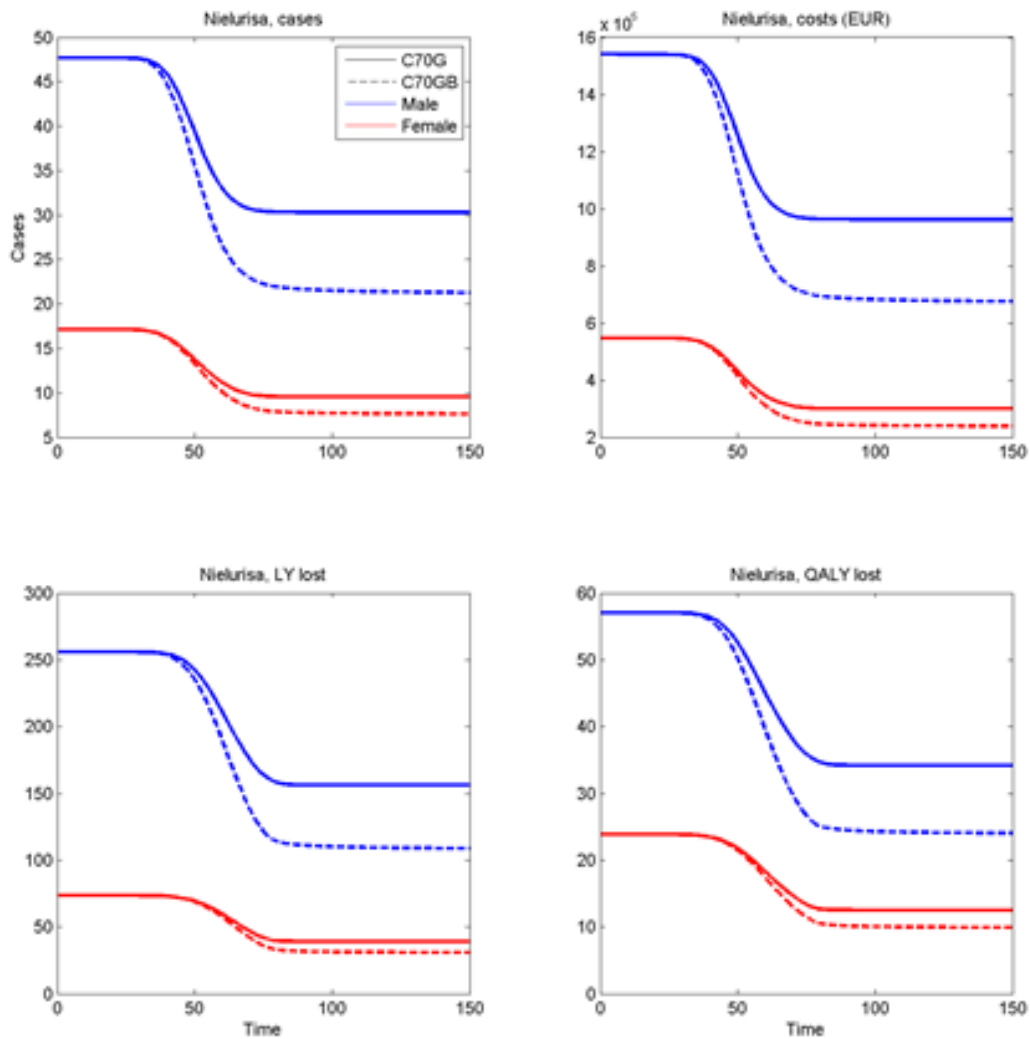
Rokotusohjelmalla saavutetut muutokset väestössä ovat suurimmillaan noin 50 vuotta rokottamisen aloittamisesta (kuva 7.6, esimerkkinä nielurisa). Tämä on luonnollista, koska siinä ajassa ensimmäiset rokotetut ikäluokat tulevat ikään, jossa kyseisiä HPV-infektioon liittyviä syöpiä tyypillisesti ilmaantuu (kuva 7.5). Lisäksi HPV-rokottaminen ei juuri suojaa vanhempia rokottamattomia ikäluokkia, jotka ovat jo altistuneet HPV:lle.

Rokotusohjelma on investointi tulevaisuuteen. Kun rokotusohjelma alkaa, sen kustannukset alkavat heti kertyä, mutta säästöjä estetyistä tautitapauksista syntyy vasta tulevaisuudessa (kuva 7.7, diskonttaamaton kustannusmuutos). Kun rokotusohjelma alkaa estää tautitapauksia alkavat myös terveydenhoidon kustannukset laskea. Riippuu sekä rokotteen hinnasta että rokotuskattavuudesta, kuinka kauan kestää, että rokotusohjelman estämistä tautitapauksista saadut säästöt ylittävät rokotusohjelman kustannukset.

Koska suurin muutos väestötasolla tapahtuu vasta 50 vuoden kuluttua, diskonttamisella on suuri vaikutus HPV-rokotusohjelman taloudellisessa arvioinnissa (kuva 7.7, diskontattu kustannusmuutos). Kuitenkin sekä tyttöjen että tyttöjen ja poikien HPV-rokotusohjelmat olivat terveydenhuollon kustannuksia säästäviä verrattuna tilanteeseen ilman rokotusohjelmaa, kun rokotteen annoshinta on 20 euroa (taulukko 7.2, lisäkustannus/ lisä-QALY). Toisin sanoen HPV rokotusohjelman estämistä tautitapauksista saadut säästöt ylittivät rokotusohjelmasta aiheutuneet kustannukset.

Poikien rokotusohjelman lisähyödyn selvittämiseksi verrattiin tyttöjen ja poikien rokotusohjelmaa vain tyttöjen rokotusohjelmaan. Kun rokotteen annoshinta oli 20 euroa, poikien rokotusohjelman lisäkustannusten arvioitiin olevan 7 600 euroa laatupainotettua lisäelinvuotta (lisä-QALY) kohti (taulukko 7.2, lisäkustannus/lisä-QALY). Jos rokotteen annoshinta oli 40 euroa, poikien rokotusohjelman lisäkustannusten arvioitiin olevan 22 700 euroa lisä-QALY kohti. Suomessa ei ole määritetty kynnyksiarvoa yhdelle laatupainotetulle lisäelinvuodelle. Kuitenkin 2000-luvulla rokotusohjelmaan on hyväksytty rokotteita joiden lisäkustannus on ollut 15 000–25 000 euroa lisä-QALY kohti (Salo ja Kilpi 2017). Poikien HPV rokotusohjelma oli kustannusvaikuttava, jos yhteiskunnan maksuhalukkuus on vähintään 25 000 euroa lisä-QALY kohti.

Syöpien QALY-menetyksestä suuri osa koostuu syöpäkuolemien aiheuttamasta elinvuosien (LY, life years) menetyksestä. Täten rokotusohjelman lisäkustannukset yhtä saavutettua lisäelinvuotta (LYG, life-years gained) kohden olivat 39 000 euroa (taulukko 7.2, lisäkustannus/lisäelinvuosi)

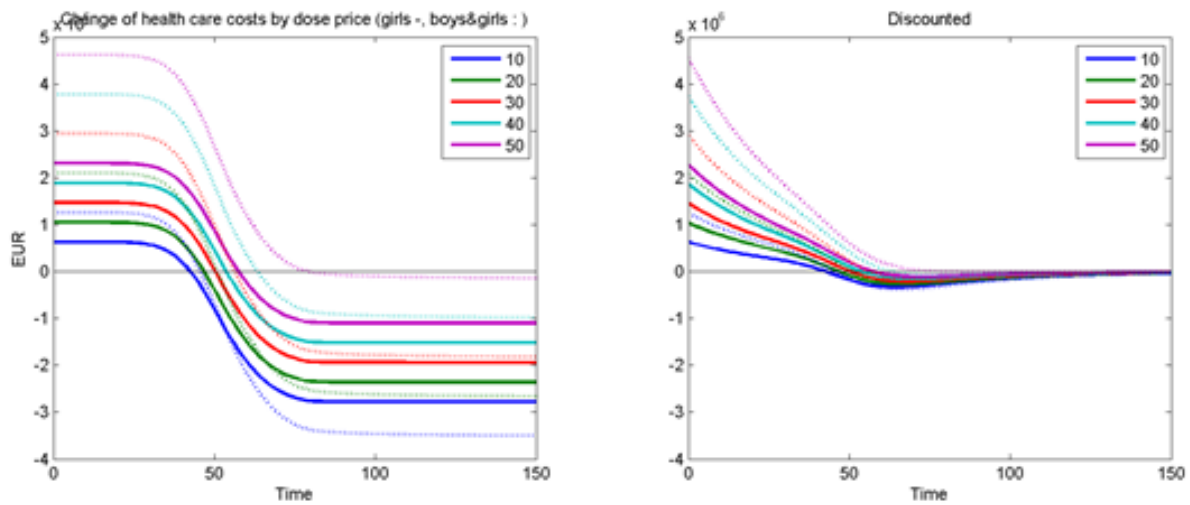


Kuva 7.6. Nielurisan vuosittaiset syöpätapaukset väestössä ja näiden aiheuttamat kustannukset, elinvuosien menetykset ja laatu-painotettujen elinvuosien menetykset ilman syöpäkuolemista aiheutuvia elinvuosien menetyksiä kalenteriajassa miehille ja naisille eri HPV-rokotusohjelmilla. Miesten tautitaakka sinisellä, naisten punaisella. Tyttöjen rokotusohjelma jatkuva viiva, poikien ja tyttöjen rokotusohjelma katkoviiva, 70 % rokotuskattavuudet

Taulukko 7.2. HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus ja poikien HPV rokotusohjelman inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (lisäkustannus/lisä-QALY ja lisäkustannus/lisäelinvuosi) 3 % diskonttokorolla eri rokotehinnoilla (EUR/annos). Ryhmän I HPV-syyosuudet (taulukko 6.2). Hoitokustannukset ja rokotusohjelman kustannukset (miljoonaa euroa, MEUR).

	Annoshinta (EUR)	Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
			T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
KUSTANNUKSET (MEUR)					ABS	%	ABS	%	ABS	%
Rokotusohjelman kustannukset*	10	0	42,5	85,1						
	15	0	58,9	117,8						
*) Rokottamisen hinta 3 EUR/annos.	20	0	75,2	150,5						
	30	0	108,0	215,9						
	40	0	140,7	281,4						
Hoitokustannukset		1 112,8	977,1	935,0	-135,7	-12,2 %	-177,9	-16,0 %	-42,2	-4,3 %
Terveydenhuollon kustannukset	10	1 112,8	1 019,7	1 020,0	-93,2	-8,4 %	-92,8	-8,3 %	0,4	0,0 %
	15	1 112,8	1 036,0	1 052,8	-76,8	-6,9 %	-60,1	-5,4 %	16,7	1,6 %
	20	1 112,8	1 052,4	1 085,5	-60,4	-5,4 %	-27,4	-2,5 %	33,1	3,1 %
	30	1 112,8	1 085,1	1 150,9	-27,7	-2,5 %	38,1	3,4 %	65,8	6,1 %
	40	1 112,8	1 117,8	1 216,3	5,0	0,4 %	103,5	9,3 %	98,5	8,8 %
TERVEYSHYÖDYT (QALY-menetykset)										
Elinvuodet (LY)		122 543	115 700	113 170	-6 843	-5,6 %	-9 373	-7,6 %	-2 530	-2,2 %
Laatupainotetut elinvuodet, nf-QALY		50 334	44 034	42 234	-6 300	-12,5 %	-8 100	-16,1 %	-1 800	-4,1 %
QALYt yhteensä		172 877	159 734	155 404	-13 143	-7,6 %	-17 473	-10,1 %	-4 331	-2,7 %
Lisäkustannus/lisä-QALY, EUR**										
	10				Neg.		Neg.		84	
	15				Neg.		Neg.		3 862	
	20				Neg.		Neg.		7 639	
	30				Neg.		2 179		15 194	
	40				379		5 923		22 749	
Lisäkustannus/lisäelinvuosi (LY), EUR**										
	10				Neg.		Neg.		144	
	15				Neg.		Neg.		6 610	
	20				Neg.		Neg.		13 075	
	30				Neg.		4 062		26 006	
	40				729		11 043		38 937	

**Neg. = ICER<0, rokotusohjelma on terveydenhuollon kustannuksia säästävä (vahva dominanssi)



Kuva 7.7. Terveysthoidon kustannusten muutos (rokotusohjelman kustannukset ja sairaustapauksista saadut säästöt hoitokustannuksissa) kalenteriajassa eri rokotusohjelmilla ja rokotteen annoshinnoilla. Vasemmalta: tyttöjen ohjelma vs ei rokoteta, tyttöjen ja poikien ohjelma vs ei rokoteta, sekä tyttöjen ja poikien ohjelma vs tyttöjen ohjelma, 70 % rokotuskattavuuksilla. Yläriivi: Diskonttaamaton kustannusmuutos. Alarivi: Diskontattu kustannusmuutos (3 % diskonttokorko).

