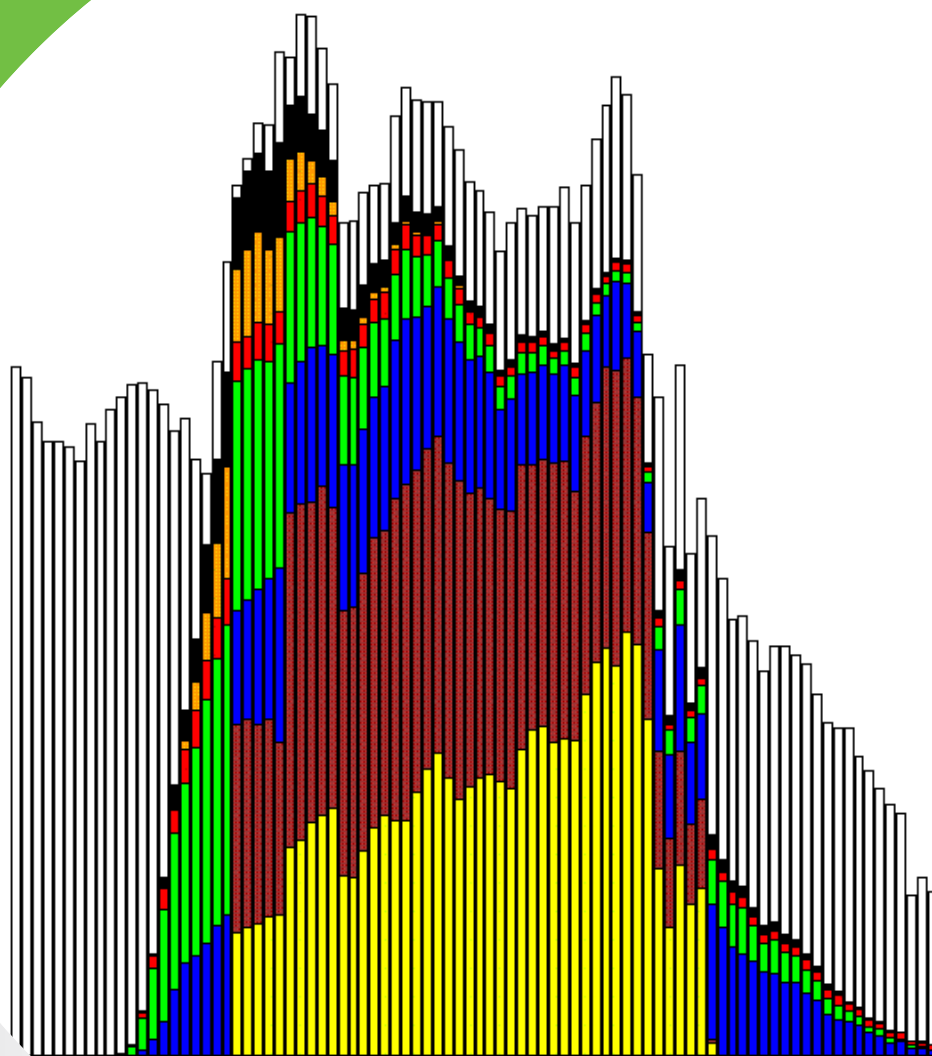


# Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys

30.4.2011

RAPORTTI



© Kirjoittaja ja Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

ISSN 1798-0089 (pdf)

# Tiivistelmä

Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirus-tautien torjuntatyöryhmän selvitys. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), Raportti 28/2011. 121 sivua. Helsinki, Finland 2011.

## Työryhmän tehtävä

THL (ent. Kansanterveyslaitos) asetti keväällä 2008 työryhmän, jonka tehtävä oli kartoittaa ihmisen papilloomaviruksen (HPV) aiheuttama tautitaakka Suomessa ja antaa ehdotus parhaista mahdollisista toimenpiteistä kohdunkaulan syövän ja muun HPV-tautitaakan edelleen vähentämiseksi. Työryhmän odotettiin sisällyttävän ehdotukseensa erityisesti kannanotto kohdunkaulan syövän tehokkaimmasta seulontamenetelmästä ja HPV-rokotteen liittämistä kansalliseen rokotosohjelmaan.

Työryhmä arvioi HPV-tautien aiheuttaman tautitaakan ja organisoidun seulonnan lisäksi seulontaohjelman ulkopuolisen papa-testauksen laajuuden. Lisäksi työryhmä kokosi tiedot käytettävissä olevien rokotevalmisteiden tehosta ja turvallisuudesta sekä teki kustannusvaikuttavuusanalyysin.

## Tautitaakka

Papilloomavirustyyppisiä on yli sata, joista 14 on kohdunkaulan syöpää aiheuttavia ns. korkean riskin HPV-tyyppejä. Pääasiassa sukupuoliteitse tarttuva HPV-infektio on hyvin yleinen. Nuorista, noin 20-vuotiaista naisista, noin neljännes kantaa korkean riskin HPV-tyyppejä. Suurin osa HPV-infektioista paranee itsestään parin vuoden kuluessa tartunnasta. Joskus HPV-infektio kuitenkin pitkittyy ja etenee syövän esiasteeksi tai syöväksi. Aika HPV-infektion toteamisesta syövän kehittymiseen on yleensä vähintään seitsemän vuotta, useimmiten pidempi.

Suomessa todetaan vuosittain noin 150 kohdunkaulan syöpätapausta, joista noin kolmannes johtaa kuolemaan. Kohdunkaulan syövän seulonnassa etsitään kehityksessä olevia syövän esiasteita papa-kokeilla ja histologisilla jatkotutkimuksilla. Löydetyt vähintään keskivakavat esiasteet hoidetaan kirurgisesti. Suomessa tehdään seulontamielessä vuosittain hieman alle 500 000 papa-koetta, näistä noin 2/3 tehdään organisoidun seulontaohjelman ulkopuolella. Esiasteita löydetään vuosittain noin 2800, joista vähintään keskivaikeita on noin 2000. Seulonnan avulla arvioidaan estettävän noin 80 % kohdunkaulan syöpätapauksista. Kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden aiheuttamat terveydenhuollon kustannukset ovat tällä hetkellä 9,3 milj. euroa vuodessa.

Myös osa mm. nielurisan, peniksen, peräaukon ja ulkosynnyttimien syöpätapauksista on HPV-taustaisia. Näitä kohdunkaulan syöpää harvinaisempia syöpiä ei seulota Suomessa. Työryhmä arvioi näiden syöpien tautitaakkaa karkealla tasolla. Syövän lisäksi HPV aiheuttaa Suomessa yli 6000 kondyloomatapausta vuodessa.

## Rokotteet

Tällä hetkellä on saatavilla kaksi HPV-rokotevalmistetta, jotka suojaavat HPV-infektioilta ja sen seurauksena syövän esiasteilta ja syövilä. Tutkimusnäyttö rokotteen tehosta syöpää vastaan on toistaiseksi epäsuorasti osoitettu näyttö HPV-infektioita ja syövän esiasteita vastaan. Molemmat rokotteen suojaavat kahta vakavinta syöpää aiheuttavaa HPV-tyyppejä (16, 18) vastaan. Kummankin rokotteen suojaus HPV-tyyppien aiheuttamia vähintään keskivaikeita esiasteita vastaan on lähes 100 %. Toinen rokote suojaaa lisäksi kahdelta yleisimmältä kondyloomaa aiheuttavalta HPV-tyypiltä (6, 11). Molemmat rokotteen suojaavat jonkin verran myös muiden HPV-tyyppien infektiolta, toinen hiukan laajemmin.

Markkinoilla on tällä hetkellä kaksi valmistetta, joiden turvallisuudesta laajassa käytössä on kertynyt riittävästi tietoa suosituksen antamiseksi. Raportoitujen HPV-rokotetutkimusten perusteella ei ole syytä epäillä, että rokotuksiin liittyisi merkittävää erityisiä immunologisia haittavaikutuksia. Tähän mennessä ei

voida kuitenkaan täysin sulkea pois erittäin harvinaisten autoimmuunitautien riskiä, vaikka kummallakin valmisteella on rokotettu jo useita miljoonia, toisella valmisteella jopa kymmeniä miljoonia ihmisiä.

## Johtopäätökset ja suositukset

### *Rokottamattomien seulonta*

Tehdyn laajan selvitystyön ja matemaattisen mallinnuksen perusteella työryhmä totesi, että vähentämällä organisoidun seulonnan ulkopuolisissa papa-kokeissa käymistä ja optimoimalla seulontaohjelmaa voidaan nykykäytäntöön verrattuna estää enemmän kohdunkaulan syöpätapauksia vähemmin haittavaikutuksin ja oleellisesti pienemmillä kustannuksilla. Tämä on mahdollista vähentämällä nuorten naisten ylitestausta ja ylimääräisiä hoitoja, jatkamalla nykyisen seulontaiän ylittäneiden HPV-positiivisten naisten seulontaa ja kehittämällä seulontaa kontrolloidusti ja suunnitellusti HPV-testauksen avulla.

Työryhmä suosittaa organisoidun seulonnan aloittamista 25 ikävuodesta ja sen jatkamista 65 ikävuoteen, siten, että 35 ikävuodesta alkaen ensisijaisena seulontatestinä käytettäisiin HPV-virusta osoittavaa testiä. Lisäksi, jos testituloksena 65 vuoden iässä on positiivinen, seulontaa tulisi jatkaa 85 ikävuoteen asti tai kunnes HPV-testi on negatiivinen seuraavalla seulontakierroksella.

Tällä hetkellä organisoidun seulonnan lisäksi tehdään ylimääräisiä seulontatestejä mm. yksityissektorilla ja perusterveydenhuollossa. Näiden ylimääräisten seulontatestien kustannukset ovat noin kolminkertaiset organisoituun seulontaan verrattuna. Liian nuorille naisille tehdyt seulontaohjelman ulkopuoliset papa-seulonnat johtavat myös herkästi turhiin hoitoihin, sillä valtaosa muutoksista paranisi ilman hoitoa. Työryhmä ehdottaakin käytännön toimenpiteitä runsaan papa-seulonnan vähentämiseksi, mm. perusterveydenhuollon ohjeistamista ja sairausvakuutuskorvauksen poistamista opportunistisilta papa-kokeilta.

### *Tyttöjen rokottaminen*

HPV-rokotuksilla saavutetaan merkittäviä terveyshyötyjä. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella nuorten noin 12-vuotiaiden tyttöjen rokotusohjelma on kohdunkaulan syövän ja kondylooman näkökulmasta pitkällä tähtäyksellä kustannusvaikuttavaa ja rokotteen hinnasta riippuen jopa terveydenhuollon kustannuksia säästävää. Todennäköisesti rokottaminen maksaisi noin kolme miljoonaa euroa vuosittain. Rokotusohjelman vaikutukset alkavat mallinnuksen mukaan näkyä vajaan 10 vuoden kuluessa sen käynnistymisestä rokotetuissa ikäluokissa. Työryhmä suosittaa HPV-rokotteen liittämistä nuorten 11-12-vuotiaiden tyttöjen rokotusohjelmaan. Lisäksi työryhmä suosittaa alkuvaiheessa ns. Catch-up-ohjelmaa yläasteikäisille tytöille, eli myös 13–15-vuotiaille tarjottaisiin rokotetta rokotusohjelman alkamisvuonna.

### *Rokotettujen seulonta*

Kohdunkaulan syöpää on seulottava myös rokotetuissa ikäluokissa, koska rokotteet eivät suojaa kaikkien HPV-tyyppien aiheuttamilta syöviltä. Seulontaa rokotetuissa ikäluokissa on edelleen optimoitava. Nykyisen organisoidun seulonnan ulkopuolisen massiivisen papa-testauksen jatkaminen rokotetussa väestössä on sillä saavutettaviin hyötyihin nähden erittäin kallista.

### *Poikien rokottaminen*

Poikien rokottaminen näyttäisi kustannusvaikuttavalta, mikäli muut HPV-taustaiset syövät huomioidaan analyysissä. Työryhmä ei kuitenkaan toistaiseksi suosita poikien rokottamista. Lähivuosina tilanne tulee harkita uudelleen, koska HPV aiheuttaa pojillakin mm. peniksen, nielurisojen ja peräaukon syöpää. HPV:n syyosuus näissä syövässä sekä rokotteen suojavaikutus niitä vastaan vaativat lisätietoa, jota todennäköisesti saadaan lähivuosina.

Avainsanat: HPV-infektio, papilloomavirus, kohdunkaulan syövän seulonta, kohdunkaulan syöpä, HPV-rokote, papilloomaviruksen aiheuttama tautitaakka

## Sammandrag

Arbetsgrupp för bekämpning av sjukdomar orsakade av papillomvirus. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papillomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys [Utredning av en arbetsgrupp som tillsatts av Institutet för hälsa och välfärd]. Institutet för hälsa och välfärd (THL), Rapport 28/2011. 121 sidor. Helsingfors, Finland 2011.

### Arbetsgruppens uppgift

THL (f.d. Folkhälsoinstitutet) tillsatte våren 2008 en arbetsgrupp för att kartlägga sjukdomsördan till följd av humant papillomvirus (HPV) i Finland och för att lägga fram ett förslag till bästa möjliga åtgärder för att ytterligare minska livmoderhalscancer och den övriga sjukdomsördan som orsakas av HPV. Arbetsgruppen förväntades i sitt förslag ta ställning framför allt till vilken metod för screening av livmoderhalscancer som är den mest effektiva och till frågan om att införa HPV-vaccin i det nationella vaccinationsprogrammet.

Utöver sjukdomsördan av HPV och den organiserade screeningen bedömde arbetsgruppen också omfattningen av den cellprovtagning som sker utanför screeningprogrammet. Dessutom sammanställde arbetsgruppen information om effekten och säkerheten hos tillgängliga vaccinpreparat och genomförde en kostnadseffektivitetsanalys.

### Sjukdomsördan

Det finns mer än hundra papillomvirustyper, varav 14 är så kallade högrisktyper som orsakar livmoderhalscancer. HPV-infektion är mycket vanligt och smittar huvudsakligen vid sexuell kontakt. Ungefär en fjärdedel av alla unga kvinnor i åldern omkring 20 år bär på en högrisktyp av HPV. Största delen av HPV-infektionerna går över av sig själv inom ett par år efter smittan. Ibland dröjer dock HPV-infektionen och blir ett förstadium till cancer eller cancer. Det tar i allmänhet minst sju år innan cancer utvecklas från det att HPV-infektionen konstaterats, ofta även längre.

I Finland konstateras årligen ungefär 150 fall av cancer i livmoderhalsen, varav cirka en tredjedel har dödlig utgång. Vid screening av livmoderhalscancer görs cellprovtagningar och ytterligare histologiska undersökningar för att hitta förstadium till cancer som håller på att utvecklas. Förstadium som betraktas vara medelsvåra eller svårare än det behandlas kirurgiskt. I Finland genomförs något mindre än 500 000 cellprovtagningar årligen som screening, och av dessa görs omkring två tredjedelar utanför det organiserade screeningprogrammet. Årligen hittas cirka 2 800 förstadium, varav omkring 2 000 är åtminstone medelsvåra. Genom screening förhindras uppskattningsvis cirka 80 procent av fallen med livmoderhalscancer. Hälso- och sjukvårdens kostnader för livmoderhalscancer och dess förstadium uppgår för närvarande till 9,3 miljoner euro per år.

Också en del av fallen med cancer i bland annat tonsiller, penis, anus och vulva orsakas av HPV. Dessa cancerformer är ovanligare än livmoderhalscancer och ingår inte i den screening som görs i Finland. Arbetsgruppen gjorde en grov bedömning av sjukdomsördan av dessa former av cancer. Utöver cancer orsakar HPV årligen också mer än 6 000 fall av kondylom i Finland.

### Vaccin

För närvarande finns det två HPV-vaccinpreparat som skyddar mot HPV-infektion och sådana förstadium till cancer och sådan cancer som utvecklas till följd av en HPV-infektion. Det vetenskapliga beviset för vaccinetts effekt mot cancer är tills vidare ett indirekt bevis som påvisats mot HPV-infektion och förstadium till cancer. Bägge vaccinen skyddar mot de två allvarligaste typerna av HPV (16, 18) som orsakar cancer. Bägge vaccinen har en nästan 100-procentig skyddseffekt mot de medelsvåra eller ännu svårare förstadium som dessa HPV-typer orsakar. Det ena vaccinet skyddar dessutom mot två av de vanligaste HPV-typerna (6, 11) som orsakar kondylom. Bägge vaccinen skyddar också i viss mån mot infektioner av andra HPV-typer, det ena vaccinet i något större utsträckning.

För närvarande finns det två preparat på marknaden, och dessa har använts i så stor omfattning att det finns tillräckligt med kunskap om säkerheten för att rekommendationer ska kunna utfärdas. Utgående från rapporterade HPV-vaccinstudier finns det ingen anledning att misstänka att vaccinationerna har några sär-

skilda betydande immunologiska biverkningar. Hittills kan man ändå inte helt utesluta risken för mycket sällsynta autoimmuna sjukdomar, även om de bägge preparaten redan använts för vaccination av flera miljoner människor, det ena preparatet på rentav tiotals miljoner människor.

## Slutsatser och rekommendationer

### *Screening av ovaccinerade*

Utgående från ett omfattande utredningsarbete och en matematisk modell konstaterade arbetsgruppen att det är möjligt att förhindra fler fall av livmoderhalscancer med mindre biverkningar och till väsentligt lägre kostnader i förhållande till nuvarande praxis genom att minska den cellprovtagning som sker utanför den organiserade screeningen och genom att optimera screeningprogrammet. Detta är möjligt genom minskad överprovtagning och överbehandling av unga kvinnor, genom fortsatt screening av HPV-positiva kvinnor över den nuvarande screeningåldern och genom utveckling av screeningen på ett kontrollerat och planligt sätt med hjälp av HPV-testning.

Arbetsgruppen rekommenderar att den organiserade screeningen inleds vid 25 års ålder och fortsätter ända fram till 65 års ålder, på så sätt att ett test som påvisar HPV-virus används som primärt screeningstest från och med 35 års ålder. Om testresultatet är positivt vid 65 års ålder, bör screeningen fortsätta fram till 85 års ålder eller tills HPV-testet vid följande screeningomgång är negativt.

Utöver den organiserade screeningen görs för närvarande överflödiga screeningstest bland annat inom privata sektorn och primärvården. Kostnaderna för dessa överflödiga screeningstest är ungefär tre gånger större än kostnaderna för den organiserade screeningen. Cellprovtagningar som görs på alltför unga kvinnor utanför screeningprogrammet leder också lätt till onödig behandling, eftersom största delen av förändringarna går över utan behandling. Arbetsgruppen föreslår därför praktiska åtgärder för att minska den stora mängden cellprovtagningar, bland annat att primärvården ges anvisningar och att sjukförsäkringsersättning för opportunistisk cellprovtagning slopas.

### *Vaccinering av flickor*

HPV-vaccinationer ger betydande hälsofördelar. Kostnadseffektivitetsanalysen visar att ett vaccinationsprogram för unga flickor i 12 års ålder på lång sikt är kostnadseffektivt med tanke på livmoderhalscancer och kondylom, och kan beroende på hur dyrt vaccinet är också leda till kostnadsbesparingar inom hälso- och sjukvården. Vaccinationerna kommer sannolikt att kosta omkring tre miljoner euro per år. Effekterna av vaccinationsprogrammet börjar enligt modellen synas inom knappt 10 år i de vaccinerade åldersklasserna. Arbetsgruppen rekommenderar att HPV-vaccinet inkluderas i vaccinationsprogrammet för flickor i åldern 11–12 år. Dessutom rekommenderar arbetsgruppen att ett så kallat catch-up-program för flickor i de högre årskurserna inom den grundläggande utbildningen tillämpas i det inledande skedet, dvs. att vaccin under vaccinprogrammets första år också ska erbjudas till flickor i åldern 13–15 år.

### *Screening av vaccinerade*

Screening av livmoderhalscancer bör ske också i vaccinerade åldersklasser, eftersom vaccinet inte skyddar mot cancer orsakad av alla HPV-typer. Screening av vaccinerade åldersklasser ska ytterligare optimeras. I förhållande till de fördelar som nås är det mycket dyrt att fortsätta omfattande cellprovtagning utanför den nuvarande organiserade screeningen bland den vaccinerade befolkningen.

### *Vaccinering av pojkar*

Vaccinering av pojkar förefaller vara kostnadseffektivt när man i analysen beaktar övriga former av cancer orsakade av HPV. Arbetsgruppen rekommenderar tills vidare ändå inte att pojkar vaccineras. Under de närmaste åren bör situationen bedömas på nytt, eftersom HPV också orsakar bland annat cancer i penis, tonsiller och anus bland pojkar. Det behövs mer kunskap om HPV:s andel i dessa cancerformer och vaccinet skyddseffekt mot dessa, och sådan kunskap kommer sannolikt att fås under de närmaste åren.

Nyckelord: HPV-infektion, papillomvirus, screening av livmoderhalscancer, livmoderhalscancer, HPV-vaccin, sjukdomsbördan av papillomvirus

## Sisällys

Tiivistelmä  
Sammandrag

1 Työryhmän tausta, toimeksianto ja kokoonpano.....	9
2 Työryhmän työskentely ja aikataulu .....	11
3 HPV-tautien torjunta kustannus-vaikuttavasti - selvittävät asiat ja otaksumat.....	12
4 HPV-tautien epidemiologia ja torjuntakeinot.....	13
4.1 Primaari-infektiot, esiasteet, syövät, kondyloomat .....	13
4.2 Kohdunkaulasyöpää ehkäisevä seulonta .....	16
4.3 Rokottaminen.....	16
4.4 Tautitaakan torjunta muilla keinoin .....	17
5 HPV-tautitaakatutkimuksen aineistot.....	18
5.1 Rekisteriaineistot .....	18
5.2 Muut käytetyt aineistot .....	20
6 HPV:n aiheuttama tautitaakka (diagnostiikka+hoito+seuranta) Suomessa – nykytila .....	21
6.1 Kohdunkaulan syöpä ja esiasteet .....	21
22	
6.2 HPV:n esiintyvyys eräissä syövissä ja näiden syöpien ilmaantuvuus.....	23
6.3 Kondyloomat .....	25
6.4 HPV-tauteihin liittyvän tautitaakka-aineiston avulla arvioidut tautitapaukset ja niiden ilmaantuvuus.....	26
7 Kohdunkaulan syövän seulonta Suomessa - nykytila ja näkymiä.....	39
7.1 Organisoitu seulonta .....	39
7.2 HPV-testiin perustuva seulonta, markerit .....	40
8 HPV-rokotteet ja niiden ominaisuudet .....	49
8.1 Eri rokotevalmisteet.....	49
8.2 HPV-rokotteiden immunogeenisuus.....	49
8.3. HPV-rokotteiden turvallisuus .....	50
9 HPV-rokotteiden käyttö .....	52
9.1 HPV-rokotteiden käyttö muissa maissa ja Suomessa .....	53
9.2 Rokotteiden sairausvakuutuskorvaus Ruotsissa.....	53
10 HPV-rokotteiden suojateho kliinisissä rokotetutkimuksissa .....	55
10.1 HPV-rokotteiden teho naisten genitaalinfektiota vastaan.....	55
10.2 HPV-rokotteiden teho kohdunkaulansyövän ja vagina/vulvasyövän esiastemuutoksia vastaan.....	57
10.3 HPV-rokotteiden suojateho kohdunkaulan syöpään .....	58

11 Matemaattinen HPV-malli .....	59
11.1 Transmissiomalli.....	60
11.2. Progressiomalli .....	65
11.3 Muut taudit kuin kohdunkaulan syöpä.....	69
11.4 Vertailua.....	70
12 Kohdunkaulan syövän torjunnan taloudellinen arviointi.....	71
12.1 Aineisto.....	71
12.2 HPV-tautien aiheuttaman tautitaakan kustannukset ilman rokotusohjelmaa .....	75
12.3 Kustannus-vaikuttavuusanalyysi.....	81
12.5 Yhteenveto .....	99
13 Rokotusohjelman toteutus .....	101
13.1 Rokotusikä ja kohderyhmä .....	101
13.2 Rokotusten toteuttaja .....	101
13.3 Rokotusohjelman seuranta ja evaluaatio.....	102
14 Työryhmän johtopäätökset ja suositukset .....	103
Termit ja lyhenteet .....	105
Lähteet.....	106
Liite: Kuvitusta lukuun 12.....	117



# 1 Työryhmän tausta, toimeksianto ja kokoonpano

Ihmisen papilloomavirus (HPV) aiheuttaa laajan tautikirjon. Yleisin HPV:n aiheuttamista vakavista sairauksista on kohdunkaulasyöpä, joka ei juurikaan synny ilman kroonista HPV-infektiota. Suomessa kohdunkaulasyöpää on jo yli 40 vuoden ajan menestyksellisesti torjuttu kansallisella seulontaohjelmalla, jonka tavoitteena on löytää kohdunkaulan syövän esiasteet ja ehkäistä niiden kehittyminen syöväksi. Kuitenkin alle 40-vuotiailla naisilla kohdunkaulasyövän ilmaantuminen on 90-luvun puolivälin jälkeen noussut lähes seulontaa edeltävälle tasolle.

Saataville on tullut HPV-rokotteita, joita käyttämällä osa HPV-tartunnoista on mahdollista estää kokonaan. Muuttuneessa tilanteessa on tullut tarpeelliseksi arvioida HPV-tautien torjuntakeinot kokonaisuutena.

THL (ent. Kansanterveyslaitos) asetti keväällä 2008 työryhmän, jonka tehtävä oli kartoittaa HPV:n aiheuttama tautitaakka Suomessa ja antaa ehdotus parhaista mahdollisista toimenpiteistä kohdunkaulan syövän ja HPV-tautitaakan edelleen vähentämiseksi. Työryhmän edellytettiin sisällyttävän ehdotukseensa erityisesti kannanotto kohdunkaulan syövän tehokkaimmasta seulontamenetelmästä ja HPV-rokotteen liittämistä kansalliseen rokotusohjelmaan. Työryhmän odotettiin lisäksi käsittelevän selvityksessään seuraavat asiat:

## HPV-infektion aiheuttama tautitaakka

Kohdunkaulan syöpä, kohdunkaulan syövän esiasteet, muut HPV-infektioon liittyvät syövät (genitaali ja muut), kondyloomat ja papilloomat, HPV-tartuntojen ja -tautien aiheuttamat toimenpiteet (seulontanäytteet, jatkotutkimukset, hoidot ja seuranta)

## HPV-tautien torjunta

### *Sekundaaritorjunta*

- Organisoitu seulonta: papat, muut mahdolliset seulontanäytteet (esim. HPV-näyte), kolposkopiat ja muut jatkotutkimukset, hoitotoimenpiteet, hoidon onnistumisen seuranta
- Opportunistinen seulonta
- Seulonnan vaikuttavuus: suomalainen seulontahistoria ja sinä aikana saavutetut tulokset, seulonnan nykyiset trendit
- Seulonnan kehittämismahdollisuudet: osallistumiskattavuuden parantaminen, seulonnan monitorointi, seulonnan haittojen vähentäminen (opportunistiset papat, seulonnan spesifisyyden lisääminen), uusien tekniikoiden arviointi ja käyttöönotto
- Terapeuttiset rokkeet

### *Primaaritorjunta: ehkäisevät rokkeet*

- Rokotteiden teho kohdunkaulan syöpään, kohdunkaulan syövän esiasteisiin, atyyppisiin papanäytteisiin ja muihin sairauksiin
- Yksilötason turvallisuus, väestötason turvallisuus
- Vaihtoehtoiset rokotusstrategiat

### *Kokonaistorjunta*

- Eri torjuntamenetelmien yhteensovittaminen ja yhteisvaikuttavuus

## Torjuntaohjelmien kustannusvaikuttavuus

- erilaisten seulontaohjelmien kustannusvaikuttavuus
- erilaisten rokotusohjelmien kustannusvaikuttavuus

## **Työryhmän kokoonpano:**

### **Puheenjohtaja**

Pekka Nieminen, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, HYKS Naistensairaala

### **Jäsenet**

Ahti Anttila, FT, dosentti, epidemiologi, tutkimusjohtaja; Suomen Syöpärekisteri, joukkotarkastusrekisteri, Helsinki

Dan Apter, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, Väestöliitto

Seija Grenman, professori, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, TYKS

Eija Hiltunen-Back, LT, iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkäri; HYKS:n iho- ja allergiasairaala

Terhi Kilpi, dosentti, ylilääkäri, Rokotusten ja immuunisuojan osaston johtaja, THL

Matti Lehtinen, professori, virologi, Tampereen Yliopisto ja THL (eronnut työryhmästä 1.8.2010)

Tuija Leino, LT, erikoistutkija, THL (ryhmän sihteeri)

Annukka Lohikko, terveydenhoitaja, Helsingin terveystieteiden keskus (osallistunut työskentelyyn 2009 asti)

Nea Malila, professori, epidemiologi, Suomen Syöpärekisteri

Eeva Salo, dosentti, lasten infektio- ja tartuntatautien erikoislääkäri, HUS Lasten ja nuorten sairaala

Heini Salo, VTM, tutkija, THL

Anne Santalahti, LL, terveystieteiden keskuksen vastaava lääkäri, Turun sosiaali- ja terveystoimi

Työryhmän tukena on toiminut THL:n Rokotusten ja immuunisuojan osastolta:

Kari Auranen, dosentti, erikoistutkija, THL

Petri Tiihonen, tutkimusassistentti

Outi Vaarala, tutkimusprofessori, immunologi, THL

Simopekka Vänskä, dosentti, erikoistutkija, matemaatikko

Työryhmän THL-jäsenet

## 2 Työryhmän työskentely ja aikataulu

THL:n Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä asetettiin toukokuussa 2008. Työryhmän työn oli määrä valmistua 31.8.2010, mutta työlle myönnettiin lisäaikaa 30.4.2011 saakka.

Työryhmä on kokoontunut kuukausittain, yhteensä 29 kertaa. Työtä merkittävästi hidastavana ongelmana on ollut erittäin pitkä odotusaika tautitaakka-aineistojen keräämiseen vaadittavan tutkimusluvan saamisessa STM:stä. Ensimmäisen lupapäätöksen saaminen kesti 8 kuukautta, ja se saatiin 12.1.2009. Työn edessä tutkimuslupaa jouduttiin toistuvasti täydentämään. Lisäksi tarvittiin erillislupia koskien Turun terveyskeskusaineistoa (lupa 7.12.2009), YTHS-aineistoa (4.5.2010) sekä KELA-aineistoa (28.8.2009, 8.6.2010). Tarvittavat lupatäydennykset ja lisäluvat myöhästyivät aineiston keräämistä edelleen.

Työryhmän ohjauksessa ja tukena on koko arviointityön ajan toiminut THL:n Rokotusohjelmayksikön mallinnusryhmä. Viikottain kokoontunut mallinnusryhmä keräsi tautitaakka-aineiston, josta arvioitiin HPV-tautien nykyinen tautitaakka ja sen kustannukset sekä kustannus-vaikuttavuusmallin kustannusmuutujat. Lisäksi mallinnustyöryhmä on rakentanut simulaattorin, jolla HPV-infektioiden leviämistä ja syöpien kehittymistä väestössä voidaan simuloida laskennallisesti eri rokotus- ja seulontaskenaarioilla. Rokotusten vaikuttavuus syöpätaakkaan tulee näkymään aikaisintaan 10–15 vuoden kuluttua ja merkittävämmiin vasta yli 20 vuoden kuluttua. Tämän vuoksi rokotusohjelman vaikuttavuutta kohdunkaulan syöpään voidaan tällä hetkellä arvioida vain matemaattisin mallein.

# 3 HPV-tautien torjunta kustannus- vaikuttavasti – selvitettävät asiat ja otaksumat

Ihmisen papilloomaviruksen aiheuttamalla tautitaakalla tarkoitetaan seuraavassa kaikkea sitä terveyspalveluiden käyttöä sekä elämän pituuden ja -laadun vähenemistä, joka aiheutuu HPV-tautien diagnostiikasta, hoidosta ja seurannasta.

## HPV:n aiheuttama tautitaakka ja kustannukset - nykykäytäntö

- Organisoitu kohdunkaulan syövän seulonta ja opportunistiset seulontamielessä otetut papa-näytteet
- Kohdunkaulan ja emättimen syöpä- ja esiastetapaukset sekä kondyloomatapaukset
- Muut mahdollisesti HPV:n aiheuttamat syöpätapaukset (ulkosynnytin, nielurisa, peräaukko, penis)

## Seulonta rokottamattomassa väestössä (ikäluokissa)

- Miten organisoitu kohdunkaulan syövän seulonta toteutuu ja kuinka paljon opportunistisia papa-näytteitä otetaan seulontamielessä? Miten tautitaakka muuttuisi, jos noudatettaisiin seulontasuositusta? Otaksuma: Nykyistä organisoidun seulontaohjelman ulkopuolella olevaa papa-testien ylikäyttöä, erityisesti nuorena väestössä, pitää merkittävästi vähentää ja kontrolloida paremmin. Tällöin itsestään paranevat lievät solumuutokset ja esiasteet vähenisivät. Tämä parantaa kustannusvaikuttavuutta.
- Miten seulontaa koskevien ikäsuositusten laajentaminen vaikuttaa tautitaakkaan ja mikä on sen kustannusvaikuttavuus? Vaikutus erikseen nuorempiin ja vanhempiin ikäryhmiin.
- Miten HPV-testin käyttöönotto primaaritestinä organisoidussa seulontaohjelmassa vaikuttaa? Otaksuma: Sen avulla seulonnassa löydetään merkittävästi enemmän syöpiä ja vahvoja esiastemuutoksia (CIN3+) kuin pelkkään papa-testiin perustuvalla seulonnalla.
- Miten vaikuttaa ns. HPV-exit testi, jossa papa-seulontaa jatketaan vain niiltä, jotka ovat 65-vuotiaina (esimerkiksi) HPV-positiivisia?

## Rokotusohjelma

- Miten ja milloin rokottaminen vaikuttaisi tautitaakkaan? Kuinka paljon rokotusohjelman jälkeen jää vielä kohdunkaulan syöpätapauksia, niiden esiasteita sekä kondyloomia? Nykyiset rokotteet eivät estä kaikkia HPV-infektioita eivätkä siten teoriassakaan kaikkia HPV-tauteja.
- Markkinoilla olevien rokotevalmisteiden ero vaikuttavuudessa ja kustannusvaikuttavuudessa?
- Rokotusohjelman vaikutus muiden HPV-taustaisten syöpien aiheuttamaan tautitaakkaan?
- Vaihtoehtoisia rokottamisen strategioita on tyttöjen tai tyttöjen ja poikien rokottaminen. Rokottamalla molempia sukupuolia saadaan parempi rokouskattavuus väestössä, mutta ainakin alkuun myös suurempia kustannuksia. Mikä on poikien rokottamisen kustannusvaikuttavuus a) kohdunkaulan syövän ja kondylooman näkökulmasta ja b) muiden HPV-taustaisten syöpien näkökulmasta?
- Rokotteisiin ja rokottamiseen liittyvien epävarmuustekijöiden analysoiminen.

## Seulonta rokotetussa väestössä (ikäluokissa)

- Voiko seulonnan lopettaa rokotetussa väestössä? Otaksuma: ei voi.
- Miten seulonta toteutetaan kustannusvaikuttavasti rokotetussa väestössä?

# 4 HPV-tautien epidemiologia ja torjunta-keinot

## 4.1 Primaari-infektiot, esiasteet, syövät, kondyloomat

HPV-infektio on kohdunkaulasyövän keskeinen ja välttämätön etiologinen tekijä, mutta ei yksinään riittävä (zur Hausen ym. 2000, Käypä hoito -suositus 2010). HPV-DNA:ta löytyy lähes aina kohdunkaulan syöpäkudoksesta (Dyson ym. 1989, Jackson ym. 2000). Suuren riskin HPV-infektio ei ole kuitenkaan sama asia kuin kohdunkaulasyövän esiaste. Ilman toimenpiteitäkin vain pienelle osalle suuren riskin HPV-infektioon sairastuneista kehittyisi kohdunkaulasyöpä.

Syövän esiasteiden synty edellyttää onkogeenisen HPV-infektion pitkittymistä. Viruksen integroituminen isäntäsolun genomiin voi johtaa hyvänlaatuisten muutosten ja esiasteiden (cervical intraepithelial neoplasia / dysplasia, CIN) kautta paikalliseen (carcinoma in situ) ja invasiiviseen karsinomaan (Werness ym. 1990). Pitkittyneen HPV-infektion ja syövän esiasteiden kehittymiseen ja syövän riskiin vaikuttavat myös muut tulehdukselliset, kemialliset, hormonaaliset, immunologiset ja geneettiset tekijät.

### HPV-infektio ja tarttuminen

Käytännöllisesti katsoen kaikki genitaalien HPV-infektiot johtuvat seksuaalisen kanssakäymisen aloittamisen jälkeen nopeasti tapahtuvista tartunnoista - noin puolet nuorista naisista saa tartunnan kolmessa vuodessa (Collins ym. 2005, Winer ym. 2003). Tartunta ei välttämättä edellytä yhdyntää, vaan ihon ja genitaalielepiteelien kontakti riittää (Moscicki ym. 2006). Kondomi ja/tai ympärileikkaus suojaavat HPV-tartunnoilta, mutta vain osittain (Winer ym. 2007, Wawer ym. 2011). Tartuntojen määrä kasvaa lähes lineaarisesti seksikumppanien määrän kasvaessa (Dillner ym. 1996, Koutsky ym. 1997). Lopulta väestöstä 70 - 80 prosenttia saa genitaalien HPV-infektion. Noin 20-vuotiaista miehistä ja naisista kolmasosa on HPV DNA:n suhteen positiivisia, so. tartuttavia (Auvinen ym. 2005, Kjaer ym. 2005, Giuliano ym. 2007).

Genitaalialueellakin HPV-infektio on pinnallinen (Doorbar 2005, 2006). Epiteelin tyvisoluihin esimerkiksi yhdyntää seuranneen mikrotrauman vuoksi päässyt virus monistuu sen E1- ja E2-geenien ohjauksessa. Monistuminen etenee yhdessä jakautumiskykyisten isäntäsolujen erilaistumisen kanssa siten, että viruksen onkogeenisten E6/E7-geenien ilmentyminen on tiukasti kontrolloitua eivätkä solut pääse tässä vaiheessa muuttumaan pahanlaatuisiksi. Valmiita viruspartikkeleita muodostuu jakautumisensa päätepisteessä olevissa epiteelisoluissa. Lopulta ilmiasultaan HPV:n E4-valkuaisaineen vaikutuksesta muuttuneiden solujen, nk. koilosyyttien hilseillessä epiteelin pinnalta uudet, infektiokykyiset viruspartikkelit vapautuvat primaari-pesäkkeestä. Valmiit virukset voivat synnyttää sekundääripesäkkeitä iholla ja limakalvoilla ja infektoida uusia seksikumppaneita parin viikon kuluttua alkuperäisestä tartunnasta (Stanley 2010).

### Genitaalialueen infektoita aiheuttavat HPV-tyypit

Genitaalialueella infektoita aiheuttavia HPV-tyyppejä on noin 40, ja ne jaetaan syöpävaarallisuutensa suhteen nk. matalan ja korkean riskin HPV-tyyppeihin. Edellisistä tärkeimmät ovat alaluokkaan A10 kuuluvat HPV6 ja HPV11, ja jälkimmäisistä alaluokkiin A5, 6, 7 ja 9 kuuluvat tyypit HPV51,69 (A5), HPV56 (A6), HPV18, 39, 45, 68 (A7) ja HPV16, 31, 33, 35, 52, 59 (A9), jotka yhdessä muodostavat yli 95 prosenttia kohdunkaulan syövästä löytyvistä HPV-tyypeistä (Schiffmann ym. 2005, 2009). HPV18- ja 45-tyypeillä näyttää olevan preferenssi infektoida lieriöepiteelisoluja. Matalan riskin HPV-tyyppien aiheuttamien infektioiden paraneminen kestää neljästä yhdeksään kuukauteen, ja korkean riskin HPV-tyyppien aiheuttamien infektioiden paraneminen 14-18 kuukautta (Stanley 2010). Muuten primaari-infektion kulussa ei matalan ja korkean riskin HPV-tyypeillä ole merkittävää eroa.

## Immunologinen responsi ja syövän syntymekanismi

Epiteeleillä nk. Langerhansin solut ja B-solut tunnistavat HPV:n infektoituneissa soluissa tuotettuja mm. E2- ja E6-valkuuaisaineita ja virusten rakenteesta vastaavia L1- ja L2-valkuuaisaineita. Langerhansin solut tarjoilevat näitä T-soluille, jotka saavat aikaan infektion rajautumisen ja paranemisen, ja auttavat B-soluja vasta-aineiden tuotossa. Ensimmäisen HPV-leesion (primaaripesäkkeen) synnyttyä soluvälitteinen immuunivaste käynnistyy viikoissa, mutta vasta-aineiden tuottoon menee useita kuukausia ja kaikilla infektoituneilla henkilöillä se ei lainkaan käynnisty (Kjellberg ym. 1999). Kiertäviä vasta-aineita muodostuu vain noin puolella HPV-16 tai HVP-18 tulehduksen jälkeen (Carter ym. 2000) ja pitoisuudet ovat varsin matalat. 80-90 prosenttia korkean riskinkin HPV-tyyppien aiheuttamista infektoista paranee normaalin vastuskyvyn omaavilla henkilöillä (Stanley 2010), mutta uusintainfektioita tai multippelejä HPV-infektioita immuniteetti ei näyttäisi pystyvän estämään (Olsson ym. 2009, Stanley 2010, Palmroth ym. 2010, Trottier ym. 2010).

Korkean riskin HPV-tyypeillä on kyky aiheuttaa pitkittyneitä nk. persistoivia infektoita limakalvon tyvisoluissa ja/tai vielä jakautuvissa soluissa. Pidemmän ajan kuluessa kasvaa todennäköisyys sille, että korkean riskin HPV-tyyppien E6- ja E7-syöpägeenien luennan/proteiinien tuoton kontrolli pettää. Osaksi tämä johtuu siitä, että korkean riskin HPV-DNA integroituu isäntäsolun DNA:han.

Syntyvät E6- ja E7-valkuuaisaineet vapauttavat solunjakautumisen tiukasta kontrollista estämällä mm. sitä säätelevien Rb- ja p53-geenituotteiden toimintaa ja estäen pahanlaatuisiksi muuttuvien solujen apoptoosin saavat aikaan syöpäsolukon kasvun. Toinen E6- ja E7-proteiinien vaikutus kohdistuu elimistön immunologiseen valvontaan. Ne estävät interferonin tuottoa, mikä edelleen auttaa muuntuneita soluja välttämään immunologista valvontaa (Pett ym. 2006, Kanodia ym. 2008). Ne myös vaijentavat isäntäsolujen geenejä, jotka ovat välttämättömiä T-solujen vaikutusten kohdistumiseksi HPV:n infektoimiin soluihin (Hasan ym. 2007).

## Esiastemuutosten luonnollinen kulku

Yli puolet gynekologisessa irtosolunäytteessä todetuista HPV:hen viittaavista muutoksista (ASC-US ja LSIL) palautuu normaaleiksi ilman hoitoa (Munoz ym. 2003, Munoz ym. 1992, Bosch ym. 1995, Harper ym. 2004, Koutsky ym. 2002, Garland ym. 2007, Ault 2007a). Aika HPV-infektion toteamisesta paikallisen syövän eli carcinoma in situ kehittymiseen on yleensä vähintään seitsemän vuotta, useimmiten pidempi (Clifford ym. 2003). Osa esiasteista parantuu itsestään, osa pysyy esiasteena ja osa etenisi hoitamattomana ennen pitkää syöväksi saakka. Esiasteen kehittyminen syöväksi kestää keskimäärin noin 10 vuotta.

Mistä tahansa levyepiteeliperäisistä esiasteista jopa 90 % parantuu itsestään 13–22-vuotiailla (Harper ym. 2004). Toisaalta 30–60-vuotiailla (seulontaikäiset) arviolta 19–60 % kehittyisi hoitamattomina syöviksi (Kjaer ym. 2009, Rowhani-Rahbar ym. 2009, Brown ym. 2009, Jenkins ym. 2008, Ault 2007b). Levyepiteelisolumuutoksista lievimmät (CIN 1) paranevat useimmiten itsestään parin vuoden aikana ilman hoitoa ja syöpäriski on pieni (Harper ym. 2004, Koutsky ym. 2002, Garland ym. 2007, Wheeler ym. 2009). Pahanlaatuistumisen riski lisääntyy potilaan iän lisääntyessä (Ault 2007b). Keskivahva esiaste (CIN 2) on pysyvämpi kuin lievä esiastemuutos (Koutsky ym. 2002, Garland ym. 2007, Ault 2007a, Wheeler ym. 2009). Spontaania paranemista tapahtuu 23–43 %:ssa tapauksista (Koutsky ym. 2002, Garland ym. 2007, Ault 2007a, Wheeler ym. 2009). Vahvassa esiastemuutoksessa (CIN 3) spontaania paranemista tapahtuu noin kolmanneksella (Koutsky ym. 2002, Garland ym. 2007). Seulontaikäryhmässä (30–60-vuotiaat) noin 38–60 % CIN 3 -muutoksista kehittyisi hoitamattomina ennen pitkää invasiiviseksi syöväksi (Kjaer ym. 2009, Rowhani-Rahbar ym. 2009, Brown ym. 2009, Jenkins 2008, Ault 2007b). Lieriösolumuutosten ja adenocarcinoma in situ (AIS)-muutosten luonnollista kulkua ei tunneta tarkkaan (Vesikari ym. 2009).

## Myötävaikuttavat tekijät infektion, esiasteiden ja syövän syntymiselle

Tärkeimmät HPV-infektion luonnollista kulkua modifioivat tekijät ovat tupakointi ja Chlamydia trachomatis -infektio. Hyvin yleinen C. trachomatis -infektio, jonka 25 % väestöstä sairastaa elinaikanaan, pitkittää HPV-infektion kestoa (Silins ym. 2005). Sekä ennen HPV-infektiota että sen jälkeen saatu C. trachomatis -infektio lisää keskivaikeiden kohdunkaulasyövän esiasteiden kehittymisriskiä (Lehtinen ym. 2011). Klamydiainfektion aiheuttama kohdunkaulasyöpäriski liittyy nimenomaan varhaisiin infektiioihin (Koskela ym. 2000). Tupakointiin liittyy suurentunut riski saada genitaalien HPV-infektio (Syrjänen ym. 2007) ja se heikentää HPV-vasta-aineiden muodostumista (Kapeu ym. 2008). Se ei lisää todennäköisyyttä HPV-infektion etenemisestä kohdunkaulasyövän esiasteiksi (Syrjänen ym. 2007), mutta huonontaa niiden paranemista (Szarewski ym. 1996). Kohdunkaulan karsinogeneesissä, jossa HPV on välttämätön tekijä, sekä tupakointi että C. trachomatis -infektio ovat ainoat varmennetut syöpäriskiä itsenäisesti lisäävät tekijät (Anttila ym. 2001, Wallin ym. 2002, Plummer ym. 2003, Kapeu ym. 2008).

Usean eri HPV-tyyppin samanaikaisia eli multippeleita infektoita tavataan nuorilla aikuisilla hyvin yleisesti – ensimmäisen infektion saaneista 25–50 % saa vähintään toisen infektion muutaman vuoden sisällä (Trottier ym. 2006). Korkean riskin HPV-tyyppien aiheuttamat infektiot ryväsytävät samoille henkilöille, joilla on 3–6-kertainen riski saada toinen korkean riskin HPV-tyypin infektio (Lehtinen ym. 2006, Kaasila ym. 2009, Merikukka ym. 2011). Verrattuna yhteen HPV-tyyppiin useamman korkean riskin HPV-tyypin infektiot aiheuttavat moninkertaisen riskin kehittää kohdunkaulasyövän vakavampia (HSIL) esiastemuutoksia, mahdollisesti multippelien HPV-infektioiden pitkittyneeseen keston liittyen (Trottier ym. 2006, 2008).

HPV:n ohella kohdunkaulasyövän ja sen esiasteiden riskitekijöitä ovat kirjallisuuden mukaan mm. yhdyntöjen varhainen alkamisikä (Krivak ym. 2001, Kalliala ym. 2005, Arbyn ym. 2008), partnereiden runsaus (Krivak ym. 2001, Kalliala ym. 2005, Arbyn ym. 2008), partnereiden riskejä sisältävä sukupuolikäyttäytyminen (Advisory Committee on Cancer Prevention 2000, Sanner ym. 2009, Gök ym. 2010, Meijer ym. 2009, Stakes 2004), tupakointi (Krivak ym. 2001, Kalliala ym. 2005, Arbyn ym. 2008), yhdistelmäehkäisy pillereiden pitkäaikainen käyttö (Leinonen ym. 2009), immunosuppressio tai HIV-infektio ja muut gynekologiset infektiot, erityisesti jo mainittu klamydia (Paavonen ym. 2009, GlaxoSmithKline 2009). Levyepiteeli- ja adenokarsinooman riskitekijät näyttäisivät olevan samoja lukuunottamatta tupakointia (Munoz ym. 2010), joka ei näytä lisäävän adenokarsinooman riskiä.

## Kondyloomat

Kondyloomat (visvasyyllät, condylomata acuminata) ovat hyvälaatuisia anogenaalialueen ihotuumoreita, joita todetaan sekä miehillä että naisilla. Genitaalialueen kondylooma on yleisin näkyvä HPV-manifestaatio miehillä. Esiintymishuippu on 15–24-vuotiailla naisilla ja 20–29-vuotiailla miehillä (Monteiro ym. 2005). Suomessa ei ole valtakunnallista seurantaan kondyloomien esiintyvyydestä, koska ne eivät kuulu tartuntatautilainsäädännön mukaisiin ilmoitettaviin tai yleisvaarallisiin infektiioihin.

Yli 90 % kondyloomista on matalan riskin HPV-tyyppien 6 tai 11 aiheuttamia (Wiley ym. 2002), mutta 20–50 %:ssa leesioista löytyy lisäksi myös korkean riskin HPV-tyyppisiä (Lacey ym. 2005, Chan ym. 2009). Kondyloomien riskitekijät ovat samoja kuin muilla HPV-infektioilla, erityisesti merkittävä on seksikumppanien lukumäärä. Ympärileikkauksella on todettu olevan suojaava vaikutus (Lu ym. 2009). Kondyloomien tarttuvuus on noin 65 % ja inkubaatioaika 1–8 kuukautta (Wiley 2002). Eräissä tutkimuksissa kondyloomaa sairastavien miesten naispartnereista 76 prosentilla todettiin HPV-infektio, näistä 36 %:lla oli papa-muutoksia ja 28 % oli HPV-DNA-positiivisia (Campion ym. 1985). Kondyloomista 20–30 % paranee spontaanisti, mutta tähän voi kulua jopa puoli vuotta (Wiley 2002, Roy ja Bryson 2007). Hoidon jälkeen residivit ovat yleisiä, 25 % uusii 3 kuukauden kuluessa (Lacey ym. 2005). HPV-infektioiden on todettu persistoivan harvemmin miehillä kuin naisilla. Miehillä keskimääräinen minkä tahansa HPV-infektion clearance on 5.9 kuukautta ja 75 % infektoista hävisi 12 kuukaudessa (Giuliano ym. 2008).

Suomessa on viimeisen 30 vuoden aikana havaittu lisääntymistä korkean riskin HPV-tyyppien esiintyvyydessä, mutta vastaavaa ei ole havaittu matalan riskin tyyppien osalta (Laukkanen ym 2003). Lisäksi on havaittu antagonismi korkean ja matalan riskin virustyyppien välillä esiastemuutosten karsinogeneesissä (Luostarinen ym 1999, 2004).

## 4.2 Kohdunkaulasyöpää ehkäisevä seulonta

Kohdunkaulan solumuutosten seulonnalla ja hoidolla on voitu estää tehokkaasti kohdunkaulasyöpämuutosten kehittyminen. Oleellinen osa seulontaa ovat seulontalöydösten jatkotutkimukset ja löydettyjen esiasteiden hoito. Laadukkaalla esiasteiden hoidolla pystytään estämään yli 99 % kehittyvistä kohdunkaulasyövistä (Skehan ym. 1990). Organisoidulla väestöpohjaisella 30–60-vuotiaiden naisten viiden vuoden välein tapahtuvalla papa-seulonnalla (Valtioneuvoston asetus seulonnoista 2006) on ehkäisty Suomessa noin 80 % kohdunkaulasyövistä ja niiden aiheuttamista kuolemista (Anttila ym. 1999, IARC 2004 <http://www.iarc.fr>, Kjaer ym. 2009, Block ym. 2010, Garlund ym. 2009, Wacholder ym. 2010, Human papillomavirus vaccines: WHO position paper 2009, Richart 1973, Kinney ym. 1998, Heatley ym. 1998, Castellsague ym. 2002, WHO 2003, Gloor ym. 1986, Kierkegaard ym. 1994). Joissain kunnissa organisoitua seulontaa järjestetään myös 25- ja/tai 65-vuotiaille naisille. Väestöpohjaisen seulonnan tehokkuuteen vaikuttavat seulonnan hyvä peittävyys, hyvä osallistumisaktiivisuus sekä diagnostiikan ja kliinisen työn hyvä laatu (IARC 2005). Suomessa nuoren kohdeikäryhmän, alle 40-vuotiaiden osallistumisaktiivisuus on liian vähäinen, mikä vähentää merkittävästi organisoidun seulonnan vaikuttavuutta.

Seulontojen toteuttaminen alle 25-vuotiailla on ongelmallista, koska tällöin saadaan kiinni paljon lieviä esiasteita, jotka useimmiten paranevat itsestään. Lisäksi, koska syövän syntyminen on hidaskas prosessi, syöpiä on tässä ikäluokassa hyvin vähän (Richard 1973). Seulonnan jatkaminen yli 60-vuotiailla on paremmin perusteltavissa, sillä syövän toinen esiintymispiikki tulee 60 ikävuoden jälkeen. Vanhempien ikäryhmien kuolleisuus syöpään on suurempaa kuin nuoremmissa ikäryhmissä ja seulonnan jatkamisella voidaan todennäköisesti säästää merkittävä määrä elinvuosia.

