

Laura Kotaniemi-Talonen, Maija Jakobsson, Anni Virtanen ja Pekka Nieminen

HPV ja kohdunkaulasyövän ehkäisy – missä meillä nyt mennään?

Kohdunkaulasyöpä on yleisen, ihmisen papilloomaviruksen (HPV) aiheuttaman limakalvotartunnan harvinainen myöhäisseuraus. Syöpäriskiin liitettyjä papilloomavirustyyppisiä kutsutaan suuren riskin HPV-tyypeiksi (hrHPV). Pitkittyvä virustartunta voi johtaa kohdunkaulan solumuutosten ja edelleen kohdunkaulasyövän syntyyn. HPV-rokotuksilla tämä kehityskulku voidaan estää. Seulonnassa kohdunkaulasyövän esiasteet voidaan tunnistaa ja hoitaa, jolloin syöpää ei kehity. Virusetiologia huomioiden suuren riskin HPV-tyyppien tunnistamiseen perustuvaa hrHPV-testiä on alettu hyödyntää kohdunkaulasyövän seulonnassa. HPV-seulonnalla hoitoa vaativia esiasteita löytyy aiempaa enemmän. Myös jatkok tutkimuksiin ohjautuu, ainakin HPV-seulontaa käynnistettäessä, enemmän naisia kuin tavanomaisella papaseulonnalla. Tämä voi johtaa seulonnan haittojen lisääntymiseen. Toisaalta HPV-seulonnalla pienimmässä syöpäriskissä olevat naiset tunnistetaan aiempaa paremmin. Avoterveydenhuollossa hrHPV-testin käyttöaiheet ovat rajalliset ja turhia testejä tulisi välttää.

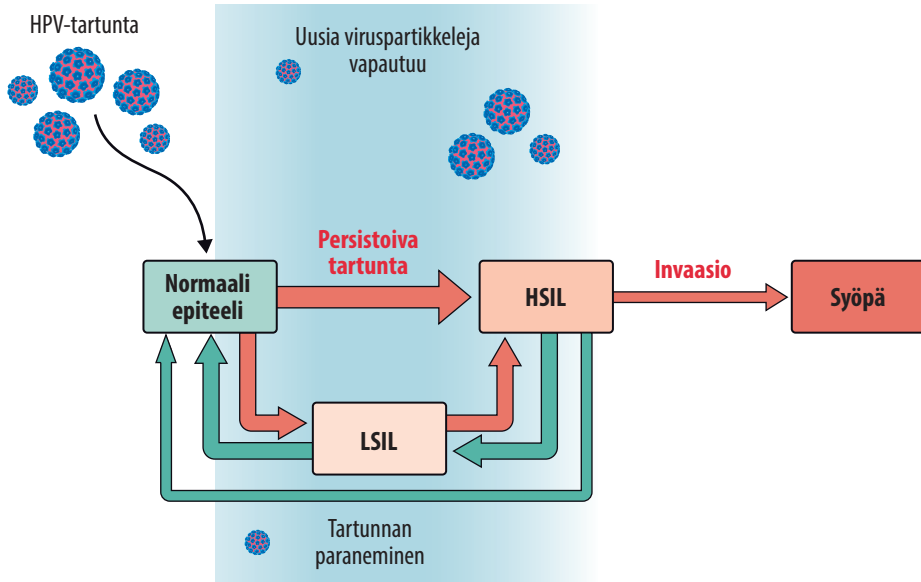
Ihmisen papilloomavirukset (human papilloma virus, HPV) ovat pieniä DNA-virusia, jotka infektoivat iho- ja limakalvoalueita. Eri HPV-tyyppejä tunnetaan yli 200. Kohdunkaulasyövästä puhuttaessa merkityksellisenä pidetään suuren syöpäriskin virustyyppisiä (high risk HPV, hrHPV), joita tunnetaan hie-man toista kymmentä (1). On arvioitu, että yli 95 %:ssa kohdunkaulasyöpiä taustalta löytyy suuren syöpäriskin HPV-infektio (2). Noin 70 % kohdunkaulasyövästä liittyy HPV-tyyppeihin 16 ja 18, loput muihin suuren riskin tyyppisiin, joita ovat ainakin HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59. (1). Vaikka hrHPV-tartunta on kohdunkaulasyövän synnyn kannalta olennainen tekijä, virusinfektio johtaa vain harvoin syövän kehittymiseen (2).

HPV-tartunnasta syöpään

On arvioitu, että 80–90 % aikuisista saa elin-aikanaan HPV-tartunnan (2,3). Pääasiallinen tartuntareitti on sukupuoliteitse, ja ensimmäinen tartunta saadaan tavallisimmin pian

seksielämän alettua. Useimmilla tartunta jää lyhytaikaiseksi – jopa 90 % paranee kahden vuoden kuluessa (2,3). Osalle niistä, joilla HPV-tartunta pitkittyy, kehittyy kohdunkaulan solumuutoksia, joista vahvimmat ovat syövän esiasteita. Koska suuri osa esiasteista paranee itseksensä, vain harva lopulta sairastuu kohdunkaulasyöpään. Epidemiologisten tutkimusten pohjalta on arvioitu, että kohdunkaulasyövän kehittyminen kestää vähintään 10–15 vuotta HPV-tartunnasta. Vahvoja esiastemuutoksia voidaan kuitenkin todeta jo 2–3 vuoden kuluttua tartunnasta (1). Sitä, miksi joillakin elimistön immuunijärjestelmä pystyy nujertamaan HPV-infektion ja hävittämään kehittyneet solumuutokset ja toisilla ei, ei tarkalleen tiedetä.