7.3 HERKKYYSANALYYSEJA

Analyysin lopputulos ei ollut herkkä syöpien HPV-syysuoksien, terveyteen liittyvän elämänlaadun eikä poikien rokotuskattavuuden muutoksille valituilla vaihteluväleillä.

HPV-syysuudet

Perusanalyysissä kohdunkaulan, emättimen ja uskosynnytin syöpien lisäksi HPV:hen liittyviksi syöviksi hyväksyttiin vain ryhmään I (luku 3.5, taulukot 5.1 ja 6.2) hyväksytyt syövät, joilla oli vahvin tieteellinen näyttö HPV:n ja syöpätaudin syy-yhteydestä. Herkkyysanalyysissä HPV-peräisiksi syöviksi hyväksyttiin myös ryhmien II ja III syövät. Taulukossa 7.3 esitetään tulosmuuttujien arvot ja lisäkustannus lisä-QALYä kohti, kun ryhmien II ja III syöpätapaukset otettiin huomioon. Koska rokotusohjelmalla estettiin lisäsyöpätapauksia ryhmän I tapauksiin verrattuna, rokotusohjelma oli kustannusvaikuttavampi verrattuna perusanalyysiin. Syöpäkohtaiset tapausmäärien muutokset on esitetty liitetaulukossa (liite 3, taulukko A.5).

Perusanalyysissä ryhmälle I käytettyjen syöpätapausten HPV-syysuudet alennettiin 20 %:lla muilla kuin kohdunkaulan syövällä. Vaikka rokotusohjelman vaikuttavuus aleni (taulukko 7.4), poikien rokotusohjelman lisäkustannus yhtä lisä-QALYä kohti ei merkittävästi muuttunut muutoksen seurauksena. Esimerkiksi 20 EUR annoshinnalla lisäkustannus yhtä lisä-QALYä kohti nousi 7 600 eurosta 8 800 euroon.

Tautitapaukseen liitetty muutos terveyteen liittyvässä elämänlaadussa (QALY-menetys)

Kunakin syövän laatu painotettujen elinvuosien menetysten arvon (taulukko 5.5) pienentäminen 20 % ei vaikuttanut merkittävästi lopputulokseen (taulukko 7.5 vs taulukko 7.2), koska rokotusohjelmalla saavutetuissa laatu painotetuissa lisä-elinvuosissa (lisä-QALY) selvästi suurempi osa on syöpäkuolemien aiheuttamien elinvuosien menetyksiä kuin sairastamisesta aiheutuvia laatu painotettujen elinvuosien (nf-QALY) menetys.

Poikien rokotuskattavuus

Poikien rokotuskattavuuden alentaminen 70 %:sta 50 %:iin ei vaikuttanut merkittävästi lopputulokseen. Esimerkiksi 20 euron annoshinnalla lisäkustannus yhtä lisä-QALYä kohti nousi 7 600 eurosta 8 700 euroon (taulukko 7.6). Rokotusohjelman kattavuuden aleneminen vaikutti merkittävästi terveyshyötyihin. Esimerkiksi poikien rokottamisella saavutetut lisäelinvuodet laskivat 2 600:sta 1 700:aan. Lisäkustannus yhtä lisä-QALYä kohti ei kuitenkaan merkittävästi muuttunut, koska alemmat rokotusohjelman kustannukset tasasivat vaikuttavuuden alenemisen vaikutusta.

Taulukko 7.3. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus (lisäkustannus/lisä-QALY ja lisäkustannus/lisäelinvuosi), kun otetaan huomioon ryhmien II ja III syövät ja HPV-syysuudet (Taulukko 6.2), 3 % diskonttokorko eri rokotehinnoilla (EUR/annos). Hoitokustannukset ja rokotusohjelman kustannukset miljoonaa euroa (MEUR).

	Annoshinta (EUR)	Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
			T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
KUSTANNUKSET (MEUR)					ABS	%	ABS	%	ABS	%
Rokotusohjelma*	10	0	42,5	85,1						
*) Rokottamisen hinta 3 EUR/annos.	15	0	58,9	117,8						
	20	0	75,2	150,5						
	30	0	108,0	215,9						
	40	0	140,7	281,4						
Hoitokustannukset										
Ryhmä 2		1 656,7	1 512,7	1 467,4	-144,0	-9 %	-189,3	-11,4 %	-45,4	-3,0 %
Ryhmä 3		1 871,8	1 724,9	1 678,4	-146,9	-8 %	-193,4	-10,3 %	-46,5	-2,7 %
Terveydenhuollon kustannukset										
Ryhmä 2	10	1 656,7	1 555,2	1 552,4	-101,5	-6 %	-104,3	-6,3 %	-2,8	-0,2 %
	15	1 656,7	1 571,6	1 585,1	-85,1	-5 %	-71,6	-4,3 %	13,5	0,9 %
	20	1 656,7	1 588,0	1 617,9	-68,7	-4 %	-38,8	-2,3 %	29,9	1,9 %
	30	1 656,7	1 620,7	1 683,3	-36,0	-2 %	26,6	1,6 %	62,6	3,9 %
	40	1 656,7	1 653,4	1 748,7	-3,3	0 %	92,0	5,6 %	95,3	5,8 %
Ryhmä 3	10	1 871,8	1 767,4	1 763,5	-104,4	-6 %	-108,3	-5,8 %	-3,9	-0,2 %
	15	1 871,8	1 783,8	1 796,2	-88,0	-5 %	-75,6	-4,0 %	12,4	0,7 %
	20	1 871,8	1 800,1	1 828,9	-71,7	-4 %	-42,9	-2,3 %	28,8	1,6 %
	30	1 871,8	1 832,8	1 894,3	-39,0	-2 %	22,5	1,2 %	61,5	3,4 %
	40	1 871,8	1 865,6	1 959,8	-6,2	0 %	88,0	4,7 %	94,2	5,1 %

Taulukko jatkuu sivulla 78.

	Annoshinta (EUR)	Ei rok	Rokotusohjelmien vertailu							
			T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
KUSTANNUKSET (MEUR)					ABS	%	ABS	%	ABS	%
TERVEYSHYÖDYT (QALY-menetykset)										
Ryhmä 2										
Elinvuodet (LY)		184 234	176 474	173 605	-7 760	-4 %	-10 628	-5,8 %	-2 869	-1,6 %
Laatupainotetut elinvuodet, nf-QALY		76 184	69 498	67 553	-6 687	-9 %	-8 631	-11,3 %	-1 945	-2,8 %
QALYt yhteensä		260 418	245 972	241 159	-14 446	-6 %	-19 260	-7,4 %	-4 813	-2,0 %
Ryhmä 3										
Elinvuodet (LY)		256 861	248 198	244 994	-8 663	-3 %	-11 867	-4,6 %	-3 204	-1,3 %
Laatupainotetut elinvuodet, nf-QALY		78 629	71 911	69 955	-6 718	-9 %	-8 674	-11,0 %	-1 956	-2,7 %
QALYt yhteensä		335 491	320 110	314 949	-15 381	-5 %	-20 542	-6,1 %	-5 161	-1,6 %
Lisäkustannus/ lisä-QALY, EUR**										
Ryhmä 2										
	10				Neg.		Neg.		Neg.	
	15				Neg.		Neg.		2 813	
	20				Neg.		Neg.		6 212	
	30				Neg.		1 381		13 009	
	40				Neg.		4 778		19 806	
Ryhmä 3										
	10				Neg.		Neg.		Neg.	
	15				Neg.		Neg.		2 406	
	20				Neg.		Neg.		5 576	
	30				Neg.		1 097		11 916	
	40				Neg.		4 282		18 255	
Lisäkustannus/lisäelinvuosi (LY), EUR**										
Ryhmä 2										
	10				Neg.		Neg.		Neg.	
	15				Neg.		Neg.		4 720	
	20				Neg.		Neg.		10 422	
	30				Neg.		2 502		21 827	
	40				Neg.		8 659		33 232	
Ryhmä 3										
	10				Neg.		Neg.		Neg.	
	15				Neg.		Neg.		3 876	
	20				Neg.		Neg.		8 981	
	30				Neg.		1 898		19 191	
	40				Neg.		7 412		29 401	

**Neg. = ICER<0, rokotusohjelma on terveydenhuollon kustannuksia säästävä (vahva dominanssi)

Taulukko 7.4. Herkkyysoanalyysi: poikien HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus (lisäkustannus/lisä-QALY ja lisäkustannus/lisäelinvuosi), kun syöpätapausten (ryhmä I) HPV-syösuudet olivat 20 % alemmat muilla kuin kohdunkaulan syövällä. Hoitokustannukset ja rokotusohjelman kustannukset miljoonaa euroa (MEUR).

	Annoshinta (EUR)	Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
			T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
KUSTANNUKSET (MEUR)					ABS	%	ABS	%	ABS	%
Rokottaminen*	10	0	42,5	85,1						
*) Rokottamisen hinta 3 EUR/annos.	15	0	58,9	117,8						
	20	0	75,2	150,5						
	30	0	108,0	215,9						
	40	0	140,7	281,4						
Hoitokustannukset		1 112,8	982,6	942,5	-130,3	-11,7 %	-170,4	-15,3 %	-40,1	-4,1 %
Terveydenhuollon kustannukset	10	1 112,8	1 025,1	1 027,5	-87,7	-7,9 %	-85,3	-7,7 %	2,4	0,2 %
	15	1 112,8	1 041,5	1 060,3	-71,4	-6,4 %	-52,6	-4,7 %	18,8	1,8 %
	20	1 112,8	1 057,8	1 093,0	-55,0	-4,9 %	-19,9	-1,8 %	35,2	3,3 %
	30	1 112,8	1 090,5	1 158,4	-22,3	-2,0 %	45,6	4,1 %	67,9	6,2 %
	40	1 112,8	1 123,2	1 223,8	10,4	0,9 %	111,0	10,0 %	100,6	9,0 %
TERVEYSHYÖDYT (QALY-menetykset)										
Elinvuodet (LY)		122 543	116 375	114 112	-6 168	-5,0 %	-8 431	-6,9 %	-2 263	-1,9 %
Laatupainotetut elinvuodet, nf-QALY		50 334	44 230	42 503	-6 104	-12,1 %	-7 831	-15,6 %	-1 727	-3,9 %
QALYt yhteensä		172 877	160 605	156 615	-12 272	-7,1 %	-16 262	-9,4 %	-3 990	-2,5 %
Lisäkustannus/ lisä-QALY, EUR**										
	10				Neg.		Neg.		613	
	15				Neg.		Neg.		4 713	
	20				Neg.		Neg.		8 813	
	30				Neg.		2 802		17 013	
	40				848		6 826		25 213	
Lisäkustannus/lisäelinvuosi (LY), EUR**										
	10				Neg.		Neg.		1 081	
	15				Neg.		Neg.		8 309	
	20				Neg.		Neg.		15 537	
	30				Neg.		5 405		29 993	
	40				1 687		13 166		44 448	

**Neg. = ICER<0, rokotusohjelma on terveydenhuollon kustannuksia säästävä (vahva dominanssi)

Taulukko 7.5. Herkkyyssanalyysi: HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus (lisäkustannus/lisä-QALY ja lisäkustannus/lisäelinvuosi), kun tautitilan vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun (Taulukko 5.5, QALY-menetys) oletettiin 20% alemmaksi. Ryhmän I HPV-syösyödet (taulukko 6.2). Kustannukset Taulukosta 7.6.

	Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
		T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
Annoshinta (EUR)				ABS	%	ABS	%	ABS	%
Elinvuodet (LY)	122 543	115 700	113 170	-6 843	-5,6 %	-9 373	-7,6 %	-2 530	-2,2 %
Laatupainotetut elinvuodet, nf-QALY	40 267	35 227	33 787	-5 040	-12,5 %	-6 480	-16,1 %	-1 440	-4,1 %
QALYt yhteensä	162 810	150 927	146 957	-11 883	-7,3 %	-15 853	-9,7 %	-3 971	-2,6 %
Lisäkustannus/lisä-QALY, EUR**									
10				Neg.		Neg.		92	
15				Neg.		Neg.		4 212	
20				Neg.		Neg.		8 332	
30				Neg.		2 401		16 572	
40				420		6 529		24 812	

**Neg. = ICER<0, rokotusohjelma on terveydenhuollon kustannuksia säästävä (vahva dominanssi)

Taulukko 7.6. Herkkyyssanalyysi: HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus (lisäkustannus/lisä-QALY ja lisäkustannus/lisäelinvuosi), kun poikien rokotuskattavuudeksi oletettiin 50 %, Ryhmän I HPV-syösuudet (taulukko 6.2). Hoitokustannukset ja rokotusohjelman kustannukset miljoonaa euroa (MEUR).