Myös opportunistisilla, organisoidun seulonnan ulkopuolella otetuilla, papa-näytteillä on syöpää ehkäisevää vaikutusta, joskaan ei yhtä paljon (Anttila ym. 1999, IARC 2005, Wacholder ym. 2010, Richart 1973, Kinney ym. 1998, Heatley ym. 1998, Castellsague ym. 2002, WHO 2002, Skehan ym. 1990). Myös Suomessa on runsaasti opportunistista seulontaa ja se on osaltaan vähentänyt syöpien määrää. Kuitenkin haittavaikutukset, kuten liian tiheästä testauksesta johtuvat kustannukset, psyko-sosiaalinen kuormitus mm. ahdistus, leimautuminen, ylihoito ja mahdolliset haittavaikutukset lisääntymisterveyteen, kuten pienipainoisuus, ennenaikainen synnytys tai lapsiveden meno (Käypä hoito 2010), ovat suuremmat kuin organisoidussa seulontaohjelmassa.

## 4.3 Rokottaminen

HPV-tartunta saadaan yleensä pian seksielämän aloittamisen jälkeen. Noin puolet nuorista on saanut HPV-infektion 2–3 vuotta yhdyntöjen aloittamisen jälkeen. Rokottaminen on osoittautunut hyväksi keinoksi suojautua HPV:n primaari-infektiota vastaan. Markkinoilla on tällä hetkellä kaksi eri rokotetta. Toinen bivalenttinen rokote on suunnattu HPV 16- ja 18-tyyppejä vastaan ja toinen nelivalenttinen tyyppiä 16, 18, 6 ja 11 vastaan. HPV-DNA-negatiivisten henkilöiden rokottaminen antaa erinomaisen suojan kyseisten alatyypin infektiota vastaan. Verenkierron vasta-ainetasot nousevat moninkertaisesti verrattuna luonnollisen tartuntaan ja pysyvät hyvin korkealla tasolla vähintään niin pitkään, kuin toistaiseksi on seurattu, eli 8–9 vuotta. Mahdollisen luonnollisen aikaisemman infektion kehittämä vasta-ainetaso ei vaikuta siihen merkittävästi. Toisaalta, jos henkilö on jo infektoitunut kyseisellä HPV:lla tai se on jo aiheuttanut solumuutoksia, rokottaminen nykyisillä rokotteilla ei enää vaikuta infektion kulkuun tai syövän esiasteiden kehittymiseen. Siksi rokottaminen on toteutettava ennen tartuntamahdollisuutta. Uusia laajan valikoiman HPV-



tyyppejä vastaan suojaa antavia rokotteita on kehitteillä. Myös terapeuttisia rokotteita tutkitaan. Toistaiseksi HPV-rokotteet toimivat estämällä primaari-infektion. Sitä kautta niiden on todettu estävän kohdunkaulasyövän esiasteiden kehittymisen, jolloin syövän kehittyminen estyy.

#### 4.4 Tautitaakan torjunta muilla keinoin

HPV-infektiota voidaan ajatella torjuttavan samoilla keinoilla kuin muitakin sukupuolitauteja. Seksuaalisesta kanssakäymisestä pidättäytyminen, uskollisuus yhdelle kumppanille ja sukupuolielämän aloitustaan siirtäminen myöhemmäksi vähentäisivät tartuntoja. Seksuaalikäyttäytymisen muutokset ovat kuitenkin hitaita, ja suuria nopeita muutoksia, jotka johtaisivat HPV-infektioiden vähenemiseen, ei ole odotettavissa.

Ympärileikatuilla miehillä on todettu ympärileikkaamattomia miehiä vähemmän HPV-tartuntoja (Giuliano 2009, Tobian 2009). Kulttuuriin kuulumaton ympärileikkaus tuskin on mahdollinen HPV-infektion torjuntakeino.

Kondomin käyttö ehkäisee papilloomaviruksen tarttumista, mutta vaikutus ei ole yhtä selvä kuin monessa muussa sukupuolitaudissa. Tätä on selitetty viruksen esiintymisellä myös muualla iholla, ei ainoastaan sukupuolielinten limakalvoilla. Täsmällisten lukujen saaminen tutkimuksella on mahdotonta, koska tiedot kondomin käytöstä saadaan vain haastatteluin, ja kondomin käyttö on usein virheellistä ja vaihtelevaa. Säännöllisen kondomin käytön on todettu liittyvän vähäisempään HPV-infektion esiintyvyyteen sekä miehillä että naisilla (Winer ym. 2006, Hernandez ym. 2008, Nielson ym. 2010). Suuria ja nopeita muutoksia väestön käyttäytymiseen ei kuitenkaan ole tässäkään suhteessa odotettavissa.

# 5 HPV-tautitaakatutkimuksen aineistot

## 5.1 Rekisteriaineistot

Ihmisen papilloomaviruksen (HPV) aiheuttaman tautitaakan selvittämiseksi Suomessa kerättiin laaja rekisteriaineisto. Tautitaakatutkimuksessa kartoitettiin kaikki syövät, joissa HPV on osallisena, samoin kuin syövän esiastemuutokset ja kondyloomat sekä kaikkiin näihin edellä mainittuihin liittyvät tutkimus- ja hoitotapahtumat. Myös papa-näytteiden määrä Suomessa arvioitiin.

Tiedonkeruussa lähteinä olivat useat kansalliset rekisterit: Suomen Syöpärekisteri, Joukkotarkastusrekisteri, Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (HILMO), KELAn korvausrekisteri ja Ylioppilaiden terveydenhoitosäätiön (YTHS) rekisteri. Lisäksi tietoa kerättiin HUSLAB:n rekisteristä ja Turun terveystieteiden tutkimuskeskuksesta. Aineisto kerättiin henkilötunnistein, jotta henkilöiden eri rekistereistä kerätyt hoitotapahtumat, käynnit ja tutkimukset voitiin yhdistää ja järjestää episodeiksi.

**Suomen Syöpärekisteristä** poimittiin vuosilta 1980-2008 henkilötunnisteelliset tiedot HPV:hen liittyvistä syöpätapauksista. Poiminnassa käytetyt ICD-10 koodit suluissa. Näitä ovat kohdunkaulan (C53, D06, N87), emättimen (C52, D07.2) ja ulkosynnyttimien syöpä (C53, D07.1). Lisäksi kerättiin tiedot muista mahdollisesti HPV:n aiheuttamista syöpä ja pintasyöpätapauksista. Näitä ovat pään ja kaulan alueen syövät (C06, C09, C10, C13, C32, D00, D02.0, D37.08, D37.09, D38.0), ruokatorvisyöpä (C15), peräaukko- ja peräaukkokanavan syöpä (C21, D01.3) sekä siitinsyöpä (C60, D07.4).

**Joukkotarkastusrekisteristä** (Suomen Syöpärekisteri) poimittiin henkilötunnisteelliset organisoidun kohdunkaulan syövän seulontatutkimukset vuosilta 1990-2008.

**Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (HILMO) HPV-tauteihin liittyvät erikoissairaanhoidon vuodeosastohoitotapahtumat ja poliklinikkakäynnit** kerättiin vuosilta 1996-2008. Henkilötunnisteellinen palvelujen käyttö poimittiin HPV-tauteihin liittyvillä diagnoosikoodeilla (ICD-10) tai niiden hoitoihin tai diagnostiikkaan liittyvillä toimenpidekoodeilla.

Poiminnassa tunnistettiin ensin henkilöt, joilta löytyi HILMO:sta vuodeosastohoitoja ja poliklinikkakäyntejä, joiden pää- tai sivudiagnoosina (ICD-10 koodit) oli kohdun kaulan, emättimen tai ulkosynnyttimien syöpä, pintasyöpä tai esiaste (C53, C52, C51, D06, D07.1&, D07.2&, N87, N89.0, N89.1, N89.2, N89.3, N90.0, N90.1, N90.2, N90.3) sekä naisen sukupuolielinten sytologisten ja histologisten näytteiden poikkeavat löydökset (R87.6, R87.7). Näiden HILMOsta tunnistettujen tapausten henkilötunnuksiin lisättiin Syöpärekisteristä poimittujen tapausten henkilötunnukset. Näiden yhdistettyjen tapausten kaikki erikoissairaanhoidon palvelujen käyttö poimittiin.

Lisäksi alla määritellyillä pää- ja sivudiagnooseilla sekä pää- ja sivutoimenpiteillä poimittiin HILMO:sta vuodeosastohoitotapahtumat ja poliklinikkakäynnit.

### ICD-10-koodit:

Kondylooma (A63.0), kohdun kaulan seulontatutkimus (Z12.4), muut mahdollisesti HPV:n aiheuttamat syöpä ja pintasyöpätapahtumat (C06, C09, C10, C13, C15, C21, C32, C60, D00, D01.3, D02.0, D07.4, D37.08, D37.09, D38.0)

### Toimenpidekoodit:

Kohdun ja sen kannatinsiteiden sädehoito (LC0), kohdunpoistot (LCD), kohdun kaulan kaavinnat/biopsiat (LDA), kohdun kaulaosan muutosten poistot (LDB), osittaiset kohdunkaulan poistot (LDC), gynekologinen irtosolunäytteen otto (XLD00), kolposkopia (ULA02), biopsiat/paik muutosten poistot, emätin (LEB00, LEB10, LEB30), emättimen osittaiset poistoleikkaukset (LEC), emättimen poistoleikkaukset (LED), emättimen ja ulkosynnyttimien sädehoito (LE0), biopsiat ulkosynnyttimistä ja välilihasta (LFB), vulva/perineum osittaiset poistot (LFC).

**KELAn sairausvakuutuskorvausrekisteristä** poimittiin kaikki korvatut papa-näytteet ja muut HPV-tautien diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvät korvatut gynekologiset toimenpiteet.

**KELA:n lääkekorvausrekisteristä** poimittiin kondylooman hoitoon käytettyjen peruskorvattujen lääkkeiden (podofyllotoksiini ja imikimodi) korvausten saajat ja reseptit.

**HUSLAB patologian laboratoriotietojärjestelmästä** poimittiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriin (HUS) erikoissairaanhoidon sekä jäsenkuntien perusterveydenhuollon papa-näytteet vuosina 1996–2008.

**Ylioppilaiden terveydenhoitosäätiön (YTHS) rekisteristä** poimittiin henkilötunnisteellinen aineisto papa-näytteistä ja HPV-tauteihin liittyvistä käynneistä, toimenpiteistä ja muista tutkimuksista vuosilta 2000–2009.

**Turun terveyskeskuksen rekisteristä** poimittiin papa-näytteet ja HPV-tauteihin liittyvät toimenpiteet vuosilta 2000–2008.

## HPV-tautitaakka-tutkimuksen rekisteriaineisto

### Syöpärekisteri (1980 – 2008)

- Kohdunkaulan (C53), emättimen (C52) ja ulkosynnyttimien (C51) syöpätapaukset
- Muut osin HPV:n aiheuttamat syövät

### HILMO (1997 – 2008)

- Vuodeosastohoitojaksot ja poliklinikkakäynnit
- Syöpärekisterin hetut (C51-53)
- C51-53 syöpätapaukset ja näiden henkilöiden kaikki rivit
- ICD10- ja TMP-koodit
- Muut HPV-syövät

### HUSLAB (1996 – 2008)

- Papa-näytteet (ESH ja TK)

### Joukkotarkastusrekisteri

(1990-2008)

- Seulontatutkimukset
- Jatkotutkimuslähetteen saaneet

### KELA korvausrekisteri (1997-2008)

- Papa-näytteet
- Korvatut toimenpiteet

### KELA lääkekorvausrekisteri

(2000 – 2009)

- Kondylooman lääkehoito (podofyllotoksiini ja imikimodi)
- Korvausten saajat ja reseptit

### YTHS (2000 – 2009)

- Papa-näytteet ja esiastehoidot

### Turun tk (2000 – 2009)

- Papa-näytteet ja esiastehoidot

**Kuva 1. HPV-tautitaakkatutkimuksen rekisteriaineisto**

Kerätyn rekisteriaineiston keräämiseen haettiin seuraavat luvat:

- STM tutkimuslupapäätös 12.1.2009 (STM/2285/2008)
- STM tutkimusluvan muuttaminen 15.5.2009
- STM tutkimusluvan muuttaminen 26.6.2009
- STM tutkimusluvan muuttaminen 19.4.2010
- Turku terveyskeskusaineiston lupapäätös 7.12.2009
- YTHS-aineiston lupapäätös 4.5.2010
- Kela-aineiston lupapäätös 28.8.2009
- Kela-aineiston lupapäätös 8.6.2010

## 5.2 Muut käytetyt aineistot

**Kouluterveyskyselystä** saatiin tietoja nuorten seksikumppaneiden määristä iän mukaan.

**FINSEX-2007-tutkimuksesta** saatiin tietoa elämänaikaisten ja vuotuisten kumppanien lukumääristä ikäryhmittäin ja sukupuolen mukaan.

**Patricia Faasi 3 HPV-rokotetutkimus Suomessa:** GSK toimitti pyynnöstämme tietoa rokotetutkimukseen Suomessa osallistuneista nuorista naisista HPV-tyyppikohtaisesti infektioiden ja esiasteiden lukumääristä.

**Joukkotarkastuksen yhteydessä tehtävästä tutkimuksesta** saatiin tietoa hrHPV-prevalenssista Suomessa Uudellamaalla ikäryhmittäin.

**Tilastokeskuksesta** saatiin seuraavat aineistot:

- Suomen väestö iän ja sukupuolen mukaan
- Kuolleisuus ja elinajanodote iän ja sukupuolen mukaan
- Avioituneiden naisten kumppanien iät naisen iän mukaan

# 6 HPV:n aiheuttama tautitaakka (diagnostiikka+hoito+seuranta) Suomessa – nykytila

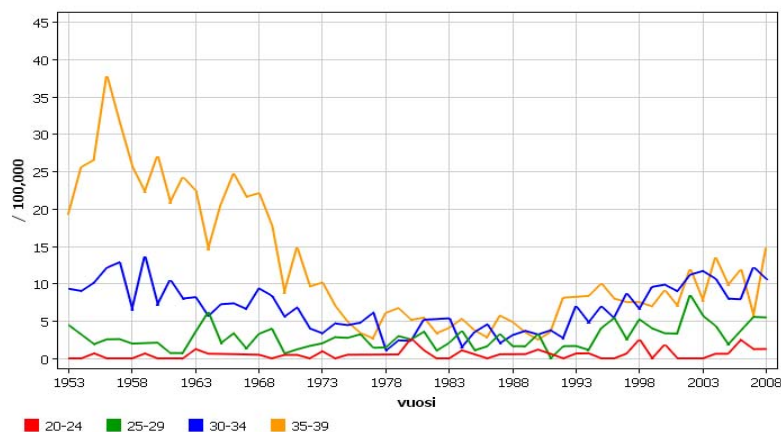
## 6.1 Kohdunkaulan syöpä ja esiasteet

Nykyään Suomessa todetaan vuosittain 145–160 kohdunkaulasyöpää, ja tautiin kuolee vuosittain noin 50–70 naista. Ilman seulontaa Suomessa olisi työryhmän tekemän mallin mukaan noin 700 kohdunkaulan syöpätapausta ja 350–400 kuolemaa vuosittain.

Esiastemuutoksia (CIN1+) todetaan Suomessa vuosittain n. 2800 naisella, joista vahvempia, Käypä hoito-suosituksen mukaan hoidettavia CIN2+ muutoksia, noin 2000:lla. Voidaan arvioida, että tarvitaan keskimäärin 3,6 esiastehoitoa estämään yksi kohdunkaulasyöpä, koska seulontaohjelman aikana syöpien vuosittainen määrä on vähentynyt n. 550:llä (2000/(700–150)).

Kohdunkaulasyöpää ehkäisevä seulontaohjelma aloitettiin vuonna 1963, ja nyt lähes 50 vuoden jälkeen syövän ilmaantuminen ja kuolleisuus on vähentynyt 80 % (ks kuvat 6.1a-c). Seulonta on vähentänyt erityisesti levyepiteeliperäisen syövän ilmaantuvuutta, sen sijaan lieriösoluperäisten adenokarsinoomien määrä on pysynyt vakaana. Seulonta ei tehoa yhtä hyvin tämän tyyppin syöpiin. Nykyään ilmaantuvista syöivistä adenokarsinomia on 30–40 % maan alueesta riippuen.

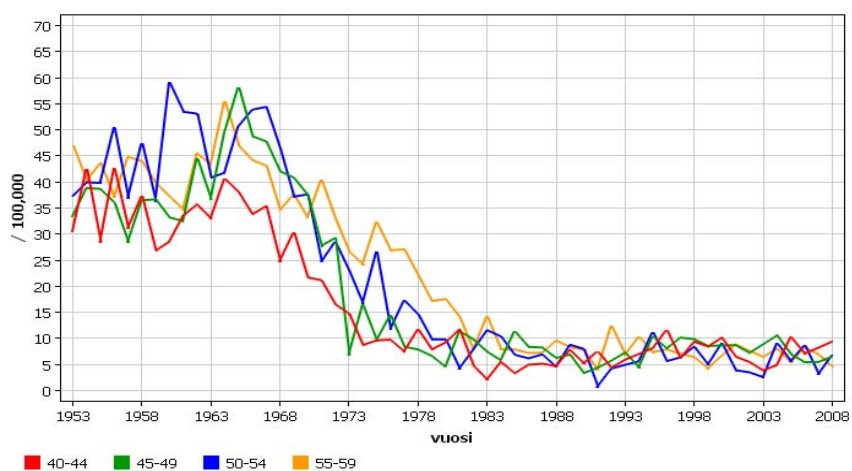
Ilmaantuvuus: Suomi  
Kohdunkaula



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (11.4.2011)

Kuva 6.1a. Kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus Suomessa, 20-39 vuotiaat

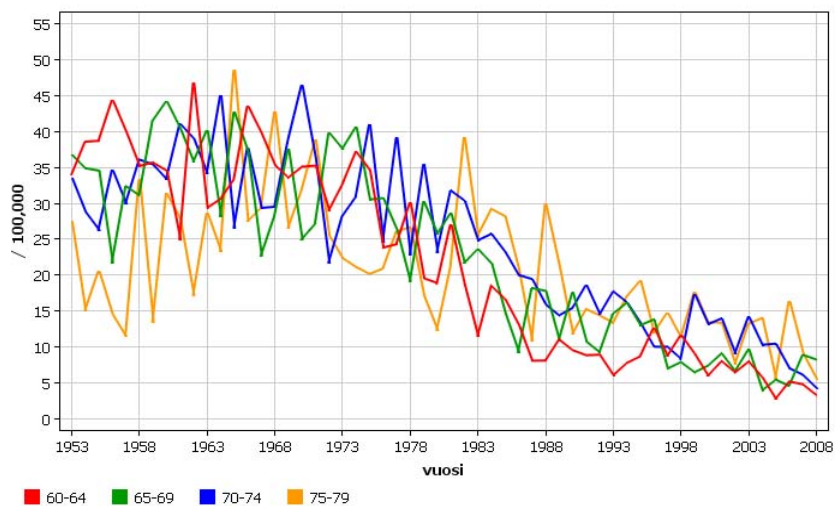
Ilmaantuvuus: Suomi  
Kohdunkaula



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (11.4.2011)

Kuva 6.1b. Kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus Suomessa, 40-59 vuotiaat

Ilmaantuvuus: Suomi  
Kohdunkaula



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (11.4.2011)

Kuva 6.1c. Kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus Suomessa, 60-79 vuotiaat

## 6.2 HPV:n esiintyvyys eräissä syövässä ja näiden syöpien ilmaantuvuus

HPV:tä on löydettävissä vaihtelevia määriä eri kudoksista. Kohdunkaulan vahvojen esiasteiden ja syöpien osalta arviot HPV16- ja 18-positiivisten osuuksista kudoksenäytteissä vaihtelevat noin 60 %:sta (CIN3, Kjaer ym. 2008) 70 %:iin (Parkin & Bray 2006; IARC 2007). Vastaavasti minkä tahansa hrHPV:n osuus on lähes 100 % (em. referenssit). Muiden syöpien kudoksenäytteissä HPV-positiivisuudessa on vielä enemmän vaihtelua, riippuen mm. mittausmenetelmistä, käytetyistä viitearvoista ja tutkittavien valinnasta. Määrittämissä tehtäessä useinkaan ei ole ollut käytössä kontrolleja, joten HPV-positiivisuus ei kuvaa kovin varmasti HPV:n selitysosuuksia saati seulonnan tai rokotteen mahdollisia vaikutuksia. Toisaalta esimerkiksi kohdunkaulan, peräaukon, ulkosynnyttinten, emättimen ja suunielun syöpien osalta luvut ilmeisesti heijastelevat karkeasti selitysosuuksia, koska näissä syövässä tai niiden alatyypeissä HPV:n aiheuttama riskisuhde pitkätaimaisasetelmassa on suuri (Mork ym 2001, B Jorge ym 2002).

**Taulukko 6.1. HPV-positiivisten syöpäkasvainten osuuksia eri primaaripaikoissa (Parkin & Bray 2006, Lehtinen ym. 2011)**

Primaaripaikka	HPV positiivisia	HPV16/18 positiivisia
Kohdunkaula (cervix uteri), naiset	1.00	0.70
Ulkosynnyttimet (vulva), naiset	0.40	0.32
Emätin (vagina), naiset	0.40	0.32
Penis, miehet	0.40	0.25
Peräaukko (anus), naiset ja miehet	0.90	0.83
Suusyövät (oral cavity), naiset ja miehet	0.03	0.03
Suunielu (oropharynx), naiset ja miehet	0.12	0.11
Nielurisa (tonsil), naiset ja miehet	0.45	0.40
Nielurisa (tonsil), naiset ja miehet (<40 vuotta)	0.90	0.65

### Kohdunkaulan syöpä

Lähes kaikista kohdunkaulan syöpänäytteistä on löydettävissä hrHPV-DNA:ta. Vastaavasti HPV 16- ja 18-positiivisten osuus on noin 70 % (Parkin & Bray 2006, IARC 2007, de Sanjose ym. 2010). Pitkittäisseurannassa arvio hrHPV:n selitysosuudesta invasiiviselle kohdunkaulan syövälle on vaihdellut 29 %:n ja 62 %:n välillä (Wallin ym. 1999, Zielinski ym. 2001, Khan ym. 2005, HPV-DNA-testaus). Tuloksiin vaikuttavat mm. seuranta-ajan pituus (maksimissaan em. tutkimuksissa noin 15 vuotta), altistumisen virheluokitus (esim. altistuminen muuna kuin mitattuna ajankohtana) sekä seulontatoimet. Vastaavasti HPV 16/18 selitysosuus oli 39 % (Khan ym. 2005). Kahdesta ensin mainitusta tutkimuksesta on mahdollista myös laskea selitysosuus syöpänäytteistä poikkileikkausasetelmassa, tällöin osuus oli 77–90 % (Wallin ym. 1999, Zielinski ym. 2001). Pohjoismaisessa serologia-aineistoon perustuvassa seurannassa HPV16 selitysosuus kohdunkaulan syövälle vaihteli tasolla 27 %-44 % serologian vaillinaisella sensitiivisyydellä ja spesifisyydellä korjattu estimaatti oli 61 % (Lehtinen ym. 2001). Vastaavasti korjattu HPV 16-, 18-, 31- ja 33-tyyppien yhteenlaskettu selitysosuus suomalaisnaisten CIN3+ muutoksissa oli noin 73 % (Laukkanen ym. 2010).

## Ulkosynnyttimet ja emätin

HPV 16:n seropositiivisuus on ollut 40–50 % suuruusluokkaa basaloideille ja syylämäisille syöpäkasvaimille (Sun ym. 1996; Hildesheim ym. 1997; IARC, 2007). Tosin seropositiivisuus on ollut joissain tutkimuksissa melkoisen korkea myös kontrolleilla, noin 12–22 % (Sun ym. 1996; Hildesheim ym. 1997; Madeleine ym. 1997). HPV:llä ei ole ollut yhteyttä keratinisoiviin kasvaimiin, joita kaikista tämän primaaripaikan syövistä on noin 50 %. Emätinsyöpien esiasteissa HPV-positiivisten osuus on ilmeisesti korkeampi kuin varsinaisissa syöpäkasvaimissa, koska esiasteet ovat yleensä syylämäisiä ja ne voivat edeltää basaloideja/syylämäisiä syöpiä. Yllämainittu arvio perustuu vain muutamiin pitkittäistutkimuksiin (Bjorge ym. 1997; Hildesheim ym. 1997; Daling ym. 2002). HPV:n selitysosuudesta näissä syövässä ei ole saatavilla kovin varmoja tietoja.

## Penis

HPV:n selitysosuudesta penissyöpäriskeihin ei ole saatavilla luotettavia tapaus-verrokkitutkimuksia, mutta pitkittäistutkimuksissa riski on ollut kohdunkaulansyöpäriskeihin luokkaa (Bjorge ym. 1997, 2002). Myös penissyövässä esiintyy basaloideja/syylämäisiä ja toisaalta keratinisoivia (verruccous) syöpäkasvaimia.

## Peräaukko

Peräaukon syöpäriskejä tutkineissa pitkittäistutkimuksissa mukaan on sisällytetty mm. anaalikanavan tai peräaukon ihon (perianal skin) kasvaimia (Frisch ym. 1999, Bjorge ym. 2002, Daling ym. 2004). Kasvaimien tarkalla sijainnilla voi olla merkitystä HPV:n aiheuttaman riskin suuruudelle. Suurin HPV:n aiheuttama riski liittyy anaalikanavassa sijaitsevaan peräaukon muuntumisvyöhykkeen syöpiin. Perianaalialueen ihosyöpäriske saattaa muistuttaa ulkosynnyttinten ja peniksen syöpäriskejä.

## Suusyövät, erityisesti suunielu- ja nielurisakarsinooma

Pään ja kaulan alueen syöpätapauksia todetaan Suomessa noin 600 vuodessa. Ne koostuvat suun, nielun, nenän ja sen sivuonteloiden, kurkunpään ja suurten sylkirauhasten kasvaimista. Vuosittain uusien tapausten lukumäärä on miehillä noin 420 ja naisilla noin 230. Kuten pitkittäistutkimuksissakin on voitu osoittaa, HPV 16 ja HPV 18, tupakka ja alkoholi ovat näiden syöpien tärkeimpiä riskitekijöitä (Mork ym. 2001). Aivan viime vuosina on HPV:n merkitys suunielun karsinoomien etiologisena tekijänä voitu varmistaa. Alle 40-vuotiailla jopa 90 % syövistä on hrHPV-positiivisia (Gillison ym.2008, D´Souza ym. 2007, Chaturvedi ym. 2008, Näsman ym. 2009). Kaikista pään ja kaulan alueen syövistä etiologinen yhteys on todettu 20–25 %:ssa (Chung ja Gillison 2009).

Korkeimmat ilmaantuvuudet on julkaistu suunielun syövässä, joka sisältää mm. nielurisojen ja kielentyven syövät. Vaikka pään ja kaulan syöpien esiintyvyys kokonaisuudessaan on laskussa, nielurisojen ja kielentyven syöpien esiintyvyys on nopeassa nousussa (Ryerson ym 2008, Näsman 2009, Attner ym 2010). Mainittujen syöpätyyppien lisääntyminen on osoitettu mm. Ruotsissa. Siellä nielurisasyövän esiintyvyys on nelinkertaistunut vuodesta 1970 vuoteen 2002. Vuoden 2002, erityisesti nuorilla aikuisilla tavattavista tapauksista 93 % on HPV-positiivisia, mikä on seitsemän kertaa korkeampi kuin vuonna 1970 todetuissa tapauksissa. (Näsman ym. 2009 Hammarstedt ym. 2007). Vastaavan kaltainen nielurisan ja kielentyven syövän ilmaantuvuuden lisääntyminen on raportoitu mm. USA:ssa sekä miehillä että naisilla (Chaturvedi ym. 2008; Ryerson ym.2008). Eri tutkimuksissa on voitu lukea tämän alueen syöpiin toisistaan poikkeavia kasvaintyyppejä. Suomen Syöpärekisteristä ei välttämättä saada tietoja vastaavalla tarkkuudella.

## Muut syövät

Eri tutkimusten perusteella HPV:llä ei ole todettu kiistatonta merkitystä esim. ruokatorven, kurkunpään, keuhko- ja ihosyöpien riskiin (Bjorge ym. 1997b, Mork ym.2001, Simen-Kapeu ym 2010). Kansainvälisen syövätutkimuslaitoksen työryhmän arvioinnissa näiden syöpien osalta tietopohja ei ole riittävä HPV-infektioiden osuuden arvioimiseksi.



**Taulukko 6.2. HPV-syöpien ilmaantuvuus ja -kuolleisuus Suomessa. Uusien tapausten sekä syöpäkuolemien määrä ja uhkakertymä perustuvat Suomen Syöpärekisterin tietoihin helmikuussa 2011.**

Primaaripaikka	Uusia tapauksia, vuotuinen keskiarvo 2004-2008			Kumulatiivinen ilmaantuvuus (uhkakertymä)		Syöpäkuolemia, vuotuinen keskiarvo 2004-2008			Kumulatiivinen kuolleisuus (uhkakertymä)	
	Kaikki iät	0-39v	40+v	0-39v	0-84v	Kaikki iät	0-39v	40+v	0-39v	0-84v
Kohdunkaula, naiset	151	43	109	0.13 %	0.46 %	56	4	52	0.01 %	0.18 %
Ulkosynnyttimet, naiset	88	2	78	0.00 %	0.28 %	27	<0.5	27	0.00 %	0.09 %
Emätin, naiset	21	<0.5	21	0.00 %	0.06 %	13	0	13	0.00 %	0.04 %
Penis, miehet	24	1	23	0.00 %	0.10 %	7	0	7	0.00 %	0.03 %
Peräaukko, naiset	23	1	22	0.00 %	0.08 %	9	<0.5	9	0.00 %	0.03 %
peräaukko, miehet	15	<0.5	15	0.00 %	0.06 %	5	<0.5	5	0.00 %	0.02 %
Suunielu, naiset	3	<0.5	3	0.00 %	0.01 %	1	0	1	0.00 %	0.00 %
Suunielu, miehet	9	<0.5	9	0.00 %	0.04 %	3	0	3	0.00 %	0.01 %
Nielurisa, naiset	13	1	12	0.00 %	0.04 %	4	<0.5	3	0.00 %	0.01 %
Nielurisa, miehet	35	1	34	0.00 %	0.11 %	12	0	12	0.00 %	0.04 %

## 6.3 Kondyloomat

Kondyloomien diagnostiikka perustuu muutosten tyypilliseen kliiniseen kuvaan. Harvoin tarvitaan histologista tutkimusta. Center for Disease Control and Prevention (CDC) ohjeistuksen mukaan kondyloomien hoidon päätavoite on oireilevien ja näkyvien muutosten poisto (CDC 2006). Näyttö hoidon vaikutuksesta viruksen tarttuvuuteen puuttuu (Gunter 2003). Näkyvät kondyloomat voidaan poistaa eri menetelmin, mutta itse virusta tuhoavaa hoitoa ei ole saatavilla. Uusiutuminen on lisäksi suurena ongelmana kaikkien hoitojen jälkeen (Maw 2004). Usein joudutaan yhdistelemään eri hoitovaihtoehtoja ennen kuin potilas saadaan oireettomaksi. Hoidon valinta riippuu kondyloomien sijainnista, koosta, lukumäärästä, hoitopaikan varustelusta sekä potilaan mahdollisuudesta toteuttaa hoito. Valtaosa kondyloomista todetaan ja hoidetaan terveyskeskuksissa. Kondyloomien hoito voidaan jakaa potilaan kotona toteuttamaan itsehoitoon ja hoitopaikassa annettavaan hoitoon (Maw 2004). Englannissa ja Walesissä tehdyn retrospektiivisen tutkimuksen mukaan kondyloomien hoito edellytti miehillä keskimäärin 5,7 ja naisilla 6,3 käyntiä. Lähes kahdella kolmasosalla potilaista ensimmäiseksi valittu hoitovaihtoehto ei hävittänyt kondyloomia täysin (Langley ym 2004).

Ensisijainen hoitovaihtoehto on potilaan itsensä toteuttama paikallishoito. Itsehoito voidaan toteuttaa joko podofyllotoksiini-liuoksella/voiteella (Condyline, Wartec) tai imikimodi-voiteella (Aldara), jotka ovat reseptivalmisteita. Itsehoidon etuna on mahdollisuus toteuttaa hoito kotona oman aikataulun puitteissa, jolloin säästyään turhilta poissaoloilta koulusta ja työstä. Yhden hoitjakson pituus vaihtelee 1–4 kk.

Kondyloomat voidaan poistaa jäädyttämällä nestetypellä (kryohoito) tai polttamalla CO<sub>2</sub>-laserilla. Kondyloomat voidaan jäädyttää ilman paikallispuudutusta. CO<sub>2</sub>-laserhoito edellyttää laitteistoa ja toimenpiteeseen koulutettua henkilökuntaa ja toteutetaan yleensä erikoissairaanhoidossa tai yksityispuolella. Laserhoito soveltuu virtsaputken sisäisten sekä kookkaiden ja laaja-alaisten kondyloomien hoitoon. Erikoissairaanhoitoon kuuluvat myös toistuvasti uusiutuvat tai hoidolle reagoimattomat kondyloomat sekä lasten kondyloomat.

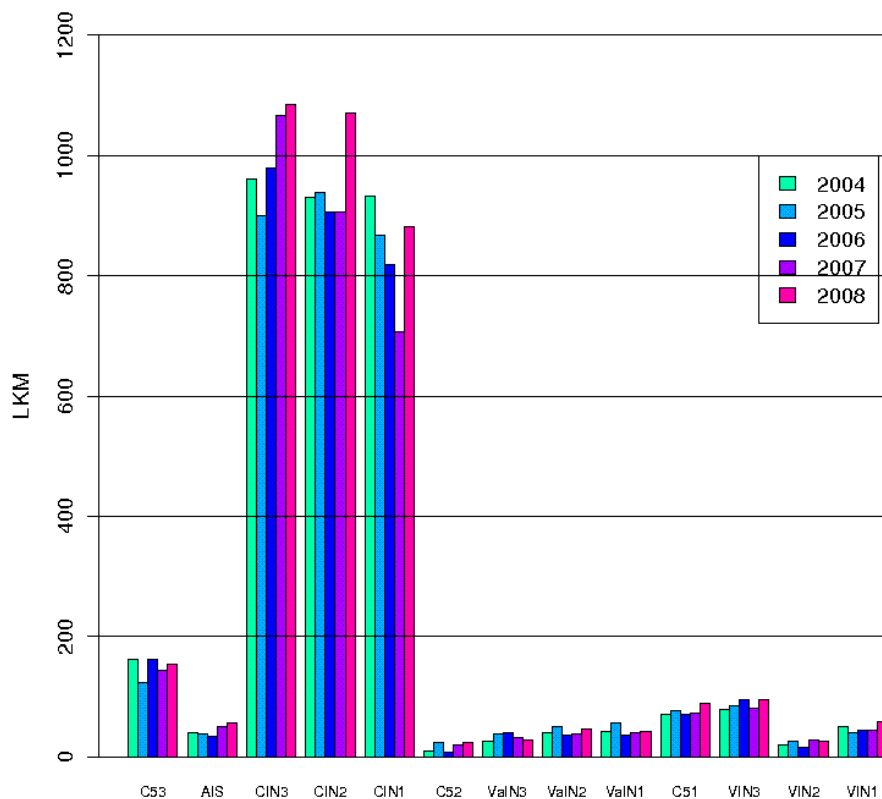
## 6.4 HPV-tauteihin liittyvän tautitaakka-aineiston avulla arvioidut tautitapaukset ja niiden ilmaantuvuus

Tautitaakka-aineisto kerättiin useasta kansallisesta rekisteristä (ks. luku 5). Lisäksi perusterveydenhuollossa otettujen papa-näytteiden arvioimiseksi aineistoa kerättiin HUS-alueelta (HUSLAB-rekisteri). Kaikki aineisto kerättiin henkilötunnistein, jotta henkilöiden eri rekistereistä kerätyt hoitojaksot, käynnit, papa-näytteet ja tutkimukset voitiin yhdistää ja järjestää episodeiksi.

Kohdunkaulan syöpä- (C53), emätinsyöpä- (C52), ulkosynnytin syöpä- (C51) sekä kohdun kaulakanavan pintasyöpätapaukset (AIS) arvioitiin Syöpärekisteriin ilmoitettujen tapausten perusteella. Kohdunkaulan syövän vahvojen esiaistetausten (CIN3) ilmaantuvuus arvioitiin Syöpärekisteriin ilmoitettujen tapausten ja Hilmo-järjestelmään merkittyjen tapausten (ICD-10-diagnoosit) perusteella. Lievemmat kohdunkaulan syövän esiasteet kuin CIN3 ja AIS ja emätin- ja ulkosynnytinsyöpien esiaistetaukset (VaIN ja VIN) arvioitiin Hilmo-järjestelmään merkittyjen ICD-10-diagnoosien perusteella. Ne tapaukset, joilla oli useampaan kuin yhteen eri ryhmään viittaava diagnoosi, luokiteltiin hierarkkisesti. Tapaus luokiteltiin vakvimpaan tautiin viittaavan diagnoosin mukaan. Lisäksi kohdunkaulan syövän esiaistediagnoosi voitti emättimen tai vaginan esiasteen, jos diagnoosit viittasivat samantasoiseen esiasteeseen (esim CIN2 ja VaIN2).

Osa kohdunkaulan syöpätapauksista löytyy seulonnan avulla, osa hakeutuu hoitoon oireiden vuoksi. Diagnosoidut syövän esiaistetaukset löytyvät joko organisoidulla kohdunkaulan syövän seulonnalla tai opportunistisilla seulontamielessä otetuilla papa-näytteillä. Todellisuudessa esiaistetauksia on etenkin nuorilla vielä paljon enemmän, mutta suuri osa esiaistetauksista ehtii parantua papa-näytteiden välissä.

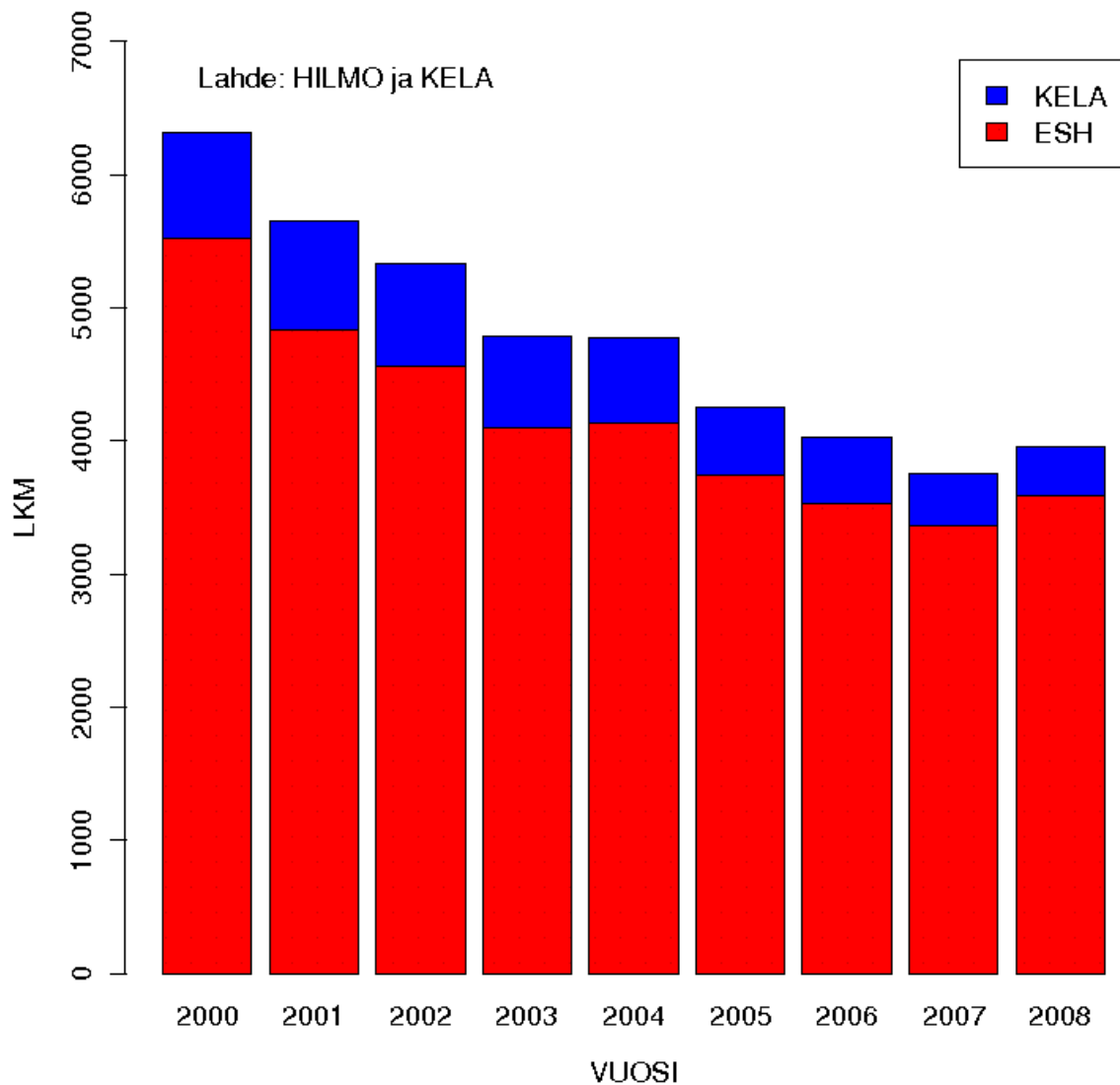
**Tautitaakatutkimuksessa arvioidut kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien löydetty syöpä- ja esiasetapaukset**



Lähde: Syoparekisteri ja HILMO

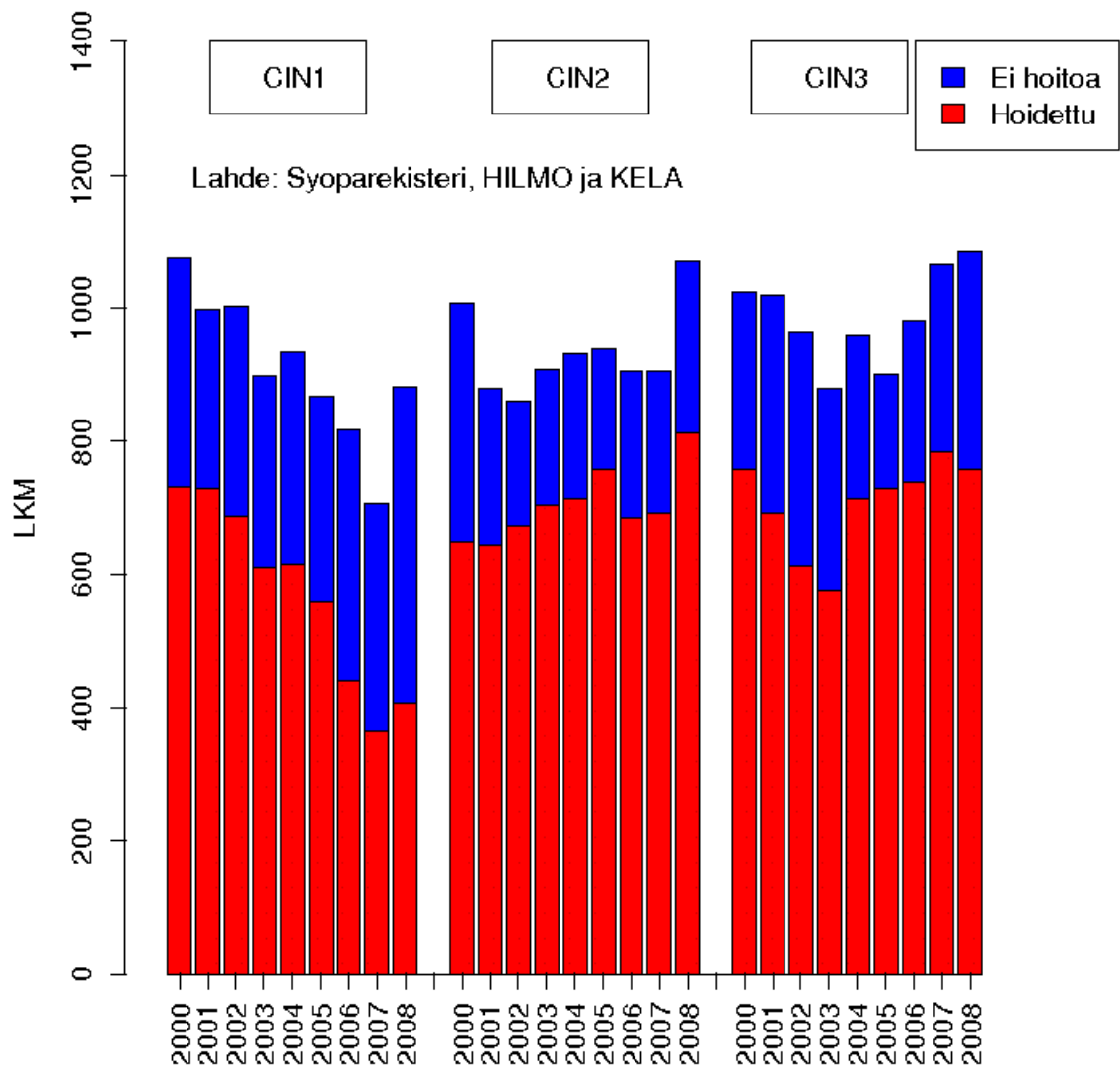
**Kuva 6.2. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpä- ja esiasetapaukset Suomessa vuosina 2004–2008.** C53= kohdunkaulan syöpä, AIS = kohdun kaulakanavan pintasyöpä, C52= emätinsyöpä, C51 = ulkosynnyttinsyöpä, CIN3=kohdunkaulan syövän vahva esiaste, CIN2= kohdunkaulan syövän keskivaikea esiaste, CIN1 = kohdunkaulan syövän lievä esiaste, VaIN3 = emätinsyövän vahva esiaste, VaIN2 = emätinsyövän keskivaikea esiaste, VaIN1 = emätinsyövän lievä esiaste, VIN3 = ulkosynnyttinsyövän vahva esiaste, VIN2 = ulkosynnyttinsyövän keskivaikea esiaste, VIN1 = ulkosynnyttinsyövän lievä esiaste.

Kohdunkaulan syövän esiasteiden hoitotoimenpiteet (kohdun kaulaosan muutoksen poisto LDB ja osittainen kohdunkaulan poisto LDC) ovat vähentyneet 2000-luvun alusta. Vain pieni osa hoidoista tehdään yksityisessä terveydenhuollossa. (Kuva 6.3).

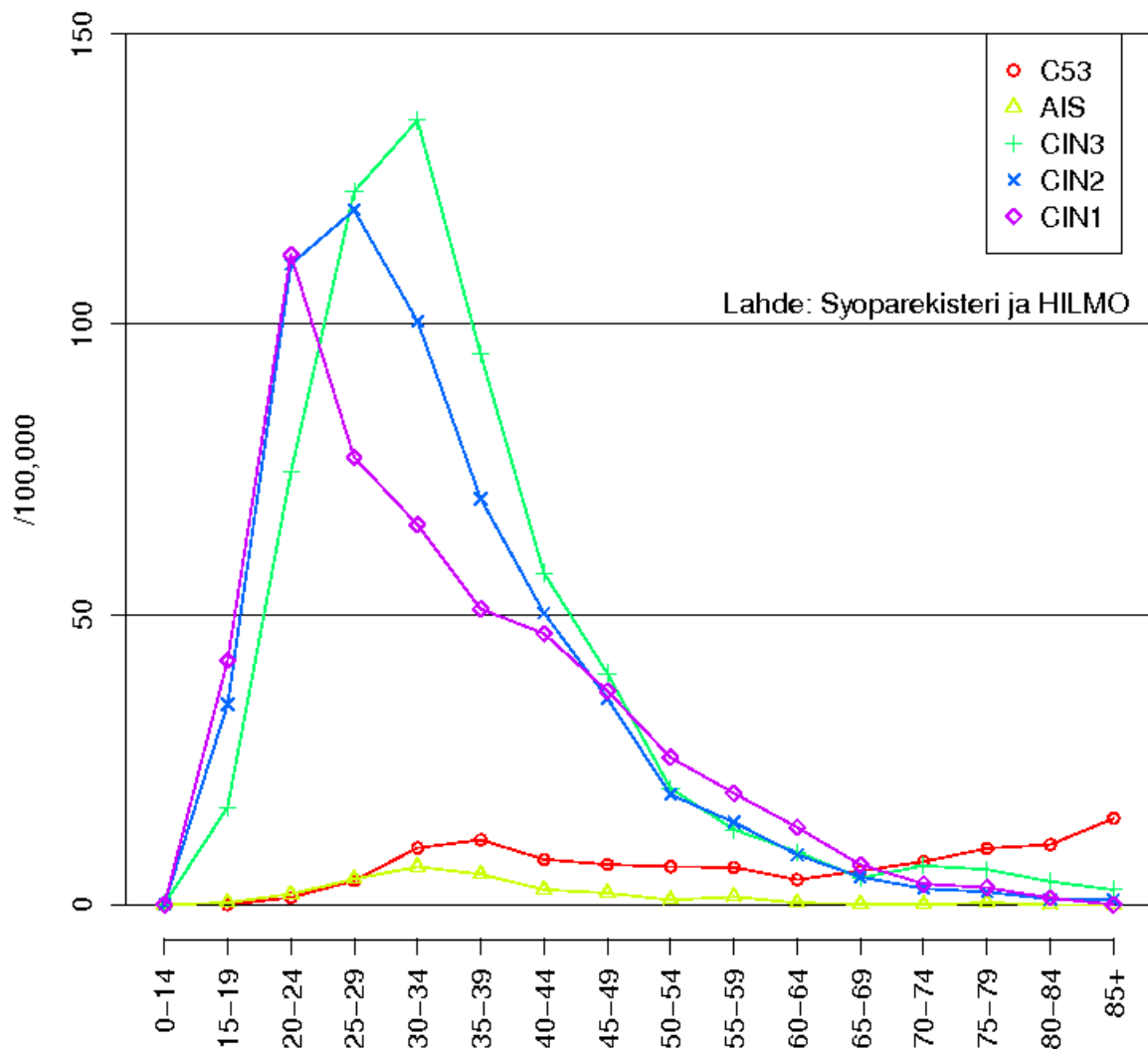


**Kuva 6.3. Kohdunkaulan syövän esiastehoitotoimenpiteet (kohdun kaulaosan muutoksen poisto ja osittainen kohdunkaulan poisto) Suomessa vuonna 2000-2008.** ESH = erikoissairaanhoidon toimenpiteet (HILMO-rekisteristä), KELA = yksityisen terveydenhuollon SV-korvatut toimenpiteet (Kela-korvausrekisteristä).

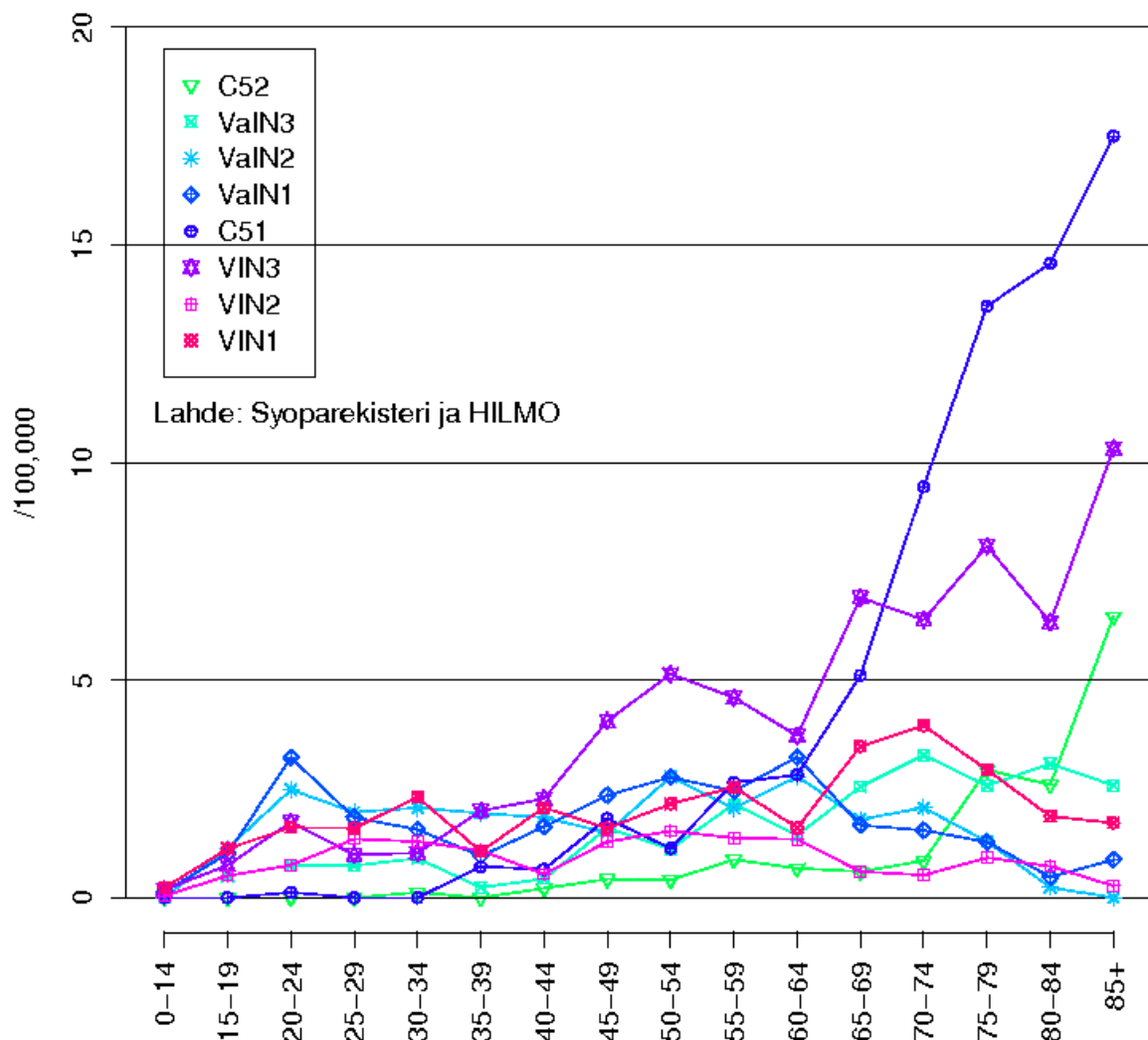
Diagnosoitujen CIN1-tapausten lukumäärä näyttää vähentyneen 2000-luvulla. Poikkeuksena tästä on vain vuosi 2008, jolloin CIN1-tapausten lukumäärän kasvoi hieman. Rekisteriaineiston mukaan diagnosoiduista CIN1-tapauksista hoidetaan pienempi osa kuin CIN2- ja CIN3-tapauksista. Hoidettujen esiastetapausten osuus on todellisuudessa suurempi. Kuvasta 6.4. voi päätellä, että esiastehoitoja jää runsaasti merkitsemättä HILMO-rekisteriin.



**Kuva 6.4. Kohdunkaulan syövän diagnosoidut esiasetapaukset ja hoidetut esiasetapaukset Suomessa vuonna 2000–2008.** CIN3=kohdunkaulan syövän vahva esiaste, CIN2= kohdunkaulan syövän keskivaikea esiaste, CIN1 = kohdunkaulan syövän lievä esiaste.

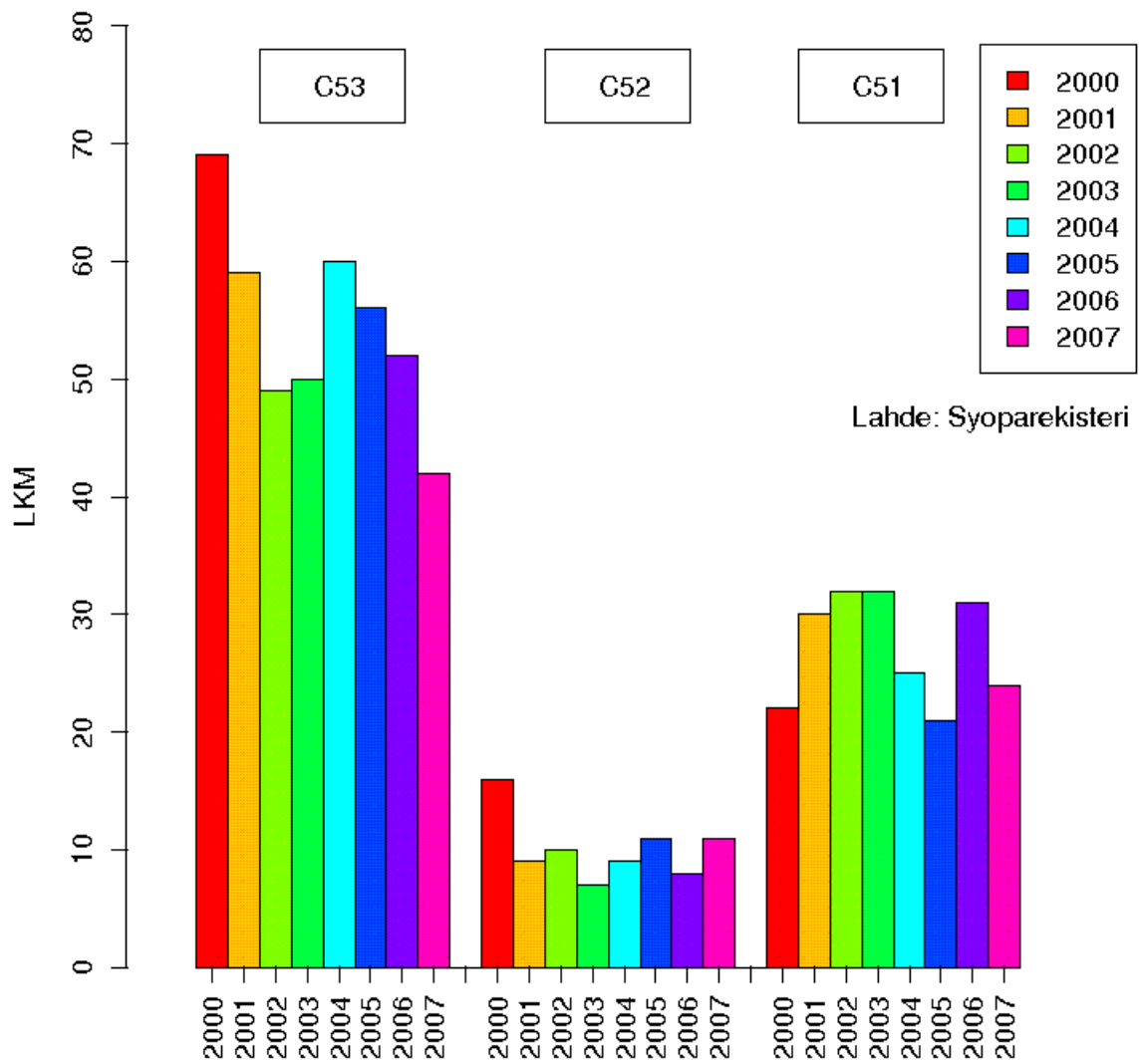


**Kuva 6.5. Kohdunkaulan syöpä- ja esiasetetapausten ilmaantuvuus Suomessa ikäryhmittäin 2004–2008.** C53= kohdunkaulan syöpä, AIS = kohdun kaulakanavan pintasyöpä, CIN3=kohdunkaulan syövän vahva esiaste, CIN2= kohdunkaulan syövän keskivaikea esiaste, CIN1 = kohdunkaulan syövän lievä esiaste.



**Kuva 6.6. Emättimen ja ulkosynnyttimien syöpä- ja esiatetapausten ilmaantuvuus ikäryhmittäin Suomessa 2004-2008.** C52= emätinsyöpä, C51 = ulkosynnyttinsyöpä, VaIN3 = emätinsyövän vahva esiaste, VaIN2 = emätinsyövän keskivaikea esiaste, VaIN1 = emätinsyövän lievä esiaste, VIN3 = ulkosynnyttinsyövän vahva esiaste, VIN2 = ulkosynnyttinsyövän keskivaikea esiaste, VIN1 = ulkosynnyttinsyövän lievä esiaste.

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpätapauksista suurin osa syöpäänsä kuolevista kuolee taudin ensimmäisten 3–5 vuoden aikana.

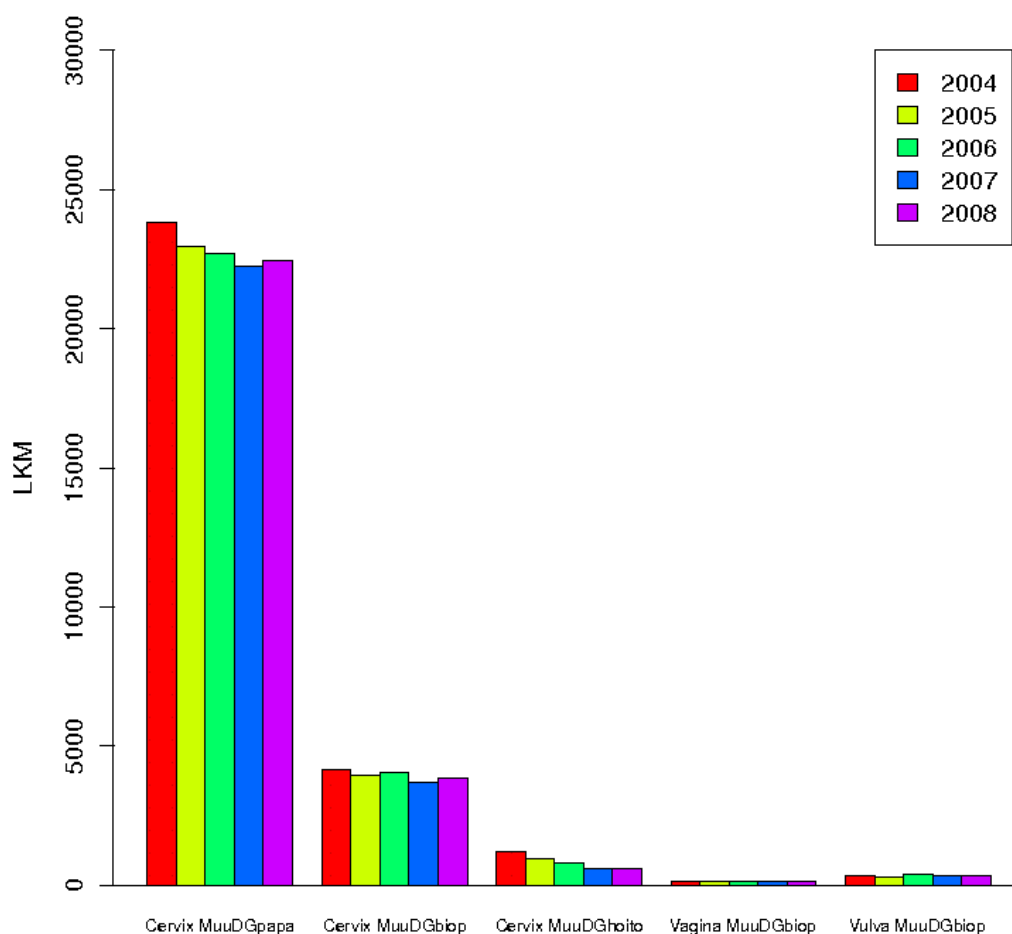


Kuva 6.7. Kohdunkaulan (C53), emättimen (C52) ja ulkosynnyttimien (C51) syöpätapauskuolemat vuosina 2000–2007.



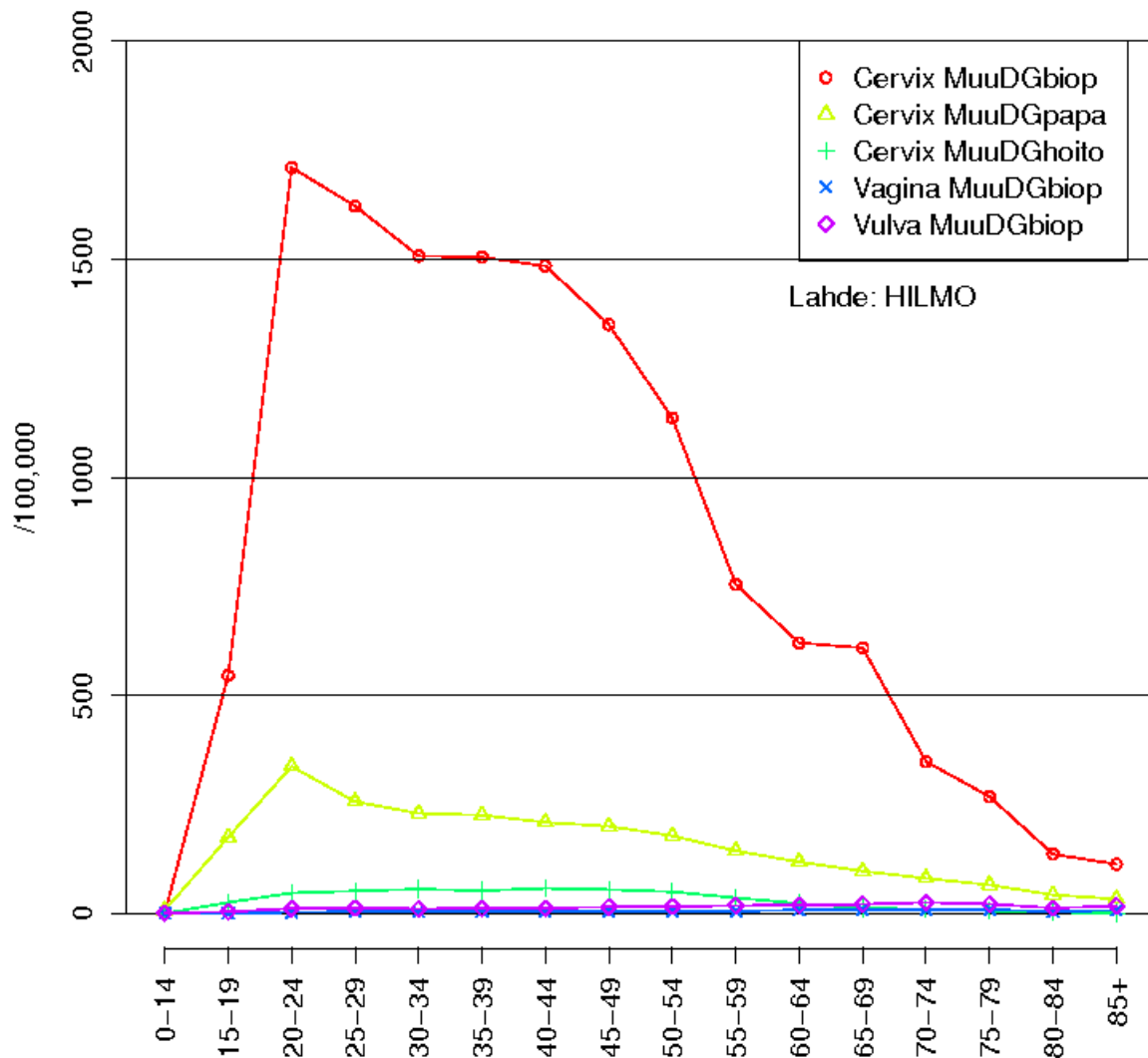
## Tautitaakatutkimuksessa arvioidut muut mahdollisesti HPV:n aiheuttamat diagnostiset toimenpiteet ja papa-seurantatapaukset

Suurin osa poikkeavista papa-löydöksistä ei johda syöpä- tai esiastediagnoosiin. Suurin osa löydetyistä muutoksista on lieviä ja lieviä muutoksista suurin osa paranee itsestään (ks. luonnollinen kulku). Lievän solumuutoksen löytyminen johtaa useimmiten vain tiheennytyyn seurantaan. Näitä tapauksia on noin 23000 vuodessa. Osa poikkeavista papa-löydöksistä johtaa vielä histologiseen tutkimukseen (biopsia), jossa ei kuitenkaan todeta esiastemuutosta. Näitä tapauksia, joille tehdään seuranta-papojen lisäksi biopsia, on noin 4000 vuodessa. Pienellä määrällä naisia (noin 700 vuodessa) on kohdunkaulan muutoksen poistotoimenpide pelkällä naisen sukupuolielinten poikkeavalla sytologisen (R87.6) ja histologisen (R87.7) näytteen diagnoosilla. Näillä aineistosta löytyneillä tapauksilla oletettiin olleen persistoiva CIN1-tasoa lievempi muutos. (Ks. kuva 6.8)



Lahde: HILMO

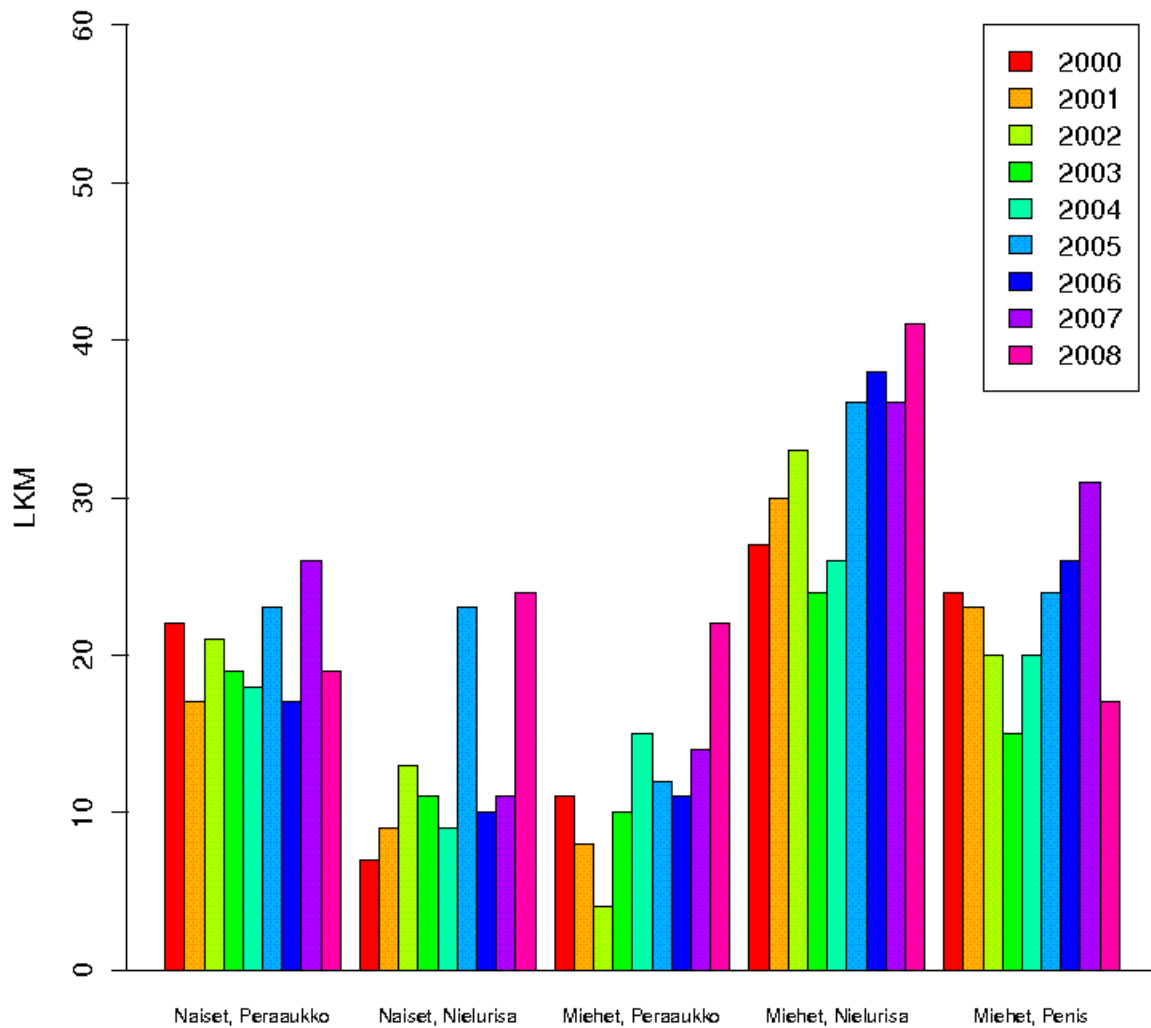
**Kuva 6.8.** Arvio tapauksista, joilla papa-kokossa todettu lievä solumuutos, jonka takia henkilöllä diagnostisia näytteitä tai toimenpiteitä. Henkilöllä ei ollut myöhempää esiastediagnoosia. Cervix MuuDGpapa = tapaus, jolla papa-seurantanäytteitä, Cervix MuuDGbiop = tapaus, jolla papa-seurantanäytteiden lisäksi diagnostinen kolposkopia (biopsia), Cervix MuuDGhoito = tapaus, jolla hoitotoimenpide esiastediagnoosia lievemmällä diagnoosilla, Vagina MuuDGbiop = tapaus, jolla emätinbiopsia, Vulva MuuDGbiop = tapaus, jolla ulkosynnytinbiopsia.



Lahde: HILMO

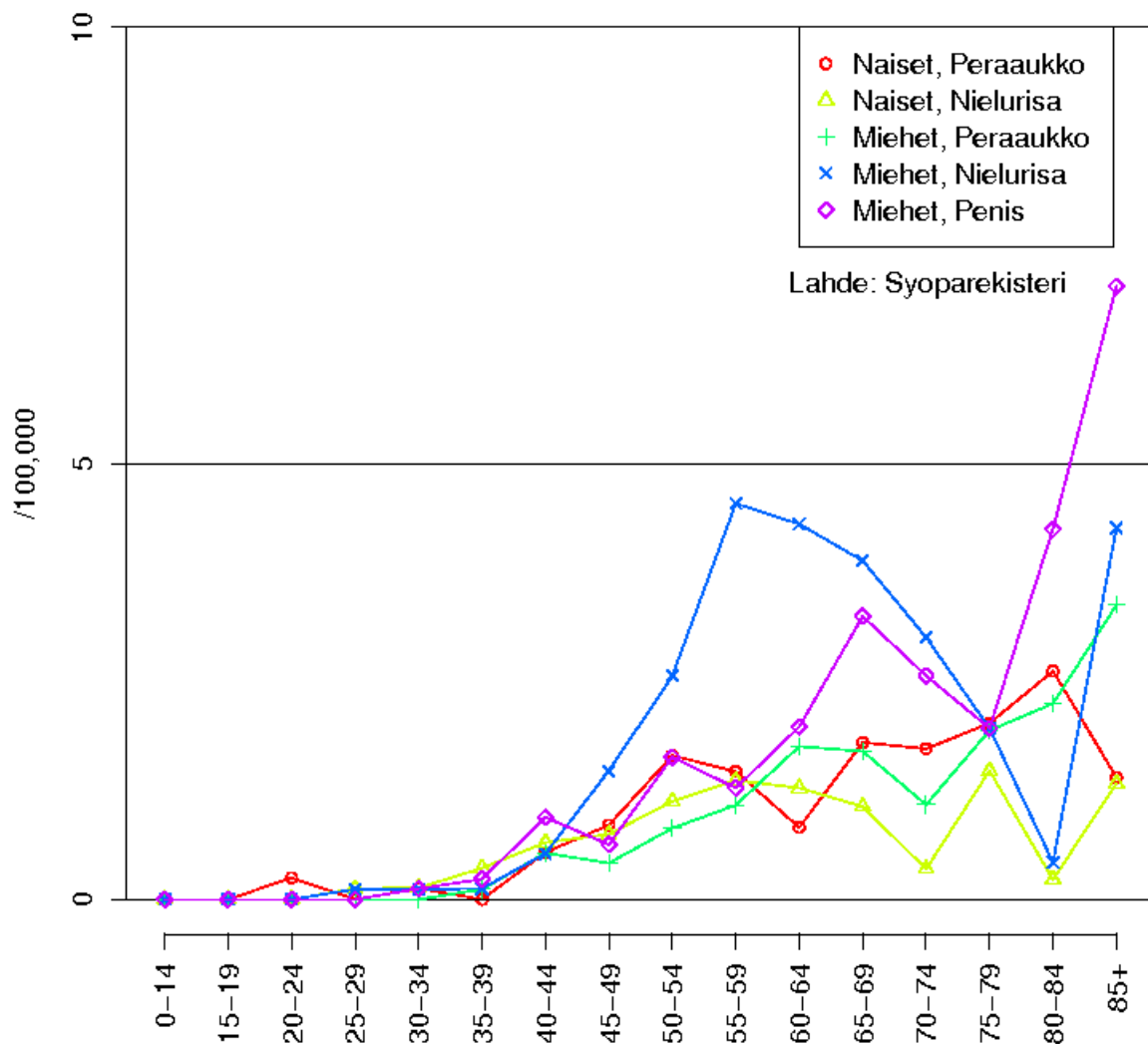
**Kuva 6.9.** Tapausten, joilla diagnostisia näytteitä tai toimenpiteitä (seuranta papa-näytteitä, diagnostinen kolposkopia tai hoitotoimenpide ilman diagnoosia), ilmaantuvuus ikäryhmittäin vuonna 2004–2008. Cervix MuuDGpapa = tapaus, jolla papa-seurantanäytteitä, Cervix MuuDGbiop = tapaus, jolla papa-seurantanäytteiden lisäksi diagnostinen kolposkopia (biopsia), Cervix MuuDGhoito = tapaus, jolla hoitotoimenpide esiastediagnoosia lievemmällä diagnoosilla, Vagina MuuDGbiop = tapaus, jolla emätinbiopsia, Vulva MuuDGbiop = tapaus, jolla ulkosynnytinbiopsia.

Tautitaakatutkimuksessa arvioidut muut osin HPV-taustaiset syöpätapaukset



Lähde: Syoparekisteri

Kuva 6.10. Peräaukko, nielurisa- ja penissyöpätapaukset Suomessa vuosina 2000–2008



Kuva 6.11. Peräaukko, nielurisa- ja penissyöpätapausten ilmaantuvuus Suomessa ikäryhmittäin 2004-2008

Syöpärekisterin peräaukko-, nielurisa- ja penissyöpätapauksille haettiin ko. ICD-10-koodeilla syöpätapausten vuodeosastohoitojaksot ja avoterveydenhuoltopalvelujen käyttö HILMO-rekisteristä.

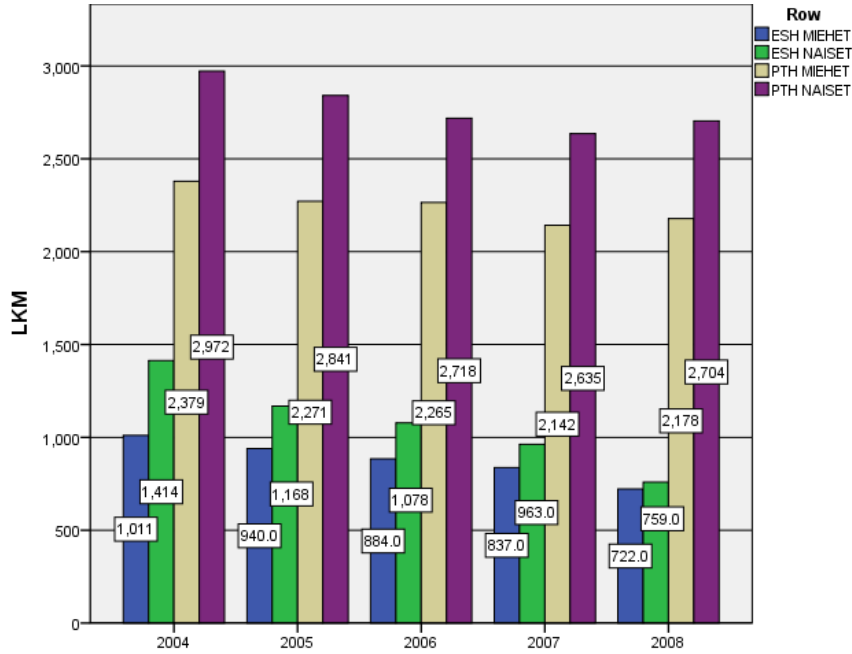
**Taulukko 6.3. Peräaukko-, nielurisa- ja penissyöpätapausten vuodeosastohoitojaksot, poliklinikkakäynnit ja konsultaatiokäynnit vuonna 2008.**

	Peräaukko, miehet	Nielurisa, miehet	Penis, miehet	Peräaukko, naiset	Nielurisa, naiset
Vuodeosastohoitojakso	50	132	88	79	32
Päiväkirurgia	2	10	3	7	2
Päivystyspoliklinikkakäynti	11	30	8	6	11
PKLkäynti	268	1221	345	469	368
Konsultaatiokäynti	29	102	14	20	30

### Tautitaakatutkimuksessa arvioidut kondyloomatapaukset

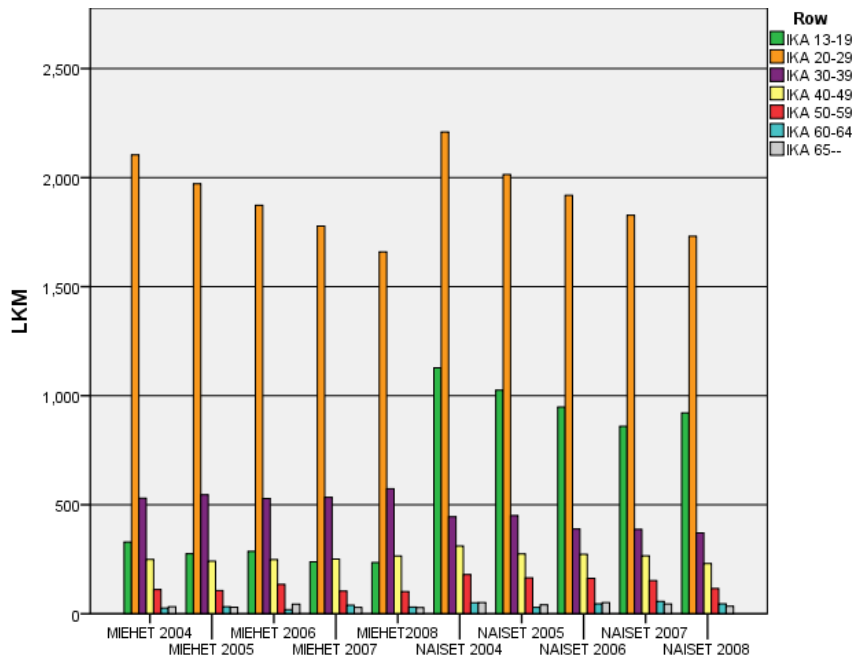
Tautitaakatutkimuksessa kondyloomatapausten vuosittaista lukumäärää arvioitiin Kelan lääkekorvausrekisteristä ja erikoissairaanhoidon HILMO-rekisteristä vuosilta 2003–2008 poimittujen tietojen avulla. HILMO:sta poimittiin kaikki palvelujen käyttö päädiagnoosilla A63.0 (Visvasyytä). Kelan lääkekorvausrekisteristä poimittiin Kela-korvatut kondylooman lääkeostot (podofyllotoksiini: Wartec® ja Condylone® sekä imikimodi Aldara®). Imikimodia käytetään myös pinnalliseen tyvisolusyöpään ja aurinkokeratoosiin. Näiden tapausten osuus imikimodia ostaneista arvioitiin vähentämällä imikimodia käyttäneiden henkilöiden ilmaantuvuutta ikävuosittain samassa suhteessa kuin podofyllotoksiinia käyttäneiden määrä väheni.

Kondylooma-aineistot (HILMO ja KELAn lääkekorvausrekisteri) yhdistettiin henkilötunnuksen avulla ja jaettiin kahteen ryhmään: erikoissairaanhoidon palveluja käyttäneisiin ja vain kondyloomalääkkeistä lääkekorvausta saaneisiin. Jälkimmäisten oletettiin hakeutuneen hoitoon terveyskeskukseen tai yksityislääkärille. Tapaukset jaettiin vielä sukupuolen mukaan. Sekä naisten että miesten tapaukset ja erityisesti erikoissairaanhoidotapaukset ovat vähentyneet viime vuosien aikana (kuva 6.12). Vuonna 2008 kondyloomatapauksia arvioitiin olevan naisilla 3500 ja miehillä 2900. Erikoissairaanhoidon palveluja käytti 25 % miehistä ja 22 % naisista.



**Kuva 6.12. Arvioidut kondyloomatapaukset vuosina 2004-08. ESH = erikoissairaanhoitotapaukset, PTH = perusterveydenhuoltotapaukset (sisältää tässä myös yksityisessä terveydenhuollossa käyneet).**

Sekä miehillä että naisilla eniten kondyloomatapauksia arvioitiin olevan 20–29-vuotiaiden ikäryhmässä, jossa tapaukset näyttävät myös vähentyneen eniten. Toiseksi eniten tapauksia oli naisilla 13–19-vuotiaiden ikäryhmässä ja miehillä 30–39-vuotiaiden ikäryhmässä (kuva 6.13).



**Kuva 6.13. Naisten ja miesten arvioidut kondyloomatapaukset ikäryhmittäin vuonna 2004–2008**

# 7. Kohdunkaulan syövän seulonta Suomessa – nykytila ja näkymiä

## 7.1 Organisoitu seulonta

### Taustaa

Syöpäseulontaa tulee toteuttaa ainoastaan väestöpohjaisessa organisoidussa seulontaohjelmassa, jonka tulee sisältää kaikki osa-alueet kattava systemaattinen laadunvarmistus (Arbyn ym., toim. 2008; Käypä hoito 2010, Terveydenhuoltolaki 2011). Seulontaan kutsuttavat määritetään kuntien toimesta ja poimitaan väestörekisteristä tuoreimman väestöluettelon avulla kotikunnan, syntymävuoden ja kalenterivuoden perusteella.

Korkea osallistumisaste on edellytys seulontaohjelman onnistumiselle. Kohdunkaulan syöpää ehkäisevässä seulonnassa tavoitteena on yli 80 %:n osallistuminen. Naisten riittävä ja tasapuolinen informointi sekä hyvin toimiva joustava ajanvarausjärjestelmä ovat tärkeitä. Kutsujen yhteydessä tulee antaa ennalta valmiiksi varatut näyttötoimet ja mahdollisuus ajan (paikan) siirtoon tai peruutukseen puhelimitse tai verkkosivujen kautta. Jos kutsuttu ei tule seulontaan ensimmäisen kirjallisen kutsun saatuaan, pitää hänelle lähettää uusinta- eli muistutuskutsu k.o. seulontavuoden aikana.

Vuonna 2008 seulontaohjelmaan kutsuttiin noin 264 000 naista ja seulontaan osallistui noin 182 000 naista (69%)

([http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/tilastot/kohdunkaulan\\_syovan\\_seulonta](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/tilastot/kohdunkaulan_syovan_seulonta)).

Viisivuotisivälein tehtävien kutsujen peittävyys valtakunnallisessa kohdeväestössä (30–60-vuotiaat) oli 99 %. Lisäksi seulontaan kutsuttiin joissain kunnissa 25- ja/tai 65-vuotiaita. Nuoren kohdeväestön, 25–35-vuotiaiden, osallistumisaktiivisuus oli 51–61 % ja vanhemman ikäryhmän (55–65-vuotiaat) 65–77 %. Eriytisesti alle 40-vuotiaiden osallistuminen on liian vähäistä, ja tämä voi johtaa syöpäilmaantuvuuden kasvuun. Nuorilla muutokset riskitekijöiden yleisyydessä, esim. tupakointitavoissa, seksuaalisen kanssakäymisen alkuiässä yms. (ks. luonnollinen kulku) vaikuttavat osaltaan syövän lisääntymiseen.

### Seulontatuloksen aiheuttamat toimenpiteet

Niille naisille, joilla seulontatestin tulokset ovat normaalit, suositellaan seuraavaa ikäryhmäseulontaa viiden vuoden kuluttua. Tihennettyyn riskiryhmäseulontaan nainen kutsutaan jo 1–2 vuoden kuluttua, jos papakokeessa todetaan lieviä epiteelisolumuutoksia (ASC-US tai AGC-NOS) tai HPV-testin tulos on positiivinen (Arbyn ym., toim. 2008; Käypä hoito 2010). Vuoden 2008 seulontaohjelmassa tihennetyin välein tehtävään riskiryhmäseulontaan kutsuttiin noin 19000 naista (11 % osallistuneista) ja 13500 (71 %) osallistui ([http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/tilastot/kohdunkaulan\\_syovan\\_seulonta](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/tilastot/kohdunkaulan_syovan_seulonta))

Positiivisten seulontatulosten perusteella (LSIL+, AGC tai toistuva ASC-US) seulontaohjelmassa tehtiin vuonna 2008 noin 1900 (1,1 % seulotuista) lähetettä jatkotutkimuksiin (kolposkopia ja kudospalat, joskus myös kaavinta) ja hoidettiin noin 700 kohdunkaulansyövän esiastetta

([http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/tilastot/kohdunkaulan\\_syovan\\_seulonta](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/tilastot/kohdunkaulan_syovan_seulonta)). Jos potilas on saanut lähetteen jatkotutkimuksiin (yleensä kolposkopiaan), vastuu mahdollisesta hoidosta ja kliinisestä seurannasta on kyseisellä jatkotutkimusyksiköllä. Seulontatoimijalla eli lähetteen tehneellä seulontalaboratoriolla on vastuu, ja myös oikeus, jatkotutkimustulosten (kolposkopiatutkimuksen) keräämisestä seulontatietoihin, mikä mahdollistaa seulontatoimen evaluoinnin ja auditoinnin.

### Seulontojen rekisteröinti

Väestöpohjainen seulonta rekisteröidään THL:n kohdunkaulansyövän joukkotarkastusrekisteriin terveydenhuollon valtakunnallisista henkilörekistereistä annetun lain (1989) ja Stakesin ohjeen (Stakes ohjeita ja luokituksia 2004:6) mukaisesti

[http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/seulojille/ohjeita\\_seulonnasta/](http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/seulojille/ohjeita_seulonnasta/) tai <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/rekisterointi/rekisteriseloste/>

Rekisteriä käytetään seulonnan vaikuttavuuden arvioinnissa, laadunvarmistuksessa ja päätöksenteon tukena. Rekisteröinti (sekä kutsuttavien tiedot että tarkastukset) on kunnan tai sen hallinnoiman seulontatoimijan velvoite.

### **Kohdunkaulasyövän seulonnan laatuvaatimukset**

Seulontojen organisointi ja suunnittelu tulisi keskittää valtakunnallisesti kuntatason yläpuolelle seulonnan laadun ja tasapuolisuuden varmistamiseksi (Arbyn ym., toim. 2008; Nieminen ym. 2002). Laadun tulee koskea koko seulontaprosessia eikä vain yksittäisiä osa-alueita (Arbyn ym., toim. 2008). Hyvin toteutetun organisoinnin ja suunnittelun jälkeen kuntien on helpompi tarvittaessa kilpailuttaa seulonnan toteuttajia. Organisoinnin ja suunnittelun tulee käsittää ohjeet ja määritelmät mm. seuraavista (Arbyn ym., toim. 2008):

- seulonnan kohderyhmät
- kutsumenettely muistutuskutsuineen
- hyväksyttävien seulontayksiköiden ja niiden henkilökunnan toiminta ja laatu
- seulontamenetelmät
- seulontatestin laatu
  - \* testiposiitivisuuden määrittely
- jatkotutkimusten ja -seurannan (riskiryhmät) aiheet
- seurannan toteutus sisältäen jatkotutkimustietojen keruun
- toiminnan ja tulosten raportointi Joukkotarkastusrekisterille ja kunnille
- yksilötasoinen rekisteröinti
- tietojen ja materiaalien säilytys ja mahdollinen myöhempi käyttö
- arkistointi

Nämä laatuvaatimukset eivät nykyään aina täyty kuntien kilpailuttaessa seulontaa. Vakavia puutteita on esiintynyt mm. kutsumenettelyissä ja toteutuksessa sekä myös jatkotutkimusten seurannassa ja löydösten raportoinnissa.

### **Muut sytologiaan perustuvat seulontamenetelmät**

Perinteisen papa-testin ohella on tutkittu automaatioavusteista seulontamenetelmää sekä ns. neste-papaan perustuva seulontaa. Näiden avulla kohdunkaulasyövän ilmaantuvuutta ja syöpäkuolleisuutta voidaan vähentää suunnilleen yhtä paljon kuin perinteisellä seulonnalla (Anttila ym. 2011; Siebers ym. 2009).

## **7.2 HPV-testiin perustuva seulonta, markerit**

HPV-testillä tutkitaan ns. korkean riskin eli hrHPV:n esiintyminen. Tähän mennessä hrHPV-seulonnasta on julkaistu viisi suurta satunnaistettua seulontatutkimusta Euroopasta, joista yksi on tehty Suomen seulontaohjelmassa (Bulkman ym. 2007, Naucler ym. 2007, Kitchener ym., 2009, Ronco ym., 2010; Leinonen ym. 2009, Anttila ym. 2010). Ensimmäisellä seulontakierroksella HPV-seulonnassa on havaittu noin 70 % enemmän CIN3+ tapauksia kuin sytologiaseulonnassa (4 trialia viidestä (Bulkman ym. 2008; Naucler ym., 2007; Ronco ym. 2010; Anttila ym. 2010)). Katso kuva 7.1. Vastaavasti toisella kierroksella CIN3+ ilmaantuminen oli noin 50 % pienempi (Naucler ym., 2007; Bulkman ym., 2008; Kitchener ym. 2009; Ronco ym. 2010; Suomen tutkimuksesta tietoja ei vielä saatavilla). Italialaisessa tutkimuksessa HPV-seulonta johti kahden ensimmäisen seulontakierroksen aikana noin 60 % pienempään invasiivisen kohdunkaulasyövän riskiin kuin sytologisessa seulonnassa (Ronco ym., 2010).

Intiassa tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa aiemmin seulomattomassa väestössä yhden HPV-testin jälkeen kuolleisuus kohdunkaulasyöpään oli noin 50 % pienempi kuin ei-seulotuilla (Sankaranarayanan ym. 2009).

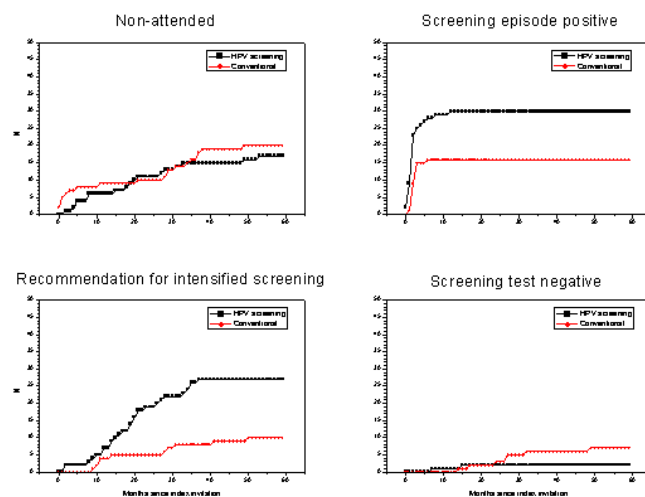


Aiemmassa ei-satunnaistetussa kaksoistestaustutkimuksessa (Dillner ym., 2008) naisilla, joilla oli negatiivinen hrHPV-testitulos, oli 70 % pienempi riski saada myöhemmin CIN3-muutos, kuin normaalin papatestin (sytologianegatiiviset) jälkeen. Suomalaisessa satunnaistetussa tutkimuksessa saatiin samansuuruinen tulos, joskin siitä on toistaiseksi saatavilla ainoastaan hyvin pieni määrä tapauksia (Anttila ym. 2010). Koska 6–7 vuoden seurannassa CIN3+ muutokset negatiivisen HPV-testin jälkeen ovat selvästi harvinaisempia kuin 3–5 vuoden seurannassa sytologisen testin jälkeen (Dillner ym. 2008), HPV-seulonnan seulontaväli voisi todennäköisesti olla pidempi kuin sytologisessa seulonnassa. Pidempää, tietyn edellytyksin jopa 10 vuoden seulontaväliä tukee lisäksi se, että hrHPV-negatiivisilla mahdollinen uuden esiasteen kehittyminen kestää kauemmin kuin negatiivisen sytologisen seulontatuloksen jälkeen – suunnilleen HPV-infektiosta esiasteen kehittymiseen vievän ajan, keskimäärin noin 2–5 vuotta (Koutsky ym., NEJM 1992).

HPV-testi voidaan myös tehdä kotona otettavasta näytteestä esim. ensikutsun ja uusintakutsun jälkeen seulontaan osallistumattomilla (Gök ym. 2010; Virtanen ym. 2011). Näin on mahdollista entisestään parantaa seulontaohjelmaan osallistumisprosenttia, näin Suomessa voitaisiin päästä mahdollisesti jopa 85 %:iin.

Primaarin HPV-testin käyttö on järkevää vain organisoidussa seulontaohjelmassa. Sen haittoina papatestiin verrattuna on suurempi määrä lieviä esiastemuutoksia etenkin nuorilla naisilla ja epäedulliset vaikutukset esim. liian tiheästi toistuvan testauksen vuoksi korostuvatkin juuri nuorten naisten kohdalla. Muita haittoja ovat mm. ylimäärä huolta ja ahdistuneisuutta, kolposkopioita ja sen seurauksena ylimäärä esiastediagnooseja ja -hoitoja (vrt. spontaani paraneminen) sekä seurantatoimia (nk. tihennetty seulontasuositus). Näiden haittojen hallitsemiseksi HPV-seulonnan käyttöönotto tulee tehdä hallitusti ja kontrolloidusti seulontaohjelman osana. Samalla tulee vähentää muuta seulontaohjelman ulkopuolista testausta (papa- ja HPV-testit) sekä aloittaa seulonta perinteisellä papa-testillä alle 35-vuotiailla. Seulontavälin mahdollinen pidentäminen esim. 10 vuoteen tulevaisuudessa voi osaltaan tasapainottaa esiasteiden taakkaa kohdeväestössä.

## CIN3+ kertymä seulontakutsun jälkeen (Anttila et al. BMJ 2010)



Kuva 7.1. CIN3+ kertymä seulontakutsun jälkeen (Anttila ym. 2010)

### Muut markkerit

Parhaillaan kehitetään useita uusia markkereita seulontatestiksi tai diagnoosin varmennustutkimuksiksi; mm. HPV-tyypitys, hrHPV-RNA, p16INK4A, metylaatiomarkkerit, merkkiproteiinit sekä MCM. Toistaiseksi riittävä näyttö näiden hyödyllisyydestä rutiiniseulontaohjelmaa ajatellen puuttuu.

### 7.3 Opportunistiset papa-näytteet ja diagnostiset/seurantapapanäytteet

Organisoidun seulontaohjelman ulkopuolella otetaan maassamme noin kaksi kolmasosaa kaikista papanäytteistä. Otettujen papanäytteiden kokonaishyötyä tai haittoja kansanterveydellisesti ei kuitenkaan ole luotettavasti osoitettu (IARC 2005, Arbyn ym, toim, 2008; Nieminen ym. 1999), joten tässä raportissa on keskitytty keräämään tietoja toiminnan volyymin, kustannuksista ja kustannusvaikuttavuudesta.

Jotta tulevaisuudessa voisimme luotettavasti arvioida seulontaohjelman ulkopuolella otettujen papatestien ja muiden testien vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta, tulisi kaikki otetut seulontanäytteet (papa-kokeet ja HPV-näytteet) rekisteröidä, mielellään joukkotarkastusrekisterin yhteyteen (Käypä hoito 2010, Arbyn ym., toim., 2008). Tämä on jo käytäntö mm. muissa Pohjoismaissa ja Hollannissa. Näissä maissa on erilliset sytologiarekisterit joihin joukkotarkastukset voi linkata.

Opportunistiseksi tai spontaaniksi seulonnaksi kutsutaan organisoidun seulonnan ulkopuolella otettavia papa-testejä, joita ei tehdä oireitten tai muun lääketieteellisen indikaation perusteella vaan seulontamielessä 'varmuuden vuoksi'. Opportunistisia seulontamielessä otettuja näytteitä otetaan aivan liian laajasti sekä julkisella että yksityisellä sektorilla ja erityisesti liian nuorten naisten parissa (ks. luku 7.4, kuva 4 ja 5). Alle 25-vuotiailla vahvojen progrediovien esiasteiden määrä on vähäinen ja syöpävaara hyvin pieni, mutta

papa-testissä löytyvien lievien, itsestään paranevien muutosten määrä on varsin suuri. Tämä johtaa turhiin seurantoihin ja jopa hoitoihin, joista saattaa olla lisääntymisrterveydelle haittaa. Papa- tai HPV-näytteen otto syöpää ehkäisevässä seulontatarkoituksessa ei ole tarpeen alle 25-vuotiaalta (Käypä hoito 2010; Arbyn ym., toim., 2010). Alle 30-vuotiailla todetaan Suomessa 4-13 invasiivista kohdunkaulan syöpää vuodessa, näistä noin puolet on mikroinvasiivisia, jotka tyypillisesti todetaan papa-testien perusteella.

#### **Seulonnan ulkopuolella suositellaan tällä hetkellä papa-näytteitä otettavaksi ainoastaan harkituin indikaatioin (Käypä hoito 2010):**

- Ennen 25 vuoden ikää papa-koetta Suomessa ei ole tarvetta tehdä kohdunkaulan syövän riskiä ehkäisevässä seulontatarkoituksessa.
- 60(65) vuoden seulantaiän ylittäneille on syytä tehdä papa-koe enintään viiden vuoden välein.
- Jos seulantahistorian aikana on hoidettu CIN-muutoksia tai todettu seuranta vaativa papa-muutos, näytteiden väli on normaalia seulantaväliä lyhyempi ja siitä on erillinen ohjeistus.
- Seulonnan ulkopuolisen näytteenoton tulisi keskittyä erityisesti naisiin, jotka syystä tai toisesta eivät ole osallistuneet seulptaan tai jotka eivät kuulu seulantaryhmiin.
- Papa-näyte on tarpeellinen tiettyjen oireiden, kuten selittämättömän verenvuodon, toistuvien infektoiden tai selvän riskikäyttäytymisen perusteella.

## **7.4. Gynekologisten irtosolunäytteiden määrä Suomessa**

HPV-tautitaakatutkimuksessa arvioitiin kerättyjen rekisteriaineistojen (ks. luku 5) avulla vuosittain Suomessa otetut kaikki gynekologiset irtosolunäytteet (papa-näytteet). Tautitaakatutkimuksessa selvitettiin:

- Kuinka paljon papa-näytteitä otetaan vuosittain?
- Kuinka paljon papa-näytteitä otetaan organisoidun seulonnan ulkopuolella?
- Mikä on organisoidun seulonnan ja opportunististen seulantamielessä otettujen näytteiden peittävyys?
- Mikä osa papa-näytteistä on seulantamielessä otettuja ja mikä osa jatkotutkimusnäytteitä (diagnostiset ja hoidon seurantanäytteet)?

Papa-näytteet poimittiin Joukkotarkastusrekisteristä (organisoidun seulptaohjelman näytteet), Kelan korvausrekisteristä (sairausvakuutuksen korvaamat yksityisen terveystalvelun näytteet), Ylioppilaiden terveydenhoitosäätiön (YTHS) rekisteristä (opiskelijaterveydenhuollossa otetut näytteet), Hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO; erikoissairaanhoidossa otetut näytteet) ja HUSLAB patologian rekisteristä (HUS-alueen kuntien terveystalveluskeskusnäytteet ja erikoissairaanhoidon näytteet). Vain Joukkotarkastusnäytteistä ja HUSLAB patologian rekisterinäytteistä oli tieto papa-kokeen löydöksestä.

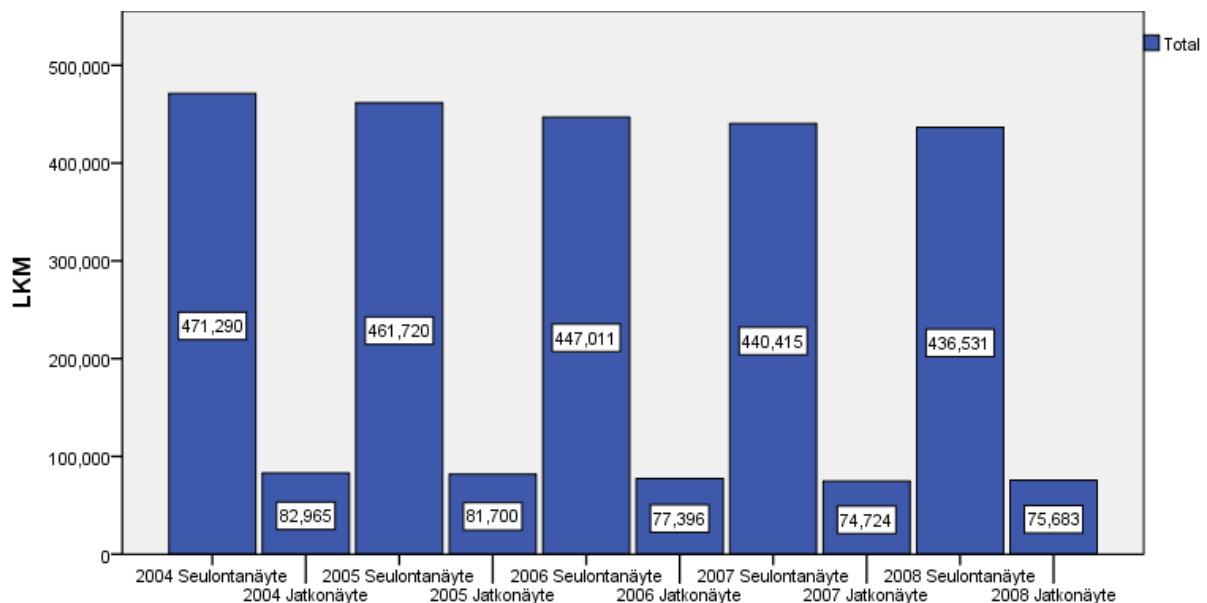
Perusterveydenhuollossa otetuista papa-näytteistä ei ole Suomessa valtakunnallista rekisteriä. Terveystalveluskeskusnäytteiden määrä koko maassa arvioitiin HUSLAB patologian rekisteristä poimittujen pääkaupunkiseudun terveystalveluskeskusnäytteiden avulla. Lisäksi HUSLAB patologian rekisterin erikoissairaanhoidon näyte-tiedoilla täydennettiin HILMO:sta puuttuvia papa-näytetietoja HUS-alueella.

Kaikki eri rekistereiden papa-näytteet kerättiin henkilötunnisteellisena. Saman henkilön eri ajankohtana ja eri palvelun tuottajilla otetut näytteet järjestettiin aikajärjestykseen. Tämän lisäksi kaikki poimitut papa-näytteet yhdistettiin henkilötunnisteella muuhun tautitaakka-aineistoon. Näin myös muut kuin joukkotarkastusnäytteet oli mahdollista jakaa seulantamielessä otettuihin näytteisiin sekä seuranta- ja jatkotutkimusnäytteisiin.