	Annoshinta (EUR)	Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
			T 70%	P&T 50%	T 70% vs Ei rok		P&T 50% vs Ei rok		P&T 50% vs T 70%	
KUSTANNUKSET (MEUR)					ABS	%	ABS	%	ABS	%
Rokotusohjelma*	10	0,0	42,5	72,9						
*) Rokottamisen hinta 3 EUR/annos.	15	0,0	58,9	101,0						
	20	0,0	75,2	129,0						
	30	0,0	108,0	185,1						
	40	0,0	140,7	241,2						
Hoitokustannukset		1 112,8	977,1	948,6	-135,7	-12,2 %	-164,2	-14,8 %	-28,5	-2,9 %
Terveydenhuollon kustannukset	10	1 112,8	1 019,7	1 021,5	-93,2	-8,4 %	-91,3	-8,2 %	1,9	0,2 %
	15	1 112,8	1 036,0	1 049,6	-76,8	-6,9 %	-63,3	-5,7 %	13,6	1,3 %
	20	1 112,8	1 052,4	1 077,6	-60,4	-5,4 %	-35,2	-3,2 %	25,2	2,4 %
	30	1 112,8	1 085,1	1 133,7	-27,7	-2,5 %	20,9	1,9 %	48,6	4,5 %
	40	1 112,8	1 117,8	1 189,8	5,0	0,4 %	77,0	6,9 %	72,0	6,4 %
TERVEYSHYÖDYT (QALY-menetykset)										
Elinvuodet (LY)		122 543	115 700	114 003	-6 843	-5,6 %	-8 540	-7,0 %	-1 697	-1,5 %
Laatupainotetut elinvuodet, nf-QALY		50 334	44 034	42 820	-6 300	-12,5 %	-7 515	-14,9 %	-1 215	-2,8 %
QALYt yhteensä		172 877	159 734	156 822	-13 143	-7,6 %	-16 055	-9,3 %	-2 912	-1,8 %
Lisäkustannus/ lisä-QALY, EUR**										
	10				Neg.		Neg.		641	
	15				Neg.		Neg.		4 654	
	20				Neg.		Neg.		8 667	
	30				Neg.		1 300		16 693	
	40				379		4 794		24 719	
Lisäkustannus/lisäelinvuosi (LY), EUR**										
	10				Neg.		Neg.		1 100	
	15				Neg.		Neg.		7 985	
	20				Neg.		Neg.		14 870	
	30				Neg.		2 445		28 641	
	40				729		9 012		42 411	

**Neg. = ICER<0, rokotusohjelma on terveydenhuollon kustannuksia säästävä (vahva dominanssi)

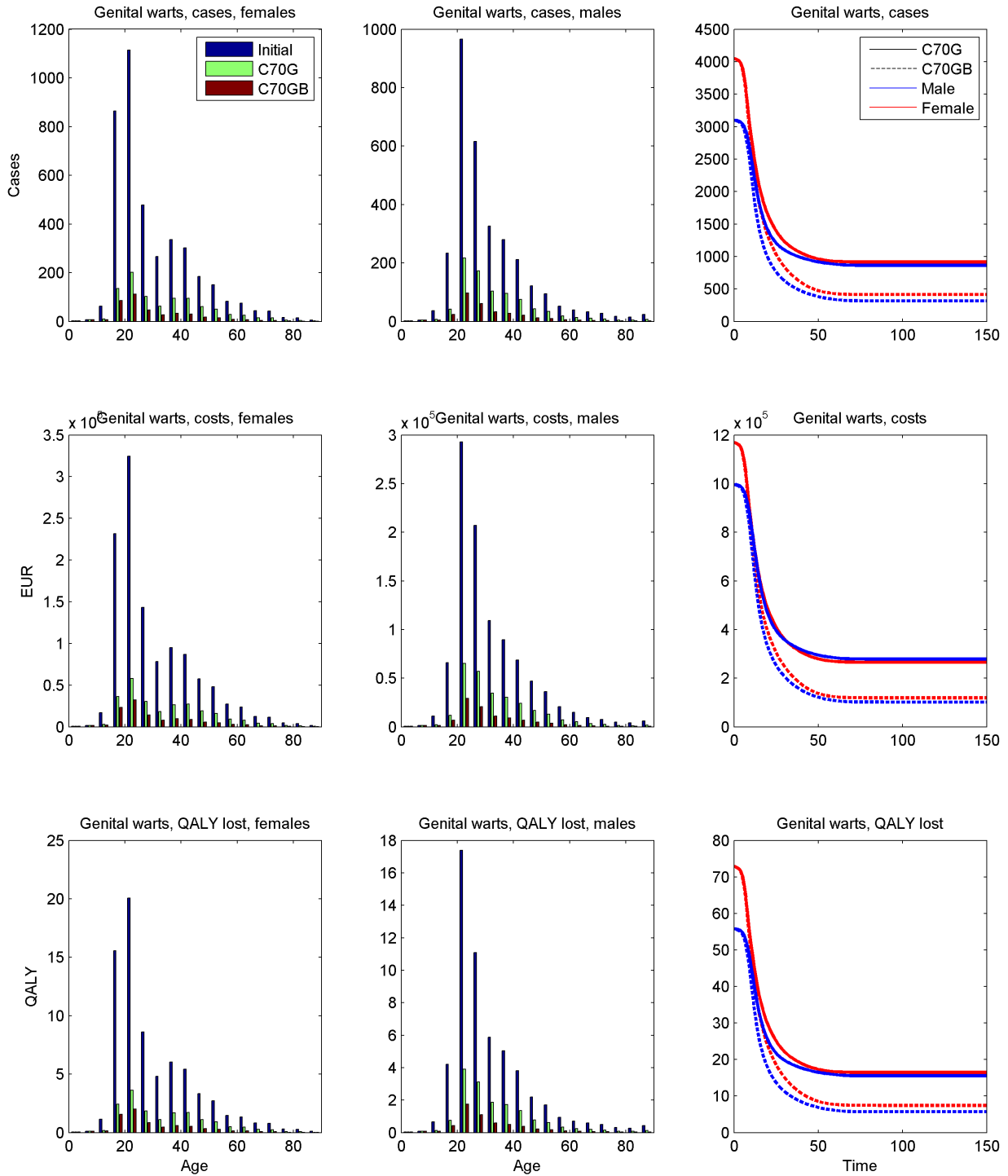
7.4 HPV-ROKOTUSOHJELMAN VAIKUTUS KONDYLOOMAAN

Alla esitetään HPV-rokotusohjelman vaikutus kondyloomaan olettaen, että käytetty rokote suojaa kondyloomaa aiheuttavia HPV-tyyppejä 6/11 vastaan.

Syöpiin verrattuna kondylooman tautitaakan vähentymisellä on joitakin eroja. Ensiksi, kondyloomatapaukset painottuvat selvästi nuoremmille (kuva 7.8), joten myös rokotusohjelman vaikutukset tulevat kalenteriajassa aikaisemmin. Toiseksi, rokotusohjelman laumavaikutus kondyloomaan on vahvempi kuin syöpiin, koska tärkeimmällä syöpiä aiheuttavalla HPV-tyypillä 16 on korkeampi uusiutumisluku (R0, basic reproduction number) kuin muilla HPV-tyypeillä. Tyttöjen rokotusohjelma poistaa noin 3/4 kondyloomista ja tyttöjen ja poikien ohjelma noin 90 %, mikä vastaa 6 ja 11 tyyppien syyosuutta kondyloomassa (taulukko 7.7). Vastaavasti myös kustannukset (2,2 miljoonasta eurosta 0,55 tai 0,22 miljoonaan euroon) ja laatupainotettujen elinvuosien menetykset (129 QALY:sta 32 tai 13 QALY) vähenivät.

Taulukko 7.7. HPV-rokotusohjelman vaikutus kondylooman aiheuttamaan tautitaakaan malliväestössä: ilman rokottamista (Ei rok) ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen (T 70 %) sekä poikien ja tyttöjen (P&T 70 %) rokotusohjelmilla. ABS = absoluuttinen muutos, % = suhteellinen muutos prosentteina.

	Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
		T 70%	P&T 70%	T 70% vs Ei rok		P&T 70% vs Ei rok		P&T 70% vs T 70%	
				ABS	%	ABS	%	ABS	%
Vuosittaiset tapaukset									
Miehet	2 726	737	280	-1 989,0	-73,0 %	-2 445,8	-89,7 %	-456,8	-62,0 %
Naiset	3 353	697	345	-2 655,7	-79,2 %	-3 007,9	-89,7 %	-352,2	-50,5 %
Kaikki	6 079	1 434	625	-4 644,7	-76,4 %	-5 453,7	-89,7 %	-809,0	-56,4 %
Vuosittaiset diskonttaamattomat QALY-menetykset									
Miehet	49,1	13,3	5,0	-35,8	-73,0 %	-44,0	-89,7 %	-8,2	-62,0 %
Naiset	60,4	12,5	6,2	-47,8	-79,2 %	-54,1	-89,7 %	-6,3	-50,5 %
Kaikki	109,4	25,8	11,2	-83,6	-76,4 %	-98,2	-89,7 %	-14,6	-56,4 %
Ajan yli diskontatut QALY-menetykset									
Miehet	1 659,9	876,6	678,8	-783	-47,2 %	-981	-59,1 %	-198	-22,6 %
Naiset	2 041,7	937,5	793,8	-1 104	-54,1 %	-1 248	-61,1 %	-144	-15,3 %
Kaikki	3 701,7	1 814,1	1 472,6	-1 888	-51,0 %	-2 229	-60,2 %	-341	-18,8 %
Vuosittaiset diskonttaamattomat hoitokustannukset (kEUR)									
Miehet	875	237	90	-638	-72,9 %	-785	-89,7 %	-147	-62,1 %
Naiset	965	201	99	-763	-79,1 %	-865	-89,7 %	-102	-50,7 %
Kaikki	1 840	439	189	-1 401	-76,2 %	-1 651	-89,7 %	-249	-56,9 %
Ajan yli diskontatut hoitokustannukset (MEUR)									
Miehet	29,6	15,8	12,3	-13,8	-46,5 %	-17,3	-58,3 %	-3,5	-22,0 %
Naiset	32,6	15,1	12,9	-17,5	-53,6 %	-19,8	-60,6 %	-2,3	-15,1 %
Kaikki	62,2	31,0	25,2	-31,3	-50,2 %	-37,0	-59,5 %	-5,8	-18,6 %



Kuva 7.8. Rokotusohjelman vaikutus kondyloomaan. Ylhäältä: Tapausmäärät (ylärivi), kustannukset (keskirivi) ja laatupainotettujen elinvuosien menetykset (alarivi). Ikäryhmä-kohtaiset vuosittaiset arvot naisille (vasen sarake) ja miehille (keskisarake) sekä väestön arvot kalenteriajassa (oikea sarake). Rokotusohjelman skenaariot: ei rokotamista, tyttöjen ja tyttöjen ja poikien rokotusohjelma 70 % rokotuskattavuuksilla

7.5 ROKOTUSOHJELMAN MAHDOLLISET LISÄHYÖDYT

Tässä tutkimuksessa ei otettu huomioon kaikkia rokotusten mahdollisesti tuomia hyötyjä. Koska haluttiin säilyttää mahdollisuus käyttää rokotusohjelmassa kaikkia markkinoilla olevia rokotevalmisteita, kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa ei otettu huomioon vain joidenkin rokotevalmisteiden mahdollista lisähyötyä muihin valmisteisiin verrattuna. Näin päätöstä rokotusohjelman aloittamisesta ei jouduta sitomaan tietyn rokotevalmisteen käyttöön.

Tällainen lisähyöty on mm. vaikutus kondyloomaan. Maassamme diagnosoidaan vuosittain yli 6 800 genitaalialueen kondyloomatapausta. Vaikka kondyloomatautitaakan vähenemää ei kustannus-vaikuttavuusanalyysissä ole otettu huomioon, kondyloomien aiheuttamaa tautitaakkaa esitellään luvussa 5.3 (taulukko 5.3) ja rokotusohjelman vaikutusta kondyloomaan luvussa 7.4.

Kustannus-vaikuttavuustutkimuksessa rokotteen oletettiin olevan vaikuttavuudeltaan parhaillaan rokotusohjelmassa käytettävän 2-valenttisen rokotteen kaltainen. Jos rokotusohjelma toteutuu nyt jo myynnissä olevalla 9-valenttisellä rokotteella, tai vielä laajemman HPV-kirjon kattavalla tulevaisuuden rokotteella, sen hyödyt ovat laajemmasta vaikuttavuudesta johtuen tässä työssä arvioitua suuremmat.

Tautitaakatutkimuksessa jätettiin arvioimatta mm. pään ja kaulan alueen papilloomien aiheuttamat kustannukset ja elämänlaadun menetykset. Papilloomatoosien arvioitu ilmaantuvuus on 1,7–3,7/100 000 elinvuotta (ks. tarkemmin taudinkuvasta ja hoidosta luvussa 3.3).