Jatkotutkimusnäytteillä tarkoitetaan tässä lievästi poikkeavasta seulptalöydöksestä aiheutuvia tihentyin välein tehtäviä diagnostisia papa-näytteitä sekä syöpä- tai sen esiatshoittojen jälkeisiä seurantanäytteitä. Jatkotutkimusnäytteiden osuus kaikista tehdyistä papa-näytteistä arvioitiin erottamalla jatkotutkimusnäytteet seulptamielessä otetuista papa-näytteistä. Seuraavasti määritellyt papa-näytteet tulkittiin jatkotutkimusnäytteiksi:

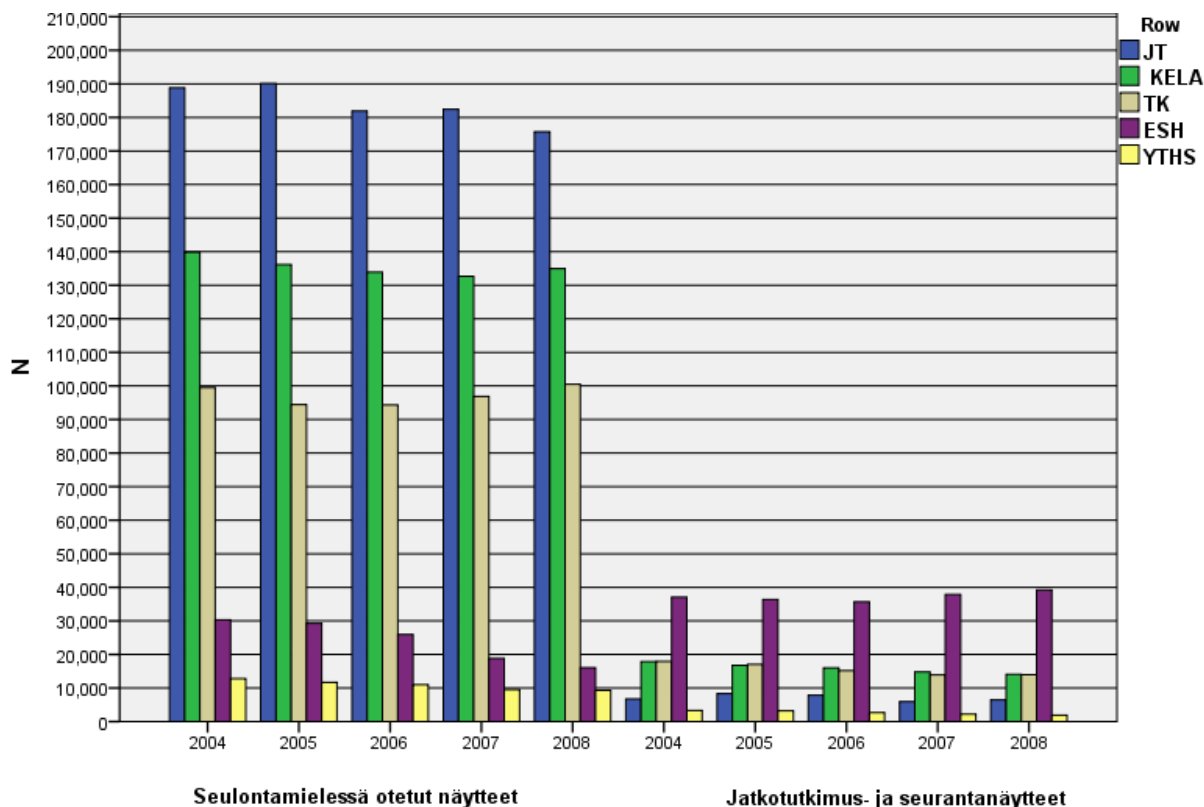
1. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpätapausten (ICD10: C53, C52 ja C51) diagnoosipäivämäärän (Syöpärekisterissä) jälkeiset muut kuin joukkotarkastusnäytteet.
2. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syövän esiastetapausten (N87.0-2 (CIN 1-3), N89.0-2 (VaIN 1-3) ja N90.0-2 (VIN 1-3)) näytteet erikoissairaanhoidon poliklinikkakäynnistä tai vuodeosastohoitojaksosta ko. esiasteeseen viittaavalla diagnoosilla tai tautiin liittyvällä hoitotoimenpiteellä (myös SV-korvatut) 30 kk eteenpäin.
3. Erikoissairaanhoidon poliklinikkakäynnin tai vuodeosastohoitojakson, jossa diagnoosina on papanäytteen poikkeava sytologinen tai histologinen löydös (ICD10: R87.6 ja R87.7), jälkeen otetut näytteet 30 kk eteenpäin.
4. Positiivisen joukkotarkastusnäytteen (näyte, josta on lähete jatkotutkimuksiin) jälkeen otetut joukkotarkastus- ja muut näytteet 30 kk eteenpäin.
5. Sairausvakuutuksen korvaaman yksityisen terveystalouden näytteen jälkeen otetut muut kuin joukkotarkastusnäytteet 10 kk eteenpäin.
6. Poikkeavan terveyskeskusnäytteen jälkeen otetut muut kuin joukkotarkastusnäytteet 15 kk eteenpäin.
7. Poikkeavan erikoissairaanhoidon näytteen jälkeen otetut muut kuin joukkotarkastusnäytteet 15 kk eteenpäin.
8. YTHS:ssä otetun näytteen jälkeiset YTHS-näytteet 30 kk eteenpäin.

Selvityksen mukaan Suomessa otettiin 512 000 papa-näytettä vuonna 2008. Näistä 436 500 (85%) arvioitiin olevan seulontamielessä otettuja ja 75 500 (15 %) jatkotutkimusnäytteitä.



**Kuva 7.2. Arvioidut seulontamielessä otetut (organisoidut ja opportunistiset) sekä seuranta ja jatkotutkimus papa-näytteet vuosina 2004-08. Seulontanäyte = seulontamielessä otettu organisoitu tai opportunistinen näyte, Jatkonäyte = diagnostinen jatkotutkimusnäyte tai seurantanäyte.**

Vuosina 2004-2008 seulontamielessä otetuista papa-näytteistä otettiin 41 % organisoidussa joukkotarkastuksessa (JT), 30 % yksityisessä terveydenhuollossa SV-korvattuna (KELA), 22 % terveyskeskuksessa (TK), 5 % erikoissairaanhoidossa (ESH) ja 2 % YTHS:ssä. Jatkotutkimusnäytteistä 48 % otettiin erikoissairaanhoidossa, 20 % yksityisessä terveydenhuollossa SV-korvattuna, 20 % terveyskeskuksessa, 9 % organisoidussa joukkotarkastuksessa ja 3 % YTHS:ssä. (Ks. kuva 7.3.)



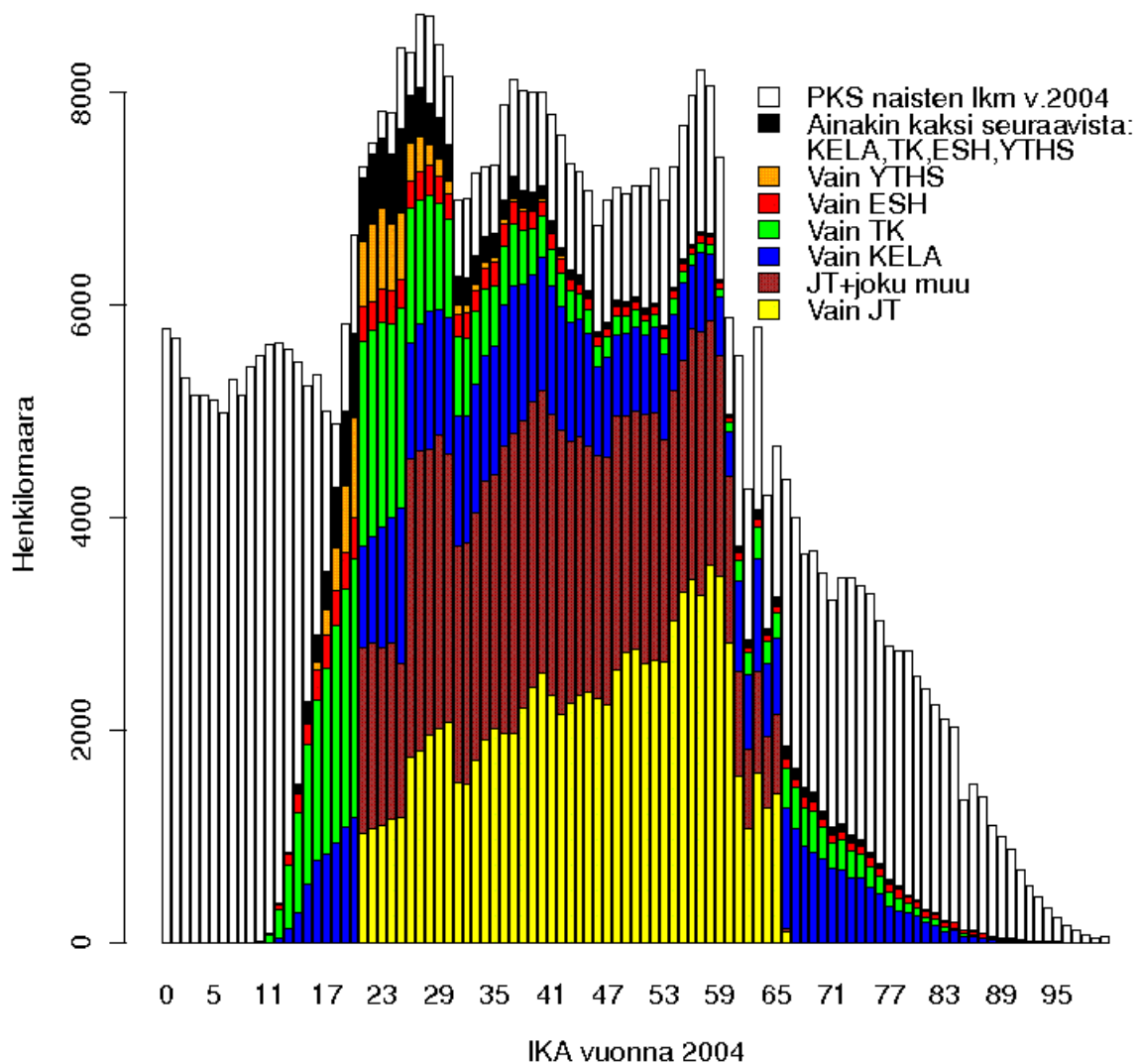
**Kuva 7.3. Arvioitujen seulontamielessä otettujen (organisoidut ja opportunistiset) ja seuranta- ja jatkotutkimus papa-näytteiden jakautuminen palvelun tuottajan mukaan vuosina 2004-08**

Tautitaakatutkimuksessa selvitettiin ikävuosittain kuinka suuri osa naisista kävi ainakin kerran viiden vuoden aikana seulontamielessä otetussa papa-näytteessä (kuva 7.4). Lisäksi selvitettiin näiden organisotujen ja opportunististen seulontamielessä otettujen papa-näytteiden jakautuminen palvelun tuottajan mukaan. Tarkastelu oli mahdollista tehdä ainoastaan pääkaupunkiseudulta (Helsinki, Vantaa, Espoo) perusterveyden näytetietojen saatavuuden takia. Näytteiden peittävyttä ja jakautumista tarkasteltiin viiden vuoden ajanjaksoissa. Papa-näytteessä viiden vuoden aikana käyneiden naisten jakautumista eri palvelun tuottajiin näytteisiin kuvataan kuvassa 7.4 pylväiden värityksillä seuraavasti:

- Keltainen: vain organisoidun seulonnan (joukkotarkastus) papa-näytteessä käyneet naiset.
- Ruskea: organisoidun seulonnan papa-näytteen lisäksi ainakin kerran papa-näytteessä jossain muualla käyneet naiset.
- Sininen: vain yksityisessä terveydenhuollossa SV-korvatussa (KELA) papa-näytteessä käyneet naiset.
- Vihreä: papa-näytteessä vain perusterveydenhuollossa (TK) käyneet naiset.
- Punainen: papa-näytteessä vain erikoissairaanhoidossa käyneet naiset.
- Oranssi: papa-näytteessä vain opiskelijaterveydenhuollossa (YTHS) käyneet naiset.

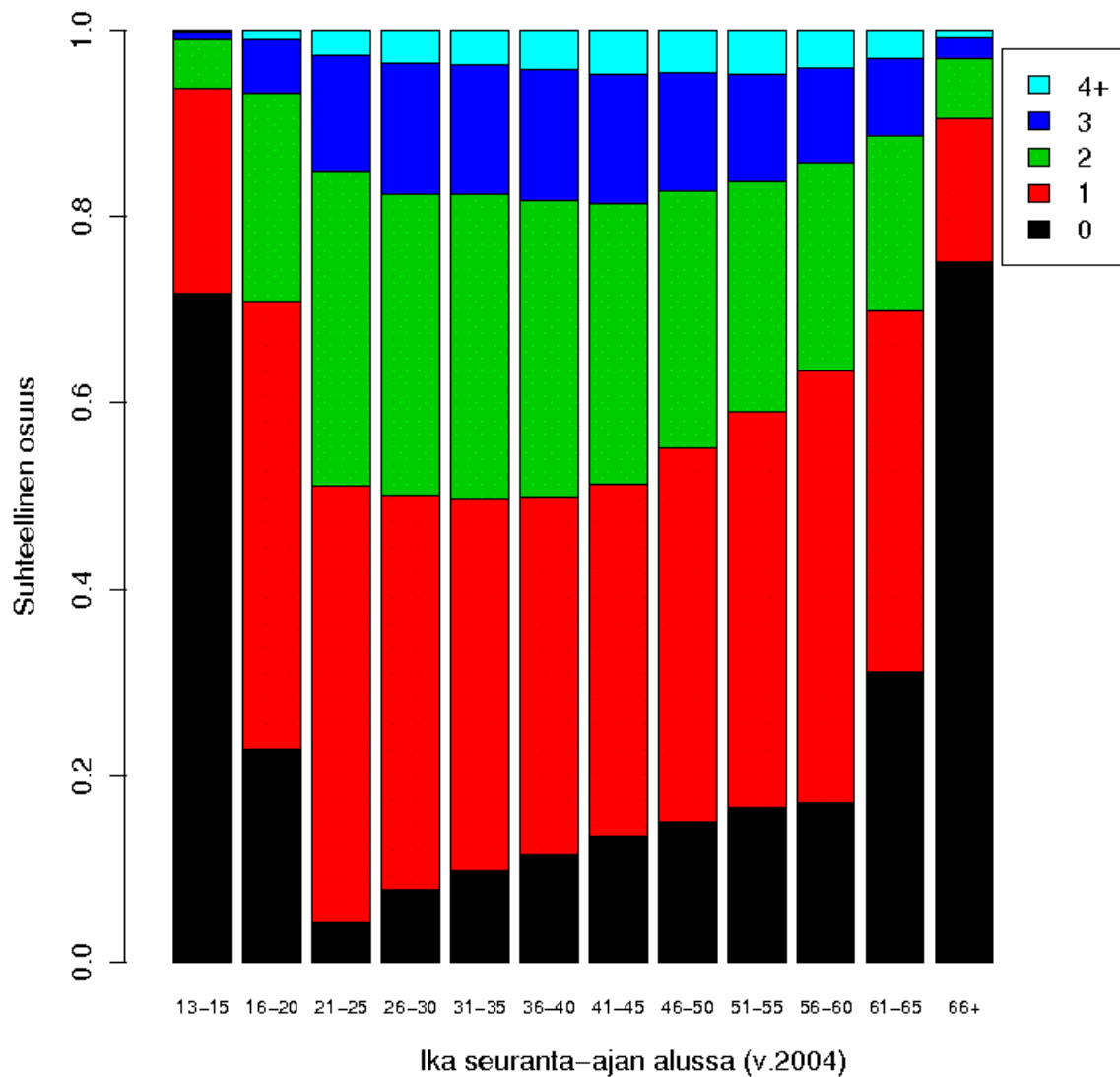
- Musta: papa-näytteessä ainakin kahdella muulla palvelun tuottajalla kuin organisoidussa seulonnassa käyneet naiset
- Valkoinen: Pääkaupunkiseudun naisten lkm v. 2004. Valkoiseksi jäävä osa pylvästä on arvio naisista, jotka eivät ole viiden vuoden aikana käyneet papa-näytteessä. Tämä ryhmä on laskettu vähentämällä seuranta-ajan alun vuoden 2004 väestötiedoista (Tilastokeskus) papa-näytteessä käyneiden henkilöiden lukumäärät. Papa-näytteessä käymättömien lukumäärä ei ole tarkka etenkin nuorilla, koska pääkaupunkiseutu opiskelijapaikkakuntana, saa kuntien välistä muuttovoittoa.

Terveyskeskusnäytteiden ansiosta 20-30-vuotiaiden naisten papa-näytteessä kävi ainakin kerran viiden vuoden seuranta-aikana 16-20 -vuotiaista (ikä seuranta-ajan alussa) 77 %, 21-30 -vuotiaista 94 %, 31-60 -vuotiaista 84-90 %, 61-65 -vuotiaista 69 % ja yli 65-vuotiaista 25%. Alle seulontaikäiset kävivät papa-näytteissä sekä yksityisessä terveydenhuollossa että terveyskeskuksessa. Seulontaikäisistä organisoidussa seulonnassa käyneistä noin puolet kävi lisäksi ainakin kerran jossain muualla papa-näytteessä viiden vuoden aikana. Seulontaikäisistä 10-40 % kävi papa-näytteessä viiden vuoden aikana vain jossain muualla kuin organisoidussa seulonnassa. Nuorimmissa seulontaikäisissä näiden henkilöiden osuus oli 40 %, mutta osuus väheni suoraviivaisesti iän lisääntyessä ollen seulonnan päättyessä 10 %. Organisoidun seulonnan päättymisen jälkeen papa-näytteessä käyneiden osuus väheni tasaisesti. Suurin osa yli 65-vuotiaiden papa-näytteistä otettiin yksityisessä terveydenhuollossa SV-korvattuna.



**Kuva 7.4. Seulontamielessä otetussa (organisoidussa tai opportunistisessa) papa-näytteessä viiden vuoden aikana (2004-08) käyneet henkilöt terveydenhuollon palvelun tuottajan mukaan pääkaupunkiseudulla (Helsinki, Espoo, Vantaa). X-akselilla on henkilön ikä viiden vuoden seuranta-ajan alussa vuonna 2004.**

Pääkaupunkiseudun aineistosta arvioitiin organisoitujen ja opportunististen seulontamielessä otettujen papa-näytteiden lukumäärä ikäryhmittäin henkilöä kohti viiden vuoden seuranta-aikana (2004-08). Viiden vuoden aikana papa-näytteessä ei käynyt kertaakaan 26-40-vuotiaista (ikä seuranta-ajan alussa) 10 %, 41-60 -vuotiaista 15 %, 61-65 -vuotiaista 31 % ja yli 65-vuotiaista 75 %. Viiden vuoden aikana papa-näyte otettiin ainakin kerran 96 prosentilla 21-25 -vuotiaista.



Kuva 7.5. Organisoitujen ja opportunististen seulontamielessä otettujen papa-näytteiden lukumäärä per henkilö viiden vuoden seuranta-aikana



# 8 HPV-rokotteet ja niiden ominaisuudet

## 8.1 Eri rokotevalmisteet

Ihmisen papilloomavirusten (HPV) kuori koostuu L1-proteineista. Nämä proteiinit muodostavat viruksesta irrotettuinakin viruksen kaltaisia partikkeleita, jotka ulkoisesti muistuttavat viruksia (virus-like-particles, VLP), mutta joista puuttuu viruksen lisääntymiselle tärkeä perintöaines. HPV-rokotteet sisältävät vain näitä kuoren proteiineja, ne eivät sisällä kokonaisia viruksia.

Cervarix-rokoteannos sisältää suojaa tuottavana ainesosana ihmisen papilloomaviruksen tyyppien 16 ja 18 L1-proteiinia, jotka on tuotettu geeniteknologian keinoin mm. hyönteissoluja infektoivaa bakulovirusta hyväksikäyttäen. Gardasil-rokoteannos sisältää jo mainittujen proteiinien lisäksi HPV-virusten 6 ja 11 L1-proteiinia, ja siksi sillä voidaan tuottaa suojaa myös kondyloomia vastaan. Gardasil-rokotteen proteiinit on tuotettu geeniteknologian avulla hiivasoluissa.

Rokotteella saatavan suojan tehostamiseksi Cervarixissa on käytetty ASO4-adjuvantia eli tehosteainetta, joka sisältää alumiiniyhdistettä ja muunneltua, bakteereissa tavattavaa lipopolysakkaridia. Gardasilissa rokotteen suojaa tuottavat HPV-viruksen proteiinit on liitetty alumiiniyhdisteeseen, joka toimii tehosteaineena. Tehosteaineet edesauttavat elimistöä huomaamaan annetut rokotteet ja voimistavat rokotteiden vaikutusta elimistössä. Näin pystytään tuottamaan vahvempi ja todennäköisesti pitkäaikaisempi suoja.

Perussuositus molempien rokotteiden suhteen on antaa kolme annosta. Cervarixilla toinen annos annetaan kuukauden, Gardasililla kahden kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Molemmilla rokotteilla sarjan kolmas annos annetaan puolen vuoden kuluttua rokotusten aloittamisesta. Kaksivalenttisen rokotteiden on todettu tuottavan suojaavat vasta-ainetasot 9–14-vuotiaille tytöille myös kahden annoksen ohjelmalla (Romanowski, 2010), vastaten suojatasoa, joka saavutetaan kolmen annoksen ohjelmalla, kun ne annetaan 15–25 vuoden iässä. Molemmat rokotteet on rekisteröity käytettäväksi nuorilla tytöillä kohdunkaulan syöpien ja esiasteiden ennaltaehkäisyyn. Gardasil on lääkeviranomaisten toimesta hyväksytty estämään myös emättimen ja ulkosynnyttimien syöpiä sekä esiasteita, edellä mainittuja muutoksia myös aikuisilla naisilla 45-ikävuoteen asti sekä estämään kondyloomia naisilla ja miehillä.

## 8.2 HPV-rokotteiden immunogeenisuus

Molemmat HPV-rokotteet synnyttävät vasta-aineita käytännöllisesti katsoen kaikilla rokotetuilla (Future II study Group 2007, Paavonen ym. 2007). HPV-rokotteissa käytettävien alumiiniyhdisteiden vaikutuksesta rokotuspaikkaan saapuu tehokkaasti antigenien esittelystä auttaja T-soluille vastaavia valkosoluja (Calabro S ym. 2011). Auttaja T-solujen Th2-tyyppinen sytokiinivaste (Serre K ym. 2010) edesauttaa vastaainetuotantoa, jonka kypsyminen ilman apuainetta voi jäädä vajavaiseksi (Dauner JG ym. 2010). HPV-rokotteiden ASO4-monofosforyylilipidi nostaa syntyvien vasta-aineiden määrää entisestään auttaen myös muisti B-solujen syntyä (Giannini SL ym. 2006).

Ikä vaikuttaa HPV-rokotteiden synnyttämään vasta-aineresponssiin. Ennen murrosikää tai varhaismurrosiässä (alle 15-vuotiailla) annettuina rekisteröidyt HPV-rokotteet synnyttävät lähes puolet korkeammat vasta-ainetasot kuin 15 ikävuoden jälkeen (Pedersen ym. 2007, Perez ym. 2008). Sukupuolella, tupakoinnilla tai yhdistämisellä muihin rokotteisiin ei näyttäisi olevan vaikutusta HPV-rokotteiden synnyttämään immuunivasteeseen, kun sitä mitataan syntyvien vasta-aineiden määrällä (Block SL ym. 2006, Wheeler ym. 2008, Kapeu 2009, Petaja ym. 2009, Vesikari ym. 2009, Giuliano ym. 2011).

Välittömästi HPV-rokotteiden annon jälkeen vasta-ainetasot nousevat kymmen-, jopa satakertaisiksi verrattuna vasta-ainetasoihin, joita tavataan samojen HPV-tyyppien naisilla aiheuttamien infektioiden jälkeen (Villa ym. 2005, Harper ym. 2006). Rokotuksen jälkeen nuorilla naisilla aikaansaadut HPV 16/18

(Cervarix) vasta-ainetasot säilyvät korkealla tasolla ainakin 5 vuotta (Harper ym. 2006, 2008), kun taas HPV 6/11/16/18 (Gardasil) rokotteen synnyttämät vasta-ainetasot HPV tyyppiä 18 vastaan laskivat olennaisesti samassa ajassa (Olsson ym. 2007). Toisaalta vasta-ainetasojen laskulla ja Gardasil-rokotteen antaman suojan säilymisellä ei ole voitu havaita mitään yhteyttä (Joura ym. 2008). Yksi tehosterokoteannos, viisi vuotta HPV 6/11/16/18 -rokotteen annon jälkeen, herätti erinomaisen sekundääriavasteen, jonka seurauksena HPV 6/11/16/18 vasta-ainetasot nousivat korkeammalle kuin alkuperäisen rokotuksen seurauksena (Olsson ym. 2007).

Naisilla HPV VLP rokotteen synnyttämä limakalvoimmuuteetti perustuu kiertävän veren vasta-aineiden hakeutumiseen limakalvoille, ja näin on todettu tapahtuvan molemmilla rekisteröidyillä rokotteilla (Einstein ym. 2010). Neutraloivia vasta-aineita oli useammin todettavissa Cervarix-rokotuksen jälkeen, mutta yleisemmin käytössä olevalla ELISA-menetelmällä ei voitu havaita eroa Cervarix- ja Gardasil-rokotteen välillä (Einstein ym. 2010). Limakalvoilla vasta-aineita on todettavissa vielä kahdella kolmasosalla neljä vuotta HPV-rokotuksen jälkeen (Petaja ym. 2010). Alun perin saavutetut seerumin vasta-ainetasot näyttivät viittaavan limakalvovasta-aineiden säilymiseen.

### 8.3. HPV-rokotteen turvallisuus

#### Turvallisuustutkimukset

Kaksivalenttisen Cervarix-rokotteen turvallisuutta tutkittiin ennen käyttöönottoa noin 16 000 rokotetulla, joista 80 % oli 10–25-vuotiaita (Paavonen ym. 2007, Deschamps ym. 2009). Heillä todettuja haittavaikutuksia verrattiin noin 13 000 muuta rokotetta saaneeseen tai rokottamattomaan. Rokotetutkimuksiin osallistuneita on seurattu noin neljän vuoden ajan. Kroonisia sairastumisia on ilmaantunut vastaavasti kuin tavanomaisessa samanikäisessä rokottamattomassa väestössä. Lisäksi seuratuista noin 8000 piti päiväkirjaa kaikista oireistaan 30 vuorokautta rokottamisen jälkeen. Noin puolet ilmoitti kärsivänsä päänsärystä ja väsymyksestä rokottamisen jälkeen, ja yhtä monta myös ilmoitti rokottamisen jälkeisistä lihas- tai nivelkivuista. Pistopaikan kuumotusta ja turvotusta tuli niin ikään puolelle rokotetuista. Rokotuskohdan kipeytyminen oli kaksivalenttisella rokotteella lähes säännönmukaista, sillä kipua rokotuspaikassa ilmoitti 9 rokotettua kymmenestä. Paikallista ärsytystä rokotteessa aiheuttaa mm. sen voimakas tehosteaine.

Nelivalenttista Gardasil-rokotetta saaneiden lähes 14 000 henkilön kaikki uudet sairaudet raportoitiin neljän vuoden seuranta-ajalta (Munoz ym. 2009). Oirepäiväkirjaa piti noin 8000 henkilöä kahden viikon ajan. Gardasil saaneiden parissa raportoitiin seurantatutkimuksessa hiukan runsaammin niveltulehduksia ja -kipua verrattuna noin 12 000 lumerokotetta saaneeseen henkilöön. Päänsärkyä sai joka kolmas, paikallista punoitusta tai turvotusta pistopaikalla ilmoitti saaneensa joka neljäs rokotetuista ja pistopaikan kipua 70–80 % rokotetuista. Kaiken kaikkiaan nelivalenttinen rokote aiheutti vähemmän oireilua pistopaikalla kuin kaksivalenttinen rokote.

#### Rokotteen laajassa käytössä kertyvä turvallisuustieto

Kaksivalenttisen Cervarix-rokotteen laajasta käytöstä on julkaistu seurantatietoja mm. Iso-Britannian seurantajärjestelmästä (Drug safety update 2010). Vuonna 2010 julkaistu selvitys sisältää yli 4700 haittailmoitusta ja kattaa 4,5 miljoonaa Brittein saarilla annettua annosta. Järjestelmä on passiivinen, eli perustuu siihen, että rokotettu tai hänen lääkärinsä epäilee sairauden johtuvan rokotteesta ja ilmoittaa sen järjestelmään. Erilaisia oireita ja taudinkuvia on ilmoitettu tapahtuneen rokotusten jälkeen, mutta niiden yleisyys ei ole ylittänyt odotettua. Selvityksessä verrataan mm. kroonisen väsymysoireyhtymän, Guillain Barren -syndrooman ja enkefaliitin ilmoitusmäärää viimeisen 10 vuoden aikana ilmaantuneiden tapausten määrään käyttäen hyväksi kansainvälisestikin arvostettua yleislääkärinetiketantaa. Tutkimuksessa on otettu huomioon vakavakin aliraportointi, eikä sairauksien ilmoitusmäärä silti ylitä odotettua (MHRA Public Assessment Report 2010).

Nelivalenttinen Gardasil on ollut laajassa käytössä hiukan kauemmin ja mm. Yhdysvalloista on saatavissa niin ikään passiivisen rokotushaittojen seurantajärjestelmän (VAERS) tuloksia (Slade ym. 2009).

Seuranta on tuottanut helmikuuhun 2011 mennessä yli 18 000 haittavaikutusilmoitusta, kun rokotetta on jaettu vastaavasti 33 miljoonaa annosta (CDC 2011). Rokotetuilla laskimotukokset olivat yleisempiä kuin väestössä keskimäärin, mutta lähes kaikilla tukoksen saaneilla oli jokin sille altistava tekijä, kuten esim. ehkäisytablettien käyttö. Laaja aineisto antaa mahdollisuuden tutkia harvinaisiakin tauteja. Lisäksi Yhdysvalloissa on käytössä kaksi muutakin rokotusten turvallisuusseurantajärjestelmää, joista toinen hyödyntää erikoissairaanhoidon (VSD), toinen kliinistä rokotusturvallisuustutkimusta tekevien yliopistojen verkostoa (CISA).

### Rokotteiden mahdolliset teoreettiset haitat

Rokotteiden immunologiset haittavaikutukset voivat syntyä sen sisältämän adjuvantin aiheuttaman ns. epäspesifisen immunologisen aktivaation seurauksena. Gardasil sisältää amorfista alumiinihydroksifosfaatti sulfaattia adjuvanttina, ja Cervarix sisältää paitsi alumiinihydroksidia myös O-desasyyli-4'-monofosforyylilipidi A:ta (MPL). Lisäaineena Gardasilissa on polysorbaatti 80. Pandemiarokotteisiin liittyneiden lasten ja nuorten narkolepsia-diagnoosien vuoksi myös HPV-rokotteiden koostumukset ja niiden mahdollisesti aiheuttamat vakavat haittavaikutukset mietittyvät. Kumpikaan HPV-rokote ei sisällä samaa adjuvanttia kuin Pandemrix (sikainfluenssarokote).

#### *Alumiiniyhdisteet*

Alumiinia sisältävistä adjuvanteista on runsaasti käytännön kokemusta, sillä niitä on käytetty useissa rokotteissa jo kymmenien vuosien ajan. Niiden vaikutuksesta antigeeni vapautuu rokotteesta hitaasti ja saa aikaan pidempään kestävästä immuunistimulaation. Alumiiniadjuvantit tehostavat myös antigeenien esittelyä T-lymfosyyteille, jotka edelleen auttavat vasta-ainetuotantoa ja muisti-immuniteetin kehittymistä. Alumiiniadjuvantit saattavat teoriassa lisätä allergisia reaktioita, mutta tällaista ei ole havaittu.

#### *Monofosforyylilipidi A (MPL)*

Cervarix-rokotteessa käytetyn ns. AS04-adjuvantin muodostaa MPL-lipopolysakkaridi yhdessä alumiini-suolan kanssa. MPL sisältää lipidi A:ta, joka on gramnegatiivisten bakteerien endotoksiinin rakenne. AS04-adjuvantti vahvistaa sekä soluvälitteistä että vasta-ainevälitteistä immuunivastetta rokotteen sisältämiä virusantigeneja kohtaan. AS04 näyttää aiheuttavan kliinisissä tutkimuksissa enemmän lihaskipua kuin alumiiniadjuvanttia sisältävä rokote terveille henkilöille annettuna. Tämä on helposti ymmärrettävissä MPL:n johtaessa tulehdusvasteen aktivaatioon. On olemassa teoreettinen mahdollisuus, että rokotteen lipidi A vahvistaisi tai indusoi fosfolipidivasta-aineita ja siten verisuonitukoksia. Tästä ei ole kuitenkaan olemassa olevan kirjallisuuden perusteella epidemiologista näyttöä ihmisellä.

Gramnegatiivisten bakteerien jälkitautina esiintyy ns. reaktiivista artriittia, missä juuri lipidi A on osallisena. Lisäksi reumaa sairastavilla lapsilla esiintyy korkeita vasta-ainetasoja lipidi A:ta kohtaan, mikä voi kertoa edeltävistä gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamista infektiosta altistavana tekijänä. Fosfolipidivasta-aineet liittyvät jossain määrin autoimmunitauteihin, kuten systeemiseen lupukseen, jossa ne ovat yleisiä.

AS04-adjuvantin yhteyttä autoimmunitauteihin on selvitetty tutkimuksissa, joihin on osallistunut runsas 36 000 henkilöä, jotka ovat saaneet vähintään yhden annoksen AS04 sisältävää rokotetta. Kontrolliaineistossa oli mukana runsas 31 000 henkilöä, jotka olivat saaneet joko ei-adjuvanttirokotteen, pelkän adjuvantin tai alumiiniadjuvanttirokotteen. Keskimäärin seuranta-aika oli 21 kuukautta. Reaktiivisia artriitteja raportoitiin kolmella AS04-ryhmässä eikä kenellekään kontrolliryhmässä. Artriitteja ja reumatoidisia artriitteja oli AS04-ryhmässä yhteensä 37 ja kontrolliryhmässä 33. Harvinaista systeemistä lupus erythematosusta raportoitiin neljällä AS04-ryhmässä ja yhdellä kontrolliryhmässä. Systeemisen lupuksen ilmaantuminen yhdelle 10 000:sta AS04-ryhmässä on korkea ilmaantuvuus, mutta koska absoluuttiset luvut ovat pieniä, niiden pohjalta ei voitane tehdä johtopäätöksiä. Tyreoidiittia esiintyi 12 henkilöllä AS04 -ryhmässä ja kuudella kontrolliryhmässä. Katsausartikkelissa ei erotella autoimmunityreoidiittia muista tyreoidiiteista, mikä vaikeuttaa tulkintaa. Vaikka luvut ovat pieniä, ero voi olla merkittävä. Tyreoidiitti puhkeaa usein nuorilla naisilla, ja siksi sen seuraaminen papilloomavirusrokotteen yhteydessä tulisi huomioida. Ns. uinuva autoimmunityreoidiitti voi puhjeta rokotteen jälkeen, mikäli rokote aiheuttaa yleisen immuunivas-

teen ja siten aktivoi autoimmuunivasteen.

Raportoitujen papilloomarokotetutkimusten perusteella ei ole syytä epäillä, että rokotuksiin liittyisi merkittävää erityistä immunologista haittavaikutusta. AS04-adjuvantti on luonteeltaan voimakas immuunivasteen tehostaja. Sen käyttöön liittyvää autoimmuunitautien, lähinnä artriitin, SLE:n kaltaisen syndrooman ja tyroidiitin, riskiä ei voida poissulkea käytettävissä olevien tutkimusten valossa, sillä näiden tautien esiintyvyys on niin alhainen, että tutkittavien määrä ei ole riittävä (n=37 000).

# 9 HPV-rokotteen käyttö

## 9.1 HPV-rokotteiden käyttö muissa maissa ja Suomessa

HPV-rokottaminen osana kansallista rokotusohjelmaa on aloitettu vuonna 2008 Kreikassa, Italiassa, Luxembourgin, Iso-Britannian, Espanjan ja Portugalissa. Maasta riippuen rokotetta tarjotaan 11–14-vuotiaille tytöille ja rokote on saajalleen ilmainen. Jo edellisenä vuonna Belgia ja Ranska olivat aloittaneet yleiset rokotukset, mutta näissä ohjelmissa vakuutus korvaa 75 % ja 65 % rokotuskuluista, loput rokottamiseen liittyvistä kuluista jäävät rokotettavan itsensä maksettaviksi. Itävallassa päätös rokotteen suosittelimesta on tehty jo vuonna 2006, mutta rokottamisen kulut jäävät henkilön itsensä maksettaviksi, eikä tilannetta voi siksi verrata muiden maiden päätöksiin ottaa rokote kansallisiin ohjelmiinsa.

Vuonna 2009 ilmaiset rokotukset tytöille alkoivat Tanskassa, Norjassa, Sloveniassa ja Romaniassa. Hollannissa, Latviassa ja Irlannissa päästiin aloittamaan ilmaiset rokotukset vuoden 2010 aikana. Aikaisia muita HPV-rokotuksissa ovat olleet myös USA, Kanada ja Sveitsi. Saksa on myös päättänyt ottaa rokotteen ohjelmaan, mutta koska järjestelmä on Saksassa hajautettu, rokotukset on aloitettu vaihtelevalla aikataululla alueesta riippuen. Ruotsalaiset ovat myös päättäneet aloittaa rokotusohjelman, mutta rokotehankintojen kilpailutuksen päädyttyä markkinaoikeuteen, rokotuksia ei vielä huhtikuuhun 2011 mennessä ole aloitettu. Belgia, Tanska, Ranska, Luxembourg, Hollanti, Portugali, Romania ja Iso-Britannia ovat lisäksi sisällyttäneet ohjelmiinsa catch-up kohorteja, eli jo sovittua yleistä rokotusikää muutamia vuosia vanhemmatkin tytöt ovat halutessaan voineet saada rokotteen maksutta. Euroopassa on parhaillaan käytössä 2-valenttinen rokote mm. Iso-Britanniassa ja Hollannissa, kun taas esim. Irlannissa sekä Norjassa käytetään 4-valenttistä rokotetta. Lisäksi mm. Romaniassa ja Italiassa rokote vaihtelee maan sisälläkin alueesta riippuen. (Dorleans F ym. 2010).

Suomessa 4-valenttinen rokote Gardasil tuli markkinoille vuonna 2006 ja sitä on myyntitilastojen mukaan ostettu vuoden 2010 loppuun mennessä runsas 14 000 annosta. Cervarix tuli markkinoille vuotta myöhemmin ja sitä on myyty runsaat 5 000 annosta. Kaiken kaikkiaan maassamme myydyllä rokotemäärällä on voitu kolmen annoksen ohjelmaa noudattaen rokottaa noin 6 500 henkilöä. Vuosittainen rokotteen ostomäärä on ollut noin 4000–5000.

## 9.2 Rokotteiden sairausvakuutuskorvaus Ruotsissa

Toisin kuin Suomessa rokotusohjelman ulkopuolisille rokotteille on Ruotsissa mahdollista hakea korvattavuutta lääkekorvausjärjestelmästä. Tämä on ollut mahdollista vuodesta 2003 ja HPV-rokote on ainoa rokote, jolle korvattavuus on tähän mennessä myönnetty. Toukokuusta 2007 HPV-rokote on korvattu sairausvakuutuksesta 13–17-vuotiaille tytöille.

Korvauksen piirissä olevien lääkkeiden korvausosuus nousee Ruotsissa portaittain vuosittaisten ostojen lisääntyessä (SOU 2010). Ruotsissa SV-korvatun rokotesarjan (4-valenttinen rokote) hinta on 358 euroa (3150 SEK), josta omavastuu rokotetulle on enintään 189 euroa ja SV-korvaus vähintään 169 euroa. Vuonna 2009 korvattiin 4-valenttista HPV-rokotetta noin 9 milj. eurolla. (Socialstyrelsen 2010). Syyskuussa 2010 noin 20 % 13–18-vuotiaista tytöistä oli rokotettu (Pär Sparén, henkilökohtainen tiedonanto 1.11.2010).

Tammikuussa 2010 Ruotsissa tehtiin päätös ottaa HPV-rokote kansalliseen rokotusohjelmaan. Tytöt oli määrä rokottaa 10–12-vuotiaina. Tarjouskilpailu rokotteista järjestettiin ensimmäisen kerran keskitetysti koko maan rokotteista. Tarjouskilpailun voitti 2-valenttinen rokote, jonka kolmen annoksen rokotesarja maksaa rokoteohjelmassa 630 kruunua (72 e) (Stockholms läns landsting 2010). Kansallisen rokotusohjelman alkaminen on siirtynyt Ruotsissa, koska tarjouskilpailun hävinnyt lääkevalmistaja on haastanut tar-

jouskilpailun järjestäneet maakunnat markkinatuomioistuimeen.

Ruotsissa 4-valenttinen valmiste maksaa lääkekorvausjärjestelmässä viisi kertaa enemmän kuin 2-valenttinen valmiste rokoteohjelmassa. Rokotusohjelmaan verrattuna lääkekorvausjärjestelmässä hankittu rokotussuoja on hyvin kallista ennaltaehkäisyä. Pelkästään yhtenä vuonna maksetut SV-korvaukset (9 milj. euroa) riittäisivät rahoittamaan rokotusohjelman kolmeksi vuodeksi.

# 10 HPV-rokotteiden suojateho kliinisissä rokotetutkimuksissa

## 10.1 HPV-rokotteiden teho naisten genitaalinfektiota vastaan

### Tausta

HPV-infektio ei useimmiten aiheuta oireita, joten se määritellään laboratoriolöydösten perusteella. HPV-infektiot ovat hyvin yleisiä ja valtaosa niistä paranee spontaanisti. Näin ollen yksittäisen, herkkään laboratoriomenetelmään (esimerkiksi PCR) perustuvan löydöksen perusteella on vaikea sanoa, onko kyseessä oikea HPV-infektio vai HPV-DNA:n aiheuttama, kontaminaatioksi tulkittava löydös. Runsaan HPV-DNA-määrän osoittamista muilla kuin PCR-testeillä voidaan esimerkiksi seulonnoissa pitää todellisen HPV-infektion merkinä, mutta sitä ei ole käytetty rokotetutkimusten päätetapahtumana. Viruksen RNA:n ja/tai valkuaisaineiden osoittaminen kertoo aina infektiosta, mutta näiden osoittaminen ei ole rutiinia. Molempien lisensoitujen rokotteiden tutkimuksissa käytettyjä, HPV-infektiota tarkoittavia päätetapahtumia ovat (useimmiten 6 kuukauden aikana) toistuva DNA- (PCR) positiivisuus ja sytologiset (LSIL ja HSIL) tai histologiset (CIN1-3) muutokset. Niiden kaikkien taustalla ovat papilloomavirusten aiheuttamat, pitempiketoiset infektiot, joiden ilmentymistä rokotussarjan jälkeen on tutkittu. Tulokset on koottu taulukoihin 10.1 ja 10.2.

### Teho

Isoimpien HPV 6/11/16/18- ja HPV 16/18 -rokotteita koskeneiden FUTURE II ja PATRICIA tutkimusten tulokset rokotteiden tehosta kaikkia eri HPV-tyyppien aiheuttamia CIN1-muutoksia vastaan ovat olleet noin 30 % (FUTURE II, Dillner ym. 2010) ja noin 50 % (PATRICIA, Naud ym. 2010) tutkimuksen lähtöhetkellä HPV-negatiivisilla ja noin 20 % (FUTURE II, Dillner ym. 2011) ja 21 % (Paavonen 2009) kaikkien tutkittavien (intention-to-treat) joukossa. Vastaavat tulokset rokotteiden sisältämiä HPV-tyyppejä (6/11/16/18 ja 16/18) vastaan olivat: 96 % (FUTURE II, Dillner ym. 2010) ja 97 % (PATRICIA, Naud ym. 2010) tutkimuksen lähtöhetkellä HPV-negatiivisilla, ja 69 % (FUTURE II, Dillner ym. 2011) ja 56 % (Paavonen 2009) kaikkien tutkittavien (intention-to-treat) joukossa. Ryhmät eivät ole täysin vertailukelpoisia.

Sytologiaa päätetapahtumina käytettäviä tuloksia ei tutkimuksista ole myöskään annettu täysin vertailukelpoisesti, ja kondylooma päätetapahtumana on raportoitu vain HPV 6/11/16/18 -rokotetta koskeneista tutkimuksista. Kaikkien eri HPV-tyyppien aiheuttamia kondyloomamuutoksia vastaan raportoidut HPV 6/11/16/18 -rokotetehot olivat huomattavasti edellisiä CIN1-tuloksia korkeampia sekä lähtötilanteessa negatiivisten että intention-to-treat kohortin kohdalla: 83 % ja 62 % (FUTURE II, Dillner ym. 2011). Vastaavat tulokset rokotteiden sisältämien HPV-tyyppien (6/11/16/18) suhteen positiivisia kondyloomia vastaan olivat: 99 % ja 79 % (FUTURE II, Dillner ym. 2011).

Toistuvaa (6 kk välein otetuissa näytteissä) PCR-positiivisuutta vastaan molempien rokotteiden tehoja on raportoitu paitsi rokotteiden sisältämiä yksittäisiä HPV6/11/16/18 tai HPV16/18 tyyppiejä vastaan myös muita yleisimpiä HPV31/33/45/52/58 tyyppiejä vastaan (Paavonen ym. 2007, 2009, Brown ym. 2009, Wheeler ym. 2009). Rokotetehot 6 kk PCR positiivisuutta yllämainittujen viiden yleisimmän korkean riskin HPV suhteen ovat olleet 25 % (FUTURE II, Brown ym. 2009) ja 29 % (PATRICIA, Paavonen ym. 2009) tutkimuksen lähtöhetkellä HPV-negatiivisten joukossa, ja 18 % (FUTURE II, Wheeler ym. 2009) ja 35 % (Paavonen 2009) kaikkien tutkittavien (intention-to-treat) joukossa.

Tietoja läpimurto- eli breakthrough infektiosta rokotetuilla on kertynyt kummallakin rokotteella vain yksittäisistä tapauksista. Tavallisesti on samanaikaisesti todettu useiden HPV-tyyppien aiheuttama infektio, ja jää auki onko rokotteiden sisältämä HPV-tyyppi aiheuttanut CIN:n (Paavonen ym. 2007, 2009, Dillner ym. 2010) tai kondyloomamuutoksen (Dillner ym. 2010) rokotteiden saannin jälkeen.

**Taulukko 10.1. Gardasilin tehotuloksia**

Gardasil rokotteen teho persistoivaa tulehdusta ja CIN2+ vastaan eri HPV tyyppisiin liittyen			
HPV type	Pers. infektio (c) M0=NegToAll	CIN2+ (a)(c) PPP 95%CI	CIN2+(b) PPP
16	86(54-97)**	99(92,100)	97(84,100)
18	89(21-100)**	100(78,100)	100(61,100)
31	46.2(15.3,66.4)	70.0(32.1,88.2)	
33	28.7(-45.1,65.8)	24.0(-71.2,67.2)	
45	7.8(-67.0,49.3)	-51.9(-1700,82.6)	
52	18.4(-20.6,45.0)	25.2(-46.4,62.5)	
58	5.5(-54.3,42.2)	18.9(-64.7,60.7)	
35	17.8(-77.1,62.5)	-1.5(-444,81.1)	
59	18.7 (-22.8,46.4)	43.8(-86.9,85.2)	
39		59.6(-40.2,90.7)	
31/33/35 52/58	21.9(0.6,38.8)	35.4(4.4,56.8)	
39/45/59	14.8(-19.9,39.6)*	47(-15.0,76.9)	
(a) Future II, Lancet 2007, (b) Future II, NEJM 2007, (c) Brown et al. JID2009, (d)** Villa et al. Lancet Onc 2006			
LR-tyypit			
HPV type	Infektio (b)***	*)Condyloma PPP (a)	**)Condyloma ITT (a)
6/11/ 16/18	89(70-97)	100(92-100)	51(32-65)
6	100(68-100)		
11	NA		
(a) Garland et al NEJMed 2007, (b) *** Villa et al. Lancet Onc 2006			
*) Lesions associated with vaccine type HPV, **) Lesions associated with any HPV type			

**Taulukko 10.2. Cervarixin tehotuloksia**

Cervarix rokotteen teho 6kk persistoivaa tulehdusta ja CIN2+ vastaan eri HPV tyyppisiin liittyen				
HPV type	6kk pers. ATP-E	CIN2+ ATP-E	6kkFINLAND ATP-E/TV Cnaive	CIN2+FINLAND TVCnaive
16	93.8(90.2-96.3)	95.7(82.9,99.6) *98.6(91.5,100)	95.1(91.5,97.3) 96.1(92.5,98.3)	*97.5(85.4,99.9)
18	96.3(91.9,98.6)	86.7(39.7,98.7) *95.4(70.1,99.9)	95.5(90.6,98.2) 95.6(89.4,98.6)	*100(71.7,100)
31	78.7 (70.2, 85.2)	92.0(66.0,99.2)	81.6(71.6,88.5) 78.3(65.3,87.0)	89.4(65.5,97.9)
33	45.7 (25.1, 60.9)	51.9(-2.9,78.9)	50.8(28.0,66.9) 41.3(11.6,61.5)	82.3(53.4,94.7)
45	75.7 (60.4, 85.7)	100(-67.8,100)	83.1(64.0,93.1) 85.2(61.8,95.5)	100(41.7,100)
52	7.8 (-8.7, 21.8)	14.3(-108,65.4)		
58	1.8 (-26.0, 23.4)	64.5(1.5,89.2)		
16/18				98.4(90.4,100)
31/33/ 45/52/58				68.2(40.5,84.1)
AnyHR	25.0(18.9,30.6)	61.9 (46.7, 73.2)	27.1(19.5,34.1) 33.3(24.8,40.8)	70.2(54.7,80.9)
AnyHR				CIN 3+ 91.5(65.9,99.0)
Lähde Paavonen ym 2009+ webappendix + GSK. * = HPV type assignment algoritmia käytetty				



## 10.2 HPV-rokotteiden teho kohdunkaulansyövän ja vagina/vulvasyövän esiastemuutoksia vastaan

### Tausta

Kohdunsuun tai vaginan pitkäkestoinenkaan HPV-infektio ei useimmiten aiheuta oireita, ja edelleen se todetaan aiheuttamiensa kohdunkaulan irtosolunäytteen solumuutosten perusteella, jotka toistuvina johtavat kohdunsuun tähytyksen yhteydessä otetun koepalanäytteen histologiseen diagnoosiin. Irtosolumuutokset (low-grade ja high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL ja HSIL) vastaavat histologisia CIN1 ja CIN2/3 muutoksia. Edellistä HPV-rokotteen tehotutkimusten päätetapahtumana on jo esitelty. CIN2/3 muutos ja sen eri variaatiot (CIN2, CIN2+, CIN3, CIN3+) on tärkein faasi III tutkimusten päätetapahtuma, sillä tutkittavia ei diagnosoitavissa ja hoidettavissa olevan taudin suhteen voida aktiivisesti seurata CIN2 muutosta pidemmälle (joskus silti todetaan koepalatutkimuksessa CIN3 muutos). Päätetapahtumana CIN2 muutokseen liittyy kuitenkin se, että tutkittavien, käytännössä aina alle 35 (useimmiten alle 25) -vuotiaiden, spontaani paranemistaipumus ko. muutoksesta on lähes yhtä suuri kuin muutoksen syöväksi etenemistaipumus (Myers ym. 2000). Näin ollen ei ole mitään mahdollisuutta erottaa eteneviä CIN2 muutoksia paranevista, joten HPV-rokotteiden tehosta kohdunkaulansyövän suhteen tehtävät päätelmät jäävät tässä suhteessa auki. Toinen huomionarvoinen asia on, että tehotuloksia on raportoitu vain osittain vertailukelpoisesti, siten että tutkimusprotokollien mukaan lähtöhetkellä negatiivisten joukkoon on voitu sisällyttää jonkun muun kuin tutkittavan HPV-tyypin suhteen positiiviset tutkittavat tai vain täysin HPV negatiiviset tutkittavat. Muutkin mukaanottokriteerit vaihtelivat. Tällä hetkellä käytettävissä olevat, vertailukelpoiset tulokset on koottu taulukkoon.

### Teho

Isoimpien HPV6/11/16/18 ja HPV16/18 rokotteita koskeneiden FUTURE- ja PATRICIA-tutkimusten 3-4 vuoden seurantatulokset rokotteiden tehosta kaikkien tutkittavien nk. intention-to-treat joukossa em. HPV-tyyppien aiheuttamia CIN2+ ja CIN3+ muutoksia vastaan ovat olleet 52 % ja 47 % (FUTURE, Kjaer ym. 2010), sekä 53 %, 34 % (PATRICIA, Paavonen ym. 2009). Kaikkien eri HPV-tyyppien aiheuttamia CIN2+ ja CIN3+ muutoksia vastaan vastaavat teholluvut ovat olleet 19 % ja 16 % (FUTURE, Munoz ym. 2010), sekä 30 % ja 33 % (PATRICIA, Paavonen ym. 2009) intention-to-treat joukossa.

Tutkimuksen lähtöhetkellä HPV-negatiivisten joukossa vastaavat CIN2+ ja CIN3+ tulokset ovat olleet 43 % ja 43% (FUTURE, Munoz ym. 2010), sekä 70 % ja 87 % (PATRICIA, Paavonen ym. 2009). Vastavat tulokset rokotteiden sisältämiä HPV-tyyppejä (6/11/16/18 ja 16/18) vastaan olivat: 97 %, 97 % ja 100 % (FUTURE II, Kjaer ym. 2009), ja 93-100% ja 80-100% (PATRICIA, Paavonen ym. 2009) tutkimuksen lähtöhetkellä HPV-negatiivisten joukossa. PATRICIA-tutkimuksessa raketeteho on esitetty kahdella tavalla: alempi arvo on alkuperäisen protokollan mukainen, ylempi ottaa huomioon todennäköisimmin muutoksen syynä olleen, edellisessä näytteessä todetun, HPV-tyypin.

### Vaginan ja vulvan muutokset

Tuloksia HPV-rokotteen tehosta vagina- ja vulvasyövän esiastemuutoksia (VAIN2/3 ja VIN2/3) vastaan on julkaistu vain HPV6/11/16/18 rokotteen osalta, johtuen siitä että tämän alueen näytteitä ei toisen, HPV16/18 rokotteen tehotutkimuksissa otettu. HPV6/11/16/18 rokotteen teho VAIN2/3 ja/tai VIN2/3 muutoksia vastaan, kaikkien tutkittavien joukossa oli 86 % ja 73 %, ja tutkimuksen lähtöhetkellä HPV-negatiivisten joukossa niiden on raportoitu olleen luokkaa 100 % (Kjaer ym. 2009).

### 10.3 HPV-rokotteiden suojateho kohdunkaulan syöpään

Kliinisissä rokotetutkimuksissa ei luonnollisesti ole ollut mahdollista odottaa syöpää lopputapahtumaksi, vaan CIN2+ ja CIN3+ muutoksia on käytetty lopputapahtumana (katso edellinen osio). Kun rokotteen vaikuttavuutta syöpään arvioidaan, joudutaan käyttämään epäsuoria päätelmiä. Tosin ensimmäiset rekisteripohjaiset tulokset rokotteiden vaikutuksista kohdunkaulan syöpään on varsin pian saatavissa Suomesta.

Koko joukkoseulonta perustuu ajatukseen, että jos esiasteita voidaan todeta ja hoitaa, niin kohdunkaulan syövän kehitys estyy. Siten voimme olettaa, että jos rokotuksella estyy esiasteiden kehittyminen, niin estyy syöpäkin. Rokottamalla estyy HPV-tartunta, johon joukkoseulonnalla ei pystytä vaikuttamaan.

Tutkimuksen alussa rokotteiden teho HPV-negatiivisilla oli muutosten HPV-taustasta riippumatta CIN1+, CIN2+ ja CIN3+ vastaan FUTURE-tutkimuksessa 30 %, 43 % ja 43 %, sekä PATRICIA-tutkimuksessa 50 %, 70 % ja 87 %. Eli mitä vakavampi muutos sitä parempi suoja, heijastaen HPV rokote-tyyppien kasvavaa osuutta. Kunnes saadaan varsinaisia tuloksia suojatehosta kohdunkaulasyöpää vastaan, luku 87 % lienee paras havaittu odotusarvo. On kuitenkin vielä syytä todeta, että tutkittavat näissä tutkimuksissa olivat alle seulontaikäisiä.