Tautitaakatutkimuksessa ja sen pohjalta tehdyssä kustannus-vaikuttavuustutkimuksessa on jätetty arvioimatta avohoidon syöpälääkkeiden kustannukset kokonaan. Sairaalahoidossa toteutuneet lääkekustannukset ovat osaltaan sisältyneet käytettyyn tautispesifiseen yksikkökustannukseen (esim. vuodeosastohoitopäivä, syöpäsairaus). Erityisen kalliit uudet syöpälääkkeet eivät kuitenkaan sairaalahoidossakaan sisälly laskennallisen hoitopäivän hintaan.

Tässä raportissa perusanalyysi on tehty ilman oletettua vähenemää huulen, sinonasaalialueen, ruokatorven ja virtsarakon syövissä. Näiden alueiden kohdalla näyttö HPV:n roolista syövän synnyssä on uudempaa ja sitä on rajoitetummin. On todennäköistä, että myös osa näiden alueiden syövästä poistuu HPV-rokotuksilla. On myös mahdollista, että HPV löytyy aiheuttajana myöhemmin myös muiden syöpien kohdalla (esim. keuhkosityöpä), mikä lisää rokotusohjelman hyötyä.

LÄHTEET

Salo H ja Kilpi T. Kansallinen rokotusohjelma - kansanterveyden ja talouden menestystarina. Duodecim 2017; 133: 977-83.

Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings. The European Journal of Health Economics, 2018; 1-10

8 TYÖRYHMÄN JOHTOPÄÄTÖKSET JA SUOSITUKSET

Työryhmän tehtävänä oli arvioida, tulisiko poikien HPV-rokotukset liittää kansalliseen rokotusohjelmaan.

HPV:n maassamme aiheuttamaa tautitaakkaa arvioitiin kansallisten terveystietorekisterien avulla. Kunkin HPV-infektioon liittyvän syövän kohdalla HPV:n syyosuutta arvioitiin alan kirjallisuuden tai kotimaisien näyteaineistojen avulla. Poikien rokotusohjelman vaikuttavuutta voitiin verrata matemaattisen mallin avulla tilanteeseen, jossa vain tytöt rokotetaan. Lisäksi poikien HPV-rokotusten lisäämisen kustannusvaikuttavuutta arvioitiin eri rokotehinnoilla.

Työryhmä suosittelee HPV-rokotteen sisällyttämistä kansalliseen rokotusohjelmaan tyttöjen lisäksi myös pojille.

Nykytiedon valossa HPV aiheuttaa miesten pään ja kaulan alueen, peräaukon sekä peniksen syöpiä. Etenkin nielurisän ja peräaukon syövästä valtaosa on HPV:n aiheuttamia. Naisilla HPV aiheuttaa kohdunkaulan, emättimen, ulkosynnyttimien, peräaukon sekä pään ja kaulan alueen syöpiä. Näitä levyepiteelisyöpiä, jotka ovat rokotteilla estettävien HPV-tyyppien aiheuttamia, ilmaantuu vuosittain noin 300, miehillä vajaa 100 ja naisilla noin 200. Lisäksi todennäköisesti myös osa virtsarakon syövästä sekä mahdollisesti osa ruokatorven syövästä on HPV:n aiheuttamia.

Rokottamalla voidaan vähentää HPV-infektion aiheuttamaa tautitaakkaa maassamme tuntuvasti. Tyttöjen ja poikien rokotusohjelma, kun rokotuskattavuus on 70 % tai yli, poistaa ajan kuluessa kierrosta HPV-tyypit, joilta rokote suojaa. Näin myös vastaavat 300 HPV-peräistä syöpää tulevat estetyiksi, mikä säästää melkein 1 700 elinvuotta vuosittain. Pelkkä tyttöjen rokotusohjelma 70 % kattavuudella ei kykene poistamaan kaikkia näitä HPV-tyyppejä kierrosta, vaan jättää jäljelle vielä noin neljänneksen naisten ja kolmanneksen miesten HPV-peräisistä syövästä. Kun myös pojat saavat rokotteen, heidän suojansa HPV:tä vastaan ei ole vain tyttöjen rokottautumisen varassa.

Tehdyn analyysin perusteella poikien rokotusohjelma on kustannusvaikuttava.

Kun tyttöjen ja poikien rokotusohjelmaa verrattiin tilanteeseen ilman rokotusohjelmaa, rokotusohjelma on terveydenhuollon kustannuksia säästävä. Tyttöjen 70 % kattavuudella toteutuvaan rokotusohjelmaan verrattuna poikien rokotusohjelmalla saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi oli lisäkustannuksiltaan hyvin kohtuullinen: 7 600 euroa. Analyysissä kustannukset ja terveyshyödyt diskontattiin 3 % diskonttokorolla, rokoteannoksia annettiin kaksi, annoksen hinta oli 20 euroa ja annoksen rokotuskustannukset 3 euroa.

Koska rokotevalmisteet eroavat toisistaan merkittävästi kondyloomasuojan vuoksi, arviot on tehty ilman kondyloomasuojaa. Laskelmissa rokotteen oletettiin estävän HPV-infektioita parhaillaan rokotusohjelmassa käytössä olevan kaksivalenttisen rokotteen tavoin. Rokotusohjelma oli kustannusvaikuttava, vaikka HPV-syyosuuksia pienennettiin laskelmissa 20 % tai kun syöpien aiheuttama elämänlaadun väheneminen oletettiin 20 % pienemmäksi.

Käytössä on tällä hetkellä 3 rokotevalmistetta, joiden kaikkien teho syöpää aiheuttavien HPV-tyyppien infektioiden estossa on hyvin osoitettu.

Rokotteet tuottavat suojaavia vasta-aineita sekä tytöillä että pojilla.

Rokotteiden turvallisuudesta laajassa käytössä on kertynyt riittävästi tietoa suosituksen antamiseksi. Rokotusohjelman suositeltu kohderyhmä ovat 11–12 -vuotiaat siten, että rokotusohjelma aloitettaisiin koulussa 5. luokalla. Toinen annos voidaan antaa joko 5. tai 6. luokalla. Rokotusohjelma on aloitettava ennen sukupuolielämän aloittamista ja rokotevalmisteiden immunogeenisuus on kaikkein paras juuri nuorimmilla ikäryhmillä. Rokotteiden väliset erot syöpä- ja kondyloomasuojassa on mahdollista ottaa rokotehankintojen valmistelussa huomioon.

Työryhmä suosittelee myös täydentävää rokotusohjelmaa (catch-up) 13–15 -vuotialle pojille eli yläkoululaisille vuosina 2020–2021. Poikien ja tyttöjen rokottaminen vähentää virustartuntoja nopeammin, kuin pelkkä tyttöjen rokotusohjelma. Arvioinnissa on jo otettu huomioon laumasuoja, eli se tautien vähenemä pojilla, joka on jo saavutettu tyttöjen 70 % rokotuskattavuudella. Poikien rokotusohjelma on tyttöjen ohjelmaan lisättyä taloudellisesti kannattava sijoitus. Lisäksi tavanomaista rokotusikää vanhempien poikien rokottaminen nopeuttaa rokotuksin estettävien HPV-tyyppien häviämistä väestöstä.

Tekninen liite: Poikien HPV-rokottaminen

Simopekka Vänskä

3. tammikuuta 2019

Tämä tekninen liite selostaa poikien HPV-rokottamisen mallin yksityiskohtia ja laskentamenetelmiä, jotka on kehitetty tutkimuksen kuluessa.

Sisältö

1	Malliväestö	2
2	Vertailuluvut väestössä	3
2.1	Absoluuttiset arvot	3
2.2	Diskonttatut arvot	3
3	HPV-infektion ja syövän ilmaantuvuuksien linkittäminen	4
3.1	Syöpäilmaantuvuuden ennenaikainen komponentti	4
3.2	HPV-infektion ja ennenaikaisen syöpäilmaantuvuuden linkittämisen parametrit .	5
3.3	Ajassa muuttuva syöpäilmaantuvuus asetetulla HPV-syösuudella	6
4	Tauti-ilmaantuvuuden aiheuttamat menetykset	8
4.1	Elinvuosien menetykset	8
4.2	Laatupainotettujen elinvuosien menetykset	8
4.3	Terveydenhoidon kustannukset	9

1 Malliväestö

Malliväestö muodostettiin käyttäen molemmille sukupuolille erikseen kiinteää syntyvyyttä b [1/vuosi] ja iästä a riippuvaa kuolleisuutta $\mu = \mu(a)$ [1/vuosi]. Väestön eloonjäämiskäyrä $v = v(a)$, eli a -ikäisenä elossa olevien määrä, saadaan yhtälöstä

$$v'(a) = -\mu(a)v(a)$$

alkuehdolla $v(0) = b$. Vastaavasti yksilön eloonjäämiskäyrä $y = y(a)$, eli todennäköisyys olla a -ikäisenä elossa, saadaan samasta yhtälöstä alkuehdolla $y(0) = 1$. Jos kuolleisuus parametrisoidaan

$$\mu(a) = \exp(ka + d)/1000, \quad (1)$$

niin yksilön eloonjäämiskäyrä on

$$y(a) = \exp\left(-\frac{1}{k} \exp(d)(\exp(ka) - 1)/1000\right) \quad (2)$$

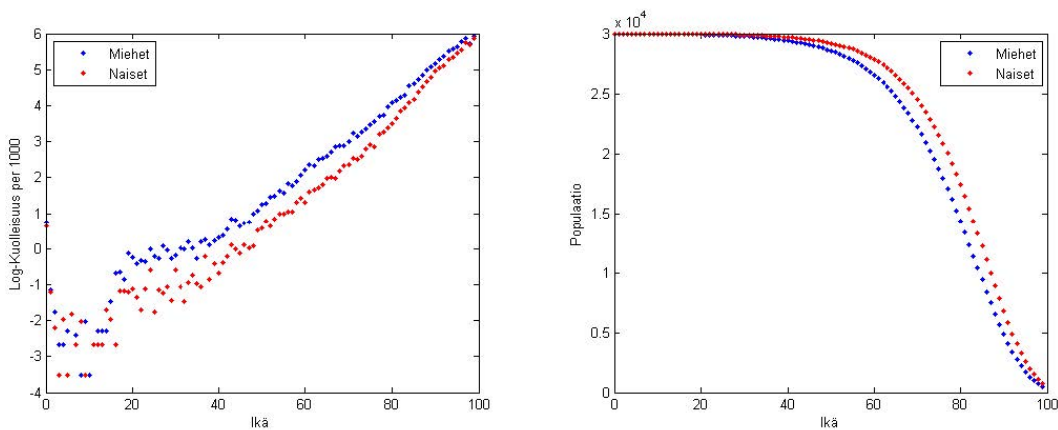
ja väestön

$$v(a) = b \cdot y(a). \quad (3)$$

Yksilön eloonjäämiskäyrä ehdolla, että hän oli elossa a_0 -ikäisenä, on

$$y(a|a_0) = y(a)/y(a_0), \quad a \geq a_0. \quad (4)$$

Työssä käytettiin vuoden 2017 kuolleisuutta [<http://www.stat.fi/til/kuol/tau.html>, Tietokantataulukot, 007 Kuolemanvaara, 2017], TL Kuva 1. Kuolleisuuden (1) parameterit olivat miehille $(k, d) = (0.09, -3)$ ja naisille $(k, d) = (0.10, -4)$. Syntyvyys oli molemmille sukupuolille $b = 30000$ /vuosi. Käytetty maksimi-ikä oli 100 vuotta.



TL Kuva 1. Mallipopulaatio. Vasen: Logaritmi miesten ja naisten kuoleman riskistä vuodessa 1000 elossa olevaa henkilöä kohden, [<http://www.stat.fi/til/kuol/tau.html>, Tietokantataulukot, 007 Kuolemanvaara, 2017]. Oikea: Miesten ja naisten mallipopulaatiot, 30000 syntynyttä.

2 Vertailuluvut väestössä

2.1 Absoluuttiset arvot

Olkoon

$$X = X(a, t)$$

tarkasteltava suure a -ikäisissä kalenterivuonna t .