# 11 Matemaattinen HPV-malli

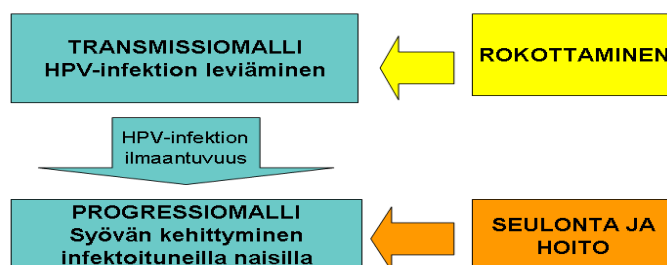
Mallintamisen avulla voidaan arvioida asioita, joita on hyvin vaikea tai mahdotonta tutkia kokeellisesti annetulla aikataululla. Työryhmän toimeksiannossa tällaisia olivat esimerkiksi:

- Miten HPV-infektion ilmaantuvuus kehittyy väestössä vuosien kuluessa, jos rokotusohjelma aloitetaan nyt?
- Miten kohdunkaulan syövän ja esiasteiden ilmaantuvuudet kehittyvät vuosien kuluessa, jos rokotusohjelma aloitetaan nyt?
- Miten syövän ilmaantuvuus muuttuu, jos seulontaa muutetaan?
- Miten seulontaohjelman muuttaminen ja rokotusohjelman aloittaminen vaikuttavat HPV-tautien aiheuttamaan tautitaakkaan ja kustannuksiin?

Mallintamalla rakennettiin simulaattori, jolla laskettiin HPV-infektion, esiasteiden ja kohdunkaulan syövän ilmaantuvuutta väestössä eri skenaarioilla. Skenaarioiden kustannusvaikuttavuutta arvioitiin liittämällä simulaattorin tuottamiin tuloksiin tapausten odotetut kustannukset. Malli on ns. dynaaminen tartuntatauti-malli.

Miksi rakennettiin oma malli - miksi ei vain käytetty muiden tuloksia? Malli ei ole kokonaan oma. Simulaattoria rakennettaessa täytyi kuitenkin kaikki asiaan kuuluvat elementit jollakin tasolla ratkaista. Yksityiskohtien toteuttamiseen vaikuttivat laskennan tavoitteet ja käytettävissä oleva aineisto. Tällaisia asioita olivat esimerkiksi:

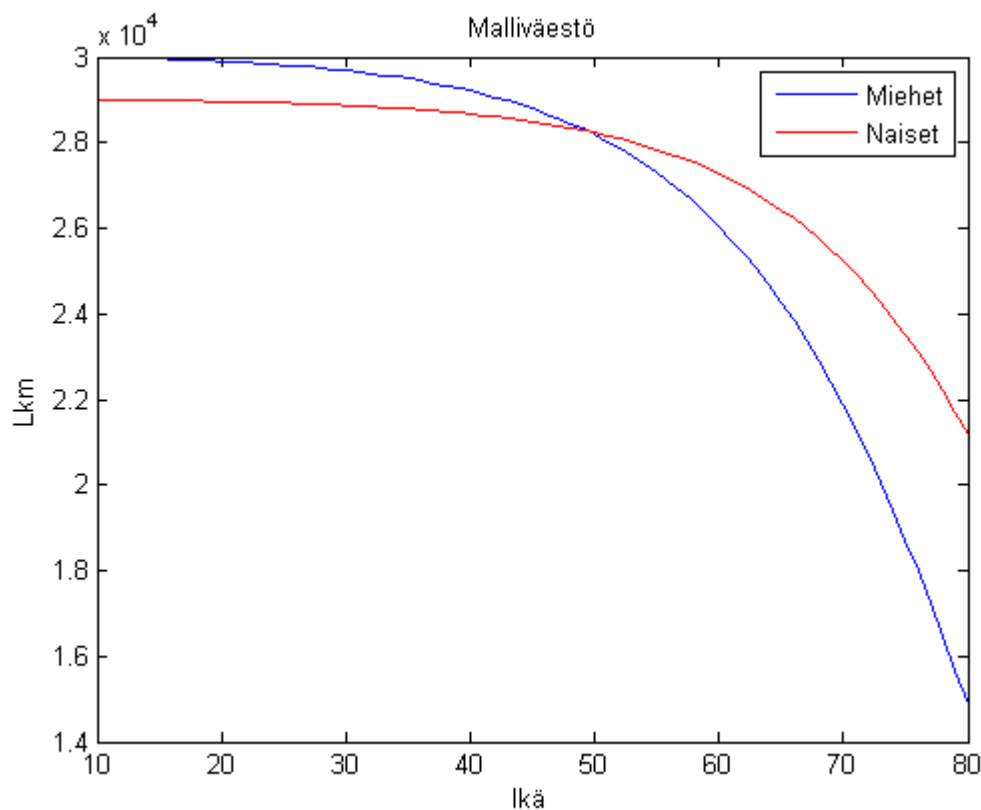
- Työryhmän tehtävänä oli arvioida sekä seulontaa että rokottamista.
- HPV-tyypit huomioitiin aineiston ja rokotteiden edellyttämällä tavalla. Suomessa on hyvää rekisteriaineistoa kohdunkaulan syövän ja esiasteiden ilmaantuvuudesta, mutta tieto ei ole HPV-tyyppikohtaista. Samoin korkean riskin eli hrHPV-tyyppisiin infektoituneiden osuutta on tutkittu joukkotarkastotutkiminnan yhteydessä, mutta ei HPV-tyyppikohtaisesti. Rokotteen tehotutkimuksissa on tietoa siitä, miten rokottaminen vaikuttaa eri HPV-tyyppien ilmaantuvuuksiin.
- Sekä organisoituun seulontaan osallistuminen että opportunistiset seulontamielessä otetut papa-näytteet vaikuttavat suuresti esiasteiden ja syöpien ilmaantuvuuteen. Papa-kokeisiin osallistumista mallinnettiin seuraten toteutuvaa nykykäytäntöä (organisoitu seulonta ja opportunistiset papa-näytteet).



Kuva 11.1. Mallin rakenne.

Malli muodostuu transmissiomallista ja progressiomallista. Transmissiomalli kuvaa HPV-infektion leviämistä väestössä. Progressiomalli kuvaa mahdollista kohdunkaulan syövän kehittymistä HPV-infektioituneissa naisissa. Molemmat mallit rakennettiin vapaasti valittavalle määrälle HPV-tyyppejä ja niitä käytettiin 14 hrHPV-tyypille. Aika-askeleena oli 1 kuukausi. Koska rokottamalla pyritään estämään HPV-infektiot (ja sen seurauksena syövän kehittyminen), rokottaminen on osana transmissiomallia. Seulonta sisältyy progressiomalliin, koska seulonnalla pyritään löytämään ja estämään kehittymässä olevat syövät.

Simulaatiot laskettiin käyttäen malliväestöä, jonka syntyvyys oli 29 000 naista/vuosi ja 30 000 miestä/vuosi. Kuolleisuutena käytettiin nykyistä kuolleisuutta. Malliväestöä käytettiin, koska haluttiin analysoida eri seulonta- ja rokotusohjelmaskenaarioiden vaikutusta ilman ikäluokkien suuruuseroista johtuvia muutoksia. Länsimaille tyypilliset suuret ikäluokat puuttuvat mallista. Tämän vuoksi esimerkiksi rokotussimulaatioissa lähtötilanne poikkeaa jonkun verran tautitaakka-aineistosta arvioidusta nykytilasta (ks. luku 12.2). Laskenta aloitettiin 10-vuotiaista ja lopetettiin 90-vuotiaisiin.



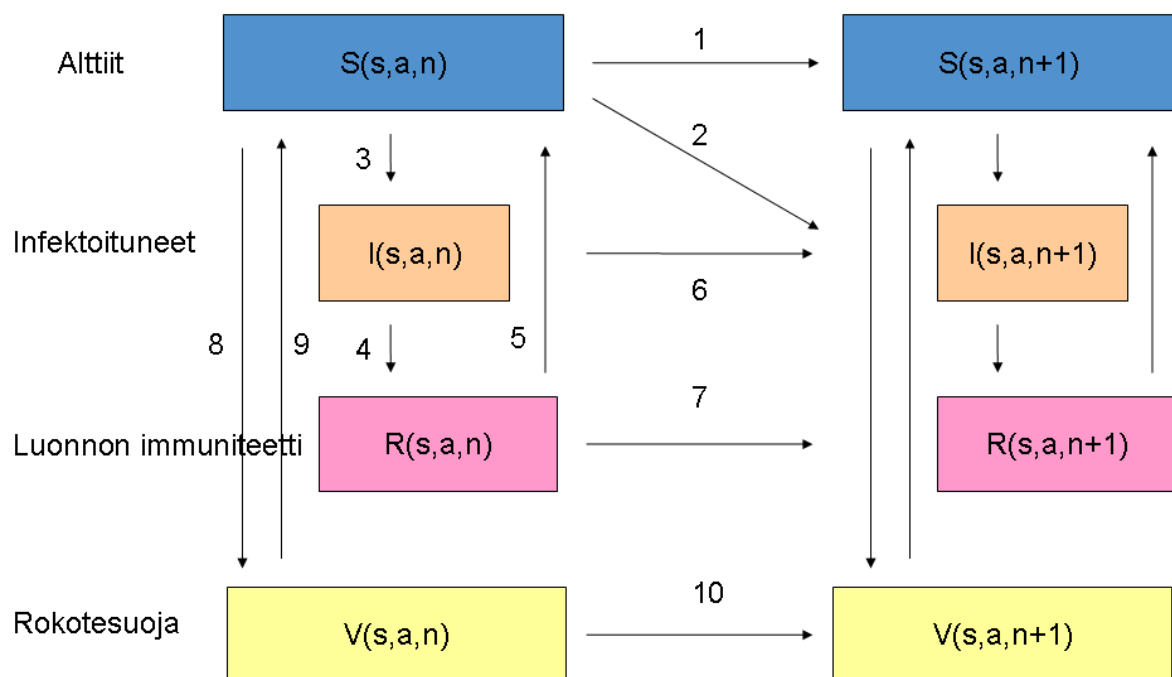
Kuva 11.2. Malliväestö.

## 11.1 Transmissiomalli

Transmissiomallissa väestö jaoteltiin kahdella tavalla: väestön ominaisuuksien mukaan ja epideemisen tilan mukaan. Ominaisuuksien mukaisessa jaottelussa väestö jaettiin populaatioparametrien (ikä, sukupuoli, seksuaalinen aktiivisuus, rokotusstatus [rokotettu/rokottamaton]) määrittämiin osapopulaatioihin. Eri osapopulaatioihin kuuluvilla on erilainen riski saada HPV-infektio. Transmissiomalli tuottaa HPV-infektioiden ilmaantuvuudet tyypeittäin ajassa erikseen kussakin populaatioparametrien määräämässä osapopulaatioissa.

Epideemisessä jaottelussa väestö jaettiin alttiisiin (S), infektoituneisiin (I), parantuneisiin (R) ja rokotesuojassa oleviin (V). Alttiit voivat saada infektion, jos ovat kontaktissa infektoituneeseen. Parantuneilla on luonnonimmuniiteetin antama, mahdollisesti väliaikainen, suoja infektiota vastaan. Rokotesuojassa olevilla rokotteen aikaansaama suoja estää henkilöitä infektoitumasta. Kaikki epideemiset tilat (SIRV) ovat HPV-tyyppikohtaisia.

Väestön epideemisellä tilalla (annetulla hetkellä) tarkoitetaan väestön jakautumista epideemisiin tiloihin (SIRV) populaatioparametrien määrittämässä osapopulaatioissa. Transmissiomallin avulla kuvataan väestön epideemisen tilan kehittymistä ajassa – miten väestö ja HPV-infektio ”virtaavat” epideemisten tilojen ja osapopulaatioiden määrittämässä struktuurissa. Virtausten voimakkuutta eri tilojen välillä kuvataan tilojen välisillä intensiteeteillä.



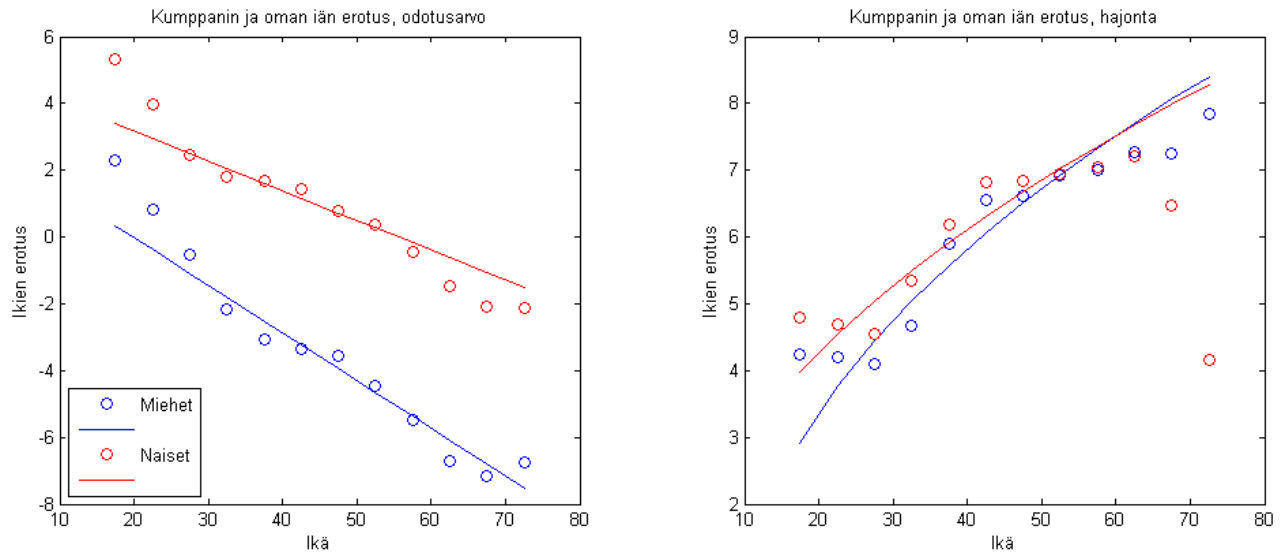
**Kuva 11.3. Väestön epideemiset tilat (SIRV) ja niiden muutokset transmissiomallissa.** Nuolet kuvaavat mahdollisia siirtymisiä: 1,6-7,10. Uusi kumppani, ei muutosta epideemisessä tilassa. 2. Infektoituminen ja uusi kumppani. 3. Infektoituminen, ei uutta kumppania. 4. Infektion paraneminen. 5. Luonnollisen suojan katoaminen. 8. Rokotesuojan saaminen. 9. Rokotesuojan katoaminen. Populaatioparametrit kuvassa ovat  $s$ =sukupuoli,  $a$ =ikä,  $n$  = kumppanilukumäärä.

### Infektoituminen

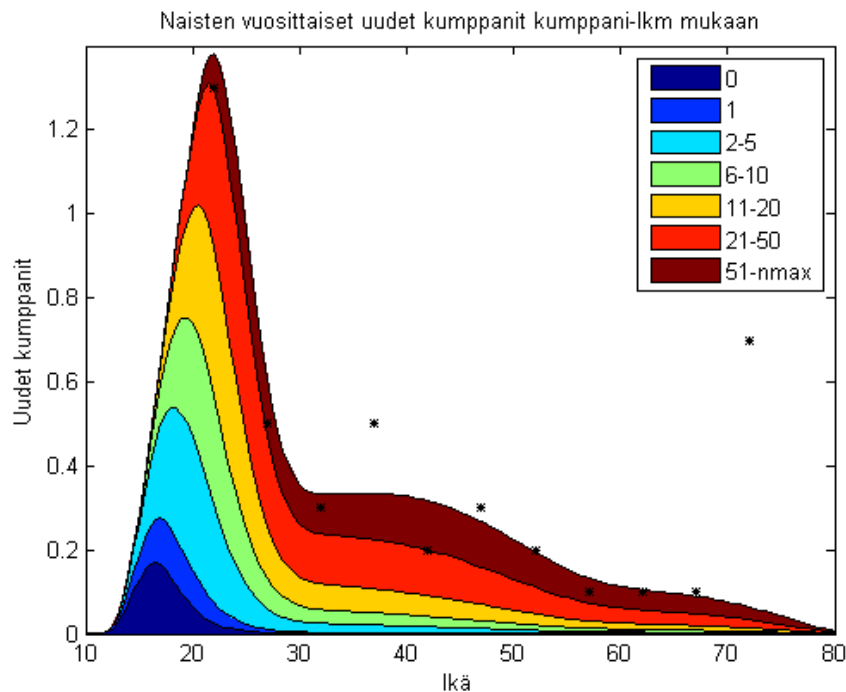
Alttiit voivat infektoitua olemalla kontaktissa infektoituneisiin. Kontakti syntyy, kun henkilö ottaa uuden sukupuolikumppanin tai kun hänen kumppaninsa ottaa uuden kumppanin. Henkilön infektoitumisen todennäköisyys kumppania ottaessa riippuu siitä, miten suuri osuus hänen (tai kumppaninsa) ”kohdeväestöstänsä” on infektoitunut. Kohdeväestöllä tarkoitetaan sitä, minkä ikäisiä kumppaneita tietyn ikäiset henkilöt valitsevat. Infektoitumisen intensiteetti riippuu kohdeväestön lisäksi myös siitä, millä intensiteetillä eri ikäiset ottavat uusia kumppaneita. Uuden kumppanin ottamisen intensiteetissä huomioidaan eri ihmisten erilainen sukupuolinen aktiivisuus niin, että uuden kumppanin ottamisen intensiteetti riippuu kumppanien

tähänastisesta lukumäärästä. Kontaktimalli on ns. suljettu malli, eli simuloitava väestö on kontaktissa vain itsensä kanssa ilman simuloitavan väestön ulkopuolisia kontakteja.

Kohdeväestö määritettiin käyttäen apuna väestörekisterin tietoja avioituneista. Uusien kumppanien ottamisen intensiteetit määritettiin kyselytutkimusten (FINSEX-2007, Kouluterveyskysely) avulla.



**Kuva 11.4. Avioituneiden henkilöiden ja heidän kumppaniensa ikien erotusten tarkastelua (Tilastokeskus).** Vasemmalla erotuksen odotusarvo, oikealla erotuksen hajonta (sininen=miesten kumppanit, punainen=naisten kumppanit).



**Kuva 11.5. Uusien kumppanien ottamisen rakennetta, naiset.** Väri kertoo henkilön tähän asti kertyneiden kumppanien lukumäärän. Pisteellä on merkitty kumppanien vuotuinen määrä (miinus yksi) ikäryhmittäin (FINSEX-2007).

## Paraneminen

Parantumisessa infektoituneita I siirretään HPV-tyyppikohtaisella paranemisintensiteetillä tilaan R. Paranemisintensiteetti riippuu infektion kestosta niin, että pitkittyessään infektiot paranevat huomommin kuin uudet infektiot. Tyyppikohtaiset paranemisintensiteetit määritettiin kirjallisuuden (Bulkmans 2007) ja Suomessa toteutetun rokotetutkimuksen tietojen avulla. Laskennassa HPV-tyypit luokiteltiin paranemisintensiteettinsä mukaisesti kolmeen ryhmään (erittäin hidas: 16; keskinopea: 18, 31, 33, 52; nopea: muut tyypit). Erot paranemisintensiteeteissä aiheuttavat eri HPV-tyyppien väliset ilmaantuvuuksien erot transmissiomallissa.

## Luonnon immuniteetin häviäminen

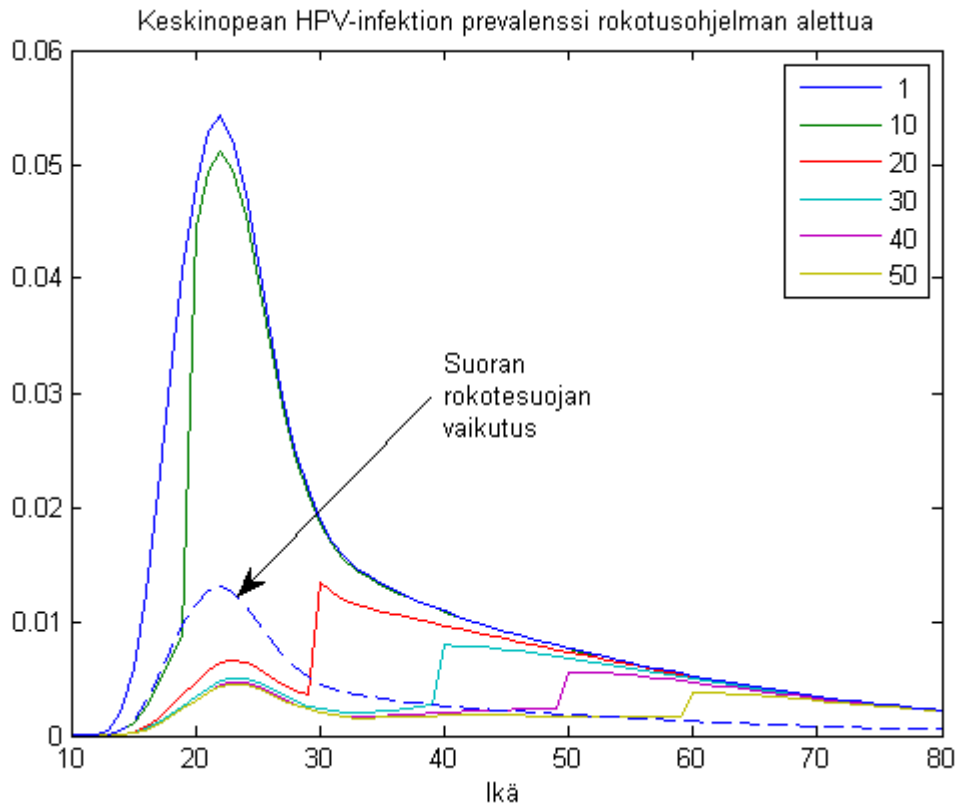
Luonnon immuniteetin katoamista kuvattiin immuniteetin katoamisintensiteetin avulla. Suojan kadotessa henkilöt siirretään tilasta parantuneet R takaisin alttiiksi S. Perustapauksessa luonnon immuniteetin katoamisintensiteetiksi asetettiin 0,025 [yksikkönä 1/vuosi], jota vastaa keskimääräinen suojan kesto 40 vuotta. Koska luonnon immuniteetin kestosta ei ole varmaa tietoa, tätä olisi voitu tarvittaessa varioida. (Mitä pidempi luonnon suoja, sitä enemmän suojaa vaaditaan rokotteelta vaikuttavuuden aikaansaamiseksi. Koska rokote osoittautui kustannusvaikuttavaksi näinkin pitkäksi asetetulla luonnollisen suojan kestolla, variointille ei ollut tarvetta.) On huomattava, että merkittävä osa väestöstä menettää suojan jo ennen keskimääräistä luonnollisen suojan kesto.

## Rokotteen suoja

Kun altis henkilö rokotetaan, hänet siirretään rokotetehon määrittämällä todennäköisyydellä rokotesuojaan V. Muussa tapauksessa hän jää alttiiksi. Rokotesuoja voi kadota samaan tapaan kuin luonnon infektion antama suoja. Perustapauksessa rokotesuoja pysyi 20 vuotta, jonka jälkeen suoja katosi 0,05 [1/vuosi] katoamisintensiteetillä eli keskimäärin 20 vuodessa. Lyhyemmän rokotesuojan variaatiossa kesto oli 10+10 vuotta. Laskennassa käytetyt rokotetehot on esitelty taulukossa 11.1.

**Taulukko 11.1. Laskennassa käytetyt rokotetehot**

HPV	Cervarix	Gardasil
16	95 %	95 %
18	95 %	95 %
31	80 %	50 %
33	50 %	0 %
45	80 %	0 %
6, 11	0 %	95 %
<b>Muut</b>	0 %	0 %

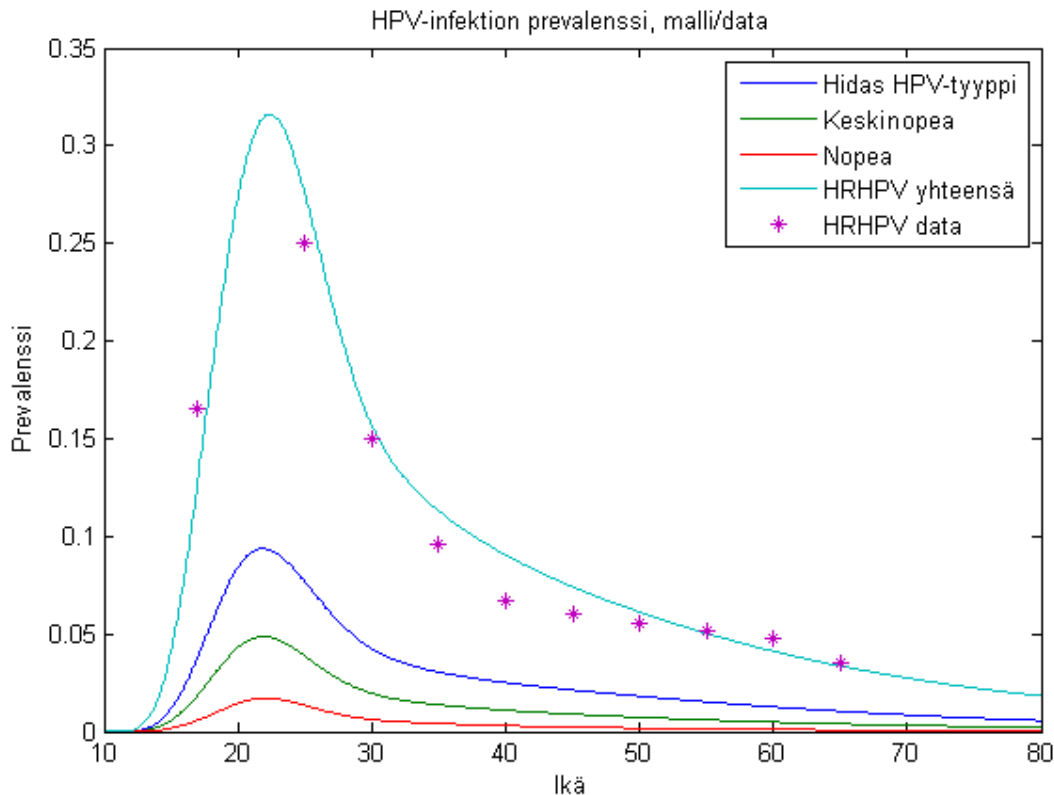


**Kuva 11.6. Esimerkki rokottamisen vaikutuksesta erään HPV-tyyppin prevalenssiin ohjelman aloittamisen jälkeen.** Kuvan HPV-tyyppi on keskinopea paranemiseltaan, rokoteteho on 95 % ja -kattavuus on lasketaan tuleville tytöille 80 %. Katkoviivalla on piirretty suoran rokotesuojan aikaansaama vähenemä infektion prevalenssiin. 20 vuoden kuluttua rokottamisen alkamisesta laumavaikutuksen (viruksen kierto väestössä vähenee) osuus kokonaisvähennemästä on merkittävä.

### Transmissiomallin kalibrointi

Transmissiomalliin jää kaksi vapaata parametria: (1) tarttuvuusparametri, joka kuvaa infektion tarttuvuuden todennäköisyyttä alttiin kohdatessa infektoituneen; (2) hyvin vanhan infektion paranemisintensiteetti. Nämä kalibroitiin sovittamalla mallin tuottama hrHPV-totaaliprevalenssi joukkoseulonnan yhteydessä kerättyyn vastaavaan tutkimusaineistoon. Osapopulaatioiden tyyppikohtaisista prevalensseista voidaan laskea hrHPV-totaaliprevalenssi koko väestössä olettamalla osapopulaatioittain eri HPV-tyyppien infektioiden prevalenssit riippumattomiksi.





Kuva 11.7. hrHPV- tutkimusdata ja transmissiomalli.

## 11.2. Progressiomalli

Progressiomalli saa syötteenään transmissiomallin tuottaman HPV-infektion ilmaantuvuuden tyypeittäin ajassa ja tuottaa tämän aiheuttaman kohdunkaulan syövän esiasteiden ja syöpien ilmaantuvuudet ajassa. Transmissiomallin jaottelun lisäksi väestö jaetaan myös papa-kokeeseen osallistumisaktiivisuuden mukaan.

### Syövän kehittyminen

Progressiomallissa infektio kehittyy kohti syöpää HPV-tyyppin alfa-luokasta riippuvalla keskimääräisellä progressionopeudella. Syövän kehittyminen on skaalattu välille 0–1. Infektoitunutta vastaa infektiotila  $x=0$  ja syövän saanutta infektiotila  $x=1$ . Esiasteet ovat ”etappeja” matkalla kohti syöpää niin, että arvon  $r_1$  ohittaminen vastaa CIN1 saavuttamista,  $r_2$  ohittaminen CIN2 saavuttamista ja  $r_3$  ohittaminen CIN3 saavuttamista,  $0 < r_1 < r_2 < r_3 < 1$ . Raja-arvot  $r_j$  ja progressionopeudet määrittävät yhdessä progressiointensiteetit infektiotilasta toiseen (infektoitunut - CIN1 - CIN2 - CIN3 - syöpä).

### Parantuminen

Kuten transmissiomallissa, myös progressiomallissa infektio voi parantua tyyppiokohtaisella infektion kestosta riippuvalla paranemisintensiteetillä. Teknisesti riippuvuus infektion kestosta toteutettiin progressiomallissa naisen iästä riippuvalla paranemisintensiteetillä hyödyntämällä infektion keston ja naisen iän välisiä vahvaa korrelaatiota.

## Multi-infektiot ja seulonta

Progressiomallin infektiotila (yksilössä) on  $N$ -ulotteinen vektori  $x = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ , missä kukin koordinaatti vastaa tietyn HPV-tyypin infektiotilaa. Kaikki infektiot käsiteltiin siis multi-infektioina, mutta yleensä suurin osa koordinaateista (tyypeistä) on tilassa ”terve”. Kukin HPV-tyyppi etenee tai parantuu itsenäisesti. Kun henkilö osallistui seulontaan, häneltä voitiin havaita multi-infektion  $x = (x_1, \dots, x_N)$  aiheuttama mahdollinen esiaste tai syöpä. Havaitsemisen todennäköisyys (sensitiivisyys) riippui pääasiassa pisimmälle kehittyneestä infektiosta. Jos jonkin HPV-tyypin aiheuttama infektio havaittiin, mallissa oletettiin, että koko multi-infektio  $x$  hoidettiin. Progressiomallin avulla voidaan laskea multi-infektioiden  $x$  jakauma osapopulaatioissa. Esiaste- ja syöpäprevalenssit osapopulaatioissa saatiin integroimalla näitä vastaavien osajoukkojen yli multi-infektion tila-avaruudessa. Laskennassa käytettiin lukemaa  $N = 14$ , eli henkilöllä saattoi olla 0-14 yhtäaikaista infektiota.

## Adenokarsinooma

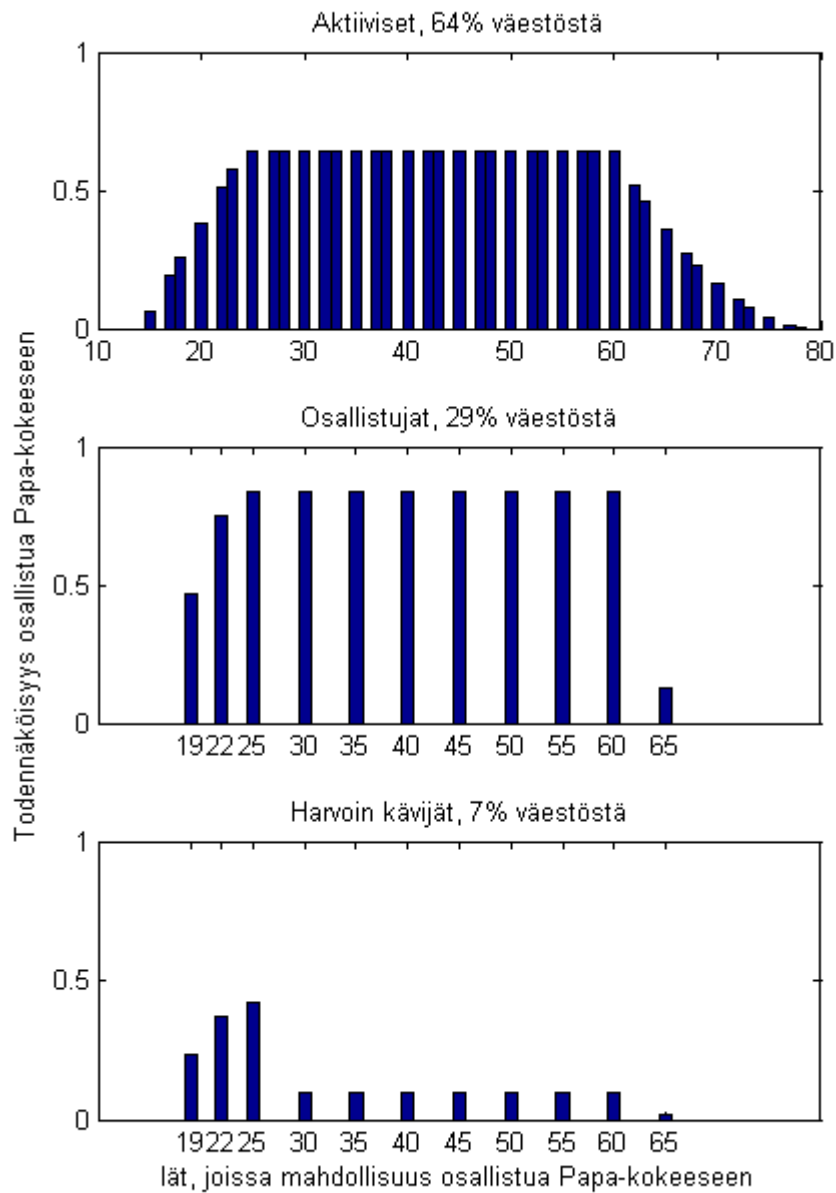
Adenokarsinooman esiintyminen huomioitiin siten, että henkilön infektoituessa tyyppin  $j$  infektiolla, infektiota oletettiin menevän lieriöepiteelin soluihin tyyppistä  $j$  riippuvalla todennäköisyydellä. Näitä todennäköisyyksiä arvioitiin vertaamalla adenokarsinooman ja levyepiteelikarsinooman ilmaantuvuuksia eri tyypeillä (Jit ym. 2009). Mikäli infektio asetui lieriöepiteelin soluihin, sen mahdollisuus tulla myöhemmin löydetyksi olivat huonommat kuin levyepiteelin soluihin asettuneen infektiota. Mallissa asetettiin raja  $r_4$  AIS -esiasteelle ( $r_4 > r_3$ ), jonka jälkeen se oli mahdollista löytää seulonnassa.

## Papa-kokeisiin osallistuminen

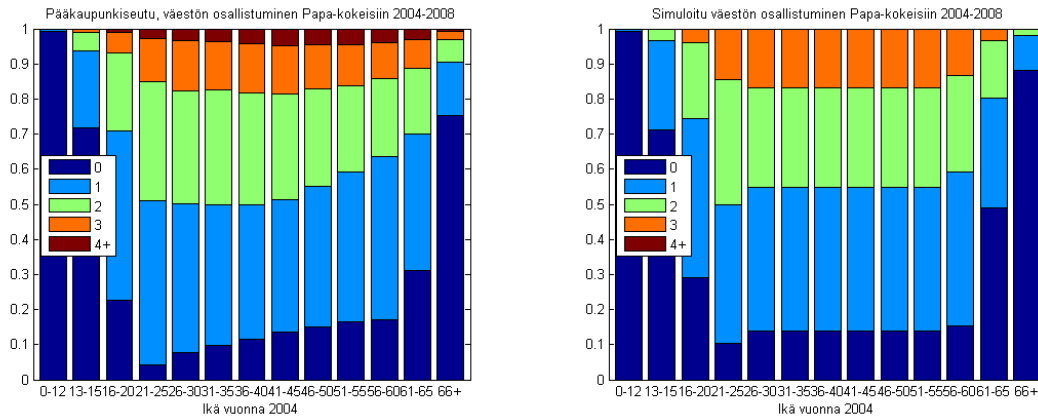
Progressiomallissa väestö on jaettu transmissiomallin osapopulaatioiden lisäksi papa-kokeisiin osallistumisaktiivisuuden mukaan aktiivisuusryhmiin. Kussakin aktiivisuusryhmässä naisille annetaan mahdollisuus osallistua papa-kokeisiin ennalta kiinnitetyn ikäisinä ja he käyttävät mahdollisuutensa aktiivisuutensa mukaisella todennäköisyydellä.

Nykytilannetta kuvattaessa väestö jaettiin papa-kokeessa käymisen mukaan aktiivisiin, osallistuviin ja harvoin kävijöihin. Aktiivisille annettiin mahdollisuus osallistua papa-kokeeseen kolmesti viiden vuoden aikana. Muille ryhmille annettiin mahdollisuus osallistua papa-kokeeseen kerran viiden vuoden aikana. Harvoin kävijöiden osallistumistodennäköisyydeksi asetettiin 10 %. Muiden osapopulaatioiden osallistumistodennäköisyydet ja eri aktiivisuusryhmien osuudet väestössä määritettiin siten, että simuloimalla saadut käyntimäärät vastasivat havaittuja.

Seulontaskenaarioita tutkittaessa papa-kokeisiin osallistuminen asetettiin kyseisten skenaarioiden mukaiseksi.



Kuva 11.8. Papa-kokeeseen osallistumisen aktiivisuusryhmät.



**Kuva 11.9. Papa-kokeessa käyntien lukumäärät henkilöä kohti 5-vuotisjakson aikana. Vasemmalla tautitaakka-aineiston ja oikealla simuloituidut käyntikerrat.**

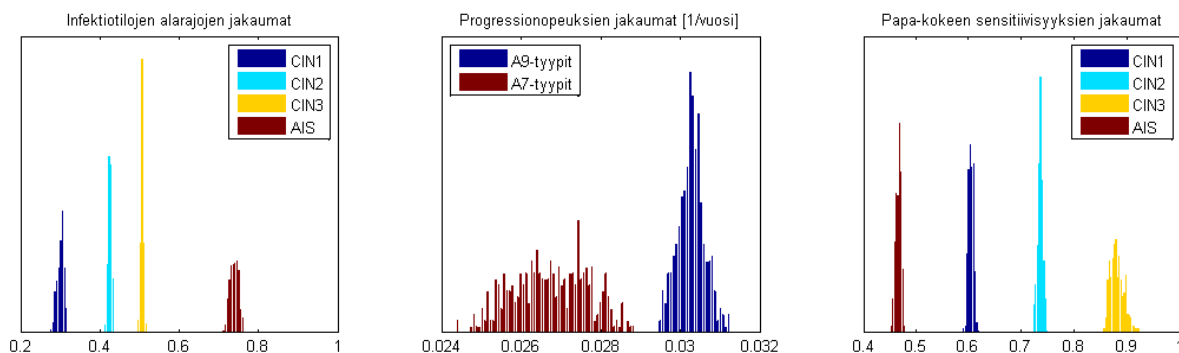
### Seulonnan sensitiivisyys

Seulonnan sensitiivisyyttä mallinnettaessa otettiin huomioon Käypä hoito -suosituksen ohjeet diagnoosin tekemiseksi. Tässä seulonnan sensitiivisyydellä tarkoitetaan sitä, millä todennäköisyydellä seulontatestiin (esim. papa-koe) osallistuva henkilö, jolla on tietty esiaste, tulee diagnosoiduksi kyseiselle tai vakavammalle esiasteelle, jos tauti on edennyt.

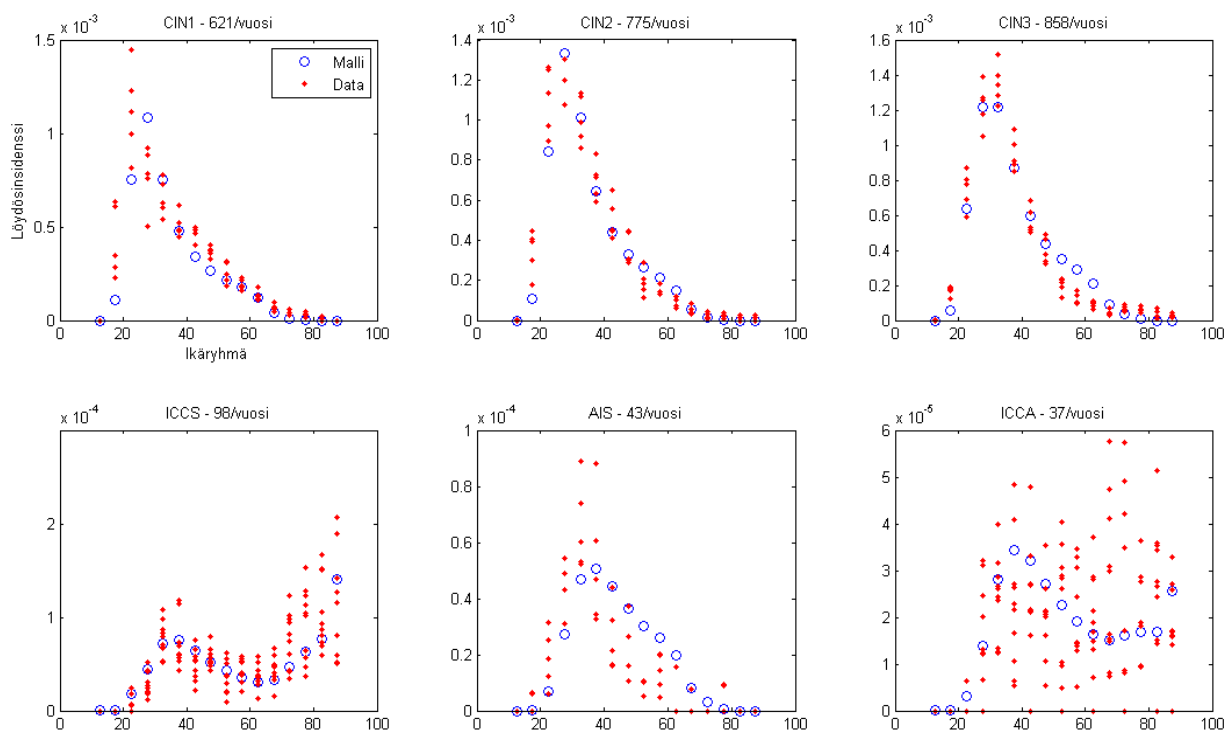
Papa-kokeen jatkotutkimukset riippuvat sen tuloksesta. Vahvan solumuutoksen tapauksessa kolposkopia ja histologinen tutkimus tehdään kuukauden sisällä. Lievän irtosolumuutoksen tapauksessa papa-koe uusitaan vuoden sisällä ja lievän löydöksen toistuessa koe uusitaan vielä kerran vuoden päästä. Mikäli papa-kokeen lievä solumuutos edelleen toistuu, histologinen näyte otetaan 6 kuukauden sisällä. Edellä kuvattun seurannan aikana infektio voi parantua itsestään. Siksi seulonnan sensitiivisyys riippuu papa-kokeen sensitiivisyyden lisäksi myös infektion paranemisintensiteetistä. Niiltä, joilta infektio ehti parantua, sitä ei löydetä.

### Progressiomallin kalibrointi

Progressiomallissa on kaikkiaan 12 vapaata parametria, jotka estimoitiin sovittamalla mallin tuottamat esiasteiden löydösmäärät vastaaviin aineistoihin.



**Kuva 11.10. Eräiden progressiomallin parametrien jakaumia. Vasemmalla on esiasteiden alarajojen, keskellä progressionopeuksien ja oikealla papa-kokeen sensitiivisyyden jakaumat. Papa-kokeen sensitiivisyydellä tarkoitetaan tässä todennäköisyyttä, jolla löydös on muu kuin normaali annetulla infektion asteella.**



**Kuva 11.11. Progressiomallin kalibrointi ilmaantuvuusaineistoihin.** Punaiset pisteet vastaavat tautitaakka-aineiston havaintoja (esiasteet 2004–2008, syövät 1999–2008) ja siniset pallot simulaattorilla laskettuja ilmaantuvuuksia. Otsikkojen lukemat ovat löydösmäärät malliväestössä. ICCS on levyepiteelin syöpä ja ICCA adenokarsinooma.

### 11.3 Muut taudit kuin kohdunkaulan syöpä

Muille taudeille kuin kohdunkaulan syövälle ei rakennettu erillisiä simulaattoreita. Muutoksia tietyillä skenaarioilla arvioitiin karkeasti määrittämällä kullekin taudille kohdunkaulan syövän mallissa vastaava tauti. Lisäksi kullekin taudille käytettiin tiettyä HPV-syysuutta. Tarkasteltavan taudin muutosta (HPV-syysuutta vastaavalle osuudelle) arvioitiin vastaavan taudin muutosten avulla. Muilla kuin naisten genitaalialueen syövilleä vastaavana tautina käytettiin adenokarsinoomaa, jonka ilmaantuvuuteen seulonta ei vaikuta yhtä paljon kuin levyepiteelin karsinoomaan. Vaginän syöpä ja sen esiasteet käsiteltiin kuten kohdunkaulan syöpää ja sen esiasteita.

**Taulukko 11.2. Laskennassa käytetyt syysuudet ja vastaavat taudit.**

Tauti	Syysuus	Assosioitu tauti
Kondylooma	90 %	paranemisivauhdiltaan keskinopean rokotetyypin HPV-tyypin infektion prevalenssi
Vulva, syöpä	50 %	kohdunkaulan syöpä
Vulva, esiasteet	50 %	CIN1-CIN3, asteen mukaan
Anaalisyöpä	90 %	adenokarsinooma
Nielurisasyöpä	85 %	adenokarsinooma
Penissyöpä	40 %	adenokarsinooma

## 11.4 Vertailua

Tämän mallin oleelliset erot aiempiin malleihin (esim, Jit ym. 2009, Choi ym. 2010, Bogaards ym. 2010) verrattuna ovat papa-kokeissa käymisen mallintamisessa ja multi-infektoiden käsittelyssä.

Papa-kokeiden mallintamisessa rakentamamme malli eroaa muista kahdella tavalla. Ensinnäkin, papa-kokeisiin osallistuminen on kerätyn tautitaakka-aineiston avulla voitu mallintaa ottamalla huomioon kaikki seulontamielessä otetut papa-näytteet, jotka sisältävät sekä organisoidun seulontaohjelman näytteet että opportunistiset papa-näytteet. Tämä on Suomessa tärkeää, koska opportunistiset papa-näytteet muodostavat jopa 2/3 kaikista seulontamielessä otetuista papa-näytteistä. Monesti papa-kokeisiin osallistumista on mallinnettu ko. maan seulontasuosituksen mukaisesti. Toiseksi diskreetin papa-kokeisiin osallistumismallin avulla voidaan tutkia seulonnan ja siihen osallistumisen vaikutusta kohdunkaulan HPV-infektion tautitaakkaan. Yleensä papa-kokeisiin osallistumista on mallinnettu ikäriippuvana osallistumisintensiteettinä. Tällöin yhtenä ongelmana on, että mallissa papa-kokeseen osallistuneiden ja osallistumattomien naisten osallistumisintensiteetti on käytännössä sama.

Useimmissa malleissa HPV-tyypit käsitellään kukin tyyppi erikseen. Tämä onnistuu varsinkin, jos infektio-, esiaste- ja syöpäaineisto on tyyppikohtaista. Käyttämässämme lähestymistavassa löydettyjä esiasteita ei erikseen assosoida millekään tyyppille, vaan eri HPV-tyypit yhdessä tuottavat jonkin määrän esiasteita sen mukaan, miten naiset osallistuvat seulontaan ja millaisia multi-infektoiden esiasteita populaatiossa on. Tietääksemme mallimme on ensimmäinen aidosti multi-infektio-malli tässä mielessä. Mallin voisi kalibroida myös tyyppikohtaiseen aineistoon, jos sellaista olisi käytettävissä. Ulkomaisia tyyppikohtaisia esiastelöydösaineistoja ei kuitenkaan voi käyttää sellaisenaan suomalaisen toteutuneen seulontakäytännön kanssa.

# 12 Kohdunkaulan syövän torjunnan taloudellinen arviointi

Työryhmän tehtävänä oli arvioida kohdunkaulasyövän torjuntakeinojen vaikuttavuus ja kustannusvaikuttavuus Suomessa. Seulonnan ja HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioitiin sekä erikseen että yhdessä. Kustannusvaikuttavuuden selvittämiseksi arvioitiin HPV:n aiheuttama tautitaakka ja kohdunkaulan irtosolunäytteiden määrä sekä näiden aiheuttamat kustannukset Suomessa.

Sekä seulonta- että rokotusohjelman kustannus-vaikuttavuusanalyysi (KVA) perustuu HPV:n dynaamiseen epidemiologiseen tartuntatautimalliin (ks. luku 11). Dynaamisen tartuntatautimallin avulla HPV:hen liittyvät tautitapaukset arvioitiin ennen ja jälkeen rokotusohjelman eri seulontaskenaarioilla. Rokotusohjelman KVA:n malli on 100-periodinen malli, jossa HPV-tautien esiintyminen ikäryhmittäin mallinnettiin ajassa (vuosittain). Aika kulkee mallissa nollavuodesta (rokotusohjelman aloitusvuosi) 100 vuotta eteenpäin. Rokotus vaihtoehdossa nollavuosi tarkoittaa rokotusohjelman aloittamisvuotta. Seulonnan kustannusvaikuttavuutta tarkasteltiin staattisesti, jossa siirtymää uuteen tasapainotilaan ei arvioitu.

Dynaamisen tartuntatautimallin avulla arvioitujen HPV:hen liittyvien tautitapausten terveystalouden käyttö ja kustannukset arvioitiin ottaen huomioon

- seulontamielessä otettujen irtosolunäytteiden määrä ja kustannukset
- kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpätapausten ja niiden esiasteiden sekä kondyloomataapausten hoidon ja seurannan (sisältäen irtosolunäytteet) aiheuttama terveystalouden käyttö ja kustannukset
- muut mahdollisesti HPV:n aiheuttamat diagnostiset toimenpiteet ja papa-seurantatapaukset
- tautitapausten menetetyt elinvuodet ja laatuainotetut elinvuodet.

Muiden todennäköisesti HPV:n aiheuttamien syöpien (nielurisa-, peräaukko- ja penissyöpä) tautitapaukset ja niiden aiheuttamat vuosittaiset kustannukset arvioitiin karkealla tasolla.

Rokotusohjelman ja seulonnan vaikuttavuutta arvioitiin elinvuosien (LYG, life year gained) ja laatuainotettujen elinvuosien (QALY, Quality-Adjusted Life Years) muutoksella. Kustannusvaikuttavuutta arvioitiin lisäkustannuksena saavutettua lisäelinvuotta kohti ja lisäkustannuksena saavutettua laatuainotettua lisäelinvuotta (lisä-QALY) kohti. Tutkimuksen tulokset raportoidaan tässä vain terveydenhuollon (hoito-, seulonta- ja rokotekustannukset) näkökulmasta.

HPV-tautien aiheuttaman tautitaakan kustannukset ilman rokotusohjelmaa arvioitiin käyttäen väestöpohjana vuoden 2008 väkilukua (luku 12.2). Kustannus-vaikuttavuusanalyysissä (luku 12.3) käytettiin malliväestöä.

## 12.1 Aineisto

### HPV-tautitapaukset sekä papa-kokeessa käyneet henkilöt

HPV-tautitapausten ilmaantuvuus arvioitiin tautitaakatutkimuksessa luvussa 6.5 esitetyllä tavalla Syöpärekisteristä ja HILMO:sta. Tautiinsa kuolleiden osuus syöpätapauksista arvioitiin Syöpärekisterin aineistosta (ks. kuva 12.1).

Kohdunkaulan syövän seulontamielessä otettujen papa näytteiden selvittämiseksi eri rekistereistä poimitut papa-näytteet järjestettiin henkilöittäin episodeiksi, joista seulontamielessä otetut papa-näytteet erotettiin jatkotutkimus- ja seurantanäytteistä (ks. luku 7.4).

## Kustannusmuuttujat

HPV-tautiepisodien (HPV-infektio, HPV:hen liittyvät syövät ja niiden esiasteet sekä kondylooma) keskimääräinen palvelujen käyttö ikäryhmittäin arvioitiin tautitaakka-aineistoista (HILMO, Kelan korvausrekisteri, HUSLAB-rekisteri, YTHS-rekisteri).

Keskimääräiset ikäryhmittäiset kustannusmuuttujat (taulukko 12.1) arvioitiin Syöpärekisteristä ja HILMO:sta arvioiduille HPV-tautitapauksille erikseen tautiryhmittäin:

- kohdunkaulan syöpä
- emättimen syöpä
- ulkosynnyttimien syöpä
- kohdunkaulan syövän esiaste (CIN1, CIN2, CIN3)
- emättimen syövän esiaste (VaIN1, VaIN2, VaIN3)
- ulkosynnyttimien syövän esiaste (VIN1, VIN2, VIN3)
- kondylooma

Tapauksille haettiin tautiryhmittäin henkilötunnuksen avulla kaikki ko. tautiin liittyvät vuodeosastohoidot ja poliklinikkakäynnit erikoissairaanhoidosta ja tautiin liittyvät SV-korvatut toimenpiteet yksityisestä terveydenhuollosta. Myös joukkotarkastuksen, YTHS:n ja yksityisen terveystalouden SV-korvatut papanäytteet poimittiin valtakunnallisista rekistereistä. Perusterveydenhuollon papanäytteiden lukumäärä per seurantahenkilö arvioitiin hoitovuosittain ja ikäryhmittäin pääkaupunkiseudun osa-aineistosta. Tautiryhmittäin muodostetuista aineistoista (2000-2008) arvioitiin terveystalouden käyttö (diagnostiikka, hoito ja seuranta) per seurantahenkilö hoitovuosittain ja ikäryhmittäin. Tässä hoitovuodella tarkoitetaan vuosittain katkaistua seuranta-aikaa ennen ja jälkeen sairauden diagnostisoinnin.

Keskimääräisen tautiepisodin kustannukset hoitovuosittain saatiin kertomalla keskimääräinen palvelujen käyttö yksikkökustannuksilla. Erikoissairaanhoidon keskimääräiset vuodeosastohoidojen ja poliklinikkakäyntien kustannukset arvioitiin tautiryhmittäin muodostettujen aineistojen HUS-kustannustiedoista (HILMO). Muut yksikkökustannustiedot saatiin pääosin STAKES:n Terveydenhuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006 -julkaisusta (Hujanen ym. 2008).