Väestön vuosiarvo on

$$X(t) = \sum_{a=0}^{100} X(a, t). \quad (5)$$

Vuonna t_0 syntyneen ikäluokan elinaikainen arvo on

$$X_{t_0} = \sum_{a=0}^{100} X(a, t_0 + a).$$

Jos X ei riipu kalenteriajasta t , niin $X(a, t_0 + a) = X(a, t_0)$ ja tällöin ikäluokan elinaikainen ja väestön vuosiarvot (5) yhtyvät,

$$X_{t_0} = X(t_0).$$

2.2 Diskontatut arvot

Olkoon $Y = Y(t)$ tarkasteltava suure kalenteriajassa, joka diskontataan hetkeen $t = 0$ käyttäen diskonttokorkoa $p = 0.03$ (3%). Tällöin diskontattu arvo on

$$D_p(Y) = \sum_{t=0}^{\infty} (1+p)^{-t} Y(t).$$

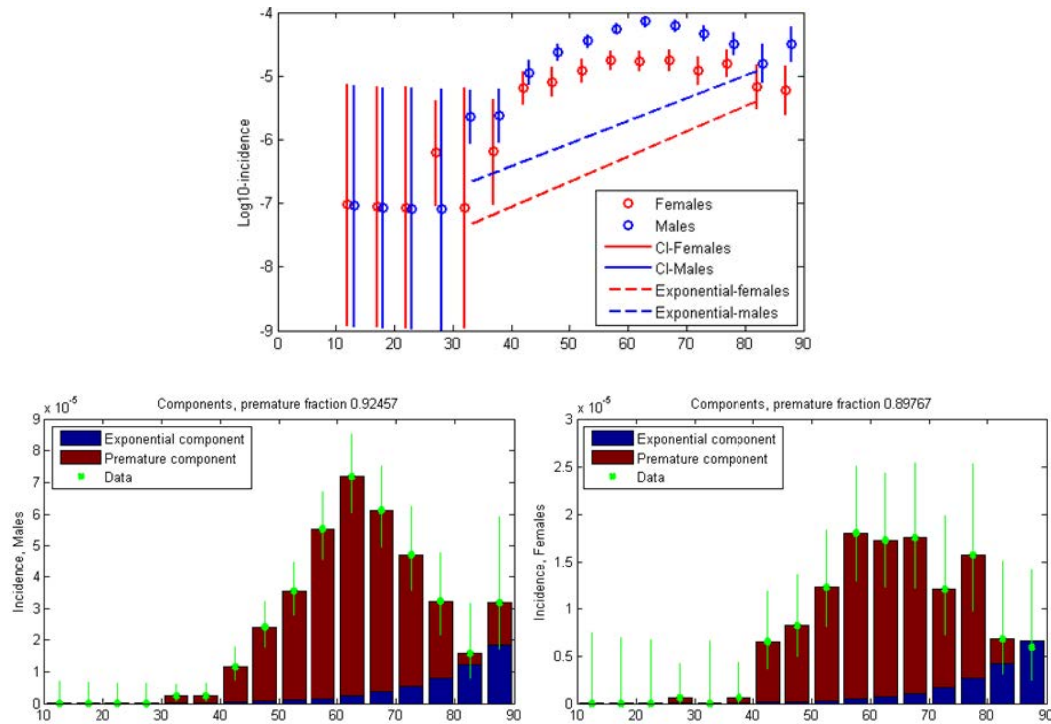
Mikäli Y saavuttaa tasapainotilan hetkellä T , eli $Y(t) = Y(T)$ kaikilla $t \geq T$, niin

$$\begin{aligned} D_p(Y) &= \sum_{t=0}^{T-1} (1+p)^{-t} Y(t) + \sum_{t=T}^{\infty} (1+p)^{-t} Y(t) \\ &= \sum_{t=0}^{T-1} (1+p)^{-t} Y(t) + \frac{Y(T)}{p(1+p)^{T-1}}. \end{aligned} \quad (6)$$

Erityisesti, jos $Y = Y(0)$ on vakio koko kalenteriajan yli, niin

$$D_p(Y) = \frac{1+p}{p} Y(0). \quad (7)$$

Laskennassa tasapainotilan saavuttamisvuotena käytettiin arvoa $T = 150$ vuotta.



TL Kuva 2. Syövän ilmaantumisen komponentit. Yllä: Logaritmi miesten ja naisten esimerkiksi syövän ilmaantuvuudesta (data) ja näille alhaalta rajoittavat suorat s . Alhaalla: Syövän ilmaantumisen datan (pisteet) jako enneaikaiseen (ruskea) ja eksponentiaalisesti kasvavaan (sininen) komponenttiin, miehet (vasen) ja naiset (oikea).

3 HPV-infektion ja syövän ilmaantuvuuden linkittäminen

3.1 Syöpäilmaantuvuuden enneaikainen komponentti

Olkoon $S = S(a)$ tarkasteltavan syövän ilmaantuvuus ikäryhmässä a . Valitaan alhaiset iät a_1 ja korkeat iät a_2 , minkä jälkeen asetetaan logaritmisella puolella syöpäilmaantuvuutta alhaalta rajoittava suora $s = s(a)$ siten, että (TL Kuva 2)

$$s(a_1) = (1 + r_1) \log(X(a_1)), \quad s(a_2) = (1 + r_2) \log(X(a_2)).$$

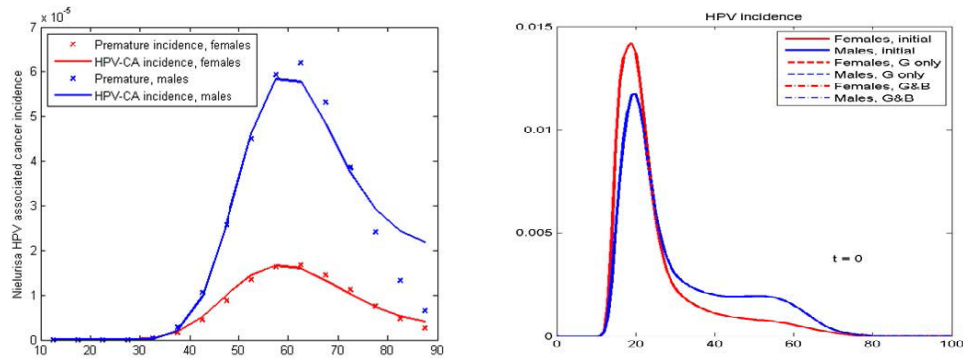
Rajaparametrien $r_1, r_2 \geq 0$ avulla varmistetaan, että suora $s = s(a)$ on alle ilmaantuvuusdatan (oleellisissa ikäryhmissä). Syöpäilmaantuvuuden iässä eksponentiaalisesti kasvava komponentti määritellään

$$S_{EXP}(a) = \exp(s(a)) \tag{8}$$

ja enneaikainen (*premature*) komponentti

$$S_P(a) = S(a) - S_{EXP}(a). \tag{9}$$

Laskennassa alhaisena ikänä käytettiin ikäryhmää $a_1 = 25-39$ ja korkeana $a_2 = 75-89$. Vastaavat rajaparametrit olivat $r_1 = 0.15$ ja $r_2 = 0.075$.



TL Kuva 3. HPV-infektion tuottama syöpäilmaantuvuus. HPV-infektion (HPV-16) ikäkohtaisen ilmaantuvuuden (vasen) tuottama ikäkohtainen syöpäilmaantuvuus (oikea, jatkuva viiva) sovitettuna syöpäilmaantuvuuden ennenaikaiseen komponenttiin (rastit). Esimerkissä nielurisan syöpä.

3.2 HPV-infektion ja ennenaikaisen syöpäilmaantuvuuden linkittämisen parametrit

Mallinnetaan ikäkohtaisen HPV-ilmaantuvuuden $h = h(a)$ tuottama syöpäilmaantuvuus niin, että jokin (pieni) osuus c HPV-infektioista tuottaa syövän myöhemmällä iällä. Syövän inkubaatioaika τ (viive HPV-infektioista syövän ilmaantumiseen) asetetaan Γ -jakautuneeksi,

$$i(\tau) = \tau^{k-1} \exp(-\tau/\theta) / \Gamma(k)\theta^k, \quad (10)$$

missä parametrit

$$\theta = mr^2, \quad k = 1/r^2,$$

saadaan esitettyä inkubaatioajan odotusarvon m ja suhteellisen hajonnan r avulla. Parametrit m , r ja c estimoidaan siten, että HPV-ilmaantuvuus $h = h(a)$ tuottaa syöpäilmaantuvuuden ennenaikaisen komponentin,

$$S_P(a) = c \int_0^a i(a-a')h(a')da'. \quad (11)$$

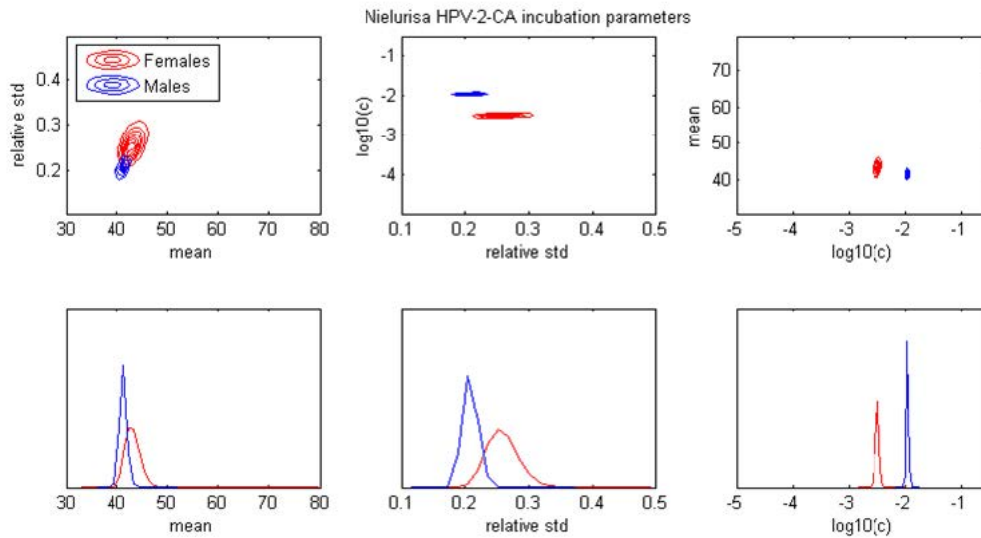
Myöhemmin parametria c säädetään siten, että lauseke (11) tuottama syöpäilmaantuvuus vastaa asetettua HPV-syysuutta.

Olkoon N_k henkilövuodet ikäryhmässä a_k , $k = 1, \dots, K$ ja $n_k = S_P(a_k)N_k$ vastaavat ennenaikaiset syöpätapaukset. Koska ennenaikaiset tapaukset määritellään ikäkohtaisen syöpäilmaantuvuuden osuuden (9) avulla, nämä eivät välttämättä ole kokonaislukuja. Merkitään HPV-ilmaantuvuuden $h = h(a)$ tuottamaa syöpäilmaantuvuutta $q_k = S_P(a_k; m, r, c)$. Uskottavuusfunktio¹

$$P((n_k)|(N_k), m, r, c) = \prod_k P(n_k|N_k, m, r, c) = \prod_k \binom{N_k}{n_k} q_k^{n_k} (1 - q_k)^{N_k - n_k}$$

olettamalla eri ikäryhmien tapaukset keskenään riippumattomiksi. Laskennassa käytetään parametrien m , r , ja c on suurimman uskottavuuden estimaatteja. Esimerkkinä TL Kuva 4 parametrit tuottavat TL Kuva 3 syöpäilmaantuvuuden HPV-ilmaantuvuudesta.

¹Koska syöpäilmaantuvuudet ovat hyvin pieniä, niin käytimme todennäköisyyteen pohjautuvaa uskottavuusfunktioita.



TL Kuva 4. HPV-Syöpä inkubaatioajan parametrien jakaumat. Parametrit: Inkubaatioajan odotusarvo (mean) ja suhteellinen hajonta (relative std) sekä osuusparametri (c). Yläriivi: 2-ulotteiset marginaalijakaumat. Alarivi: 1-ulotteiset marginaalijakaumat.

3.3 Ajassa muuttuva syöpäilmaantuvuus asetetulla HPV-syyosuudella

Edellä HPV-infektion ilmaantuvuus linkitettiin koko enneaikaiseen syöpäkomponenttiin (11). Lisäksi linkitys tapahtui stationaarisesti vain ikäkohtaisten insidenssien avulla ilman muutoksia kalenteriajassa. Nyt säädetään HPV-ilmaantuvuuden aiheuttama syöpäilmaantuvuus annettuun syövän HPV-syyosuuteen. Lisäksi sallitaan HPV-ilmaantuvuuden, ja näin myös HPV-syövän ilmaantuvuuden, vaihtua kalenteriajassa.

HPV-syyosuus Merkitään HPV-peräistä syöpäilmaantuvuutta S_{HPV} ja muuta syöpäilmaantuvuutta S_{MUU} ,

$$S = S_{HPV} + S_{MUU}.$$

HPV-syyosuus q tarkoittaa, että tapausmäärät väestössä $v = v(a)$ ovat tässä suhteessa,

$$\frac{\int v(a)S_{HPV}(a)da}{\int v(a)S(a)da} = q. \quad (12)$$

HPV-syyosuus riippuu siis väestöstä, $q = q_v$, ja näin syyosuudet voivat poiketa ikäjaumiltaan erilaisissa väestöissä.

Olkoon f syövän ilmaantumisen enneaikaisen komponentin osuus koko (lähtötilanteen) syöpäilmaantuvuudesta,

$$f = \frac{\int v(a)S_P(a)da}{\int v(a)S(a)da}, \quad S(a) = S_P(a) + S_{EXP}(a). \quad (13)$$

Ajasta riippuva HPV-peräinen syöpäilmaantuvuus Olkoon ajasta riippuva HPV-ilmaantuvuus $h = h(a, t)$. Oletetaan, että ennen laskennan alkua tilanne oli muuttumaton,

$$h(a, t) = h(a, 0), \quad \text{kun } t < 0. \quad (14)$$

Ajasta riippuva enneaikainen syöpäkomponentti on

$$S_P(a, t) = c \int_0^a i(a - a')h(a', t - (a - a'))da'. \quad (15)$$

Oletuksen (14) vuoksi näin määritelty $S_P(a, 0)$ yhtyy edellä kaavassa (11) esitettyyn enneaikaiseen komponenttiin $S_P(a)$.

Johdetaan HPV-syysuudesta (12) ja enneaikaisen komponentin osuudesta (13) kertoimet

$$q_P = \min(q/f, 1), \quad q_{EXP} = \max((q - f)/(1 - f), 0) \quad (16)$$

enneaikaiselle ja eksponentiaalisille syöpäkomponentille. Kerroin $q_{EXP} > 0$ ainoastaan, jos $q > f$, ja muuten $q_{EXP} = 0$.

Määritellään ajasta riippuva HPV-peräinen syöpäkomponentti $S_{HPV}(a, t)$

$$S_{HPV}(a, t) = q_P S_P(a, t) + q_{EXP} R(a, t) S_{EXP}(a), \quad (17)$$

ja muu syöpäkomponentti

$$S_{MUU}(a, t) = (1 - q_P) S_P(a, 0) + (1 - q_{EXP}) S_{EXP}(a), \quad (18)$$

missä $S_P = S_P(a, t)$ on ajasta riippuva enneaikainen syöpäkomponentti (15) ja

$$R(a, t) = S_P(a, t) / S_P(a, 0) \quad (19)$$

on enneaikaisen syöpäkomponentin suhteellinen muutos. Merkitään lisäksi

$$S(a, t) = S_{HPV}(a, t) + S_{MUU}(a, t).$$

Koska alkutilanteessa muutostermi $R(a, 0) = 1$, niin alkutilanteessa

$$S(a, 0) = S_P(a, 0) + S_{EXP}(a).$$

Tarkastellaan yllä olevia lausekkeita (17)-(18):

- Muu syöpäkomponentti ei riipu ajasta,

$$S_{MUU}(a, t) = S_{MUU}(a, 0).$$

- HPV-syysuudet täsmäävät lähtötilanteessa $t = 0$. Jos HPV-syysuus on alle enneaikaisen syöpäkomponentin osuuden, $q \leq f$, niin silloin $q_P \leq 1$ ja $q_{EXP} = 0$, joten HPV-peräinen syöpä koostuu ainoastaan enneaikaisesta komponentista. Lähtötilanteessa $t = 0$ HPV-syysuus on siis tässä tapauksessa

$$\frac{\int v(a) S_{HPV}(a, 0) da}{\int v(a) S(a, 0) da} = q_P \frac{\int v(a) S_P(a, 0) da}{\int v(a) S(a, 0) da} \stackrel{(13)}{=} q_P f \stackrel{(16)}{=} q,$$

kuten pitääkin. Jos HPV-syysuus on suuri, $q > f$, niin $q_P = 1$ ja $q_{EXP} > 0$. Myös tällöin

$$\frac{\int v(a) S_{HPV}(a, 0) da}{\int v(a) S(a, 0) da} = \frac{\int v(a) (S_P(a, 0) + q_{EXP} S_{EXP}(a)) da}{\int v(a) S(a, 0) da} \stackrel{(13)}{=} f + q_{EXP} (1 - f) \stackrel{(16)}{=} q.$$

- Muutostermi (19) vaikuttaa vain, kun HPV-syysuus on korkeampi kuin enneaikaisen syöpäkomponentin osuus, $q > f$. Tällöin syöpäkomponentin S_{EXP} HPV-positiivinen osuus vähenee kalenteriajassa samassa suhteessa kuin enneaikainen komponentti.

4 Tauti-ilmaantuvuuden aiheuttamat menetykset

Tauti-ilmaantuvuuden aiheuttama menetys — elinvuosi, laaturapainotettu elinvuosi tai terveydenhoidon kustannus, kohdistetaan ikä- ja kalenteriaikakohtaisesti käyttäen menetysvektoria

$$(m(j|a))_j, \quad (20)$$

missä a on ikä taudin diagnoosivuonna ja $j = \dots, -2, -1, 0, 1, 2, \dots$ on hoitovuosi ($j = 0$ on diagnoosivuosi). Yksittäinen a -ikäiselle vuonna t diagnosoitu tapaus aiheuttaa siis ikä- ja kalenteriaikakohtaisen menetyksen (vrt. varsinaisen tekstin Kuva 6.3)

$$x(a+j, t+j) = m(j|a), \quad (21)$$

missä tarvittavien hoitovuosien j rajat riippuvat tarkasteltavasta menetyksestä.

Väestötasolla a -ikäisten menetys kalenterivuonna t saadaan menneiden ja tulevien hoitovuosien aikana tulleiden tapahtumien aiheuttamien menetysten summana

$$X(a, t) = \sum_j m(j|a-j)I(a-j, t-j)v(a-j), \quad (22)$$

missä $I(a, t)$ on tarkasteltavan taudin ilmaantuvuus ja $v(a)$ väestön koko a -ikäisillä. Alkuhetken vuodelle $t = 0$ tulee menetyksiä myös menneisyyden tapauksista, joten laskenta on aloitettava menetysvektorin verran menneisyydestä (positiiviset j). Vastaavasti, koska tulevaisuuden tapaukset vaikuttavat menetykseen (negatiiviset j), niin laskentaa on jatkettava myös lopetushetken $t = T$ jälkeen kunnes $X(a, T)$ sisältää kaiken menetyksen.

Menetysvektorin (20) implementoiminen riippuu siitä, miten kuolleisuus on otettu huomioon hoitovuositaisista menetyksiä estimoitaessa. Seuraavassa oletetaan, että tautiin kuoleminen on suhteellisen harvinaista niin, että taustakuolleisuus, ja näin myös eloonjäämiskäyrä (4), on taudista riippumatonta.

4.1 Elinvuosien menetykset

Olkoon $k(j|a)$, $j \geq 0$, tarkasteltavaan tautiin hoitovuonna j kuolleiden osuus a -ikäisenä diagnosoiduista tapauksista. Hoitovuonna j tautiinsa kuolleiden ikä on $a+j$, joten nämä menettävät tulevat elinvuotensa $y(a'|a+j)$ $a' \geq a+j$ -ikäisinä, katso (4). Elinvuosien menetysten vektori a -ikäisenä diagnosoiduille tapauksille aiheutuvat hoitovuonna j ennen tätä tapahtuneista kuolemista,

$$e(j|a) = \sum_{j'=0}^j k(j'|a)y(a+j|a+j'). \quad (23)$$

Elinvuosien menetyksiä laskettaessa käytetään vektoria $m(j|a) = e(j|a)$ kaavassa (22).

4.2 Laaturapainotettujen elinvuosien menetykset

Laaturapainotettujen elinvuosien menetysesvektorin estimaatti koski elossa olevia tapauksia. Tämä on muunnettava tapauskohtaiseen muotoon.

Olkoon $q_0(j|a)$ a -ikäisenä diagnosoidun ja $a+j$ ikäisenä elossa olevan tapauksen laaturapainotettujen elinvuosien menetys hoitovuonna j . Tapaus on hoitovuoteen j tultaessa

elossa todennäköisyydellä

$$E(j|a) = (1 - \sum_{j'=0}^{j-1} k(j'|a))y(a + (j-1)|a),$$

eli ei ole kuollut tautiinsa tai muuhunkaan. Näin tapauskohtainen laatu painotettujen elinvuosien menetysvektori, joka sijoitetaan kaavaan (22), on

$$q(j|a) = E(j|a)q_0(j|a). \quad (24)$$

4.3 Terveydenhoidon kustannukset

Terveydenhoidon kustannusten vektori $c(j|a)$ estimoitiin tapauskohtaisena menetyksenä. Siksi $m(j|a) = c(j|a)$ voidaan sellaisenaan sijoittaa kaavaan (22).

LIITE 2. TAUTITILOJEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT, ELINVUODET, LAATUPAINOTETUT ELINVUODET JA HOITOKUSTANNUKSET

sivu 1/4

Taulukko A.1. Tautitilojen vuosittaiset tapausmäärät ilman rokottamista (Ei rok) ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen (T 70 %) sekä poikien ja tyttöjen (P&T 70 %) rokotusohjelmilla. Lukemat vastaavat rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisia tapauksia. Ryhmän I HPV-syysuudet (taulukko 6.2). LKM = lukumäärä, ABS = absoluuttinen muutos, % = suhteellinen muutos prosentteina.

		Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu						
			T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok	P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %			
		LKM	LKM	LKM	ABS	%	ABS	%	ABS	%	
Syöpä	Alanielu	Miehet	21	18	17	-3	-0,1	-4,6	-0,2	-1,5	-0,1
		Naiset	4	4	3	-1	-0,2	-1,0	-0,2	-0,2	-0,1
		Kaikki	26	22	20	-4	-0,2	-5,6	-0,2	-1,7	-0,1
Emätin	Esiaste	Naiset	103	79	68	-23	-22,9 %	-34,6	-33,8 %	-11,2	-14,1 %
	Syöpä	Naiset	16	12	10	-3	-21,9 %	-5,6	-35,1 %	-2,1	-16,9 %
Kohdunkaula	Esiaste*	Naiset	16 859	10 763	8 477	-6 097	-36,2 %	-8 382,6	-49,7 %	-2 285,8	-21,2 %
	Syöpä	Naiset	144	50	16	-93	-65,1 %	-127,5	-88,8 %	-34,1	-67,9 %
Kurkunpää		Miehet	84	75	71	-9	-10,7 %	-13,3	-15,9 %	-4,3	-5,8 %
		Naiset	10	9	8	-1	-12,7 %	-1,6	-15,8 %	-0,3	-3,6 %
		Kaikki	94	84	79	-10	-10,9 %	-14,9	-15,8 %	-4,7	-5,6 %
Nenänielu		Miehet	5	4	4	-1	-14,3 %	-1,0	-21,7 %	-0,4	-8,7 %
		Naiset	3	3	2	-1	-17,2 %	-0,7	-21,7 %	-0,1	-5,5 %
		Kaikki	8	7	6	-1	-15,4 %	-1,7	-21,7 %	-0,5	-7,5 %
Penis	Miehet	26	19	16	-7	-26,7 %	-10,3	-39,6 %	-3,4	-17,5 %	
Peräaukko		Miehet	11	4	1	-6	-58,4 %	-9,5	-88,9 %	-3,2	-73,3 %
		Naiset	15	4	2	-11	-70,8 %	-13,7	-89,0 %	-2,8	-62,5 %
		Kaikki	26	9	3	-17	-65,7 %	-23,1	-89,0 %	-6,1	-67,9 %
Suunielu	Kielen tyvi	Miehet	15	11	9	-4	-26,2 %	-6,1	-39,5 %	-2,1	-18,1 %
		Naiset	4	3	3	-1	-31,3 %	-1,6	-39,4 %	-0,3	-11,8 %
		Kaikki	20	14	12	-5	-27,3 %	-7,8	-39,5 %	-2,4	-16,9 %
Nielurisa		Miehet	48	30	21	-17	-36,4 %	-26,4	-55,4 %	-9,0	-29,8 %
		Naiset	17	10	8	-8	-44,2 %	-9,5	-55,4 %	-1,9	-20,2 %
		Kaikki	65	40	29	-25	-38,5 %	-35,9	-55,4 %	-11,0	-27,5 %
Suunielu, muut		Miehet	14	12	11	-2	-12,6 %	-2,6	-18,8 %	-0,8	-7,1 %
		Naiset	5	4	4	-1	-15,0 %	-1,0	-18,8 %	-0,2	-4,5 %
		Kaikki	19	16	15	-2	-13,2 %	-3,5	-18,8 %	-1,0	-6,4 %
Suuontelo		Miehet	106	95	89	-12	-11,2 %	-17,9	-16,8 %	-6,0	-6,3 %
		Naiset	85	74	71	-12	-13,5 %	-14,4	-16,8 %	-2,8	-3,8 %
		Kaikki	192	168	160	-23	-12,2 %	-32,3	-16,8 %	-8,8	-5,2 %
Ulkosynnytin	Esiaste	Naiset	138	107	91	-31	-22,4 %	-47,1	-34,2 %	-16,2	-15,2 %
	Syöpä	Naiset	73	57	47	-16	-21,8 %	-25,5	-35,1 %	-9,7	-17,0 %
YHTEENSÄ		Miehet	330	269	238	-61	-18,5 %	-91,7	-27,8 %	-30,8	-11,4 %
		Naiset	377	229	175	-147	-39,1 %	-202,0	-53,6 %	-54,6	-23,8 %
		Kaikki	706	498	413	-208	-29,5 %	-293,7	-41,6 %	-85,3	-17,1 %

*Sisältää myös poikkeavat papa-koelöydöstapaukset

LIITE 2. TAUTITILOJEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT, ELINVUODET, LAATUPAINOTETUT ELINVUODET JA HOITOKUSTANNUKSET

sivu 2/4

Taulukko A.2. Vuosittaiset diskontaamattomat syöpäkuolemista aiheutuvat elinvuosien (LY, life years) menetykset malliväestössä ilman rokotusohjelmaa (Ei rok) ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen (T 70 %) sekä poikien ja tyttöjen (P&T 70 %) rokotusohjelmilla, sekä ohjelmien vertailu. Lukemat vastaavat rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisia tapauksia. Ryhmän I HPV-syysuudet (taulukko 6.2). ABS = absoluuttinen muutos, % = suhteellinen muutos prosentteina.