Seulontamielessä otetun papanäytteen yksikköhinta vaihteli sen mukaan millä palvelun tuottajalla näyte otettiin. Organisoidun joukkoseulontanäytteen keskimääräisenä hintana käytettiin yliopistosairaalakaupunkien keskiarvohintaa (27,39 €). Hinta sisältää koko joukkoseulontapaketin (kutsukirje, näytteenotto, laboratoriotutkimus, vastauskirje, rekisteri-ilmoitukset ja tilastot). Yksityisen terveystalouden, YTHS:n ja perusterveydenhuollon seulontamielessä otetun papanäytteen yksikköhinta arvioitiin lisäämällä näytteen hintaan puolet lääkärikäynnin hinnasta. Samoin erikoissairaanhoidon yksikköhinnaksi arvioitiin puolet ajanvarauspoliklinikkakäynnin hinnasta. Lääkärikäynnin kustannus puolitettiin, koska seulontamielessä otettuun papanäytteeseen liittyvän lääkärikäynnin ei arvioitu liittyvän pelkästään papanäytteeseen.

KVA:ssä rokottamisen kustannusta, joka sisälsi rokotesarjan hankintahinnan ja rokottamisen kustannuksen, vaihdeltiin. Tulokset esitetään vaihtoehtoisilla hinnoilla. Rokotteen haittavaikutuksista ei oletettu aiheutuvan kustannuksia. Kaikki kustannukset ovat vuoden 2009 hintatasossa. Perusanalysissä yli vuoden kuluttua toteutuvat terveysvaikutukset ja kustannukset diskontattiin 3 %:n diskonttokorolla.



**Taulukko 12.1. Perusanalysissä käytetyt kustannukset vuoden 2009 hintatasossa**

<b>Papa-näyte, seulontamielessä otettu</b>	e / näyte
Joukkoseulontanäyte (5:n yo-kaupungin ka-hinta)	27,4
Yksityisen terveystalouden näyte*	80,5
YTHS-näyte*	50,1
ESH-näyte (puolet pkl-käynnin hinnasta)	61,3
PTH-näyte*	49,5
*Sisältää näytteen yksikköhinnan ja puolet lääkärikäynnin hinnasta	
<b>Papa-näyte, diagnostinen jatkotutkimus ja seuranta</b>	
(Sisältää näytteen yksikköhinnan ja lääkärikäynnin hinnat)	e / näyte
Yksityisen terveystalouden näyte	123,2
YTHS-näyte	84,1
ESH-näyte	122,6
PTH-näyte	83,0
<b>HPV-tautitapauksen keskimääräiset diskonttaamattomat hoitokustannukset / episodi</b>	
(Kustannukset arvioitu tautitaakka-aineistosta)	e / episodi
Kohdunkaulan syöpä (C53)	17 083
Kohdunkaulan syövän lievä esiaste (CIN1)	1 653
Kohdunkaulan syövän keskivaikea esiaste (CIN2)	2 292
Kohdunkaulan syövän vahva esiaste tai kohdun kaulakanavan pintasyöpä (CIN3/AIS)	2 945
Emätinsyöpä (C52)	14 756
Emätinsyövän lievä esiaste (VaIN1)	1 461
Emätinsyövän keskivaikea esiaste (VaIN2)	1 921
Emätinsyövän vahva esiaste (VaIN3)	2 290
Ulkosynnyttisyöpä (C51)	13 135
Ulkosynnyttisyövän lievä esiaste (VIN1)	1 657
Ulkosynnyttisyövän keskivaikea esiaste (VIN2)	2 150
Ulkosynnyttisyövän vahva esiaste (VIN3)	3 162
<b>Tapaukset, joilla diagnostisia tutkimuksia mutta ei esiastediagnoosia</b>	
Papa-seurantatapaus (seurantanäytteitä, ei esiastediagnoosia)	158
Diagnostinen kolposkopiatapaus (biopsia ilman esiastediagnoosia)	931
Diagnostinen hoitotapaus (hoitotmp ilman esiastediagnoosia)	1206
Diagnostinen vaginabiopsiatapaus (biopsia ilman esiastediagnoosia)	492
Diagnostinen vulvabiopsiatapaus (biopsia ilman esiastediagnoosia)	510
<b>Kondyloomatapaus</b>	
Erikoissairaanhoido, miehet	457
Erikoissairaanhoido, naiset	388
Perusterveydenhoito, miehet	155
Perusterveydenhoito, naiset	164

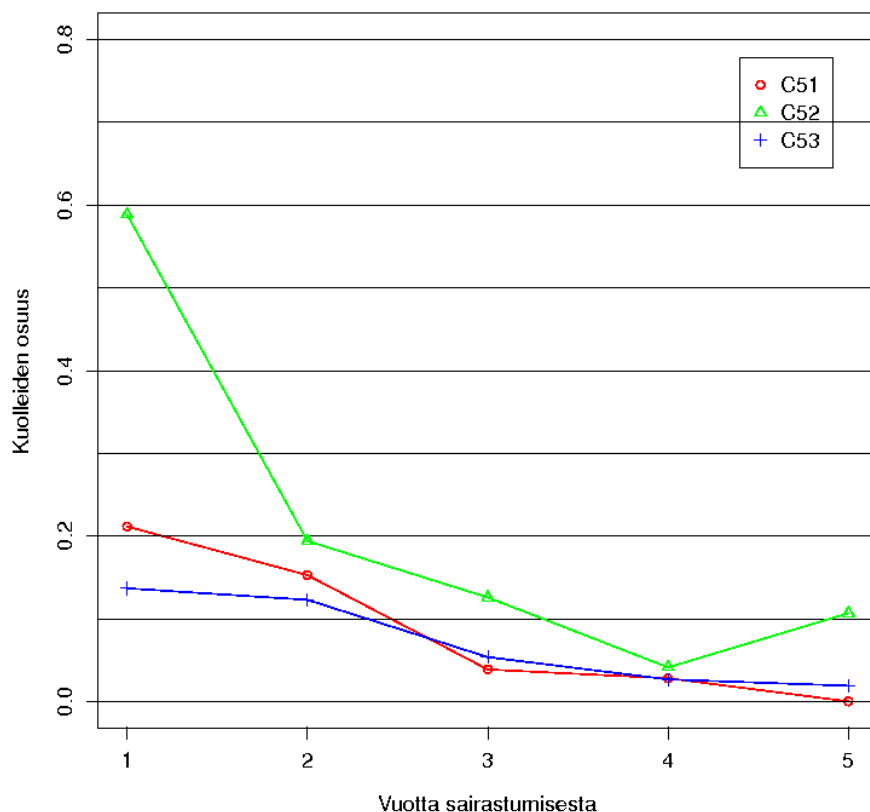
## Terveysteen liittyvä elämänlaadun muutos

Taulukossa 12.2. on esitetty KVA:ssä käytetyt estimaatit HPV-tautien aiheuttaman terveyteen liittyvän elämänlaadun muutoksesta. Poikkeavan papa-koelöydöksen ja kohdunkaulan syövän esiasteiden aiheuttama muutos arvioitiin HUS Naistenlinikalla tehdystä prospektiivisesta elämänlaadututkimuksesta (Sintonen H, suullinen tiedonanto 11.3.2011). Kohdunkaulan syövän aiheuttama muutos elämänlaadussa saatiin amerikkalaisesta tutkimuksesta (Gold ym. 1998 ja Goldie ym. 2004) ja kotimaisesta Terveys 2000 kyselystä (Saarni ym. 2006). Kondylooman aiheuttama muutos elämänlaadussa saatiin englantilaisten tutkimuksesta (Woodhall ym. 2008). Herkkyysanalyysia varten arvioitiin myös nielurisa-, anaali- ja penissyövän aiheuttama heikennys elämänlaadussa, joka arvioitiin painottamalla kohdunkaulan syövän QALY-menetys kyseisen taudin ilmaantuvuuden ikäryhmäjakaumalla ja eloonjäämisosuuksilla.

**Taulukko 12.2. QALY-menetys HPV-tautitapausta kohti**

Terveydentila	Laatupainon muutos	Lähde
Kohdunkaulan syövän esiaste (CIN1, CIN2, CIN3)	0,0177	HUS-aineisto
Emätinsyövän esiaste (VaIN1, VaIN2, VaIN3)	0,0177	Oletettu samaksi kuin kohdunkaulan esiastemuutoksessa
Ulkosynnyttönsyövän esiaste (VIN1, VIN2, VIN3)	0,0177	Oletettu samaksi kuin kohdunkaulan esiastemuutoksessa
<b>CIN1 lievempi tapaus, jolla diagnostisia tutkimuksia mutta ei esiastediagnoosia</b>		
Papa-seurantatapaus (seurantanäytteitä ilman esiastediagnoosia)	0,004	HUS-aineisto
Diagnostinen kolposkopiataapaus (biopsia ilman esiastediagnoosia)	0,004	HUS-aineisto
Diagnostinen hoitotapaus (hoitotmp ilman esiastediagnoosia)	0,0177	HUS-aineisto
<b>Kohdunkaulan, emätin- ja ulkosynnyttönsyöpä</b>		
Levinneisyys paikallinen		
1. hoitovuosi	0,32	Gold ym. 1998
2. - 5. hoitovuodet	0,03	Goldie ym. 2004
6. + hoitovuodet	0,018	Saarni ym. 2006
Levinneisyys vain paikallisiin imusolmukkeisiin		
1. hoitovuosi	0,44	Gold ym. 1998
2. - 5. hoitovuodet	0,1	Goldie ym. 2004
6. + hoitovuodet	0,1	Goldie ym. 2004
Levinnyt kauemmaksi kuin paikallisiin imusolmukkeisiin		
1. hoitovuosi	0,52	Gold ym. 1998
2. - 5. hoitovuodet	0,38	Goldie ym. 2004
6. + hoitovuodet	0,38	Goldie ym. 2004
Kondylooma	0,039	Woodhall ym. 2008
<b>Nielurisa-, anaali- ja penissyöpä*</b>		
1. hoitovuosi	0,2271	
2. - 5. hoitovuodet	0,1069	
6. + hoitovuodet	0,1039	
* HUS naistenklinikan julkaisematon aineisto (Sintonen H, suullinen tiedonanto 11.3.2011)		
**Ilmaantuvuuden ikäryhmäjakaumalla ja eloonjäämisosuuksilla painotettu keskiarvo C53:n QALY-menetyksestä		

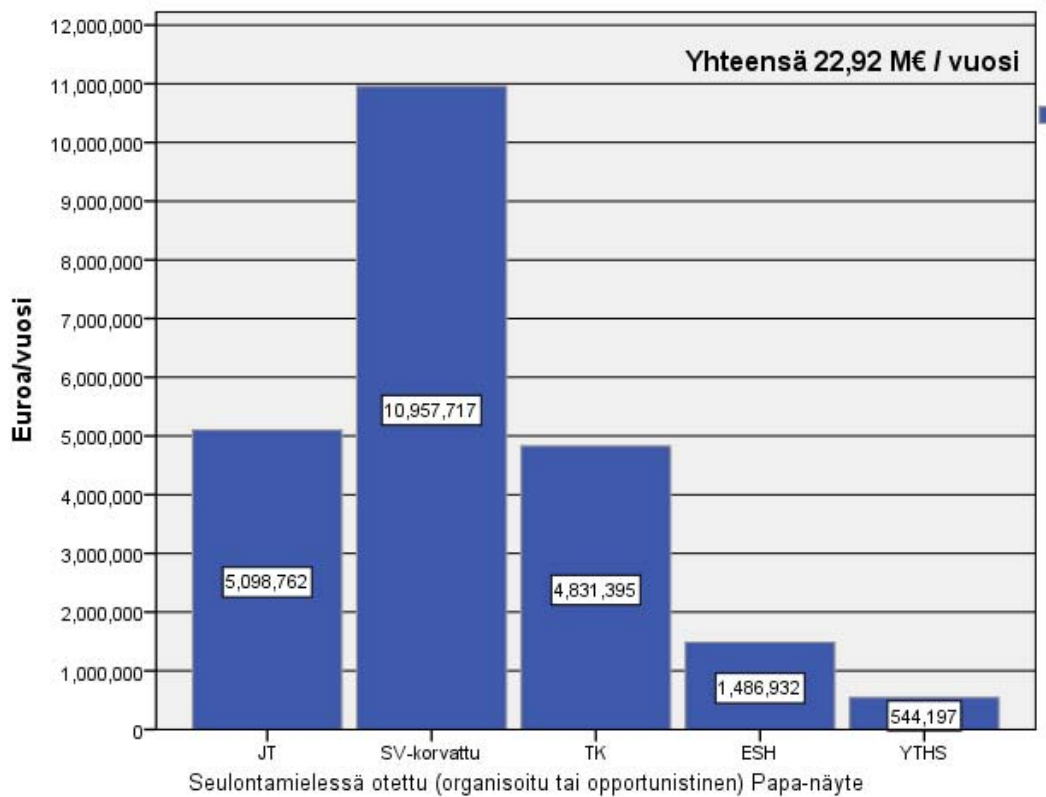
KVA:ssa kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syöpään kuolleiden osuus arvioitiin syöpärekisterin syöpätapauksista, jotka olivat kuolleet syöpäänsä. Osuus arvioitiin vuosittain syövän toteamisesta vuosien 2000-07 tauti- ja kuolemantapauksista. Suurin osa syöpäänsä kuolevista kuolee ensimmäisten 3-5 -vuoden aikana.



Kuva 12.1 Tautiinsa (kohdunkaulan (C53), emättimen (C52) ja ulkosynnyttimien (C51) syöpä) kuolleiden osuus syöpään sairastuneista (keskiarvo yli ikäryhmien). KVA:ssa käytettiin ikäryhmittäin arvioitua lukemaa.

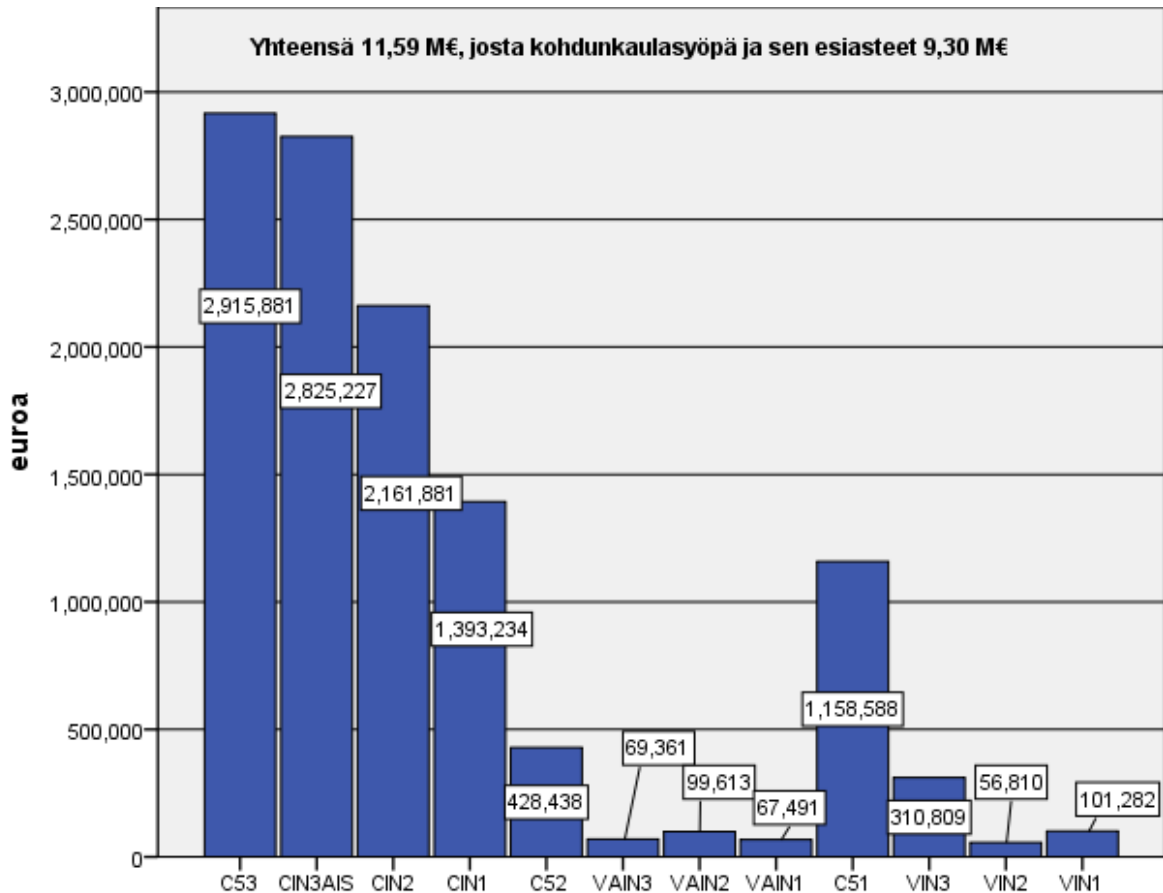
## 12.2 HPV-tautien aiheuttaman tautitaakan kustannukset ilman rokotusohjelmaa

HPV-tautitaakan terveydenhuollon kustannukset muodostuvat organisoidun seulonnan ja seulontamielessä otettujen papa-näytteiden kustannuksista sekä tautitapausten diagnostiikka-, hoito- ja seurantakustannuksista. Organisoidun seulontaohjelman näytteitä ja opportunistisia seulontamielessä otettuja papa-näytteitä otetaan vuosittain yhteensä 436500. Näiden kustannusten arvioitiin olevan yhteensä 22,9 milj. euroa vuodessa. Kustannuksista 5,1 milj. euroa eli vain vain 20% on organisoituja seulontaohjelman (joukkotarkastus) näytteiden kustannuksia. Opportunististen seulontaohjelman ulkopuolisten näytteiden kustannusten arvioitiin olevan 17,8 milj euroa. Opportunistisista näytteistä suurimmat kustannukset aiheutuvat SV-korvatuista yksityisen terveydenhuollon näytteistä.



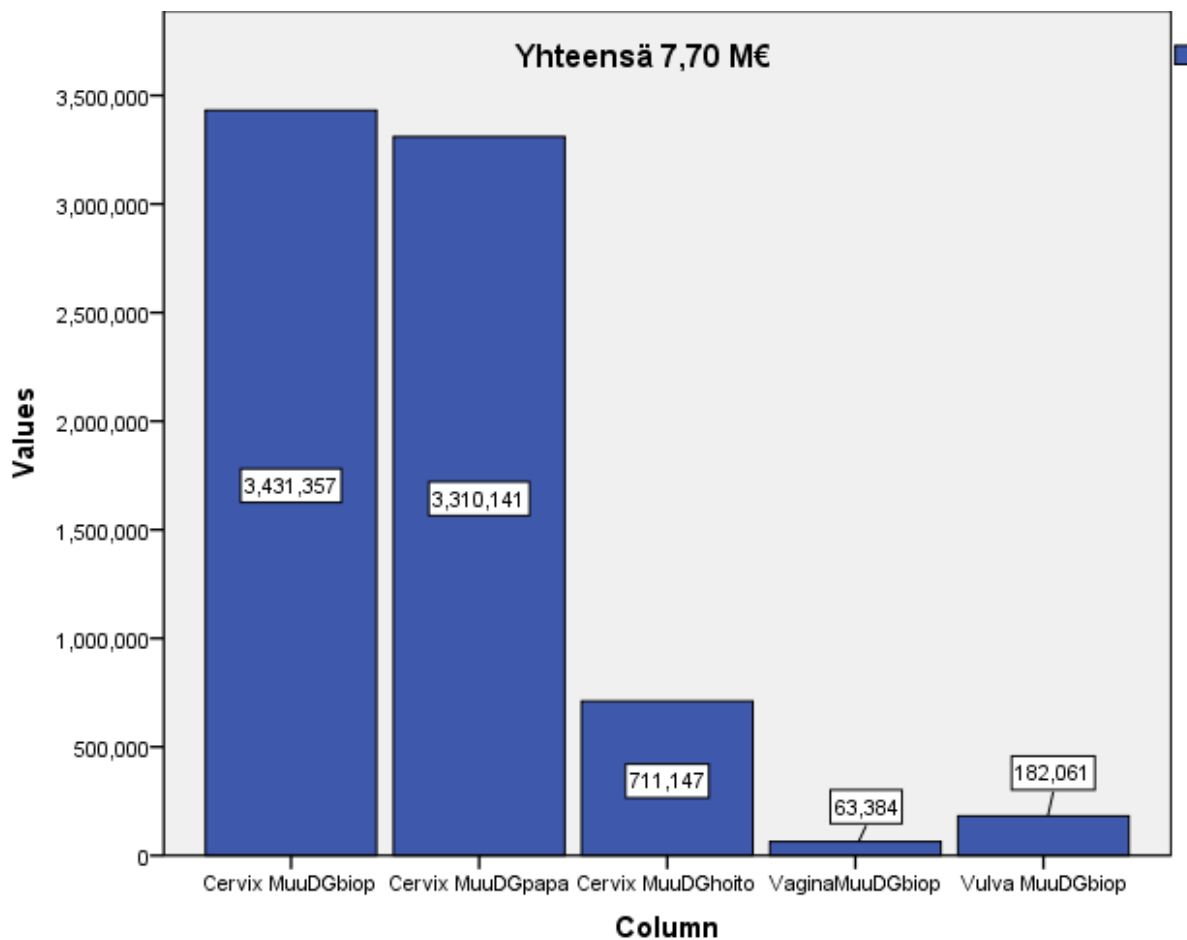
**Kuva 12.2. Seulontamielessä otettujen (organisoidujen tai opportunististen) papa-näytteiden arvioidut kustannukset vuodessa.** JT = organisoidun sulontaohjelman (joukkotarkastus), SV-korvattu = yksityisen terveydenhuollon näytteet, TK = perusterveydenhuollon näytteet, YTHS = Ylioppilaiden terveydenhuoltosäätiön opiskelijaterveydenhuollon näytteet.

Kohdunkaula-, emätin- ja ulkosynnytinsyövän sekä niiden esiasteiden vuosittaisten uusien tapausten diagnostiikka-, hoito- ja hoidon seurantakustannusten arvioitiin olevan noin 11,6 milj. euroa, josta kohdunkaulasyövän ja sen esiasteiden osuus oli 9,3 milj. euroa. Kustannuksiin sisältyvät diagnostiset jatkotutkimus- ja seuranta papa-näytteet.



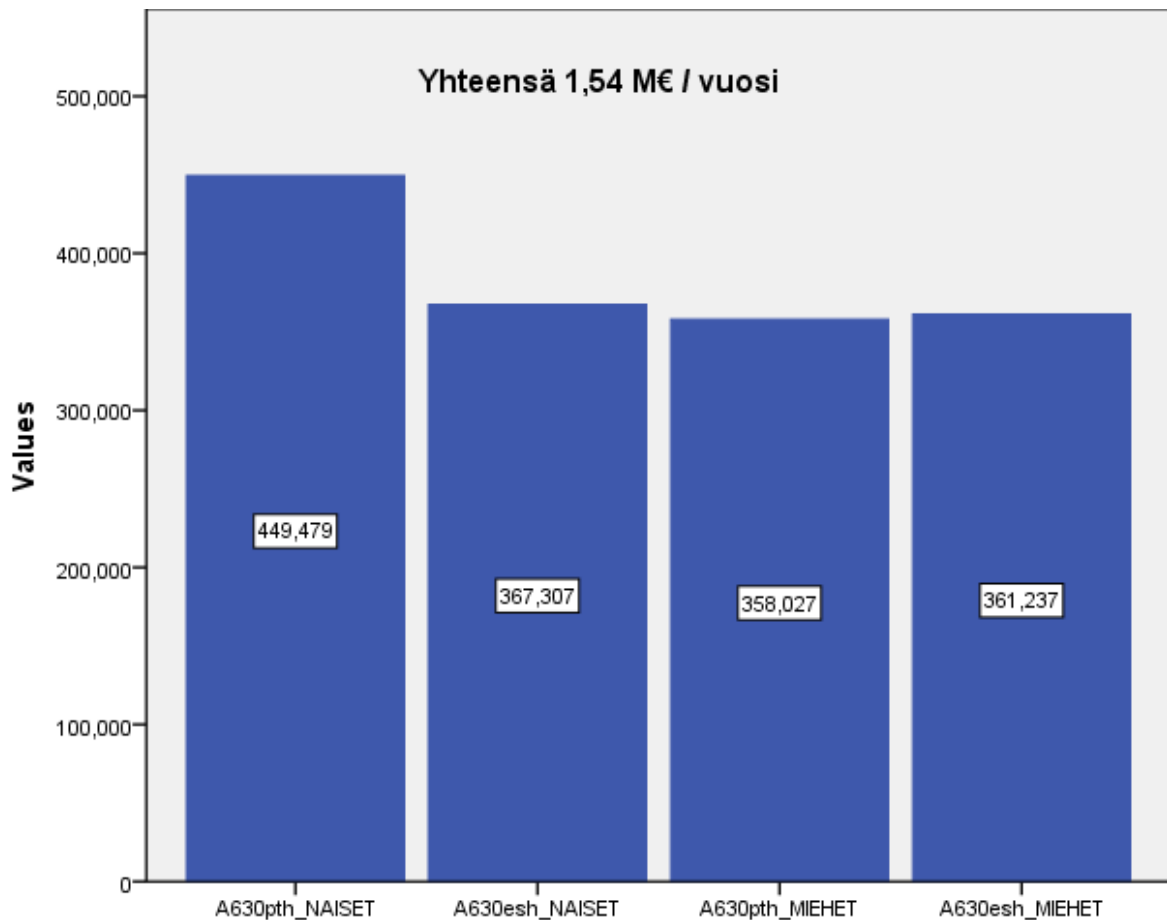
**Kuva 12.3. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien syövän ja niiden esiasteiden vuosittaisten tapausten aiheuttamat diskonttaamattomat odotetut hoitokustannukset Suomessa.** C53= kohdunkaulan syöpä, AIS = kohdun kaulakanavan pintasyöpä, C52= emätinsyöpä, C51 = ulkosynnyttinsyöpä, CIN3=kohdunkaulan syövän vahva esiaste, CIN2= kohdunkaulan syövän keskivaikkea esiaste, CIN1 = kohdunkaulan syövän lievä esiaste, VaIN3 = emätinsyövän vahva esiaste, VaIN2 = emätinsyövän keskivaikkea esiaste, VaIN1 = emätinsyövän lievä esiaste, VIN3 = ulkosynnyttinsyövän vahva esiaste, VIN2 = ulkosynnyttinsyövän keskivaikkea esiaste, VIN1 = ulkosynnyttinsyövän lievä esiaste.

Papa-kokeessa löydetyn lievän solumuutoksen takia tihennettyyn papa-seurantaan päätyvien vuosittaisten tapausten (kuva 12.4: Cervix MuuDGpapa) aiheuttamat diskonttaamattomat kustannukset olivat noin 3,3 milj. euroa. Tapauksia on noin 23000 vuodessa (ks. kuva 6.8). Niiden vuosittaisten tapausten (kuva 12.4: Cervix MuuDGbiop), joilla poikkeava solumuutos papa-kokeessa johtaa vielä biopsiaan, mutta esiastemuutosta ei kuitenkaan todeta, kustannukset olivat 3,4 milj. euroa. Näitä tapauksia on noin 4000 vuodessa (ks. kuva 6.8). Vuosittaisten tapausten (kuva 12.4: Cervix MuuDGhoito), joilla oletettiin olleen persistoiva CIN1 tasoa lievempi muutos (kohdunkaulan muutoksen poistotoimenpide, mutta vain naisen sukupuolielinten poikkeava sytologisen (R87.6) tai histologisen (R87.7) näytteen diagnoosi) kustannukset olivat noin 0,7 milj. euroa. Näitä tapauksia on noin 700 vuodessa (ks. kuva 6.8). Vuosittaisten tapausten, joilla oli emättin- tai ulkosynnyttin biopsia ilman esiastediagnoosia, kustannukset olivat noin 245 000 euroa yhteensä (Vagina MuuDGbiop ja Vulva MuuDGbiop).



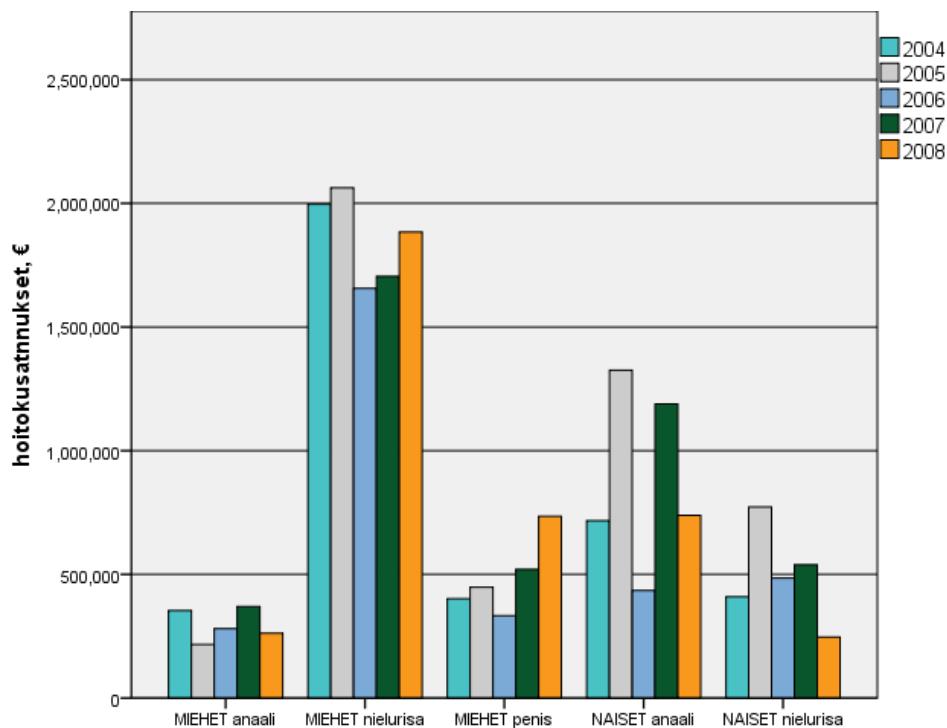
**Kuva 12.4. Arvio vuosittaisten tapausten, joilla papa-kokessa todettu lievä solumuutos (henkilöllä diagnostisia näytteitä tai toimenpiteitä), kustannuksista. Henkilöllä ei ollut myöhempää esiastediagnoosia.** Cervix MuuDGpapa = tapaus, jolla papa-seurantanäytteitä, Cervix MuuDGbiop = tapaus, jolla papa-seurantanäytteiden lisäksi diagnostinen kolposkopia (biopsia), Cervix MuuDGhoito = tapaus, jolla hoitotoimenpide esiastediagnoosia lievenmällä diagnoosilla, Vagina MuuDGbiop = tapaus, jolla emätinbiopsia, Vulva MuuDGbiop = tapaus, jolla ulkosynnytinbiopsia.

Vuosittaisten kondyloomatapausten aiheuttamat diskonttaamattomat kustannukset olivat noin 1,54 milj. euroa. Kustannukset jakoutuivat melko tasan sekä naisten että miesten kesken. Erikoissairaanhoidon päätyvien tapausten arvioidut kustannukset olivat 0,73 milj. euroa. Terveyskeskuksessa tai yksityislääkärillä hoidettujen tapausten (kuvassa 12.4 pth) arvioidut kustannukset olivat 0,81 milj. euroa.



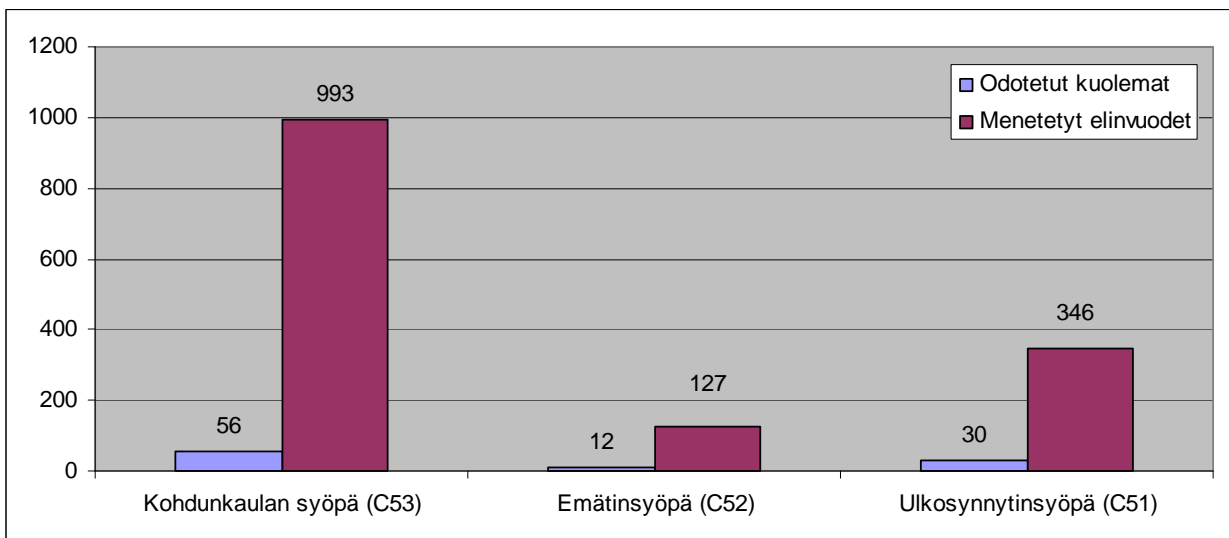
**Kuva 12.5. Kondylooman (ICD10-koodi A63.0) vuosittaisten tapausten aiheuttamat odotetut diskonttaamattomat hoitokustannukset Suomessa.** ESH = erikoissairaanhoidon päätyvät tapaukset ja PTH = perusterveydenhuollossa hoidetut tapaukset.

Nielurisa-, penis- ja anaalisyöpätapausten kustannukset arvioitiin karkealla tasolla herkkyysanalyysia varten. Syöpärekisteristä poimitujen nielurisa-, penis- ja anaalisyöpätapausten ko. syöpään liittyvä erikoissairaanhoidon palvelujen käyttö poimittiin HILMOsta. Näiden vuodeosastohoitojaksojen ja poliklinikkakäyntien kustannukset vuonna 2004-2008 on esitetty kuvassa 5. Miesten nielurisa-, penis- ja anaalisyöpätapausten vuosittaisten kustannusten arvioitiin olevan noin 2,6 milj. euroa. Naisten nielurisa- ja anaalisyöpätapausten kustannusten arvioitiin olevan noin 1,4 milj. euroa vuodessa.



Kuva 12.6. Nielurisa-, penis- ja anaalisyöpätapausten hoitokustannukset Suomessa vuosina 2004-2008

Kohdunkaulan syöpään kuolee vuosittain keskimäärin 56 tapausta (ks. myös kuva 6.7). Näistä vuosittaisista kuolemantapauksista arvioitiin menetettävän 993 elinvuotta. Kaikista kuolemantapauksista melkein 60 % on yli 70-vuotiaita, joiden osuus menetetyistä elinvuosista on 30 %.



Kuva 12.7. Kohdunkaulan-, emättimen ja ulkosynnyttimien vuosittaisten syöpätapausten odotetut kuolemantapaukset ja odotetut menetetyt elinvuodet, vuosien 2000-2007 keskiarvo



## 12.3 Kustannus-vaikuttavuusanalyysi

Kohdunkaulan syövän torjunnan taloudellisessa arvioinnissa tutkittiin seulontaohjelman sekä seulontamielessä otettujen papa-näytteiden ja rokotusohjelman vaikuttavuutta, kustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta. Seulonta- ja rokotusohjelmaskenaarioilla tarkoitetaan tässä taloudellisen arvioinnin perusanalyysia sekä yksisuuntaisen herkkyyshanalyysin eri skenaarioita, joissa arvioitiin

- Kohdunkaulan solu- ja kudosmuutosten diagnostiikan, esiasteiden ja syöpien aiheuttamat ei fataalit elämänlaadun menetykset (nfQALY, non-fatal QALY)
- Syöpäkuolemien aiheuttamat elinvuosien menetykset (LY)
- Laaturapainotettujen elinvuosien menetykset (QALY = LY+nfQALY)
- Kohdunkaulan solu- ja kudosmuutosten diagnostiikan sekä esiaste- ja syöpätapausten hoidon aiheuttamat kustannukset (MEUR, milj. euroa).

### Vaikuttavuuden arviointi

- Saavutetut lisäelinvuodet (LYG)
- Saavutetut laaturapainotetut lisäelinvuodet (lisä-QALY tai tässä myös QALYG)

### Kustannusvaikuttavuuden arviointi

- Lisäkustannus saavutettua lisäelinvuotta kohtia
- Lisäkustannus saavutettua laaturapainotettua lisäelinvuotta kohti (EUR/lisä-QALY tai EUR/QALYG)

Analysissä käytettiin malliväestöä.

#### 12.3.1. Kohdunkaulan syövän seulonnan kustannusvaikuttavuus, rokottamaton väestö

Nykysuosituksen mukaan Suomessa organisoituun kohdunkaulan syöpää ehkäisevään seulontaan (joukkotarkastus) kutsutaan kaikki 30-60-vuotiaat naiset viiden vuoden välein. Organisoitua seulontaa järjestetään joissakin kunnissa myös 25- ja/tai 65-vuotiaille. Lisäksi opportunistisia papa-kokeita tehdään paljon organisoidun seulontaohjelman ulkopuolella, kuten luvuissa 7.3 ja 7.4 on kuvattu. Nykyisin toteutuvan käytännön, jossa organisoidun seulonnan lisäksi otetaan runsaasti seulontamielessä opportunistisia papa-näytteitä, kustannusvaikuttavuutta verrattiin nykysuositukseen. Nykykäytännön lisäksi tutkittiin systemaattisesti erilaisten organisoitujen seulontaskenaarioiden (ks. alla) kustannusvaikuttavuutta. Vertailulla haluttiin löytää mahdolliset nykysuositusta kustannusvaikuttavammat tavat seuloa kohdunkaulan syöpää Suomessa. Vaikka rokottaminen aloitettaisiin lähivuosina, suuri osa väestöstä kuuluu vielä useita vuosikymmeniä rokottamattomiin ikäluokkiin, joihin tässä esitetty KVA pätee. Kustannusvaikuttavuutta tarkasteltaessa siirtymää uuteen tasapainotilaan ei arvioitu.

## Seulontaskenaariot

Nykykäytäntö	Nykyisin toteutuva käytäntö, joka sisältää sekä organisoidun joukkoseulonnan että opportunistiset seulontamielessä otetut papa-kokeet.
30:5:60	Nykyinen seulontaohjelma (laki), jossa 30-60 -vuotiaat naiset kutsutaan organisoituun seulontaan viiden vuoden välein.
25:5:60	Varhennettu seulontaohjelman aloittaminen, jossa 25-60 -vuotiaat naiset kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein.
22,26,30:5:60	Varhennettu ja tiheennetty seulontaohjelman aloittaminen. Seulotaan kutsutaan 22- ja 26-vuotiaat, minkä jälkeen 30-60 -vuotiaat kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein.
30:5:70	70-vuotiaisiin jatkettu seulontaohjelma, jossa 30-70 -vuotiaat naiset kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein.
30:5:85	85-vuotiaisiin jatkettu seulontaohjelma, jossa 30-85 -vuotiaat naiset kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein.
30:5:65E:85	Seulontaan kutsutaan 30-60 -vuotiaat naiset viiden vuoden välein. 65-vuotiaat naiset kutsutaan HPV-exit testiin, jonka jälkeen vain HPV-positiiviset naiset kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein 85-vuotiaiksi asti.
25:5:65E:85	Yhdistelmä edellisistä. Kuten 30:5:65E:85, mutta 25-60 -vuotiaat naiset kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein.
25:5:35HPV:5:65E:85	Kuten edellinen, mutta 35-vuotiaille ja sitä vanhemmille naisille käytetään primaaritestinä HPV-testiä ja vain HPV-positiivisten naisten papa-näyte tutkitaan.

Seulontakäisinä naisten oletettiin käyvän papa-kokeessa 95 %:n todennäköisyydellä eikä muita seulontamielessä otettuja papa-kokeita oletettu otettavan. Papa-kokeet oletettiin tehtävän organisoidusti ja niissä käytettiin organisoidun seulonnan yksikkökustannusta.

Nykykäytännöllä estetään nykysuositukseen (30:5:60) verrattuna syöpää ja saavutetaan lisäelinvuosia (taulukot 12.3-4 ja kuva 12.8). Suuri määrä diagnostisia tutkimuksia ja toimenpiteitä ja esiastehoitoja aiheuttavat kuitenkin suuren määrän laatuainotettujen elinvuosien menetystä sekä hoitokustannuksia. Seulontasuositukseen verrattuna nykykäytännön lisähyödyt saavutetaan kalliisti, yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin olevan lähes 150 000 EUR.

**Seulontaiän varhentamista** tutkittiin skenaarioilla 25:5:60 ja 22,26,30:5:60, joissa nykykäytännön opportunistisesti otettavia nuorten naisten papa-kokeita korvattaisiin organisoidusti 25-vuotiaille tai 22- ja 26-vuotiaille tehtävillä seulonnoilla. Yläikärajaa ei samanaikaisesti muutettu, jotta nähtäisiin juuri seulontaiän alentamisen vaikutus. Nykysuositukseen verrattuna tällä skenaariolla löytyi noin 30-40 syöpätapausta vähemmän. Toisaalta samalla esiastehoitojen määrä lisääntyy noin 300-500:lla, mistä aiheutuu lisähaittoja. Seulonnan aloittaminen 25-vuotiaana oli mallin mukaan kustannusvaikuttavaa, yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin olevan 10 000 euroa. Skenaariota 22,26,30:5:60 ei arvioitu olevan kustannusvaikuttava skenaarioon 25:5:60 verrattuna. Tämä johtui pääasiassa lisääntyneestä esiasteiden suhteellisesta osuudesta ja määrästä.

**Seulontaiän myöhentämistä** tutkittiin skenaarioiden 30:5:70 ja 30:5:85 avulla. Lisäksi tutkittiin HPV-exit -testin lisäämistä skenaariolla 30:5:65E:5:85. Esiaste- ja syöpälöydökset 65-ikävuoden jälkeen oletettiin tulevan naisille, jotka ovat 65-vuotiaana HPV-positiivisia. Seulonnan aloitusikä oli nykysuosituksen mukainen. Nykyään havaittu syöpäilmaantuvuuden kasvu seulontaiän ohittaneilla naisilla todennäköisesti alenisi näiden skenaarioiden mukaisilla seulonnoilla. Koska kohdunkaulan syövän aiheuttama kuolleisuus on korkeampi vanhemmissa ikäryhmissä, elinvuosien lisäys oli merkittävä. Toisaalta esiastehoitoja ei vanhemmissa ikäryhmissä ollut niin paljon, koska esiasteiden prevalenssi on alhainen. Tämän takia seulontaiän myöhäistäminen lisäsi lisäesiastehoitoja yhtä estettyä syöpätapausta kohti (LEH/ES) selvästi vähemmän kuin seulontaiän alentaminen. Seulonnan lopetusiän nostaminen 70-vuoteen (30:5:70) oli mallin mukaan kustannusvaikuttavaa, yhden lisä-QALYn kustannusten arvioitiin olevan 8450 euroa. Seulontaiän nostaminen 70-vuodesta edelleen 85-vuoteen (30:5:85 verrattuna 30:5:70) ei ollut kustannusvaikuttavaa. Kahteen edelliseen

skenaarioon verrattuna HPV-exit -testin käyttöön ottaminen (30:5:65E:85) ja seulonnan jatkaminen sen jälkeen HPV-positiivisilla naisilla oli arvion mukaan sekä halvempaa että vaikuttavampaa.

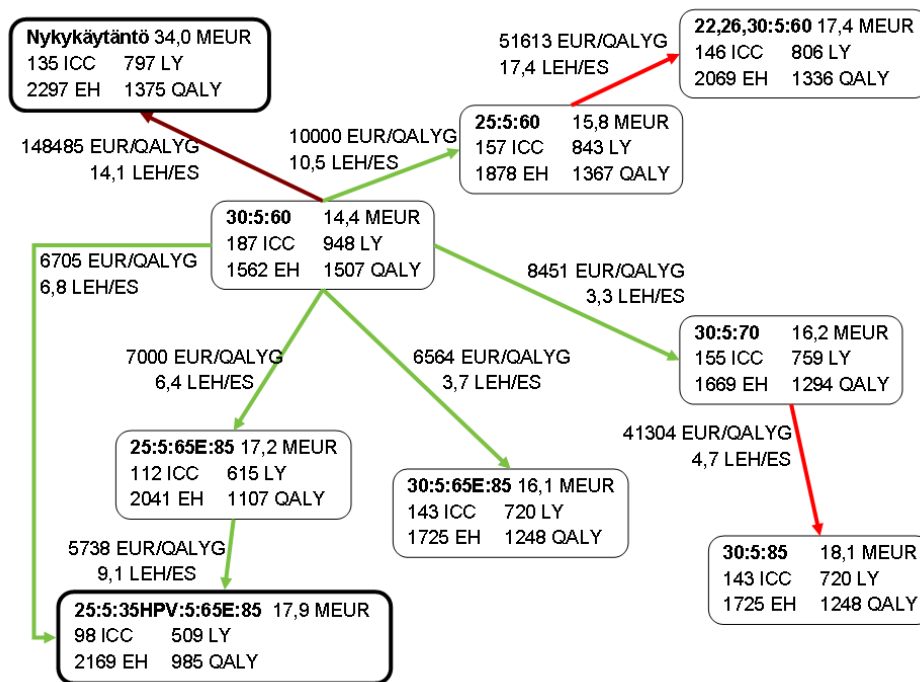
**Seulonnan ikärajojen muutosten, HPV-exit- ja HPV-testien lisäämisen yhteisvaikutusta** tutkittiin skenaariolla 25:5:65E:85, joka oli selvästi nykykäytäntöä vaikuttavampaa ja halvempaa. Myös nykyiseen suositukseen verrattuna tämä skenaario oli kustannusvaikuttava, yhden lisä-QALY:n kustannusten arvioitiin olevan 7 000 euroa. HPV-testin lisäämistä jo 35-vuotiaista alkaen tutkittiin skenaariolla 25:5:35HPV:65E:85. Myös tämän skenaarion arvioitiin olevan kustannusvaikuttava verrattuna nykyiseen suositukseen. Skenaarion 25:5:35HPV:5:65E:85 mukainen seulontaohjelma estäisi merkittävästi enemmän syöpiä, säästäisi elinvuosia, aiheuttaisi vähemmän esiaistehoitosten aiheuttamia haittoja ja olisi kustannuksiltaan noin puolet verrattuna nykykäytäntöön.

**Taulukko 12.3. Seulontaohjelmaskenaarioiden vaikuttavuuden ja kustannusten vertailua**

Skenaario	Kustannukset (MEUR)								Löydösten lukumäärät				Menetykset (v vuotta)								QALY
	Seulonta	Löydökset							CIN1	CIN2	CIN3	ICC	LY	n/QALY							
	MDG	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	YHT	YHT	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	MDG	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	YHT	YHT			
A Nykytila	20,2	6,5	1,0	1,6	2,2	2,5	13,8	34,0	621	775	901	135	767	160	55	69	80	244	608	1375	
Erutus A-B	15,1	4,0	0,6	0,8	-0,1	-0,8	4,5	19,6	361	358	16	-52	-181	94	32	32	1	-110	49	-132	
B 30:5:60	5,1	2,5	0,4	0,8	2,3	3,3	9,3	14,4	260	417	885	187	948	66	23	37	79	354	559	1507	
C 25:5:60	5,9	3,0	0,6	1,1	2,4	2,8	9,9	15,8	367	552	959	157	843	78	32	49	85	280	524	1367	
Erutus C-A	-14,3	-3,5	-0,4	-0,5	0,2	0,3	-3,9	-18,2	-254	-223	58	22	76	-82	-23	-20	5	36	-84	-8	
Erutus C-B	0,8	0,5	0,2	0,3	0,1	-0,5	0,6	1,4	107	135	74	-30	-105	12	9	12	6	-74	-35	-140	
D 22,26,30:5:60	6,6	3,7	0,7	1,3	2,5	2,6	10,8	17,4	451	643	975	146	806	93	40	57	86	254	530	1336	
Erutus D-A	-13,6	-2,8	-0,3	-0,3	0,3	0,1	-3,0	-16,6	-170	-132	74	11	39	-67	-15	-12	6	10	-78	-39	
Erutus D-B	1,5	1,2	0,3	0,5	0,2	-0,7	1,5	3,0	191	226	90	-41	-142	27	17	20	7	-100	-29	-171	
Erutus D-C	0,7	0,7	0,1	0,2	0,1	-0,2	0,9	1,6	84	91	16	-11	-37	15	8	8	1	-26	6	-31	
E 30:5:70	6,4	3,0	0,5	1,0	2,5	2,8	9,8	16,2	278	445	946	155	759	75	25	39	84	312	535	1294	
Erutus E-A	-13,8	-3,5	-0,5	-0,6	0,3	0,3	-4,0	-17,8	-343	-330	45	20	-8	-85	-30	-30	4	68	-73	-81	
Erutus E-B	1,3	0,5	0,1	0,2	0,2	-0,5	0,5	1,8	18	28	61	-32	-189	9	2	2	5	-42	-24	-213	
F 30:5:85	8,0	3,2	0,5	1,0	2,7	2,7	10,1	18,1	286	458	981	143	720	79	25	40	86	298	528	1248	
Erutus F-A	-12,2	-3,3	-0,5	-0,6	0,5	0,2	-3,7	-15,9	-335	-317	80	8	-47	-81	-30	-29	6	54	-80	-127	
Erutus F-B	2,9	0,7	0,1	0,2	0,4	-0,6	0,8	3,7	26	41	96	-44	-228	13	2	3	7	-56	-31	-259	
Erutus F-E	1,6	0,2	0,0	0,0	0,2	-0,1	0,3	1,9	8	13	35	-12	-39	4	0	1	2	-14	-7	-46	
G 30:5:65E:85	6,0	3,2	0,5	1,0	2,7	2,7	10,1	16,1	286	458	981	143	720	79	25	40	86	298	528	1248	
Erutus G-A	-14,2	-3,3	-0,5	-0,6	0,5	0,2	-3,7	-17,9	-335	-317	80	8	-47	-81	-30	-29	6	54	-80	-127	
Erutus G-B	0,9	0,7	0,1	0,2	0,4	-0,6	0,8	1,7	26	41	96	-44	-228	13	2	3	7	-56	-31	-259	
Erutus G-E	-0,4	0,2	0,0	0,0	0,2	-0,1	0,3	-0,1	8	13	35	-12	-39	4	0	1	2	-14	-7	-46	
H 25:5:65E:85	6,8	3,5	0,6	1,3	2,8	2,2	10,4	17,2	393	594	1054	112	615	88	35	52	94	223	492	1107	
Erutus H-A	-13,4	-3,0	-0,4	-0,3	0,6	-0,3	-3,4	-16,8	-228	-181	153	-23	-152	-72	-20	-17	14	-21	-116	-268	
Erutus H-B	1,7	1,0	0,2	0,5	0,5	-1,1	1,1	2,8	133	177	169	-75	-333	22	12	15	15	-131	-67	-400	
I 22,26,30:5:65E:85	7,5	4,2	0,7	1,4	2,8	2,0	11,1	18,6	477	685	1070	101	595	103	42	61	95	197	498	1093	
Erutus I-A	-12,7	-2,3	-0,3	-0,2	0,6	-0,5	-2,7	-15,4	-144	-90	169	-34	-172	-57	-13	-8	15	-47	-110	-282	
Erutus I-B	2,4	1,7	0,3	0,6	0,5	-1,3	1,8	4,2	217	268	185	-86	-353	37	19	24	16	-157	-61	-414	
Erutus I-H	0,7	0,7	0,1	0,1	0,0	-0,2	0,7	1,4	84	91	16	-11	-20	15	7	9	1	-26	6	-14	
J 25:5:35HPV:5:65E:85	7,7	3,5	0,7	1,4	2,7	1,9	10,2	17,9	459	675	1035	98	509	88	41	60	92	195	476	985	
Erutus J-A	-12,5	-3,0	-0,3	-0,2	0,5	-0,6	-3,6	-16,1	-162	-100	134	-37	-258	-72	-14	-9	12	-49	-132	-390	
Erutus J-B	2,6	1,0	0,3	0,6	0,4	-1,4	0,9	3,5	199	258	150	-89	-439	22	18	23	13	-159	-83	-522	
Erutus J-H	0,9	0,0	0,1	0,1	-0,1	-0,3	-0,2	0,7	66	81	-19	-14	-106	0	6	8	-2	-28	-16	-122	

Taulukko 12.4. Seulonnan kustannusvaikuttavuuden vertailu eri seulontaskenaarioilla

Skenaario	Kustannukset MEUR	Löydökset Esiasteet	Syöpä	Menetykset			Kustannusvaikuttavuus		
				LY	nr QALY	QALY	EUR/ LY	EUR/ lisä-QALY	Esiastehoitojen lisäys estettyä syöpää kohti
A Nykytila	34,0	2297	135	767	608	1375			
Erotus A-B	19,6	735	-52	-181	49	-132	108287	148485	14,1
B 30:5:60	14,4	1562	187	948	559	1507			
C 25:5:60	15,8	1878	157	843	524	1367			
Erotus C-A	-18,2	-419	22	76	-84	-8			
Erotus C-B	1,4	316	-30	-105	-35	-140	13333	10000	10,5
D 22,26,30:5:60	17,4	2069	146	806	530	1336			
Erotus D-A	-16,6	-228	11	39	-78	-39			
Erotus D-B	3,0	507	-41	-142	-29	-171	21127	17544	12,4
Erotus D-C	1,6	191	-11	-37	6	-31	43243	51613	17,4
E 30:5:70	16,2	1669	155	759	535	1294			
Erotus E-A	-17,8	-628	20	-8	-73	-81			
Erotus E-B	1,8	107	-32	-189	-24	-213	9524	8451	3,3
F 30:5:85	18,1	1725	143	720	528	1248			
Erotus F-A	-15,9	-572	8	-47	-80	-127			
Erotus F-B	3,7	163	-44	-228	-31	-259	16228	14286	3,7
Erotus F-E	1,9	56	-12	-39	-7	-46	48718	41304	4,7
G 30:5:65E:5:85	16,1	1725	143	720	528	1248			
Erotus G-A	-17,9	-572	8	-47	-80	-127			
Erotus G-B	1,7	163	-44	-228	-31	-259	7456	6564	3,7
Erotus G-E	-0,1	56	-12	-39	-7	-46			4,7
H 25:5:65E:5:85	17,2	2041	112	615	492	1107			
Erotus H-A	-16,8	-256	-23	-152	-116	-268			
Erotus H-B	2,8	479	-75	-333	-67	-400	8408	7000	6,4
J 25:5:35HPV:5:65E:85	17,9	2169	98	509	476	985			
Erotus J-A	-16,1	-128	-37	-258	-132	-390			
Erotus J-B	3,5	607	-89	-439	-83	-522	7973	6705	6,8
Erotus J-H	0,7	128	-14	-106	-16	-122	6604	5738	9,1



**Kuva 12.8. Seulonnan kustannusvaikuttavuus rokottamattomassa väestössä.** Nykysuositus (30:5:60) on perusskenaario, josta nuolilla edetään verratiluskenaarioon. Nuolen väri kuvastaa kustannusvaikuttavuutta (vihreä=kustannusvaikuttava, punainen=kallis). Skenaariot ovat (myötäpäivään): Nykykäytäntö, seulontaiän varhentamiseen liittyvät skenaariot (22:5:60 ja 22,26,30:5:60), seulonnan lopetusiän nostamiseen liittyvät skenaariot (30:5:70 ja 30:5:85), HPV-exit-testi (30:5:65E:85), kustannusvaikuttavin yhdistelmä edellisistä (25:5:56E:85) ja kustannusvaikuttavin yhdistelmä HPV-testauksen kanssa (25:5:35HPV:5:65E:85). Muut lyhenteet: ICC = kohdunkaulan syöpien lkm, EH = esiastehoitojen lkm, MEUR = kustannukset yhteensä (miljoonaa euroa), LY = menetetyt elinvuodet, QALY = menetetyt laatu-painotetut elinvuodet (sisältää menetetyt elinvuodet). Kustannusvaikuttavuuden lyhenteet: QALYG = ver-ratulla skenaariolla saavutettu lisä-QALY, EUR/QALYG = Inkrementaalinen kustannusutiliteettisuhde (lisäkustannus/lisä-QALY), LEH/ES=lisäesiastehoito/estetty syöpä.