			Rokotusohjelma			Rokotusohjelmien vertailu					
			Ei rok	T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
			LKM	LKM	LKM	ABS	%	ABS	%	ABS	%
Syöpä	Alanielu	Miehet	183,9	153,4	140,4	-30,5	-16,6 %	-43,6	-23,7 %	-13,1	-8,5 %
		Naiset	48,9	39,9	37,9	-8,9	-18,3 %	-11,0	-22,5 %	-2,0	-5,1 %
		Kaikki	232,8	193,4	178,2	-39,5	-16,9 %	-54,6	-23,4 %	-15,1	-7,8 %
Emätin	Esiaste	Naiset	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Syöpä	Naiset	110,8	86,2	71,9	-24,6	-22,2 %	-38,9	-35,1 %	-14,4	-16,7 %
Kohdunkaula	Esiaste	Naiset	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Syöpä	Naiset	911,8	328,8	101,7	-583,0	-63,9 %	-810,1	-88,8 %	-227,1	-69,1 %
Kurkunpää		Miehet	300,7	263,9	247,9	-36,8	-12,3 %	-52,8	-17,6 %	-16,0	-6,1 %
		Naiset	49,0	42,4	40,9	-6,6	-13,5 %	-8,1	-16,6 %	-1,5	-3,6 %
		Kaikki	349,7	306,3	288,8	-43,4	-12,4 %	-60,9	-17,4 %	-17,5	-5,7 %
Nenänielu		Miehet	32,8	27,9	25,6	-4,9	-14,8 %	-7,2	-22,0 %	-2,3	-8,4 %
		Naiset	24,1	19,8	18,8	-4,2	-17,6 %	-5,3	-22,0 %	-1,1	-5,3 %
		Kaikki	56,9	47,7	44,4	-9,1	-16,0 %	-12,5	-22,0 %	-3,4	-7,1 %
Penis	Miehet	77,7	54,5	44,1	-23,2	-29,8 %	-33,6	-43,2 %	-10,4	-19,1 %	
Peräaukko		Miehet	70,9	26,4	6,1	-44,4	-62,7 %	-64,8	-91,4 %	-20,3	-77,0 %
		Naiset	78,1	19,5	5,8	-58,5	-75,0 %	-72,2	-92,5 %	-13,7	-70,2 %
		Kaikki	148,9	46,0	11,9	-103,0	-69,1 %	-137,0	-92,0 %	-34,1	-74,1 %
Suunielu	Kielen tyvi	Miehet	102,4	74,1	60,6	-28,4	-27,7 %	-41,8	-40,8 %	-13,4	-18,1 %
		Naiset	29,2	19,9	17,6	-9,4	-32,1 %	-11,7	-39,9 %	-2,3	-11,6 %
		Kaikki	131,7	93,9	78,2	-37,7	-28,7 %	-53,5	-40,6 %	-15,7	-16,7 %
	Nielurisa	Miehet	255,8	156,3	108,8	-99,5	-38,9 %	-147,0	-57,5 %	-47,4	-30,4 %
		Naiset	73,6	39,2	30,9	-34,4	-46,7 %	-42,6	-57,9 %	-8,3	-21,1 %
		Kaikki	329,3	195,4	139,7	-133,9	-40,7 %	-189,6	-57,6 %	-55,7	-28,5 %
	Suunielu, muut	Miehet	75,8	65,5	60,9	-10,4	-13,7 %	-15,0	-19,8 %	-4,6	-7,0 %
		Naiset	32,4	27,3	26,1	-5,1	-15,7 %	-6,3	-19,4 %	-1,2	-4,4 %
		Kaikki	108,2	92,8	87,0	-15,5	-14,3 %	-21,3	-19,6 %	-5,8	-6,3 %
Suuontelo		Miehet	508,1	446,0	417,4	-62,1	-12,2 %	-90,7	-17,9 %	-28,6	-6,4 %
		Naiset	334,2	282,9	270,9	-51,3	-15,3 %	-63,3	-18,9 %	-12,0	-4,2 %
		Kaikki	842,3	728,9	688,3	-113,4	-13,5 %	-154,0	-18,3 %	-40,6	-5,6 %
Ulkosynnytin	Esiaste	Naiset	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Syöpä	Naiset	321,6	250,2	208,6	-71,5	-22,2 %	-113,0	-35,1 %	-41,6	-16,6 %
YHTEENSÄ		Miehet	1 608,2	1 268,0	1 111,7	-340,2	-21,2 %	-496,5	-30,9 %	-156,3	-12,3 %
		Naiset	2 013,6	1 156,2	831,1	-857,4	-42,6 %	-1 182,5	-58,7 %	-325,1	-28,1 %
		Kaikki	3 621,8	2 424,2	1 942,8	-1 197,6	-33,1 %	-1 679,0	-46,4 %	-481,3	-19,9 %

LIITE 2. TAUTITILOJEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT, ELINVUODET, LAATUPAINOTETUT ELINVUODET JA HOITOKUSTANNUKSET

sivu 3/4

Taulukko A.3. Tautitilojen vuosittaiset diskonttaamattomat laatupainotettujen elinvuosien menetykset (QALY) malliväestössä ilman rokotusohjelmaa (Ei rok) ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen (T 70 %) sekä poikien ja tyttöjen (P&T 70 %) rokotusohjelmilla. Lukemat vastaavat rokottamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisia tapauksia. Ryhmän I HPV-syösuudet (taulukko 6.2). ABS = absoluuttinen muutos, % = suhteellinen muutos prosentteina.

			Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
				T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
Syöpä			LKM	LKM	LKM	ABS	%	ABS	%	ABS	%
Alanielu	Miehet		195,6	163,2	149,3	-32,4	-16,6 %	-46,3	-23,7 %	-13,9	-8,5 %
			51,9	42,4	40,2	-9,5	-18,3 %	-11,7	-22,5 %	-2,2	-5,1 %
		Kaikki	247,5	205,6	189,6	-41,9	-16,9 %	-58,0	-23,4 %	-16,1	-7,8 %
Emätin	Esiaste	Naiset	9,0	7,0	6,0	-2,1	-22,9 %	-3,0	-33,8 %	-1,0	-14,1 %
	Syöpä	Naiset	137,1	106,4	88,9	-30,7	-22,4 %	-48,2	-35,1 %	-17,5	-16,4 %
Kohdunkaula	Esiaste*	Naiset	338,5	152,4	94,1	-186,0	-55,0 %	-244,4	-72,2 %	-58,4	-38,3 %
	Syöpä	Naiset	1 364,1	468,5	151,9	-895,5	-65,7 %	-1 212,2	-88,9 %	-316,6	-67,6 %
Kurkunpää	Miehet		384,5	337,5	317,1	-47,1	-12,2 %	-67,4	-17,5 %	-20,4	-6,0 %
			61,6	53,3	51,4	-8,3	-13,5 %	-10,2	-16,6 %	-1,9	-3,6 %
		Kaikki	446,1	390,8	368,5	-55,3	-12,4 %	-77,6	-17,4 %	-22,3	-5,7 %
Nenänielu	Miehet		38,2	32,5	29,8	-5,7	-14,9 %	-8,4	-22,0 %	-2,7	-8,3 %
			28,5	23,4	22,2	-5,0	-17,6 %	-6,3	-22,0 %	-1,2	-5,3 %
		Kaikki	66,7	56,0	52,0	-10,7	-16,1 %	-14,6	-22,0 %	-3,9	-7,0 %
Penis	Miehet	111,4	78,3	63,4	-33,1	-29,7 %	-48,0	-43,1 %	-14,9	-19,0 %	
Peräaukko	Miehet		83,9	31,4	7,3	-52,5	-62,6 %	-76,7	-91,3 %	-24,1	-76,9 %
			100,7	25,3	7,6	-75,4	-74,8 %	-93,1	-92,4 %	-17,7	-69,9 %
		Kaikki	184,6	56,8	14,9	-127,9	-69,3 %	-169,7	-91,9 %	-41,9	-73,8 %
Suunielu	Kielen tyvi	Miehet	118,6	85,7	70,2	-33,0	-27,8 %	-48,4	-40,8 %	-15,5	-18,1 %
		Naiset	35,1	23,8	21,1	-11,2	-32,0 %	-14,0	-39,8 %	-2,7	-11,5 %
		Kaikki	153,7	109,5	91,3	-44,2	-28,8 %	-62,4	-40,6 %	-18,2	-16,6 %
Nielurisa	Miehet		312,8	190,5	132,9	-122,4	-39,1 %	-180,0	-57,5 %	-57,6	-30,2 %
			97,4	51,7	40,9	-45,7	-46,9 %	-56,5	-58,1 %	-10,9	-21,0 %
		Kaikki	410,2	242,2	173,7	-168,0	-41,0 %	-236,5	-57,7 %	-68,5	-28,3 %
Suunielu, muut	Miehet		88,9	76,7	71,4	-12,2	-13,7 %	-17,6	-19,7 %	-5,4	-7,0 %
			38,6	32,6	31,2	-6,0	-15,6 %	-7,5	-19,3 %	-1,4	-4,4 %
		Kaikki	127,5	109,3	102,5	-18,2	-14,3 %	-25,0	-19,6 %	-6,8	-6,2 %
Suuontelo	Miehet		627,7	550,8	515,6	-76,9	-12,2 %	-112,1	-17,9 %	-35,3	-6,4 %
			427,6	361,7	346,4	-65,9	-15,4 %	-81,2	-19,0 %	-15,3	-4,2 %
		Kaikki	1 055,3	912,5	861,9	-142,7	-13,5 %	-193,3	-18,3 %	-50,6	-5,5 %
Ulkosynnytin	Esiaste	Naiset	12,0	9,3	7,9	-2,7	-22,5 %	-4,1	-34,2 %	-1,4	-15,1 %
	Syöpä	Naiset	445,6	345,5	289,0	-100,1	-22,5 %	-156,6	-35,1 %	-56,6	-16,4 %
YHTEENSÄ	Miehet		1 961,7	1 546,6	1 356,9	-415,2	-21,2 %	-604,9	-30,8 %	-189,7	-12,3 %
			3 147,6	1 703,5	1 198,7	-1 444,1	-45,9 %	-1 948,9	-61,9 %	-504,8	-29,6 %
		Kaikki	5 109,3	3 250,0	2 555,5	-1 859,3	-36,4 %	-2 553,8	-50,0 %	-694,5	-21,4 %

*Sisältää myös poikkeavien papa-koe löydöstapausten laatupainotettujen elinvuosien menetykset

LIITE 2. TAUTITILOJEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT, ELINVUODET, LAATUPAINOTETUT ELINVUODET JA HOITOKUSTANNUKSET

sivu 4/4

Taulukko A.4. Vuosittaiset diskonttaamattomat tautitilojen hoitokustannukset (kEUR, tuhatta euroa) malliväestössä ilman rokotusohjelmaa (Ei rok) ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen (T 70 %) sekä poikien ja tyttöjen (P&T 70 %) rokotusohjelmilla, sekä ohjelmien vertailu, ryhmän I HPV-syysuudet. Lukemat vastaavat rokotamattoman/rokotettujen syntymäkohorttien elinaikaisia tapauksia. Ryhmän I HPV-syysuudet (taulukko 6.2). ABS = absoluuttinen muutos, % = suhteellinen muutos prosentteina.

			Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
				T 70 %	P&T 70 %	T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs Ei rok		P&T 70 % vs T 70 %	
			kEUR	kEUR	kEUR	ABS	%	ABS	%	ABS	%
Syöpä	Alanielu	Miehet	646,5	548,4	502,6	-98,2	-15,2 %	-144,0	-22,3 %	-45,8	-8,4 %
		Naiset	142,9	117,6	111,5	-25,3	-17,7 %	-31,5	-22,0 %	-6,2	-5,2 %
		Kaikki	789,5	666,0	614,0	-123,5	-15,6 %	-175,4	-22,2 %	-52,0	-7,8 %
Emätin	Esiaste	Naiset	233,2	180,3	153,9	-52,9	-22,7 %	-79,3	-34,0 %	-26,4	-14,6 %
	Syöpä	Naiset	324,3	250,7	210,2	-73,6	-22,7 %	-114,0	-35,2 %	-40,5	-16,1 %
Kohdunkaula	Esiaste*	Naiset	10 840,4	5 350,7	3 531,0	-5 489,7	-50,6 %	-7 309,4	-67,4 %	-1 819,7	-34,0 %
	Syöpä	Naiset	3 172,0	1 103,3	353,4	-2 068,7	-65,2 %	-2 818,6	-88,9 %	-750,0	-68,0 %
Kurkunpää		Miehet	2 384,8	2 122,8	1 999,0	-262,0	-11,0 %	-385,7	-16,2 %	-123,7	-5,8 %
		Naiset	305,5	266,4	256,9	-39,1	-12,8 %	-48,7	-15,9 %	-9,6	-3,6 %
		Kaikki	2 690,3	2 389,2	2 255,9	-301,1	-11,2 %	-434,4	-16,1 %	-133,3	-5,6 %
Nenänielu		Miehet	136,8	116,5	106,8	-20,2	-14,8 %	-30,0	-21,9 %	-9,7	-8,4 %
		Naiset	94,1	77,6	73,4	-16,5	-17,6 %	-20,7	-22,0 %	-4,1	-5,3 %
		Kaikki	230,8	194,1	180,2	-36,7	-15,9 %	-50,6	-21,9 %	-13,9	-7,1 %
Penis	Miehet	543,6	391,6	320,9	-152,0	-28,0 %	-222,7	-41,0 %	-70,7	-18,1 %	
Peräaukko		Miehet	251,1	99,2	24,4	-151,9	-60,5 %	-226,7	-90,3 %	-74,8	-75,4 %
		Naiset	363,6	98,5	33,1	-265,1	-72,9 %	-330,5	-90,9 %	-65,4	-66,4 %
		Kaikki	614,7	197,7	57,5	-417,0	-67,8 %	-557,2	-90,6 %	-140,2	-70,9 %
Suunielu	Kielen tyvi	Miehet	551,4	405,0	332,3	-146,3	-26,5 %	-219,1	-39,7 %	-72,7	-18,0 %
		Naiset	157,9	108,4	95,9	-49,6	-31,4 %	-62,1	-39,3 %	-12,5	-11,5 %
		Kaikki	709,3	513,4	428,2	-195,9	-27,6 %	-281,1	-39,6 %	-85,2	-16,6 %
Nielurisa		Miehet	1 539,8	962,9	675,6	-576,9	-37,5 %	-864,3	-56,1 %	-287,3	-29,8 %
		Naiset	547,2	300,6	239,2	-246,7	-45,1 %	-308,1	-56,3 %	-61,4	-20,4 %
		Kaikki	2 087,1	1 263,5	914,7	-823,6	-39,5 %	-1 172,3	-56,2 %	-348,7	-27,6 %
Suunielu, muut		Miehet	372,6	325,4	302,1	-47,2	-12,7 %	-70,5	-18,9 %	-23,3	-7,2 %
		Naiset	139,4	118,4	113,1	-21,0	-15,0 %	-26,3	-18,9 %	-5,3	-4,5 %
		Kaikki	511,9	443,8	415,2	-68,2	-13,3 %	-96,7	-18,9 %	-28,6	-6,4 %
Suuontelo		Miehet	4 851,3	4 296,8	4 023,4	-554,5	-11,4 %	-828,0	-17,1 %	-273,4	-6,4 %
		Naiset	3 775,1	3 250,8	3 123,8	-524,3	-13,9 %	-651,3	-17,3 %	-127,0	-3,9 %
		Kaikki	8 626,5	7 547,6	7 147,2	-1 078,8	-12,5 %	-1 479,3	-17,1 %	-400,5	-5,3 %
Ulkosynnytin	Esiaste	Naiset	419,4	325,5	274,7	-93,9	-22,4 %	-144,7	-34,5 %	-50,8	-15,6 %
	Syöpä	Naiset	1 096,5	852,5	711,1	-243,9	-22,2 %	-385,3	-35,1 %	-141,4	-16,6 %
YHTEENSÄ		Miehet	11 277,8	9 268,5	8 287,0	-2 009,2	-17,8 %	-2990,8	-26,5 %	-981,6	-10,6 %
		Naiset	21 611,6	12 401,3	9 281,2	-9 210,3	-42,6 %	-12 330,4	-57,1 %	-3 120,1	-25,2 %
		Kaikki	32 889,3	21 669,8	17 568,1	-11 219,5	-34,1 %	-15 321,2	-46,6 %	-4 101,7	-18,9 %

*Sisältää myös poikkeavien papa-koe löydöstapausten hoitokustannukset

LIITE 3. RYHMIEN II JA III SYÖPIEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT MALLIVÄESTÖSSÄ

sivu 1/2

Taulukko A.5. Ryhmien II ja III syöpien ja HPV-syösyösuuksien (Taulukko 6.2) mukaiset vuosittaiset tapausmäärät malliväestössä ilman rokottamista (Ei rok) ja uudessa tasapainotilassa tyttöjen (T 70 %) sekä poikien ja tyttöjen (P&T 70 %) rokotusohjelmilla. Lukemat vastaavat rokottamattoman/ rokotettujen ikäkohorttien elinaikaisia tapauksia. ABS = absoluuttinen muutos, % = suhteellinen muutos prosentteina.

			Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu						
				T 70%	P&T 70%	T 70% vs Ei rok		P&T 70% vs Ei rok		P&T 70% vs T 70%		
Syöpä						ABS	%	ABS	%	ABS	%	
RYHMÄ 1, Ryhmän 2 mukaiset morfologiat	Alanielu		Miehet	21	18	17	-3,1	-14,7 %	-4,6	-21,8 %	-1,5	-8,4 %
			Naiset	4	4	3	-0,8	-17,4 %	-1,0	-21,8 %	-0,2	-5,3 %
			Kaikki	26	22	20	-3,9	-15,1 %	-5,6	-21,8 %	-1,7	-7,8 %
Emätin	Esiaste	Naiset	103	79	68	-23,4	-22,9 %	-34,6	-33,8 %	-11,2	-14,1 %	
	Syöpä	Naiset	16	12	10	-3,5	-21,9 %	-5,6	-35,1 %	-2,1	-16,9 %	
Kohdunkaula	Esiaste	Naiset	16 859	10 763	8 477	-6 096,8	-36,2 %	-8 382,6	-49,7 %	-2 285,8	-21,2 %	
	Syöpä	Naiset	144	50	16	-93,5	-65,1 %	-127,5	-88,8 %	-34,1	-67,9 %	
Kurkunpää			Miehet	86	77	72	-9,1	-10,7 %	-13,6	-15,9 %	-4,5	-5,8 %
			Naiset	11	10	9	-1,4	-12,7 %	-1,7	-15,8 %	-0,3	-3,6 %
			Kaikki	97	86	81	-10,5	-10,9 %	-15,3	-15,8 %	-4,8	-5,6 %
Nenänielu			Miehet	7	6	5	-0,9	-14,4 %	-1,4	-21,7 %	-0,5	-8,6 %
			Naiset	4	3	3	-0,7	-17,1 %	-0,9	-21,7 %	-0,2	-5,5 %
			Kaikki	11	9	8	-1,6	-15,4 %	-2,3	-21,7 %	-0,7	-7,4 %
Penis			Miehet	28	21	17	-7,5	-26,7 %	-11,2	-39,6 %	-3,6	-17,6 %
Peräaukko			Miehet	14	7	4	-7,0	-49,2 %	-10,5	-74,1 %	-3,5	-49,0 %
			Naiset	19	8	5	-11,2	-59,4 %	-13,9	-74,3 %	-2,8	-36,6 %
			Kaikki	33	15	9	-18,1	-55,0 %	-24,5	-74,2 %	-6,3	-42,7 %
Suunielu	Kielen tyvi	Miehet	16	12	9	-4,1	-26,2 %	-6,2	-39,5 %	-2,1	-18,1 %	
		Naiset	5	3	3	-1,5	-31,5 %	-1,9	-39,5 %	-0,4	-11,7 %	
		Kaikki	21	15	12	-5,6	-27,4 %	-8,1	-39,5 %	-2,5	-16,7 %	
Nielurisa			Miehet	50	32	22	-18,4	-36,7 %	-27,8	-55,4 %	-9,4	-29,6 %
			Naiset	18	10	8	-8,1	-44,2 %	-10,2	-55,4 %	-2,1	-20,1 %
			Kaikki	69	42	31	-26,6	-38,7 %	-38,0	-55,4 %	-11,5	-27,2 %
Suunielu, muut			Miehet	15	13	12	-1,9	-12,6 %	-2,9	-18,8 %	-1,0	-7,1 %
			Naiset	6	5	4	-0,8	-15,0 %	-1,0	-18,8 %	-0,2	-4,4 %
			Kaikki	21	18	17	-2,8	-13,2 %	-3,9	-18,8 %	-1,2	-6,4 %
Suuontelo			Miehet	116	103	96	-13,0	-11,2 %	-19,4	-16,8 %	-6,5	-6,3 %
			Naiset	95	82	79	-12,8	-13,5 %	-16,0	-16,8 %	-3,1	-3,8 %
			Kaikki	211	185	175	-25,8	-12,2 %	-35,4	-16,8 %	-9,6	-5,2 %
Ulkosynnytin	Esiaste	Naiset	138	107	91	-30,9	-22,4 %	-47,1	-34,2 %	-16,2	-15,2 %	
	Syöpä	Naiset	73	57	47	-15,9	-21,8 %	-25,5	-35,1 %	-9,7	-17,0 %	

LIITE 3. RYHMIEN II JA III SYÖPIEN VUOSITTAISET TAPAUSMÄÄRÄT MALLIVÄESTÖSSÄ

sivu2/2

			Ei rok	Rokotusohjelma		Rokotusohjelmien vertailu					
				T 70%	P&T 70%	T 70% vs Ei rok		P&T 70% vs Ei rok		P&T 70% vs T 70%	
Syöpä					ABS	%	ABS	%	ABS	%	
RYHMÄ 2	Huuli	Miehet	42	37	34	-5,6	-13,2 %	-8,0	-18,9 %	-2,4	-6,5 %
		Naiset	19	16	15	-2,9	-15,4 %	-3,5	-18,9 %	-0,7	-4,1 %
		Kaikki	61	52	49	-8,5	-13,9 %	-11,5	-18,9 %	-3,0	-5,8 %
	Sinonasaali	Miehet	13	11	10	-2,4	-17,9 %	-3,5	-26,7 %	-1,2	-10,8 %
		Naiset	6	5	5	-1,4	0,0 %	-1,7	-26,7 %	-0,3	-6,8 %
		Kaikki	20	16	14	-3,7	-19,0 %	-5,2	-26,7 %	-1,5	-9,5 %
	Virtsarakko	Miehet	639	595	576	-43,8	-6,9 %	-63,4	-9,9 %	-19,6	-3,3 %
		Naiset	150	138	135	-12,1	-8,1 %	-14,9	-9,9 %	-2,8	-2,0 %
		Kaikki	789	733	711	-55,9	-7,1 %	-78,3	-9,9 %	-22,4	-3,1 %
RYHMÄ 3	Ruokatorvi	Miehet	160	149	144	-10,8	-6,7 %	-15,9	-9,9 %	-5,1	-3,4 %
		Naiset	63	58	56	-5,0	0,0 %	-6,2	-9,9 %	-1,2	-2,0 %
		Kaikki	223	207	201	-15,8	-7,1 %	-22,1	-9,9 %	-6,3	-3,0 %
SYÖVÄT YHTEENSÄ	RYHMÄ1	Miehet	353	288	255	-65,1	-18,4 %	-97,6	-27,7 %	-32,5	-11,3 %
		Naiset	394	244	189	-150,2	-38,1 %	-205,3	-52,1 %	-55,2	-22,6 %
		Kaikki	747	532	444	-215,2	-28,8 %	-302,9	-40,6 %	-87,7	-16,5 %
	RYHMÄ1-2	Miehet	1 047	931	875	-116,8	-11,2 %	-172,5	-16,5 %	-55,7	-6,0 %
		Naiset	569	402	343	-166,4	-29,3 %	-225,4	-39,6 %	-59,0	-14,6 %
		Kaikki	1 616	1 333	1 218	-283,3	-17,5 %	-397,9	-24,6 %	-114,7	-8,6 %
	RYHMÄ1-3	Miehet	1 207	1 080	1 019	-127,6	-10,6 %	-188,4	-15,6 %	-60,8	-5,6 %
		Naiset	632	460	400	-171,5	-27,2 %	-231,6	-36,7 %	-60,1	-13,1 %
		Kaikki	1 839	1 540	1 419	-299,1	-16,3 %	-420,0	-22,8 %	-120,9	-7,9 %