### 12.3.2 HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus

Rokotusohjelman taloudellisen arvioinnin perusanalysissä tutkittiin tyttöjen rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta kohdunkaulan syövän ja kondylooman näkökulmasta. Perusanalysissä oletettiin 80% rokotuskattavuus ja rokotussuojan pituudeksi 20+20 vuotta (katso luku 11). Kustannusvaikuttavuusanalyysi tehtiin kummallekin rokotevalmisteelle erikseen. Kustannusten ja terveyshyötyjen muutokset arvioitiin 100 vuoden ajalta ja diskontattiin käyttäen 3 %:n diskonttokorkoa (STM:n asetus 201/2009). Kustannusten ja hyötyjen diskonttaaminen on tärkeää myös siksi, että ilman diskonttaamista laskennan lopetushetki vaikuttaisi ratkaisevasti kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen.

Yksisuuntaisessa herkkyyssanalysissä tutkittiin myös rokotteisiin ja rokottamiseen liittyvien epävarmuustekijöiden vaikutusta rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuteen. Rokottamisen kustannusta rokotetua kohti, joka sisälsi sekä rokotussarjan tarjoushinnan että rokottamisen kustannuksen, vaihdeltiin 75 eurosta ylöspäin. Sekä rokotusohjelman kattavuutta että rokotesuojan kestoja vaihdeltiin. Lisäksi herkkyyssanalysissä tutkittiin karkealla tasolla rokottamisen kustannusvaikuttavuutta muiden HPV-peräisten syöpien näkökulmasta (ulkosynnyttin, nielurisa, anaali, penis; ks. luku 11). Myös poikien rokottamisen kustannus-

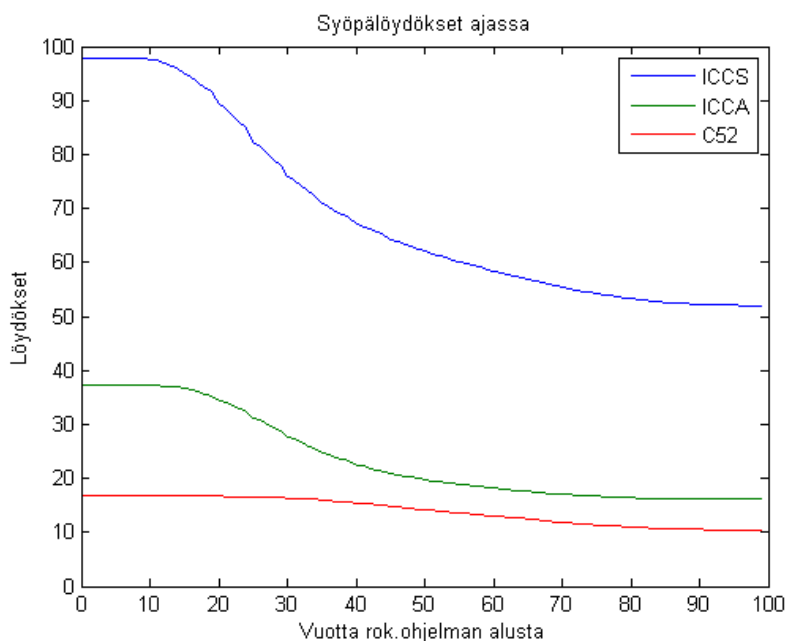
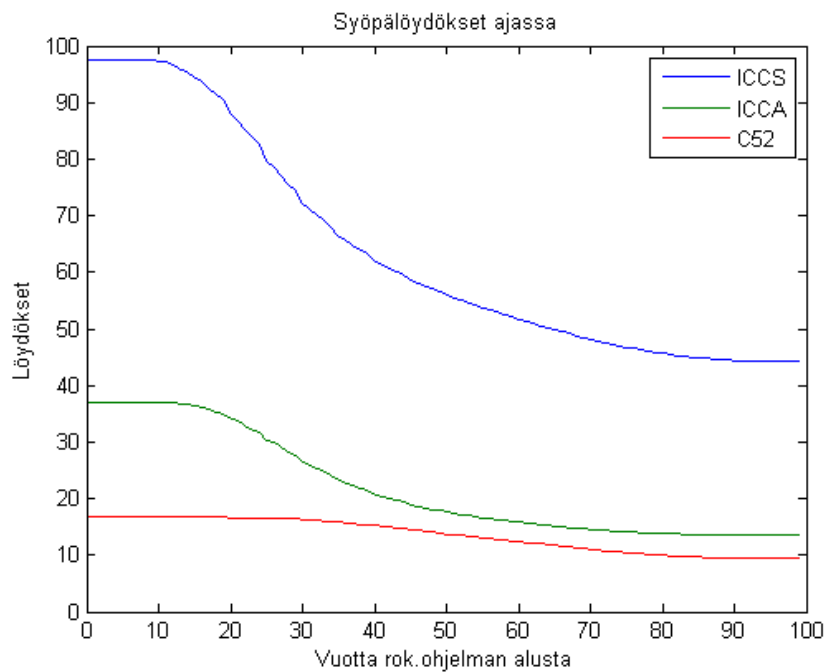
vaikuttavuutta tutkittiin sekä kohdunkaulan syövän ja kondylooman että muiden HPV-taustaisten syöpien näkökulmasta.

Aluksi rokotusohjelman kustannukset ylittivät ohjelman estämistä tautitapauksista saadut säästöt hoitokustannuksissa. Näiden erotus on rokotusohjelman lisäkustannus. Rokotusohjelmasta arvioitiin aiheutuvan lisäkustannuksia rokottamisen hinnasta riippuen ohjelman aloittamisesta vähintään 10-30 vuoden ajan. Tämän jälkeen rokotusohjelman arvioitiin asettuvan terveydenhuollon kustannuksia säästäväksi (kuva 12.13). Sadan vuoden aikajänteellä ja 3 %:n diskonttorolla rokotusohjelman arvioitiin olevan terveydenhuollon kustannuksia säästävä noin 125 euron rokottamisen kustannukseen asti (taulukko 12.5). perusanalyysissä rokotusohjelman arvioitiin olevan vielä kohtuullisen kustannusvaikuttava, jos rokottamisen kustannus rokotettua kohti olisi 125-300 euroa. Myös kahta markkinoilla olevaa rokotetta verrattiin. Gardasilin antama suoja kondyloomaa vastaan näkyy Cervarixiin verrattuna korkeampina ei fataalien QALYjen lisäyksenä (nfQALY, laatuainotettujen elinvuosien muutos ilman kuolemia). Cervarixin ristisuojan indusoima parempi syöpäsuoja Gardasiliin verrattuna näkyy suurempana lisäyksenä saavutetuissa lisäelinvuosissa.

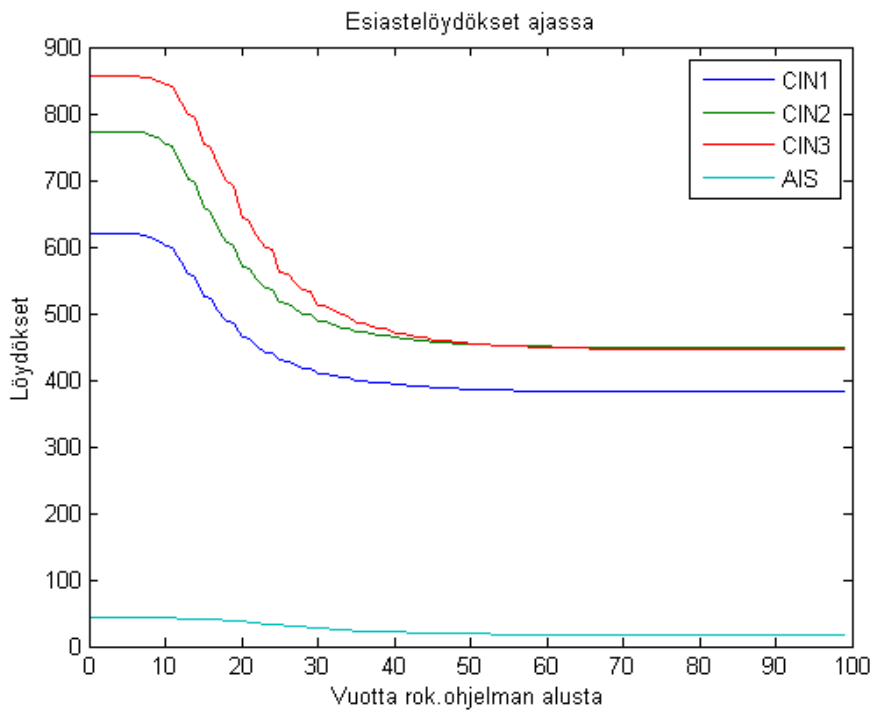
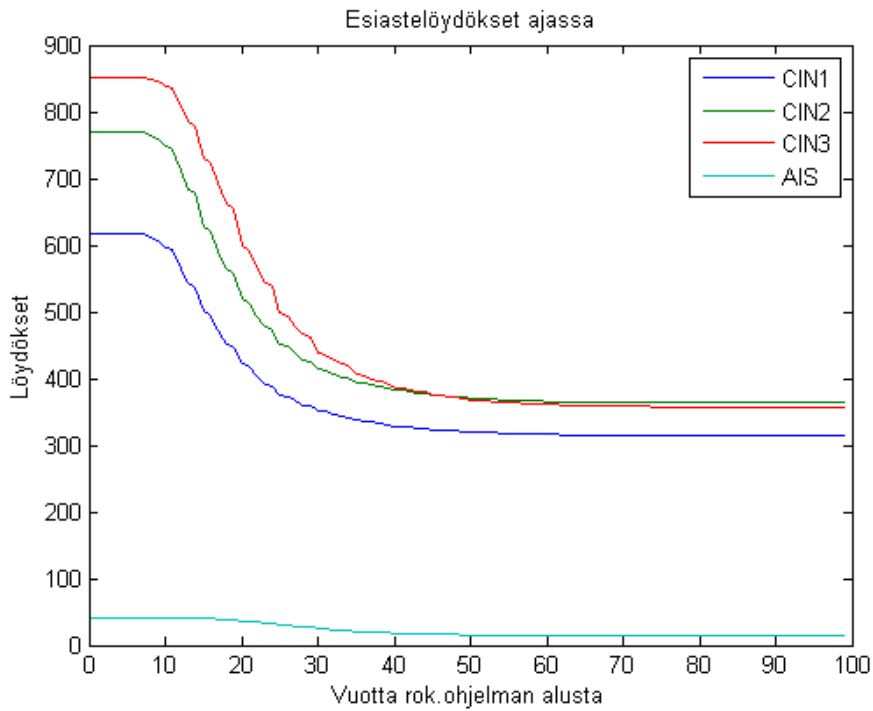
Perusanalyysissä alempi rokotuskattavuus vaikuttaa kahdella tavalla: sekä saavutetut hyödyt että rokottamisen kustannukset jäävät pienemmäksi. Yksisuuntaisessa herkkyysanalyysissä rokotuskattavuutta alennettiin 70 %:iin ja 50 %:iin (taulukko 12.6). Kustannus-vaikuttavuusanalyysin tulokset eivät olleet herkkiä rokotuskattavuuden alentamiselle. Rokottamisen arvioitiin olevan vähintään yhtä kustannusvaikuttavaa kuin perusanalyysissä. Rokotuskattavuuden nostaminen 50 % kattavuudesta 70 % kattavuuteen ja edelleen 80 % kattavuuteen oli kustannusvaikuttavaa.

Rokotesuojan lyhenemisen voi olettaa vähentävän hyötyjä rokotusohjelman kustannusten pysyessä ennallaan. Kun perusanalyysissä oletetun suojan kesto (20+20 vuotta) lyhennettiin (10+10 vuotta), rokotusohjelman arvioitiin olevan edelleenkin kustannusvaikuttava (taulukko 12.7).

Poikien rokottamisen vaikutusta tarkasteltiin A) kohdunkaulan syövän ja kondylooman näkökulmasta ja B) kohdunkaulan syövän, kondylooman sekä muiden HPV-taustaisten syöpien näkökulmasta. B-skenaario sisältää oletuksen, että rokottamalla voidaan estää myös muita HPV-taustaisia syöpiä. B-vaihtoehdossa kustannusvaikuttavuus arvioitiin A-vaihtoehtoon verrattuna hyvin karkealla tasolla (ks. luku 11). Poikien rokottamisen lisähyöty vain kohdunkaulan syövän ja kondylooman näkökulmasta ei ollut enää kustannusvaikuttavaa, jos rokottamisen kustannus rokotettua kohti on yli 100 euroa (kuva 12.14). Poikien rokottamisen arvioitiin olevan kustannusvaikuttavaa verrattuna vain tyttöjen rokottamiseen, kun kustannusvaikuttavuutta arvioitiin kohdunkaulan syövän, kondylooman sekä muiden HPV-taustaisten syöpien (B-vaihtoehto) näkökulmasta (kuva 12.15). Tulokset ovat samansuuntaisia myös alemmilla rokotuskattavuuksilla ja lyhyemmällä rokotesuojan kestoilla (taulukoita ei esitetä).

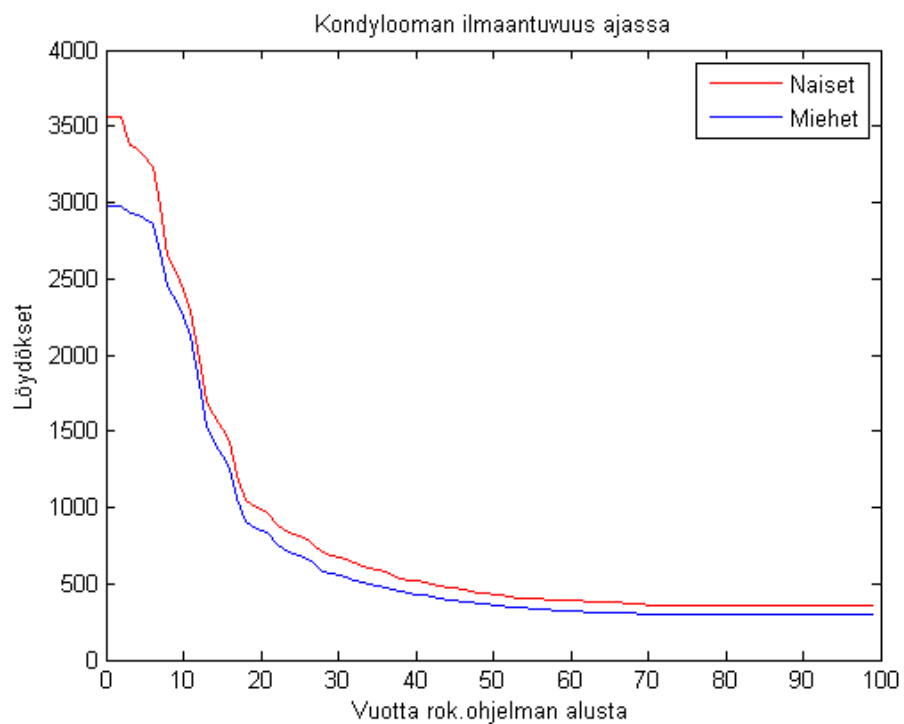
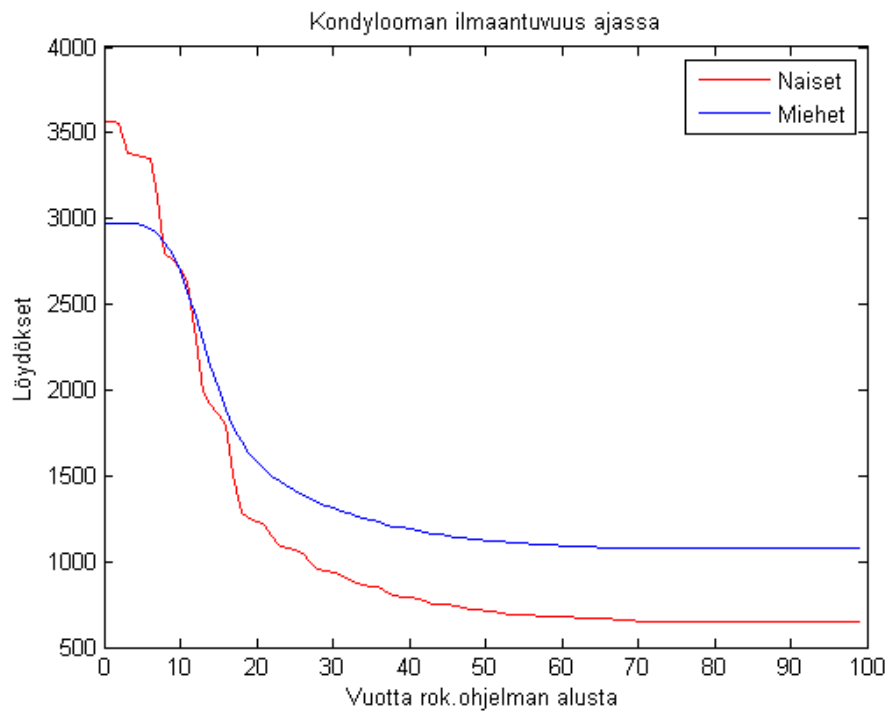


**Kuva 12.9.** Kohdunkaulan (levyepiteeli ICCS, adenokarsinoma ICCA) ja emättimen (C52) syöpätapaukset ajassa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen malliväestössä. Tyttöjen rokotusohjelma (perusanalyysi 80 % kattavuus), nykykäytännön mukainen seulonta. Cervarixin kuvaajat yläkuvassa ja Gardasilin kuvaajat alakuvassa.

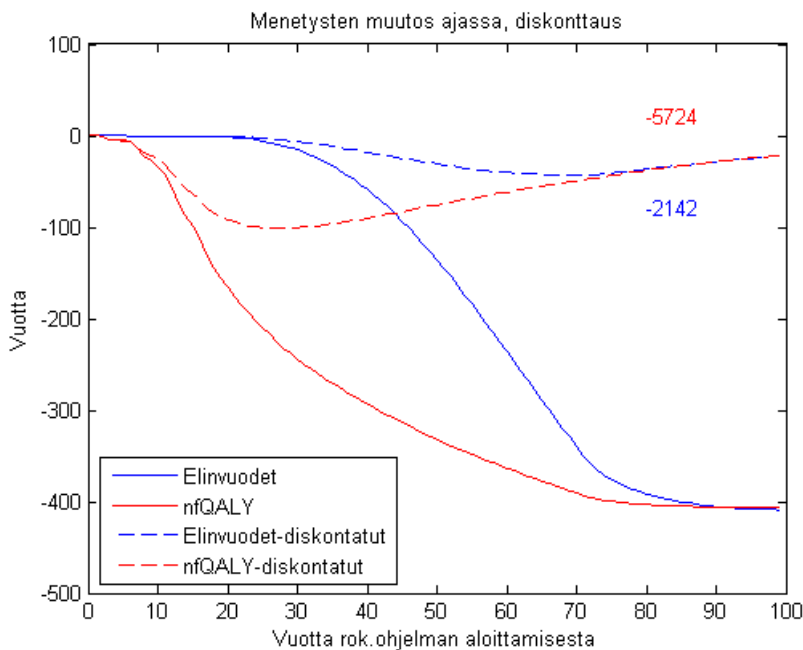
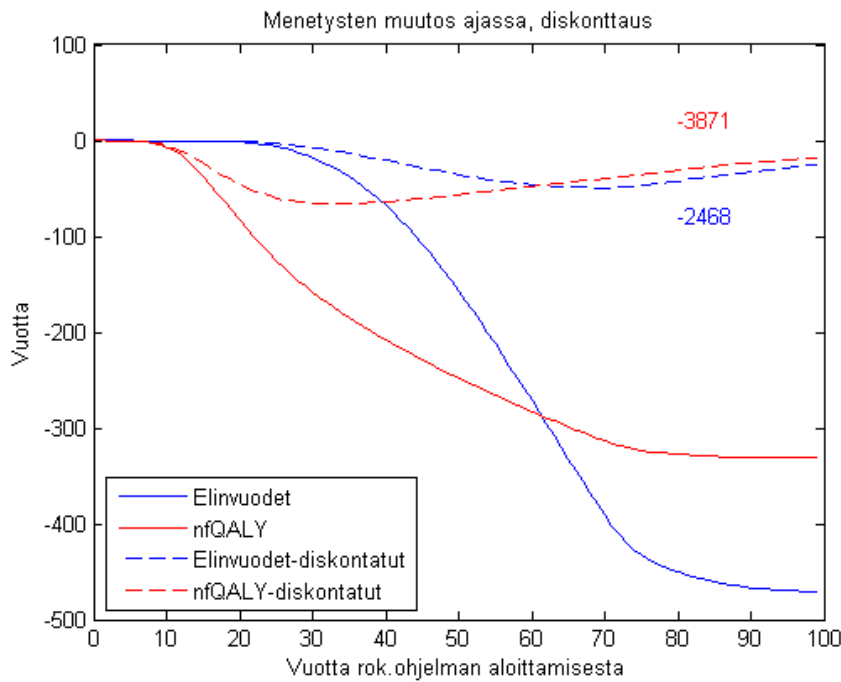


**Kuva 12.10 Kohdunkaulan syövän esiastetapaukset ajassa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen malliväestössä. Tyttöjen rokotusohjelma (perusanalyysi 80 % kattavuus), nykykäytännön mukainen seulonta. Cervarixin kuvaajat yläkuvassa ja Gardasilin kuvaajat alakuvassa.**

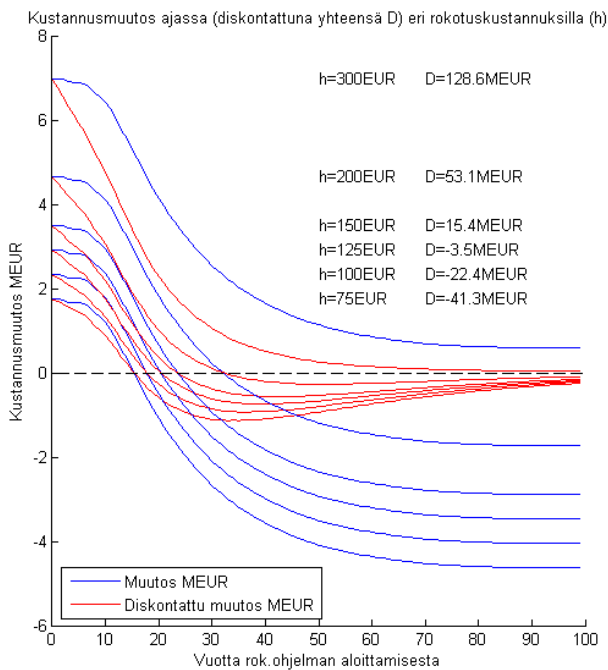
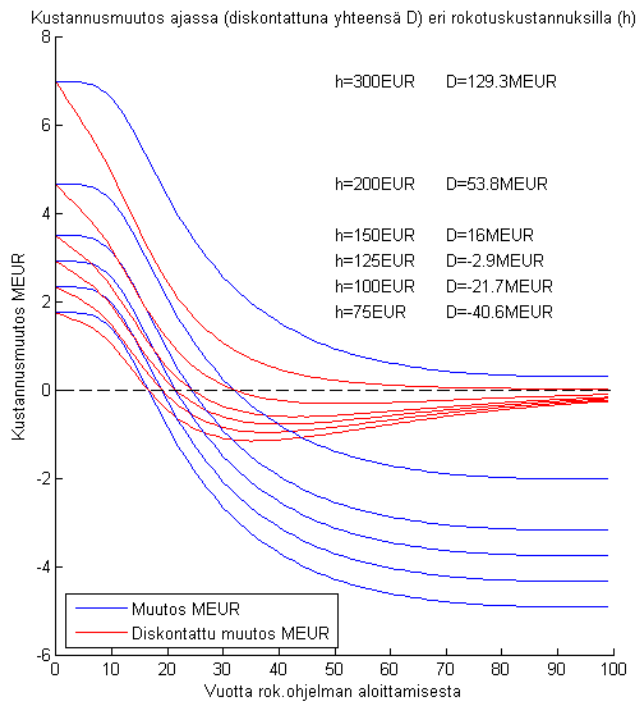




**Kuva 12.11. Kondyloomatapaukset ajassa Gardasil-rokotusohjelman (80 % kattavuus) aloittamisen jälkeen malliväestössä. Yläkuvassa tyttöjen rokotusohjelma, alakuvassa tyttöjen ja poikien rokotusohjelma.**



**Kuva 12.12. Menettyjen elinvuosien ja ei fataalien laatu painotettujen elinvuosien (nfQALY) muutos ajassa tyttöjen rokotusohjelman (perusanalyysi, 80% rokotuskattavuus) aloittamisen jälkeen kohdunkaulan syövän ja kondylooman kannalta. Ei fataalit QALYt ja elinvuodet diskontaamattomina ja diskontattuna (3 %). Cervarixin kuvaajat yläkuvassa ja Gardasilin kuvaajat alakuvassa. Käyrien laskeminen kuvastaa menetysten pienentymistä eli säästettyjä elinvuosia ja laatu painotettuja elinvuosia. Vertailukohtana on seulentaskenaarion nykykäytäntö. Lukemat kuvissa ovat diskontatut elinvuosien ja nfQALY:n muutosten summat sadan vuoden ajalta.**



**Kuva 12.13. Kustannusten muutos ajassa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen eri rokottamisen hinnoilla kohdunkaulan syövän ja kondyloomien kannalta rokottamisen perusskenaariolla (80% rokotuskattavuus, tytöt).** Kustannukset diskontaamattomana (siniset) ja diskontattuna (punaiset, 3% korolla). Cervarixin kuvaajat yläkuvassa ja Gardasilin kuvaajat alakuvassa. Rokottamisen kustannus sisältää sekä rokotussarjan hankintahinnan että rokottamisen kustannuksen. Vertailukohtana on seulontaskenaarion nykykäytäntö. Kuvien taulukossa on esitetty sadan vuoden ajalta diskontattujen kustannusten summa (D) eri rokottamisen kustannuksilla (h). Rokottamisen kustannusta vastaavat kuvaajat alkavat samalta korkeudelta kuin taulukon kyseinen rivi.

**Taulukko 12.5. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus kohdunkaulan syövän (esiasteineen) ja kondylooman näkökulmasta, perusanalyysi**

Basecase		Diskontatut muutokset - ilman muita syöpiä				Kustannusvaikuttavuus	
	Rokottamisen	Kustannukset	Hyödyt			EUR/	EUR/
Skenaario	Hinta	MEUR	Lisäelinvuodet	Lisä-nfQALY	Lisä-QALY	Lisäelinvuosi	Lisä-QALY
Tytöt 80%	75	-40,6	2468	3871	6339	-	-
Cervarix	100	-21,7				-	-
	125	-2,9				-	-
	150	16				6483	2524
	200	53,8				21799	8487
	300	129,3				52391	20398
Tytöt 80%	75	-41,3	2142	5724	7866	-	-
Gardasil	100	-22,4				-	-
	125	-3,5				-	-
	150	15,4				7190	1958
	200	53,1				24790	6751
	300	128,6				60037	16349

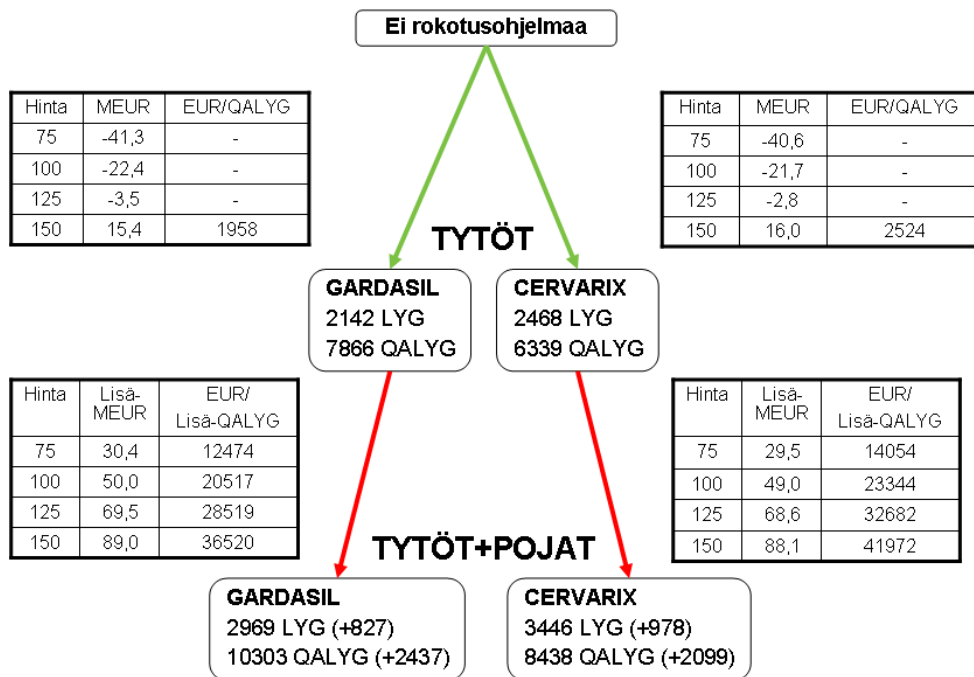
Taulukko 12.6. Alhaisemman rokotuskattavuuden vaikutus kustannusvaikuttavuuteen

Rokotuskattavuuden aleneminen

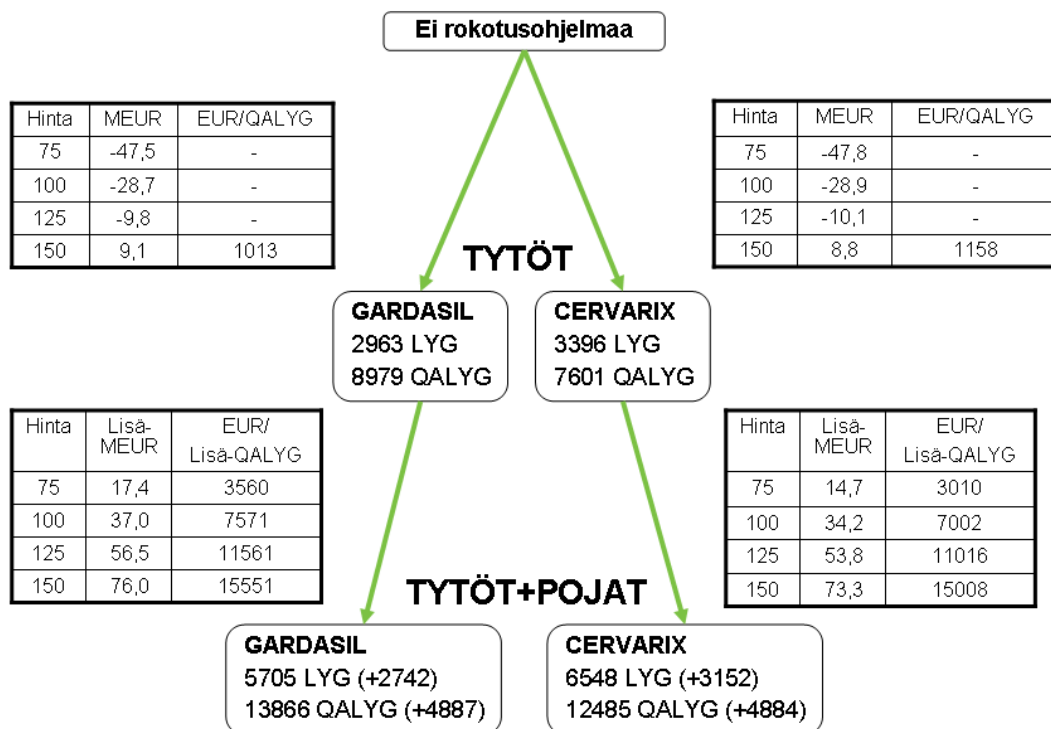
		Diskontatut muutokset				Kustannusvaikuttavuus	
<b>Cervarix</b>		Kustannukset	Hyödyt			EUR/	EUR/
Skenaario	Rokottamisen hinta	MEUR	Lisäelinvuodet	Lisä-nfQALY	Lisä-QALY	Lisäelinvuosi	Lisä-QALY
Tytöt 80%	75	-40,6	2468	3871	6339	-	-
	100	-21,7				-	-
	125	-2,9				-	-
	150	16				6483	2524
Tytöt 70%	75	-36,3	2145	3419	5564	-	-
	100	-19,7				-	-
	125	-3,2				-	-
	150	13,3				6200	2390
Tytöt 50%	75	-26,8	1522	2483	4005	-	-
	100	-15				-	-
	125	-3,2				-	-
	150	8,6				5650	2147
Tytöt 70% - Tytöt 50%	75	-9,5	623	936	1559	-	-
	100	-4,7				-	-
	125	0				0	0
	150	4,7				7544	3015
Tytöt 80% - Tytöt 70%	75	-4,3	323	452	775	-	-
	100	-2				-	-
	125	0,3				929	387
	150	2,7				8359	3484
<b>Gardasil</b>							
Tytöt 80%	75	-41,3	2142	5724	7866	-	-
	100	-22,4				-	-
	125	-3,5				-	-
	150	15,4				7190	1958
Tytöt 70%	75	-36,6	1861	5018	6879	-	-
	100	-20,1				-	-
	125	-3,5				-	-
	150	13				6985	1890
Tytöt 50%	75	-27	1321	3616	4937	-	-
	100	-15,2				-	-
	125	-3,4				-	-
	150	8,4				6359	1701
Tytöt 70% - Tytöt 50%	75	-9,6	540	1402	1942	-	-
	100	-4,9				-	-
	125	-0,1				-	-
	150	4,6				8519	2369
Tytöt 80% - Tytöt 70%	75	-4,7	281	706	987	-	-
	100	-2,3				-	-
	125	0				0	0
	150	2,4				8541	2432

**Taulukko 12.7. Rokotesuojan keston lyhenemisen vaikutus kustannusvaikuttavuuteen**

Suojan lyheneminen		Diskontatut muutokset - ilman muita syöpiä				Kustannusvaikuttavuus	
Rokottamisen		Kustannukset	Hyödyt			EUR/	EUR/
Skenaario	hintaa	MEUR	Lisäelinvuodet	Lisä-nfQALY	Lisä-QALY	Lisäelinvuosi	Lisä-QALY
Tytöt 80%	75	-40,6	2468	3871	6339	-	-
Cervarix	100	-21,7				-	-
20v+20v rate	125	-2,9				-	-
	150	16				6483	2524
Tytöt 80%	75	-41,3	2142	5724	7866	-	-
Gardasil	100	-22,4				-	-
20v+20v rate	125	-3,5				-	-
	150	15,4				7190	1958
Tytöt 80%	75	-6,1	1158	2578	3736	-	-
Cervarix	100	12,7				10967	3399
10v+10v rate	125	31,6				27288	8458
	150	50,5				43610	13517
Tytöt 80%	75	-8,9	979	4135	5114	-	-
Gardasil	100	10				10215	1955
10v+10v rate	125	28,9				29520	5651
	150	47,7				48723	9327



**Kuva 12.14. Rokottamisen perusskenaarion kustannusvaikuttavuus ja poikien rokottaminen, mukana tarkastelussa kohdunkaulan syöpä esiasteineen ja kondylooma.** Hyötyjen lyhenteet: LYG = lisäelinvuodet, QALYG = saavutetut laatu-painotetut elinvuodet. Kustannus- ja kustannusvaikuttavuus taulukot: Hinta = rokotussarjan hankintahinta ja rokottamisen kustannus, MEUR = kustannusten muutos, Lisä-MEUR = poikien rokottamisesta aiheutuva kustannusten lisäys vain tyttöjen rokottamiseen verrattuna, Lisä-QALYG = poikien rokottamisella saavutettava QALY-lisäys vain tyttöjen rokottamiseen verrattuna. Hyödyt ja kustannukset ovat 100 vuoden ajalta diskontattuna. Seulontaskenaario on nykykäytäntö.



**Kuva 12.15. Rokottamisen perusskenaarion kustannusvaikuttavuus, mukana tarkastelussa kohdunkaulan syöpä esiasteineen, kondylooma ja muut HPV-taustaiset syövät.** Hyötyjen lyhenteet: LYG = lisäelinvuodet, QALYG = saavutetut laatu-painotetut elinvuodet. Kustannus- ja kustannusvaikuttavuus taulukot: Hinta = rrokotussarjan hankintahinta ja rokottamisen kustannus, MEUR = kustannusten muutos, Lisä-MEUR = poikien rokottamisesta aiheutuva kustannusten lisäys vain tyttöjen rokottamiseen verrattuna, Lisä-QALYG = poikien rokottamisella saavutettava QALY-lisäys vain tyttöjen rokottamiseen verrattuna. Hyödyt ja kustannukset ovat 100 vuoden ajalta diskontattuna. Seulontaskenaario on nykykäytäntö.

### Muita näkökulmia

HPV-rokotteiden vaikuttavuudesta syöpään ei ole vielä saatavissa näyttöä rokotteen tehotutkimuksista, vaan suoja syöpää vastaan on vielä epäsuoran näytön varassa. Siksi arvioimme rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta myös siinä (kirjoittajien mielestä hyvin epätodennäköisessä) tapauksessa, että rokotukset estäisivät ainoastaan esiasteita (taulukko 12.8.). Rokotusohjelman arvioitiin olevan kustannusvaikuttava, vaikka rokotukset estäisivät vain esiasteita.

Yksi mallin epävarmuustekijä on luonnon immunitetin kesto, josta ei ole täyttä varmuutta. Nyt käytetty 1/40 immunitetin katoamisintensiiteetti on kuitenkin rokottamisen kannalta alhainen. Yleisesti tiedetään, että immunitetin nopeampi katoaminen tai puuttuminen kokonaan parantaa rokottamisen vaikuttavuutta. Tätä skenaariota ei ole erikseen tutkittu, koska rokottaminen osoittautui hyvälläkin luonnon immunitetilla kustannusvaikuttavaksi.



**Taulukko 12.8. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus ilman rokottamisen syöpävaikutusta.**

<b>Cervarix</b>							
		Diskontatut muutokset				Kustannusvaikuttavuus	
		Kustannukset	Hyödyt			EUR/	EUR/
Skenaario	Rokottamisen hinta	MEUR	Lisäelinvuodet	Lisä-nfQALY	Lisä-QALY	Lisäelinvuosi	Lisä-QALY
Tytöt 80%	75	-40,6	2468	3871	6339	-	-
Perusanalyysi	100	-21,7				-	-
	125	-2,9				-	-
	150	16				6483	2524
Tytöt 80% ei syöpävaikutusta	75	-24,4	0	2722	2722	-	-
	100	-5,5				-	-
	125	13,3				-	4886
	150	32,3				-	11866
<b>Gardasil</b>							
Tytöt 80%	75	-41,3	2142	5724	7866	-	-
Perusanalyysi	100	-22,4				-	-
	125	-3,5				-	-
	150	15,4				7190	1958
Tytöt 80% ei syöpävaikutusta	75	-27,1	0	4723	4723	-	-
	100	-8,3				-	-
	125	10,6				-	2244
	150	29,5				-	6246

### 12.3.3 Seulonnan kustannusvaikuttavuus, rokotettu väestö

Rokotetussa väestössä tutkittiin seuraavia seulontaskenaarioita:

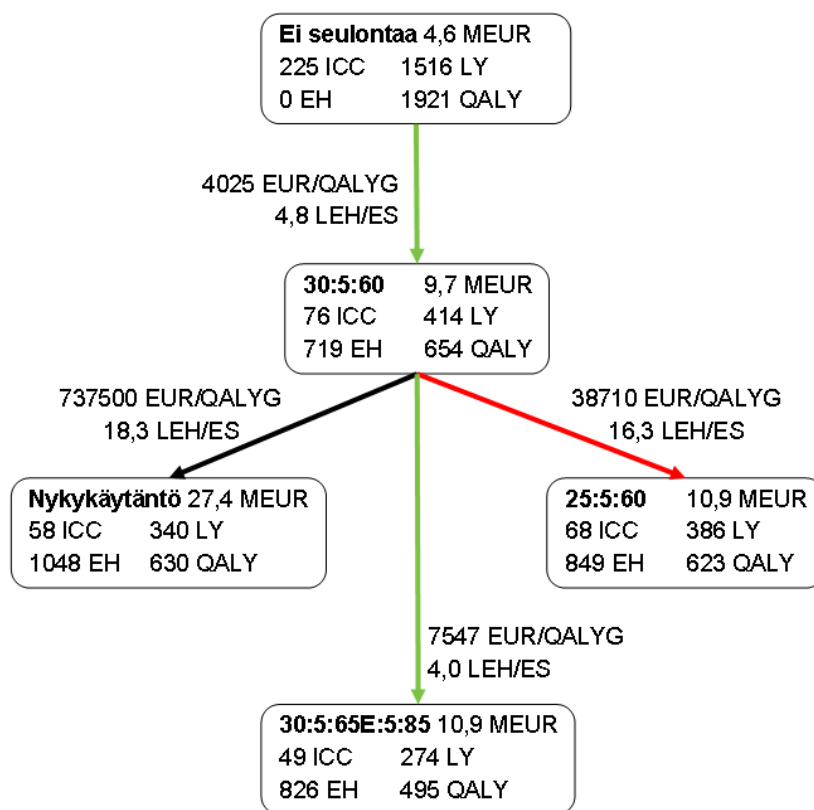
- Ei seulota papa-kokeita ei tehdä lainkaan.
- 30:5:60 Nykyinen seulontaohjelma (laki), jossa 30-60 -vuotiaat naiset kutsutaan seulontaan organisoidusti viiden vuoden välein.
- Nykykäytäntö Nykyisin toteutuva käytäntö, joka sisältää sekä organisoidun joukkoseulonnan että opportunistiset seulontamielessä otetut papa-kokeet.
- 25:5:60 Varhennettu seulontaohjelman aloittaminen, jossa 25-60 -vuotiaat naiset kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein.
- 30:5:65E:85 Seulontaan kutsutaan 30-60 -vuotiaat naiset viiden vuoden välein. 65-vuotialle naisille tehdään HPV-exit testi, jonka jälkeen vain HPV-positiiviset naiset kutsutaan seulontaan viiden vuoden välein 85-vuotiaiksi asti.

Skenaarioiden KVA:n tuloksia on esitetty taulukossa 12.9 ja kuvassa 12.16. Skenaariot ovat esimerkinomaisia ja niissä käytettiin 80%:n rokotuskattavuutta Cervarix-rokotteella. Rokotetussakin väestössä seulonnan kokonaan pois jättäminen lisäisi syöpätapauksia ja elinvuosien menetyksiä huomattavasti nykykäytäntöön verrattuna. Ennako-olettamusten mukaisesti seulonnan arvioitiin olevan rokotetuilla edelleenkin tarpeellista. Nykysuosituksen 30:5:60 mukainen seulonta olisi rokotetussa väestössä kustannusvaikuttavaa. Nykykäytännön tuoma lisähyöty olisi hyvin marginaalista nykysuositukseen 30:5:60 verrattuna ja olisi erittäin kallista. Rokotetussa väestössä seulonnan aloittaminen 25-vuotiaana (25:5:60) ei ollut kustannusvaikuttavaa verrattuna nykysuositukseen (30:5:60). Seulonnan jatkaminen HPV-exit-testin jälkeen 85-vuotiaaksi (30:5:65E:85) oli kustannusvaikuttavaa myös rokotetussa väestössä. Tämä skenaario tulee ajankohtaiseksi vasta yli 50 vuoden kuluttua rokotusohjelman aloittamisesta.

Kestää lähes vuosisadan, että koko väestö on rokotettu. Ensimmäiset ikäluokat tulevat seulontaikäisiksi noin 15 vuoden kuluttua rokotusohjelman aloittamisesta. Siirtymää, jossa rokotamattoman väestön seulonnasta siirryttäisiin rokotettujen ikäluokkien seulontaan, ei ole tässä analysoitu. On selvää, että muutokset on tehtävä varovaisesti. Optimi seulontaohjelma riippuu myös rokotekattavuudesta ja -rekisteristä. On epäselvää, olisiko edes käytännössä mahdollista seuloa rokotettuja ja rokotamattomia eri seulontaohjelmilla. Tulevaisuuteen liittyvät epävarmuustekijät määrittävät pitkälti lisäanalyysien tarvetta. Esimerkiksi HPV-testauksen liittäminen järkevällä tavalla organisoituun seulontaohjelmaan edellyttäisi valtakunnallista organisoitua, jos seulontakatsuissa huomioidaan HPV-negatiivisuudet. Mahdollista rokotusohjelman tai -kattavuuden ongelmia voidaan korvata, ainakin osittain, seulonnalla, mutta seulonnan epäonnistuttua muita korjauskeinoja ei ole.

**Taulukko 12.9. Seulonnan kustannusvaikuttavuus rokotetussa väestössä**

Skenaario	Kustannukset MEUR	Löydökset			Menetykset			Kustannusvaikuttavuus		
		Esiasteet	Syöpä	Elinvuodet	nfQALY	QALY	EUR/ lisäelinvuosi	EUR/ lisä-QALY	Esiastehoitojen lisäys estettyä syöpää kohti	
A Nykykäytäntö	27,4	1048	58	340	290	630	239189	737500	18,3	
Erotus A-C	17,7	329	-18	-74	50	-24				
B Ei seulota	4,6	0	225	1516	405	1921	4628	4025	4,8	
C 30:5:60	9,7	719	76	414	240	654				
Erotus C-A	-17,7	-329	18	74	-50	24				
Erotus C-B	5,1	719	-149	-1102	-165	-1267				
D 25:5:60	10,9	849	68	386	237	623	5575	4854	5,4	
Erotus D-A	-16,5	-199	10	46	-53	-7				
Erotus D-B	6,3	849	-157	-1130	-168	-1298				
Erotus D-C	1,2	130	-8	-28	-3	-31				
E 30:5:65E:5:85	10,9	826	49	274	221	495	5072	4418	4,7	
Erotus E-A	-16,5	-222	-9	-66	-69	-135				
Erotus E-B	6,3	826	-176	-1242	-184	-1426				
Erotus E-C	1,2	107	-27	-140	-19	-159				
							8571	7547	4,0	



**Kuva 12.16. Seulonnan kustannusvaikuttavuus rokotetussa väestössä (ikäluokissa).** Ylimpänä olevaa ei seulontaa -skenaariota verrataan keskellä olevaan nykysuositukseen. Nykysuosituksesta edetään nuolilla seuraavaksi verrattaviin seulontaskenaarioihin. Nuolen väri kuvastaa kustannusvaikuttavuutta (vihreä=kustannusvaikuttava, punainen=kallis, musta=erittäin kallis). Terveysyötyjen ja -haittojen lyhenteet: ICC = kohdunkaulan syöpien lkm, EH = esiastehoitojen lkm, MEUR = kustannukset yhteensä, LY = menetyt elinvuodet, QALY = menetyt laatu-painotetut elinvuodet (sisältäen menetyt elinvuodet). Kustannusvaikuttavuuden lyhenteet: QALYG = verratulla skenaariolla saavutettu lisä-QALY, EUR/QALYG = Inkrementaalinen kustannusutiliteettisuhde (lisäkustannus/lisä-QALY), LEH/ES=lisäesiastehoito/estetty syöpä.

## 12.5 Yhteenveto

### Nykytilanne

- Suomessa otetaan organisoituja seulontaohjelman papa-näytteitä ja opportunistisia seulontamielessä otettuja näytteitä vuosittain yli 500 000.
- Näiden näytteiden kustannukset ovat 22,9 milj. euroa, joista joukkoseulontaohjelman organisoitujen näytteiden kustannuksia on 5,1 milj. euroa ja opportunististen näytteiden kustannukset noin 17,8 milj. euroa.
- Kohdunkaulan ja sen esiasteiden vuosittaisten tapausten hoitokustannusten arvioitiin olevan noin 9,3 milj. euroa.
- Emättimen- ja ulkosynnyttimien syövän ja sen esiasteiden vuosittaisten tapausten hoitokustannusten arvioitiin olevan noin 2,3 milj. euroa.

- CIN 1 -tasoa livempien muutosten aiheuttamat seurantakustannukset ja diagnostiikan kustannukset ovat noin 7,7 milj. euroa vuodessa.
- Kondyloomien vuosittaisten tapausten aiheuttamat kustannukset olivat noin 1,54 milj. euroa.
- Miesten nielurisa-, penis- ja anaalisyöpätapausten terveydenhuollon kustannusten arvioitiin olevan noin 2,6 milj. euroa ja naisten nielurisa- ja anaalisyöpätapausten kustannusten arvioitiin olevan noin 1,4 milj. euroa vuodessa.
- Kohdunkaulan-, emättimen ja ulkosynnyttimien vuosittaisten syöpätapausten odotetut menetetyt elinvuodet ovat noin 1466.

### Seulonta rokottamattomassa väestössä

- Nykykäytännöllä saavutettu lisähyöty seulontasuositukseen verrattuna on hyvin kallista.
- Seulontasuositusta on mahdollista kehittää kustannusvaikuttavammaksi.
- Nuorten opportunististen papa-kokeiden korvaaminen 25-vuotiaana aloitettavalla organisoidulla seulontaohjelmalla parantaisi merkittävästi kustannusvaikuttavuutta.
- Varhennettu ja tihennetty seulontaohjelman aloittaminen 22-vuotiaana ei ole kustannusvaikuttavaa.
- 65-vuotiaiden naisten seulonta HPV-exit -testillä on kustannusvaikuttavaa.
- HPV-testauksen lisääminen 35-vuotiaista alkaen on kustannusvaikuttavaa.

### Rokotusohjelma

- Tyttöjen rokotusohjelman rokotekustannukset olisivat todennäköisesti noin 2-3 miljoonaa euroa.
- Tyttöjen rokottaminen on kustannusvaikuttavaa kohdunkaulan syövän ja kondyloomien ehkäisyn näkökulmasta.
- Rokotuskattavuuden aleneminen ei oleellisesti vaikuta kustannusvaikuttavuuteen.
- Myös lyhyemmällä rokotesuojan kestolla (10+10 vuotta) rokotusohjelma on edelleen kustannusvaikuttava.
- Kustannusvaikuttavuuden näkökulmasta rokotevalmisteet ovat melko samanarvoisia.
- Vain kohdunkaulan syövän ja kondyloomien näkökulmasta ei ole kustannusvaikuttavaa rokottaa poikia, jos rokottamisen kustannus rokotettua kohti on yli 100 euroa.
- Poikien rokottaminen saattaa olla ainakin kohtuullisen kustannusvaikuttavaa, mikäli näyttöä estovaikutuksesta muihin HPV-taustaisiin syöpiin kertyy.

### Seulonta rokotetussa väestössä

- Seulontaohjelmaa tarvitaan myös rokotetussa väestössä.
- Nykysuosituksen mukainen seulonta on kustannusvaikuttavaa rokotetussa väestössä.
- Nykykäytännön jatkaminen, jossa organisoidun seulontaohjelman lisäksi otetaan runsaasti opportunistisia papa-näytteitä, olisi rokotetussa väestössä hyvin kallista.
- Alle 30-vuotiaiden seulominen ei olisi rokotetussa väestössä kustannusvaikuttavaa.
- HPV-exit -testi 65-vuotiaana olisi kustannusvaikuttavaa.
- Rokotusten aloittamisen jälkeen seulontaa on optimoitava tarkemmin (esimerkiksi HPV-testin käyttäminen ja seulontavälin mahdollinen pidentäminen).

# 13 Rokotusohjelman toteutus

## 13.1 Rokotusikä ja kohderyhmä

HPV-rokotus ehkäisee HPV-infektioita, eikä sillä pystytä vaikuttamaan syövän ilmaantumiseen enää, kun infektio on saatu. Siksi on välttämätöntä rokottaa kohderyhmä ennen tartunnan saamista, mitä tarkoittaa ikää ennen yhdyntöjen aloittamista. Kouluterveyskyselyn (Kouluterveyskysely 1996-2007) mukaan 14-vuotiaista jo 15 % on ollut yhdynnässä, joten rokotusohjelma on aloitettava aikaisemmin. Useissa Euroopan maissa ohjelma aloitetaan 11-12-vuotiailla (Dorleans F ym. 2010), sillä tämän ikäisistä vasta hyvin harva on jo ollut yhdynnässä. Lisäksi tiedetään, että rokote tuottaa varhaisnuorilla enemmän vasta-aineita (Romanowski, 2010), eli todennäköisesti tuottaa paremman suojan, kuin annettuna vasta 15 -24 vuoden iässä. Alhaisin rokotusikä on Kanadassa, jossa HPV-rokotusohjelma alkaa jo 9 vuoden iässä (Koulova A ym. 2008). Hyvin alhaista rokotusikää vaikeuttaa kuitenkin rokoteella estettävään tautiin ja sen sukupuoliteite tapahtuvaan tarttumiseen liittyvän informaation välittäminen rokotettavalle. Lisäksi on oletettavaa, että rokotteen hyväksyttävyyden myös vanhempien parissa on vähäisempi, jos sitä tarjotaan kovin nuorille tytöille. Rokotuksen ja koko ohjelman hyväksyttävyyden rokotettavien tyttöjen, vanhempien, ohjelmaa toteuttavien sekä päätöksentekijöiden parissa on erittäin tärkeä juuri sukupuoliteitse tarttuvaa tautia estettäessä (ECDC 2008, Friedman AL 2008).

Toistaiseksi Eurooppalaisissa, saajilleen ilmaisissa, rokotusohjelmissa tarjotaan rokotuksia vain tytöille. HPV aiheuttaa pojillekin mm. peniksen, peräaukon sekä nielurisojen syöpää, joskin sen syyosuus näissä vaihtelee eri tutkimuksissa kohtalaisesti, osaksi erilaisten tutkittujen kohdeväestöjen vuoksi. Rokotusten vaikutusta syöpään ei kuitenkaan ole miehillä voitu vielä osoittaa luotettavasti. Rokotteet kyllä tuottavat heilläkin vasta-aineita, ja toinen rokotevalmiste on hyväksytty miehilläkin kondyloomien estoon. Poikien rokottaminen lähinnä naisten syöpätapauksia ehkäisemään on kirvoittanut myös keskustelua. Koska tieto rokotteen syövänehkäisytehosta miehillä täydentynee lähivuosina, suositellaan rokotusohjelman aloittamista pelkästään tytöille, ja poikien ohjelman uutta harkintaa lähivuosina. Rokotusohjelmaa aloitettaessa suositellaan lisäksi täydennysrokotuksia (ns. catch up) myös 13-15 vuotiailla tytöille. Heidät voidaan vielä luotettavasti tavoittaa yläkoulun puitteissa, rokotteen suojateho on heillä osoitettu ja koska yhdynnit aloitetaan eri aikaan, heidän joukossaan on vielä valtaosa, jotka eivät ole vielä virusta kohdanneet ja rokotteella voidaan heitä siksi suojata. Lisäksi usean ikäkohortin rokottaminen kerralla vähentää virustartuntoja ja alkaa tuottaa laumasuojaa nopeasti.

## 13.2 Rokotusten toteuttaja

Eri maiden HPV-rokotusohjelmia on toteutettu pääasiassa julkisella sektorilla siten, että Tanska, Italia, Hollanti ja Portugali tarjoavat rokotetta tytöille terveyskeskuksissa, kun taas Australia, Irlanti, Norja, Slovenia ja Ruotsi rokottavat kouluterveydenhuollon piirissä ja Latvia, Romania, Espanja ja Iso-Britannia molemmissa (Dorleans F ym. 2010, Koulova A ym. 2008). Euroopan tautivirasto suosittelee kouluterveydenhuollossa toteutettavaa HPV-rokotusohjelmaa perustellen kouluohjelmien menestystä mm. hepatiitti B -rokotuksia annettaessa. (ECDC 2008).

Suomessa nuorisoiässä annetut rokotukset (mm. vihurorokko, MPR, dtap, meningokokki, pandeminen influenssa) on käytännössä aina toteutettu kouluterveydenhuollossa. Kouluterveydenhuolto on maassamme lakisääteistä ja kattavaa, ja siksi sen kautta voidaan tavoittaa tytöt kaikkein parhaiten. Kohdunkaulansyöpä on yleisintä heikommin toimeentulevissa yhteiskuntaluokissa (Pukkala E...) , ja on siksi erittäin tärkeä tarjota rokotetta ilman kustannuksia ja siten, että sen saamiseksi vaaditaan perheeltä mahdollisimman vähän omaa aktiivisuutta. HPV-rokotusohjelma vaatii useita rokotuskertoja ja myös siksi se on toteutettava riittävän vaivattomasti, jotta poissaoloja koulusta tai työstä tulee mahdollisimman vähän. Kansallisen rokotusoh-

jelman osana rokote voidaankin antaa kouluterveydenhuollossa muiden samanikäisille annettavien rokotteiden tapaan.

### 13.3 Rokotusohjelman seuranta ja evaluaatio

Sekä Maailman terveysjärjestö WHO että Euroopan tautivirasto ECDC ovat molemmat painottaneet HPV-rokotusohjelman aktiivisen seurannan tärkeyttä (ECDC 2008, WHO 2007). Rokotuskattavuuden seuranta on tärkeää kaikissa rokotusohjelmissa. Rokotuskattavuus kertoo myös mahdollisesti saavutettavan laumasuojan vahvuudesta. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuteen laumasuoja vaikuttaa yleisesti niin, että vasta riittävän korkeilla rokotuskattavuuksilla saavutettu laumasuoja tekee ohjelmasta kustannusvaikuttavan. HPV-rokotusohjelma on alhaisillakin kattavuuksilla kustannusvaikuttavaa (ks. luku 12).

Rokotuksista kirjataan Suomessa asetuksen mukaisesti rokotetyyppi, sen kaupp nimi, rokoteannos, rokotteen eränumero, rokotustapa, pistopaikka ja rokottaja sekä rokotuspaikka. HPV-rokotusten rekisteröinti potilastietojen lisäksi keskitettyyn rekisteriin on kuitenkin tärkeää. Erityisen tärkeäksi sen tekee HPV-rokotusten ja rokotuksilla ehkäistävän taudin välinen pitkä, yleensä vuosikymmenien viive. Lisäksi henkilön rokotusstatus vaikuttaa todennäköisesti myös hänen joukkoseulontasuositukseensa tulevaisuudessa.

Jotta HPV-rokotusten todellinen hyöty esiasteiden ja syövän ehkäisyssä voidaan evaluoida, tulee kaikki papa- ja HPV-näytteet, näytteiden ottopaikasta riippumatta, rekisteröidä yhteen keskitettyyn rekisteriin. Lisäksi on välttämätöntä, että rokotusrekisteri on yhdistettävissä tähän rekisteriin henkilötunnistein. Vain rekistereitä yhdistämällä voidaan luotettavasti evaluoida HPV-rokotusohjelman todellinen vaikuttavuus eli kuinka hyvin rokotusohjelma estää väestötasolla esiasteita ja syöpiä. HPV-rokotusohjelman turvallisuuden seuraamisessa rokotustietorekisteri on myös välttämätön, sillä yhdistämällä sen tietoja terveydenhuollon tautirekistereihin mm. autoimmuunitautien osalta, voidaan luotettavasti arvioida rokotusohjelman turvallisuutta ja löytää siihen mahdollisesti liittyviä harvinaisia haittavaikutuksia.

# 14 Työryhmän johtopäätökset ja suositukset

Työryhmä käsitteli tautitaakan torjuntaa kokonaisuutena. Laajojen tautitaakka-aineistojen pohjalta oli mahdollista arvioida nykytilanne. Erilaisten ehdotettujen toimenpiteiden vaikuttavuutta voitiin verrata maattisen mallin avulla toisiinsa ja nykytilanteeseen. Lisäksi eri toimenpiteiden kustannusvaikuttavuutta voitiin verrata sekä keskenään että nykytilanteeseen. Työryhmä päätyi antamaan suosituksia koskien rokotusohjelmaa, organisoitua seulontaohjelmaa sekä organisoidun seulonnan ulkopuolella tapahtuvaa irtosolunäytteiden ottoa.

Näillä toimenpiteillä HPV-tautien aiheuttamat terveydenhuollon kustannukset arviolta puolittuvat; nykyisen organisoidun seulonnan ja sen kaltaisen spontaanin näytteenotokäytännön muutokset tuottavat säästöjä nopeasti, rokottamisen vaikutukset tulevat kymmenien vuosien kuluessa.

## HPV-rokotteen ottaminen kansalliseen rokotusohjelmaan

Työryhmä suosittelee rokotteen sisällyttämistä kansalliseen rokotusohjelmaan nuorille tytöille. Rokottamalla voidaan vähentää papillomaviruksen maassamme aiheuttamaa tautitaakkaa tuntuvasti. Markkinoilla on tällä hetkellä kaksi valmistetta, joiden turvallisuudesta laajassa käytössä on kertynyt riittävästi tietoa suosituksen antamiseksi. Rokotusohjelman suositeltu kohderyhmä ovat 11-12 -vuotiaat tytöt (ennen yläkoulua) siten, että rokotukset toteutettaisiin koulussa. Neuvola tai terveyskeskusvastaanotto ovat toissijaisia mahdollisuuksia. Rokotusohjelma on aloitettava ennen sukupuolielämän aloittamista ja rokotevalmisteiden immunogeenisuus nuorilla on hyvä.

Tehdyn mallinnuksen perusteella rokotusohjelma on erittäin kustannusvaikuttava. Rokotusohjelma on terveydenhuollon kustannuksia säästävä, jos rokottamisen hinta rokotettua kohti on 125 euroa tai vähemmän. Rokotusohjelman arvioitiin olevan kustannusvaikuttava 125 - 300 euron rokottamisen hinnalla (2500 - 20 000 euroa yhtä lisä-QALYä kohti). Rokotevalmisteet eivät eroa toisistaan merkittävästi kustannusvaikuttavuudeltaan.

Täydentävää rokotusohjelmaa (catch-up) tarjotaan 13-15 -vuotialle tytöille (yläkoululaiset).

Poikien ja tyttöjen rokottaminen vähentäisi virustartuntoja nopeammin, mutta työryhmä ei toistaiseksi suosittele poikien sisällyttämistä rokotusten kohderyhmään. Lähivuosina tilanne tulee harkita uudelleen, koska HPV aiheuttaa pojillakin mm. peniksen, nielurisojen ja peräaukon syöpää. HPV:n syyosuus näissä syövässä sekä rokotteen suojavaikutus niitä vastaan vaativat lisätietoa, joka todennäköisesti saadaan lähivuosina.

Koska rokottamisen edut saavutetaan viiveellä, ja rokottaminen vaikuttaa seulontasuositukseen, rokottamista, seulontaa ja niiden vaikuttavuutta on seurattava perustettavalla rokotusrekisterillä, joka on yhdistettävissä seulontarekisteriin.

## Seulontaohjelma

Suomi on tunnettu hyvästä organisoidusta kohdunkaulasyövän seulontaohjelmastaan ja organisoitu seulonta on työryhmän selvitystenkin mukaan erittäin vaikuttavaa. Yhtä estettyä kohdunkaulan syöpätapausta kohti hoidetaan keskimäärin kolme vähintään keskivahvaa syövän esiastetta (CIN2+). Nykyinen 5 vuoden välein toteutettava seulontaohjelma 30-60 vuotiaalle on erittäin kustannusvaikuttava, mutta organisoidun seulontaohjelman vaikutus ei yksin riitä nykyiseen saavutettuun matalaan syövän ilmaantumistasoon. Organisoidun seulontaohjelman rinnalla tehdään erittäin runsaasti irtosolutestejä etenkin nuorissa ikäluokissa. Myös tämä organisoimaton seulontatyyppinen toiminta estää syöpää, mutta ei ole kustannusvaikuttavaa ja aiheuttaa runsaasti turhia lievien esiasteiden hoitoja.

Työryhmä suosittelee organisoidun seulontaohjelman laajentamista siten, että seulonta aloitetaan kaikissa kunnissa 25 -vuotiaista naisista. Lisäksi seulontaa tulee jatkaa niin, että 65-vuotiaille otetaan käyttöön HPV testaus ns. exit -testinä. Tällä tarkoitetaan sitä, että testillä HPV negatiivisiksi todetut, yli 95% naisista, poistuvat seulontaohjelmasta. HPV-positiivisilla seulontaohjelmaa jatkettaisiin nykyisellä seulontavälillä 85 vuoden ikään.

Lisäksi organisoitua seulontaa suositellaan tehostettavaksi siten, että 35-vuotiaille ja sitä vanhemmille siirrytään seulontatestinä käyttämään primaaritestinä HPV-testausta papa-testauksen sijasta kontrolloidusti ja suunnitellusti. Nuoremmissa ikäluokissa, eli 25- ja 30-vuotiaissa, primaaritestinä olisi edelleen irtosolu- eli papanäyte. Seulontaohjelmaan osallistumista ja vaikuttavuutta voidaan parantaa paremmalla organisatiolla, kutsumenettelyllä, uusintakutsuilla sekä kotona otettavalla HPV-näytteellä.

Työryhmä toteaa myös, että seulontaohjelman organisointi ja ohjeistus on välttämätöntä toteuttaa kuntatason yläpuolelta seulonnan laadun, kustannusvaikuttavuuden ja tasapuolisuuden varmistamiseksi.

### **Organisoidun seulontaohjelman ulkopuolinen testaus**

Seulontaohjelman ulkopuolisia ns. opportunistisia papa-testejä pitää pyrkiä radikaalisti vähentämään. Lääkäreitä ja hoitohenkilökuntaa, etenkin ehkäisyneuvoloissa, tulee edelleen ohjeistaa ja kouluttaa järkeistämään papa-testausta. Organisoidun seulontaohjelman ulottamisella 25 vuoden ikään pyritään niin ikään vähentämään alle 30-vuotiailla tapahtuvaa runsasta opportunistista irtosolunäytteiden ottamista. Työryhmä suosittelee myös KELA-korvauksen poistamista seulontaohjelman ulkopuolisilta papa-näytteiltä.

Väestön informointia papa-testien hyödyistä ja käytöstä täytyy kehittää.

On aloitettava kaikkien, myös ohjelman ulkopuolisten papa-testien ja tulevien muiden seulontatestien (esim. HPV-testi), rekisteröiminen samaan tietokantaan joukkotarkastusnäytteiden kanssa Euroopan Unionin kohdunkaulan syövän seulontaohjeiden ja Käypä Hoito-suosituksen mukaisesti. Tämä parantaa selkeästi kustannusvaikuttavuutta ja torjuntaohjelman evaluointia sekä kehittämistä.

### **Rokottaminen ja seulonta yhdessä**

Rokottaminen ei korvaa seulontaa. Paras ja kustannusvaikuttavin tulos saadaan rokotuksia ja seulontaa yhdistämällä. Seulonnan organisointi pitää optimoida uudelleen ennen kuin rokotetut ikäluokat saavuttavat seulontaiän runsaan 10 vuoden kuluttua. HPV-infektion insidenssin ja prevalenssin pienentyessä rokotusten vaikutuksesta HPV-testaus myös 25- ja 30-vuotialla tulee mahdollisesti paremmaksi seulontatestiksi kuin irtosolunäyte. Seulontatestit kehittyvät seuraavien vuosien aikana, joten tällä hetkellä ei voida määritellä parasta menetelmää 10-15 vuoden kuluttua.

Vaikuttavuutta voidaan parantaa ja haittoja ja kustannuksia vähentää rokottamisen, seulonnan, esiaste-diagnostiikan, hoitojen ja seurannan laadunvarmistuksella, luomalla yhtenäiset kriteerit kaikille seulontatesteille ja toimenpiteille sekä niihin liittyvällä ohjauksella.



# Termit ja lyhenteet

Termi tai lyhenne	Selite
Papa-näyte	gynekologinen irtosolunäyte
Papa-koe	sytologin arvio gynekologisesta irtosolunäytteestä
ASC-H	atypical squamous cells, cannot exclude HSIL
ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance
AGC-FN	atypical glandular cells, favor neoplasia
AGC- NOS	atypical glandular cells not otherwise specified
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
AIS	adenocarcinoma in situ
CIN	cervical intraepithelial neoplasia CIN 1 = lievä dysplasia CIN 2 = dysplasia moderata CIN 3 = dysplasia gravis, carcinoma in situ
VAIN	vaginal intraepithelial neoplasia VAIN 1 = dysplasia levis VAIN 2 = dysplasia moderata VAIN 3 = dysplasia gravis, carcinoma in situ
VIN	vulvar intraepithelial neoplasia VIN 1 = dysplasia levis VIN 2 = dysplasia moderata VIN 3 = dysplasia gravis, carcinoma in situ
HPV	Human Papilloma Virus, ihmisen papilloomavirus
LEEP	loop electro excision procedure
LLETZ	large loop excision of the transformation zone
hrHPV	korkean riskin (high risk, HR/onkogeeniset) HPV-tyypit

# Lähteet

- Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000;36:1473-8;
- Anttila A, Pukkala E, Söderman B, ym. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *Int J Cancer* 1999;83:59-65.
- Anttila T, Saikku P, Koskela P, ym. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA*. 2001 Jan 3;285(1):47-51.
- Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, ym. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV-DNA screening with cytology triage: randomised study within organised programme. *Brit Med Journal* 2010; 340: c1804 (doi: 10.1136/bmj.c1804).
- Anttila A, Pokhrel A, Kotaniemi-Talonen L, ym. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: A randomized study. *Int J Cancer*. 2011 Mar 1;128(5):1204-12. doi: 10.1002/ijc.25677.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, ym. European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening. 2 ed. Brussels: European Community, 2008
- Attner P, Du J, Näsman A, ym. The role of human papillomavirus in the increased incidence of base of tongue cancer. *Int J Cancer*. 2010 Jun 15;126(12):2879-84.
- Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007a;369:1861-8.
- Ault KA. Human papillomavirus vaccines and the potential for cross-protection between related HPV types. *Gynecol Oncol* 2007b;107(2 Suppl 1):S31-3.
- Auvinen E, Niemi M, Malm C, ym. High prevalence of HPV among female students in Finland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):873-6.
- Bjorge T, Dillner J, Anttila T, ym. A prospective seroepidemiological study of human papillomavirus and non-cervical anogenital cancers. *BMJ* 1997a;315:646-649.
- Bjorge T, Hakulinen T, Engeland A, ym. A prospective study of the role of human papillomavirus in esophageal cancer. *Cancer Res* 1997b;57:3989-3992.
- Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, ym. A prospective epidemiological study implicates human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer. *Br J Cancer* 2002;87:61-64.
- Block SL, Nolan T, Sattler C, ym. Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2135-45.
- Block SL, Brown DR, Chatterjee A, ym. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus /types 6,11,16,and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:95-101.
- Bogaards JA, ym. Transmissibility and Infection-Induced Resistance From the Age-Dependent Prevalence of Infection for 14 High-Risk Types of Human Papillomavirus. *Am J Epidemiol* 2010;171:817-825.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, ym. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world-wide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
- Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, ym. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.

- Bulkmans NW, Berkhof J, Bulk S, ym. POBASCAM Study Group. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer*. 2007 May 7;96(9):1419-24.
- Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, ym. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* Published online October 4, 2007 DOI:10.1016/S0140-6736(07)61450-0).
- Calabro S, Tortoli M, Baudner BC, ym. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine*. 2011 Feb 17;29(9):1812-23.
- Campion MJ, Singer A, Clarkson PK, ym. Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. *Lancet* 1985;1(8435):943-6.
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, ym. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181:1911-9.
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, ym. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002;346:1105-12.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *Morb Mortal Wkly Rep*. Dept. of Health and Human Services (US), Atlanta (2006) 55.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update Reports to VAERS Following HPV Vaccination 11.2.2011. Löydettävissä internet-sivulta: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/gardasil.html>
- Chan PK, Luk AC, Luk TN, ym. Distribution of HPV types in anogenital warts in men. *J Clin Virol* 2009;44:111-4.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, ym. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):612-9.
- Choi YH, Jit M, Gay N, ym. Transmission dynamic modelling of the impact of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Vaccine*. 2010 May 28;28(24):4091-102.
- Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2009 Nov 15;15(22):6758-62. Epub 2009 Oct 27. Review.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, ym. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
- Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, ym. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer* 2005;114:498-500.
- Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, ym. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol*. 2002 Feb;84(2):263-70.
- Daling, J.R., Madeleine, M.M., Johnson, L.G., ym. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101:270--280.
- Dauner JG, Pan Y, Hildesheim A, ym. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*. 2010 Jul 26;28(33):5407-13.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, ym. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1048-1056.
- Descamps D, Hardt K, Spiessens B, ym. Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention. A pooled analysis of 11 clinical trials. *Human Vaccines* 2009;5:332-40.
- Dillner J, Kallings I, Brihmer C, ym. Seropositivities to human papillomavirus types 16, 18, or 33 capsids and to *Chlamydia trachomatis* are markers of sexual behavior. *J Infect Dis*. 1996 Jun;173(6):1394-8.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, ym. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus

- testing in cervical cancer screening: Joint European cohort study. *Br J Medicine* 2008;377:a1754 (doi:10.1136/bmj.a1754).
- Dillner J, Arbyn M, Unger E, ym. Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol.* 2011 Jan;163(1):17-25. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04268.x. Epub 2010 Nov 9. Review.
- Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S7-15.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006 May;110(5):525-41.
- Dorleans F, Giambi C, Dematte L, ym. on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill.* 2010;15(47):pii=19730. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730>
- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, ym. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007 May 10;356(19):1944-56.
- Drug safety update 2010. Human papillomavirus immunisation programme: second year safety review. *Drug Safety Update* Oct 2010, vol 4 issue 3: H2.  
Löydettävissä mm. Internet-sivulta:  
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice--L/H>
- Dyson N, Howley PM, Münger K, ym. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934-7.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for the Introduction of HPV Vaccines in EU Countries. Stockholm, January, 2008.(<http://ecdc.europa.eu>).
- Einstein MH, Martens MG, Garcia FA, ym. Clinical validation of the Cervista HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology. *Gynecol Oncol.* 2010 Aug 1;118(2):116-22.
- Friedman AL, Shepard H. Exploring the knowledge, attitudes, beliefs, and communication preferences of the general public regarding HPV: findings from CDC focus group research and implications for practice. *Health Educ Behav* 2007;34(3):471--85.
- Frisch, M., Fenger, C., van den Brule, A.J.C., ym. Variants of squamous cell carcinoma of the HUMAN PAPILLOMAVIRUSES 519 anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res.* 1999; 59:753-757.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, ym. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
- Garland SM, Ault KA, Gall SA, ym. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009;114:1179-88.
- Giannini SL, Hanon E, Moris P, ym. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006 Aug 14;24(33-34):5937-49.
- Gillison ML. Human papillomavirus-related diseases: oropharynx cancers and potential implications for adolescent HPV vaccination. *J Adolesc Health.* 2008 Oct;43(4 Suppl):S52-60. Review.
- Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, ym. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis* 2007;196:1146-52.
- Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, ym. Age-specific prevalence, incidence and duration of HPV infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis* 2008;198:827-35.

- Giuliano AR, 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.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, ym. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):401-11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1481.
- GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group; Romanowski B, de Borja PC, Naud PS ym. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 ASo4 adjuvanted vaccine: analysis of randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374:1975-85.
- Gloor E, Hurlimann J. Cervical intraepithelial glandular neoplasia (adenocarcinoma in situ and glandular dysplasia). A correlative study of 23 cases with histologic grading, histochemical analysis of mucins, and immunohistochemical determination of the affinity for four lectins. *Cancer* 1986;58:1272-80.
- Gold MR, Franks P, McCoy KI, ym. Toward consistency in cost-utility analyses: using national measures to create condition-specific values. *Med Care.* 1998 Jun;36(6):778-92.
- 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.
- Gunter J. Genital and perianal warts: New treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Sep; 189(3 Suppl): S3-11.
- Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, ym. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040.
- Hammarstedt L, Dahlstrand H, Lindquist D, ym. The incidence of tonsillar cancer in Sweden is increasing. *Acta Otolaryngol.* 2007 Sep;127(9):988-92.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, ym. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, ym. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.
- Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15-25 years of age. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3 Suppl 1):S11-7.
- Hasan UA, Bates E, Takeshita F, ym. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J Immunol.* 2007 Mar 1;178(5):3186-97.
- Haupt RM, Wheeler CM, Brown DM, ym. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer, Epub* 2011
- Heatley MK, Bury JP. The correlation between the grade of dyskaryosis on cervical smear, grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) on punch biopsy and the final histological diagnosis on cone biopsies of the cervix. *Cytopathology* 1998;9:93-9.
- Hernandez BY ym. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Inf Dis* 2008;14:888-94.
- Hildesheim, A., Han, C.-L., Brinton, L.A., ym. Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: Results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet. Gynecol.*(1997a); 90:748-754.
- Hildesheim, A., Han, C.-L., Brinton, L.A., ym. Sexually transmitted agents and risk of carcinoma of the vagina. *Int. J. Gynecol. Cancer* (1997b); 7:251-255.

- Hujanen T, Kapiainen S, Tuominen U, ym. Terveysthuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006. Stakes Helsinki 2008.
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:118-31.
- Ilmoitus rintasyövän ja kohdunkaulansyövän joukkotarkastuksista. Stakes ohjeita ja luokituksia 2006:4.
- International Agency for Research on Cancer. Cervical cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention, vol 10. IARC/WHO, Lyon 2004;45:53-63].
- International Agency for Research on Cancer. IARC/WHO Handbooks of cancer prevention, Vol 10: Cervix cancer screening. IARC Press, Lyon 2005 (302 pages).
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 90, Human Papillomaviruses. IARC & WHO, Lyon 2007.
- Jackson S, Harwood C, Thomas M, ym. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 2000;14:3065-73.
- Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 1):S18-25.
- Jit M, Gay N, Soldan K, ym. Estimating progression rates for human papillomavirus infection from epidemiological data. *Med Decis Making*. 2010 Jan-Feb;30(1):84-98.
- Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, ym. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2008 Dec 9;26(52):6844-51.
- Kaasila M, Koskela P, Kirnbauer R, ym. Population dynamics of serologically identified coinfections with human papillomavirus types 11, 16, 18 and 31 in fertile-aged Finnish women. *Int J Cancer*. 2009 Nov 1;125(9):2166-72.
- Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, ym. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183-5.
- Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer*. 2008 Jan 15;122(2):247-59.
- Kapeu A, Surcel H-M, Kataja V, ym. Smoking impairs HPV antibody response in natural infection. *Scand J Infect Dis* 40:745-751, 2008.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, ym. The elevated 10-year risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 97, No. 14, July 20, 2005.
- Kierkegaard O, Byrjalsen C, Frandsen KH, ym. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:648-51.
- Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, ym. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998;91:973-6.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, ym. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 Jun 17E-publication ahead of print
- Kjaer SK, Munk C, Winther JF, ym. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jun;14(6):1528-33.
- Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, ym. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008;123(8):1864-70.

- Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, ym. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2009;2:868-78.
- Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, ym. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Oct 6;102(19):1478-88.
- Kjellberg L, Wang Z, Wiklund F, ym. Sexual behaviour and papillomavirus exposure in cervical intraepithelial neoplasia: a population-based case-control study. *J Gen Virol.* 1999 Feb;80 ( Pt 2):391-8.
- Koskela P, Anttila T, Bjørge T, ym. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer.* 2000 Jan 1;85(1):35-9.
- Koulova A, Tsui J, Irwin K ym. Country recommendations on the inclusion of HPV vaccines in national immunization programmes among high-income countries, June 2006. *Vaccine* 2008; 26:6529-41
- Kouluterveyskysely, <http://info.stakes.fi/kouluterveyskysely/FI/index.htm>.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, ym. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Eng J Med* 1992; 327: 1272-1278.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997 May 5;102(5A):3-8.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, ym. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
- Krivak TC, Rose GS, McBroom JW, ym. Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors on persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:567-75.
- Käypä hoito -suositus 14.6.2010. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset diagnostiikka, hoito ja seuranta.
- Lacey CJ. Therapy for genital human papillomavirus-related disease. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S82-90.
- Langley PC, White DJ, Drake SM. Patterns of treatment and resource utilization in the treatment of external genital warts in England and Wales. *Int J STD AIDS* 2004;15(7):473-8.
- Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, ym. Time trends in incidence and prevalence of HPV type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol* 2003;84:2105-09.
- Laukkanen P, Läärä E, Pukkala E, ym. Population fraction of cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia grade III attributable to human papillomavirus type 16, 18, 31 and 33 infection in Finland. *Future Oncol* 2010; 6:709-716.
- Lehtinen M, Luukkaala T, Wallin K-L, ym. Human papillomavirus type 16 infection and risk for subsequent development of cervical neoplasia - systematic review of longitudinal studies. *J Clin Virol* 2001; 22:117-124.
- Lehtinen M, Kaasila M, Pasanen K, ym. Seroprevalence atlas of infections with oncogenic and non-oncogenic human papillomaviruses in Finland in the 1980s and 1990s. *Int J Cancer.* 2006; 119:2612-2619.
- Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, ym. for the FUTURE I and II Study Group. Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect.* 2011 Apr 6. Epub ahead of print
- Lehtinen M, Simen Kapeu A, Toriola A, ym. Oropharyngeal and tonsillar cancers are caused by human papillomavirus types 16/18: A new indications for HPV vaccination. *HPV Today*, in press 2011.
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, ym. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1612-23.
- Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, ym. Age-specific performance of cervical cancer screening with primary HPV DNA test compared to conventional cytological screening in a randomised setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1612-1623.

- Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, ym. Factors associated with acquisition and clearance of HPV infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis* 2009;199:362-71.
- Luostarinen T, af Geijerstam V, Bjorge T, ym. No excess risk of cervical carcinoma among women seropositive for both HPV16 and HPV6/11. *Int J Cancer* 1999;80:818-22.
- Luostarinen T, Lehtinen M, Bjorge T, ym. Joint effects of different human papillomaviruses and Chlamydia trachomatis infections on risk of squamous cell carcinoma of cervix uteri. *Eur J Cancer* 2004;40:1058-65.
- Läkemedelsförsäljningen i Sverige – analys och prognos. Socialstyrelsen 2010.  
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-5-7>
- Madeleine, M.M., Daling, J.R., Carter, J.J., ym. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 1997; 89:1516-1523.
- Maw R. Critical appraisal of commonly used treatment for genital warts. *Int J STD AIDS* 2004;15:357-64.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, ym. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20.
- Merikukka M, Kaasila M, Namujju PB, ym. Differences in incidence and co-occurrence of vaccine and nonvaccine human papillomavirus types in Finnish population before human papillomavirus mass vaccination suggest competitive advantage for HPV33. *Int J Cancer.* 2011 Mar 1;128(5):1114-9. doi: 10.1002/ijc.25675. Epub 2010 Nov 28.
- MHRA Public Assessment Report, October 2010: Cervarix (HPV vaccine): Update on UK safety covering the first two years of the HPV immunisation programme.  
Löydettävissä mm. Internet-sivulta:  
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice-G--L/H>
- Monteiro EF, Lacey CJ, Merrick D. The interrelation of demographic and geospatial risk factors between four common sexually transmitted diseases. *Sex Transm Infect* 2005;81(1):41-6
- Monto K, Nieminen P. Gynekologisten irtosolunäytteiden määrät ja raportointitavat Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 2005; 60: 2093-2097. (in Finnish)
- Mork J, Lie A-K, Glatte E, ym. A prospective study on human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancer. *New Engl J Med* 2001;344:1125-1131.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, ym. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42-51.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, ym. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-9.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, ym. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
- Munoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, ym. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
- Munoz N, Kjaer SK, 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.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, ym. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol.* 2000 Jun 15;151(12):1158-71.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, ym. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer. *NEJM* 2007; 357: 1589-1597.
- Naud P. Abstract. Eurogin 2010



- Naud P, Paavonen J, Salmerón J, ym. for the PATRICIA study group. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against abnormal cytology and PRECANCEROUS lesions in an HPV-naïve population: PATRICIA END-OF-STUDY RESULTS. IDSA , Vancouver, Canada, October 21-24, 2010
- Nielson CM, ym. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis* 2010;202:445-51.
- Nieminen P, Kallio M, Anttila A, ym. Organised versus spontaneous pap-smear screening for cervical cancer, a case-control study. *Int J Cancer* 1999; 83: 55-58.
- Nieminen P, Hakama M, Tarkkanen J, ym. Effect of type of screening laboratory on population-based occurrence of cervical lesions in Finland. *Int J Cancer* 2002; 99: 732-736.
- Ny ordning för nationella vaccinationsprogram. Betänkande av Vaccinutredningen. SOU 2010:39. Stockholm 2010. <http://www.regeringen.se/sb/d/12603/a/147058>.
- Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, ym. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009 Jul 15;125(2):362-6.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, ym. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007 Jun 21;25(26):4931-9.
- Olsson SE, Kjaer S, Sigurdsson K, ym. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009;5:696-704.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, ym. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, ym. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
- Palmroth J, Namujju P, Simen-Kapeu A, ym. Natural seroconversion to high-risk human papillomaviruses (hrHPVs) is not protective against related HPV genotypes. *Scand J Infect Dis*. 2010 May;42(5):379-84.
- Parham DM, Wiredu EK, Hussein KA. The cytological prediction of cervical intraepithelial neoplasia in colposcopically directed biopsies. *Cytopathology* 1991;2:285-90.
- Parkin M, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S3/11-25.
- Pedersen C, Petaja T, Strauss G, ym. HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health*. 2007 Jun;40(6):564-71.
- Perez G, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, ym. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like-particle vaccine in Latin American women. *Int J Cancer*. 2008 Mar 15;122(6):1311-8.
- Pett MR, Herdman DT, Palmer RD, ym. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci* 103:3822-3827, 2006.
- Petäjä T, Keränen H, Karppa T, Kawa A, ym. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health*. 2009 Jan;44(1):33-40.
- Petäjä T, Pedersen C, Poder A, ym. Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen/adolescent girls and young women. *Int J Cancer*. 2010 Epub Dec 28.

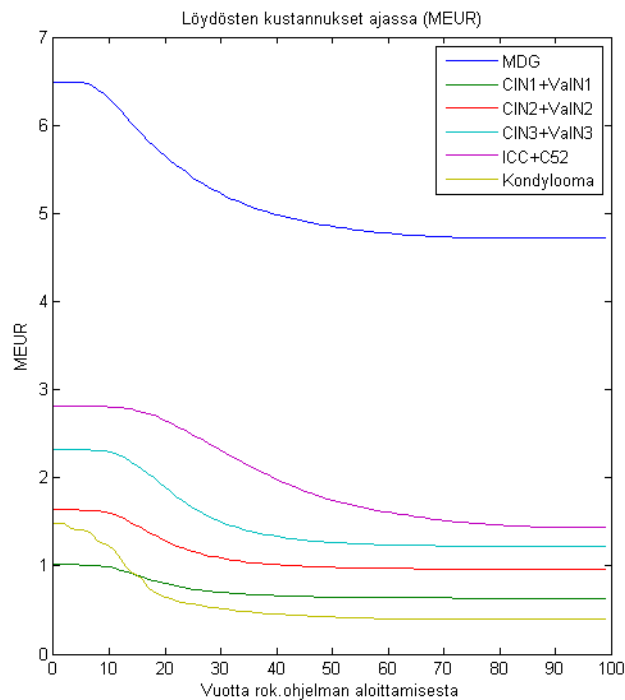
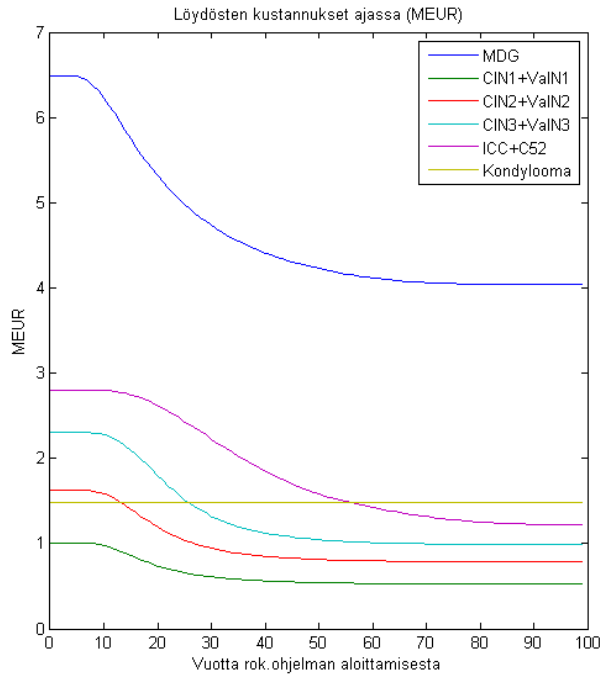
- Plummer M, Herrero R, Franceschi S, ym. IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003 Nov;14(9):805-14.
- Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia: a review. Kirjassa: Pathology annual. Sommers SC (toim.) Appleton-Century-Crofts, East Norwalk, 1973:301-28
- Romanowski B, Schwarz T, Ferguson L, ym. HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the standard 3-dose schedule. *EUROGIN 2010, Monte Carlo, 17-20 February, 2010*, 130. 2010.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, ym. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:249-57.
- Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP ym. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612-9.
- Roy M, Bryson P. Treatment of external genital warts and pre-invasive neoplasia of the lower tract. *JOGC* 2007;29:S37-41.
- Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, ym. Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2901-9.
- Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H, ym. 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.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, ym. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360:1385-1394.
- Sanner K, Wikstrom I, Strand A, ym. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. *Br J Cancer* 2009;101:871-4.
- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, ym. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337:76-84.
- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer*. 2009 Jun 1;4:8.
- Serre K, Mohr E, Gaspal F, ym. IL-4 directs both CD4 and CD8 T cells to produce Th2 cytokines in vitro, but only CD4 T cells produce these cytokines in response to alum-precipitated protein in vivo. *Mol Immunol*. 2010 Jun;47(10):1914-22.
- Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, ym. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1757-1764.
- Silins I, Ryd W, Strand A, ym. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005 116:110-115.
- Simen-Kapeu A, Surcel HM, Koskela P, ym. Lack of association between human papillomavirus type 16 and 18 infections and female lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1879-1881.
- Skehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, ym. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:811-6.
- Slade BA, Leide L, Velozzi G, ym. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750-7.
- Stakes. Ilmoitus rintasyövän ja kohdunkaulansyövän joukkotarkastuksista. Ohjeita ja luokituksia 2004:6. Stakes ja Suomen Syöpärekisteri, 2004. Anmälan om massundersökning av cancer i livmoderhals och bröstcancer. Anvisningar och klassifikaationer 2004:6. Stakes och Finlands Cancerregister 2004.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010;117:S5-10.
- Sun, X.-W., Ellerbrock, T.V., Lungu, O., ym. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet. Gynecol* 1995; 85:680-686.

- Syrjänen K, Shabalova I, Petrovichev N, ym. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(10):723-35.
- Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P, ym. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet.* 1996 Apr 6;347(9006):941-3.
- Szarewski A, Poppe WAJ, Skinner SR, ym. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15-25 years stratified according to HPV-16/18 DNA and serological status. *Int J Cancer*, to be published 2011.
- Tobian AA ym. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *New Engl J Med* 360:1298-309, 2009
- Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care.* 2006 Dec;12(17 Suppl):S462-72.
- Trottier H, Mahmud S, Prado JC, ym. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J Infect Dis.* 2008 May 15;197(10):1436-47.
- Trottier H, Ferreira S, Thomann P, ym. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res.* 2010 Nov 1;70(21):8569-77.
- Vesikari T, Van Damme P, Lindblad N, ym. An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11-17 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Dec 1.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, ym. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):271-8.
- Virtanen, A., Anttila, A., Luostarinen, ym. Self-sampling versus reminder letter: Effects on cervical cancer screening attendance and coverage in Finland. *International Journal of Cancer*, n/a. doi: 10.1002/ijc.25581
- Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, ym. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010;340:c712.
- Wallin, K.-L., Wiklund, F., Angstrom, T., ym. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *New Engl. J. Med.* 1999;341, 1633-1638.
- Wallin KL, Wiklund F, Luostarinen T, ym. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 2002 Oct 1;101(4):371-4.
- Wawer MJ, Tobian AA, Kigozi G, ym. Effect of circumcision of HIV-negative men on transmission of human papillomavirus to HIV-negative women: a randomised trial in Rakai, Uganda. *Lancet.* 2011 Jan 15;377(9761):209-18.
- Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990;248:76-9.
- Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, ym. Protocol 11 study Investigators. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* 2008. 26:686-696.
- Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, ym. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:936-44.
- WHO. Classification of Tumours. Kirjassa: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA, Devilee P (toim.) IARC Press, Lyon, 2003.
- WHO. Human papillomavirus and HPV vaccines: Technical information for policymakers and health professionals. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2007. (<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF07/866.pdf>).

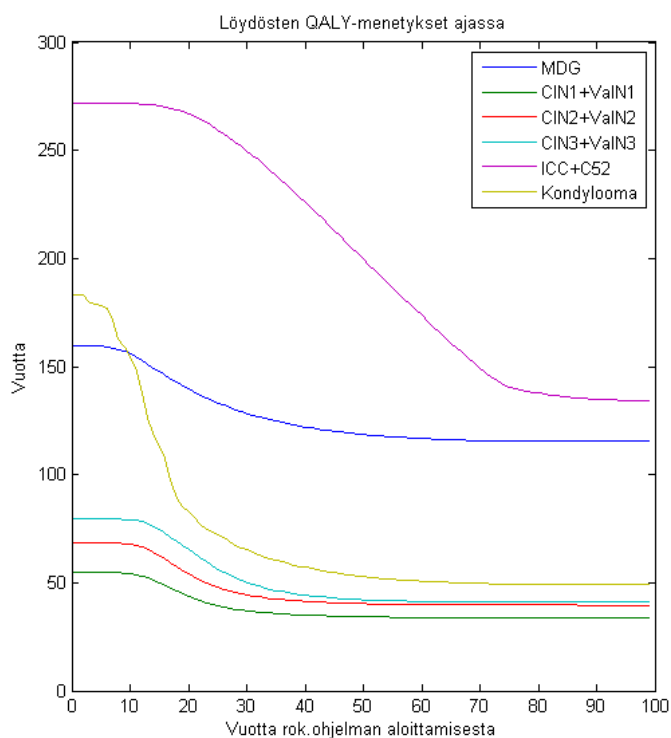
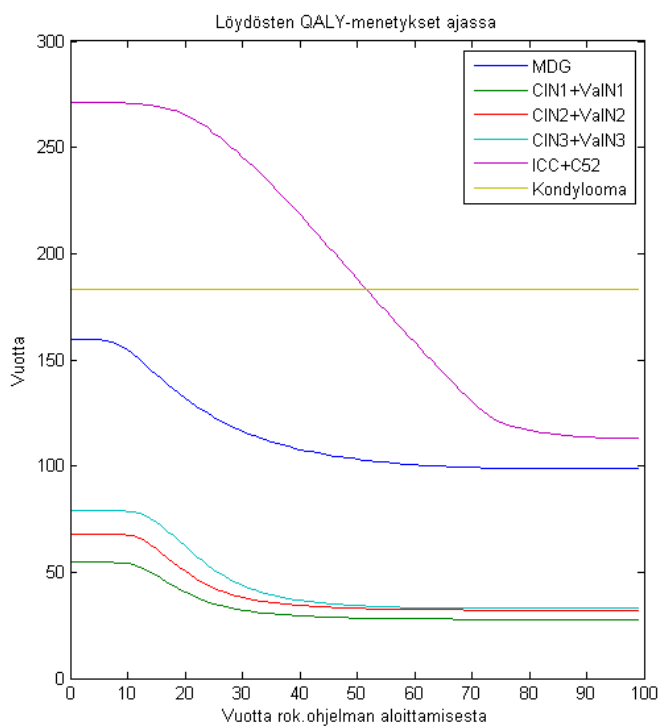
- Wiley DJ, Douglas J, Beunter K, ym. External genital warts: diagnosis, treatment and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35:S210-24.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, ym. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):218-26.
- Winer RL, ym. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 2006;354:2645-54.
- Winer RL, Feng Q, Hughes JP, ym. Concordance of self-collected and clinician-collected swab samples for detecting human papillomavirus DNA in women 18 to 32 years of age. *Sex Transm Dis.* 2007 Jun;34(6):371-7.
- Woodhall S, Ramsey T, Cai C, ym. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect.* 2008 Jun;84(3):161-6. Epub 2008 Mar 13. Erratum in: *Sex Transm Infect.* 2008 Aug;84(4):328.
- Zielinski, G.D., Snijders, P.J.F., Rozendaal, L., ym. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br. J. Cancer* 2001; 85:398-404.
- zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690-8.

# Liite: Kuvitusta lukuun 12

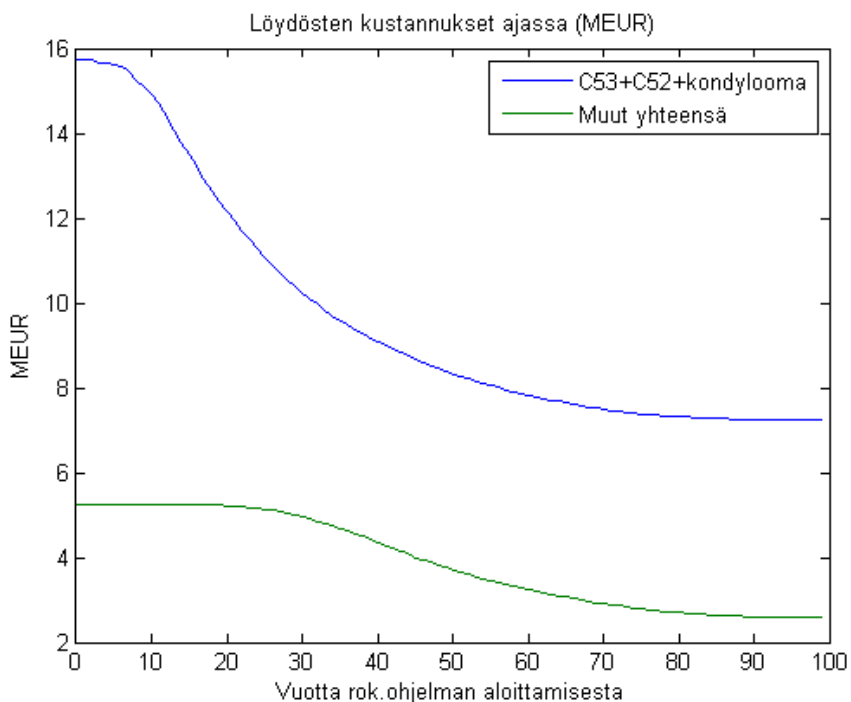
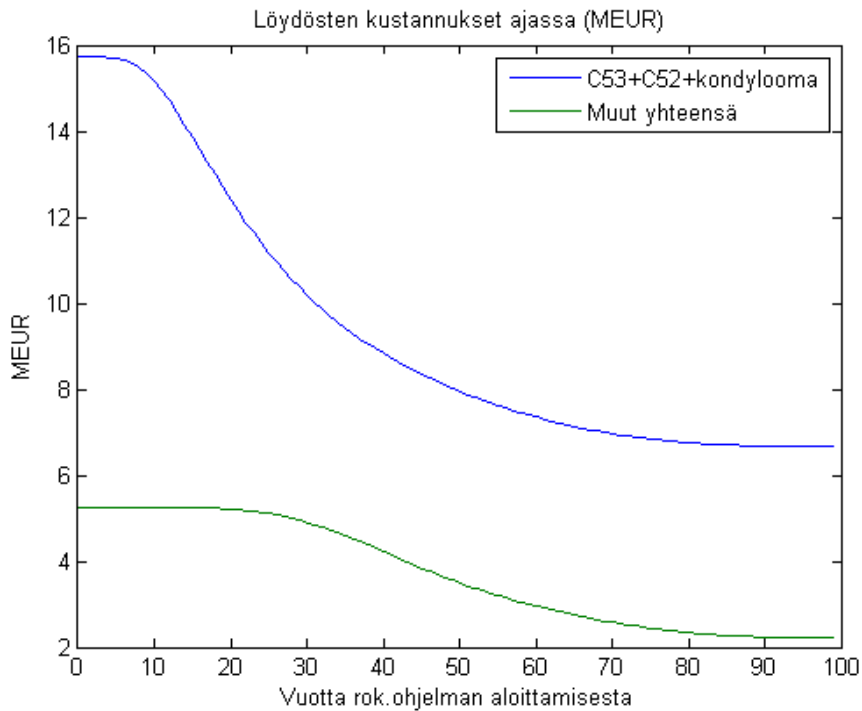
Lisäkuvitusta rokotusohjelman aloittamisen vaikutuksista.



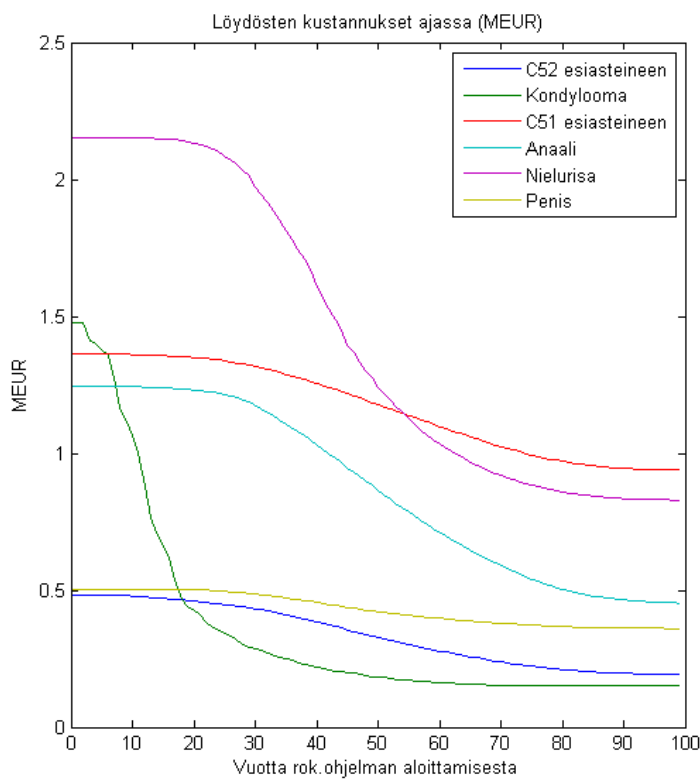
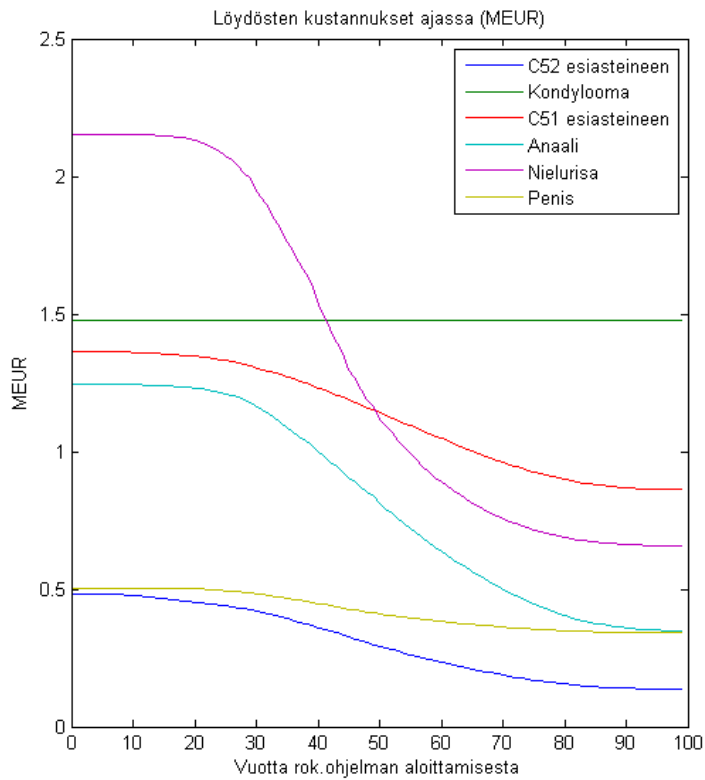
**Kuva 1. Kustannukset esiasteittain ajassa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen. Rokottamisen peruskenaario (tytöt 80% kattavuus). Yläkuvassa Cervarixia, alakuvassa Gardasilia, vastaavilla arvoilla lasketut kuvaajat. Seulontaskenaariona on nykykäytäntö.**



**Kuva 2. Laatupainotettujen elinvuosien menekset esiasteittain ajassa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen. Rokottamisen perusskenaario (tytöt 80% kattavuus). Yläkuvassa Cervarixia, alakuvassa Gardasilia, vastaavilla arvoilla lasketut kuvaajat. Seulontaskenaariona on nykykäytäntö.**

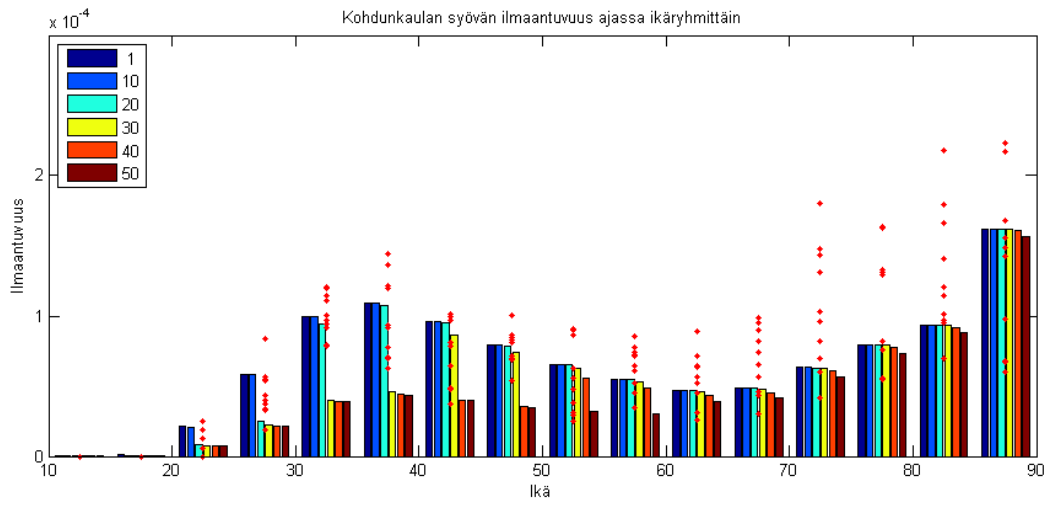


**Kuva 3. Löydösten kustannukset ajassa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen, kun muut HPV-taustaiset syövät on otettu huomioon ja sekä tytöt että pojat on rokotettu 80% kattavuudella. Yläkuvassa Cervarixia, alakuvassa Gardasilia, vastaavilla arvoilla lasketut kuvaajat. Kohdunkaulan syövän seulontaskenaariona on nykykäytäntö.**



**Kuva 4. Löydösten kustannukset taudeittain ajassa rokotusohjelman aloittamisen jälkeen, kun muut HPV-taustaiset syövät on otettu huomioon ja sekä tytöt että pojat on rokotettu 80% kattavuudella. Yläkuvassa Cervarixia, alakuvassa Gardasilia, vastaavilla arvoilla lasketut kuvaajat. Kohdunkaulan syövän seulontasenaariona on nykykäytäntö.**





**Kuva 5. Kohdunkaulan syövän ilmaantuminen ikäryhmittäin N vuotta rokotusohjelman aloittamisen jälkeen, N = 1, 10, 20, 30, 40, 50. Rokotteena on Gardasil (80% kattavuus tytöt). Seulontaskenaariona on nykykäytäntö. Punaiset pisteet ovat ilmaantuvuus Suomessa vuosina 1999-2008.**