Yksi paranemista ennustava tekijä on ikä. Nuorilla naisilla, joilla hrHPV-tartunnat ovat yleisiä, todetaan verraten paljon virustartuntaan liittyviä solumuutoksia (4). Näiden solumuutosten paranemistaipumus on hyvä (KUVA 1). Meta-analyysin mukaan keskivaikeista esiastemuutoksista (cervical intraepithelial neoplasia gradus 2, CIN2) noin 48 % parantuu



KUVA 1. Ihmisen papilloomaviruksen (HPV) aiheuttaman tartunnan luonnollinen kulku. LSIL ja HSIL selitetty **TAULUKOSSA 2.**

kahden vuoden seurannassa (5). Nuorilla jopa vaikeiksi yltävistä solumuutoksista (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 20–71 % on todettu paranevan vuoden seurannassa (6). Sen sijaan vanhemmilla naisilla todetut hrHPV-tartunnat ovat useammin pitkittyneitä ja todetut esiastemuutokset paranevat huomommin (1,6). Näin ollen yli 30-vuotiailla hrHPV-tartunta ennakoii paremmin hoitoa edellyttävää

esiastemuutosta kuin tätä nuoremmilla, joilla riskinä on spontaanisti paranevien muutosten yli diagnostiikka ja -hoito.

Suomalaisilla seulontaikäisillä (25–65-vuotiailla) naisilla hrHPV-tartunnan esiintyvyys on keskimäärin 7,8 %, nuorimmilla selvästi suurempi: 25-vuotiaista naisista lähes neljänneksellä on hrHPV-tartunta ja 30-vuotiaista hrHPV-positiivisia on noin 15 %. Tästä hrHPV-tartunnan esiintyvyys pienenee iän myötä siten, että noin 45 ikävuodesta lähtien hrHPV-positiivisia on likimain 5 % naisväestöstä (4,7). Suomessa yleisimmät hrHPV-tyypit ovat HPV 16, HPV 31 ja HPV 52, jotka aiheuttavat myös suurimman osan meillä hoidettavista esiastemuutoksista (4).

Mahdollinen HPV-DNA:n integroituminen osaksi isäntäsolun DNA:ta, sekä erilaiset geneettiset ja epigeneettiset muutokset infektoituneissa soluissa lisäävät kohdunkaulasyövän esiasteiden ja syövän riskiä (8). HPV-tartunnan pitkittymiseen ja solumuutosten kehittymiseen yhdistettyjä tekijöitä ovat HPV-tyypin lisäksi tupakointi, varhain aloitettu seksielämä ja runsas seksikumppaneiden määrä (myös kumppanilla), toistuvat raskaudet, sekä HIV ja muut immunitettia heikentävät hankitut tai perinnölliset tilat (1,3). Myös muut genitaali-

TAULUKKO 1. Kohdunkaulasyövän seulontaohjelma Suomessa vuonna 2019.

Kohdunkaulasyövän seulontaohjelma Suomessa
Lakisääteistä terveydenhuollon toimintaa (Terveydenhuoltolaki 14§, Valtioneuvoston asetus seulonnoista 2§), jota tarjotaan
30–60-vuotiaat naiset (joissakin kunnissa myös 25- ja 65-vuotiaille)
Viiden vuoden välein
Vapaaehtoina, osallistujalle maksutonta
Ensisijaisena seulontatestinä joko papakoe tai hrHPV-testi
Vuonna 2019 HPV-seulontaa tehdään 113:ssa Suomen 311 kunnasta
Kutsutuista noin 70 % osallistuu
Seulonnan avulla noin 80 % kohdunkaulasyövästä saadaan estettyä
Erityisesti levyepiteelisyydestä; adenokarsinoomien ilmaantuvuus ei ole muuttunut

TAULUKKO 2. Sytologiset ja histologiset vastaukset kohdunkaulasyövän seulonnassa ja jatkotutkimuksissa. Mikäli sytologisen tai histologisen löydöksen jälkeen merkitään +, merkinnällä tarkoitetaan kyseistä tai sitä vahvempaa löydöstä.

Poikkeavat sytologiset löydökset (epiteeliatyypit) Bethesda-luokituksen mukaan			
Löydös		Merkitys	Jatkosuositus
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance	Levyepiteelin merkitykseltään määrittelemätön atypia	Seurantanäyte 12–24 kk kuluttua
ASC-H	Atypical squamous cells, high-grade lesion cannot be ruled out	Levyepiteeliatyypia, jossa vahvaa levyepiteelivauriota (HSIL) ei voida sulkea pois	Kolposkopia 1 kk kuluessa
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion	Lievä levyepiteelivaurio	Kolposkopia 6 kk kuluessa ¹
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion	Vahva levyepiteelivaurio	Kolposkopia 1 kk kuluessa
AGC-NOS ²	Atypical glandular cells, not otherwise specified	Lieriöepiteeliatyypia, merkitys epäselvä	Kolposkopia ja transvaginaalinen kaikukuvaus 2 kk kuluessa
AGC-FN ²	Atypical glandular cells, favour neoplasia	Lieriöepiteeliatyypia, epäily neoplasiasta	Kolposkopia ja transvaginaalinen kaikukuvaus 1 kk kuluessa
AIS ²	Adenocarcinoma in situ	Lieriöepiteelin pintasyöpä	Kolposkopia ja transvaginaalinen kaikukuvaus 1 kk kuluessa
Levyepiteelikarsinoma, adenokarsinoma		Invasiivinen syöpä	Jatkotutkimukset heti (1–7 vrk kuluessa)
Poikkeavat histologiset löydökset			
Lyhenne		Merkitys	Jatkosuositus
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion	Virusia tuottava HPV-infektio (aiemmin CIN1, lievä dysplasia, kondylooma)	Seuranta, ellei pitkittynyt (> 24 kk) löydös
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion	Kohdunkaulan levyepiteelisyövän esiaste (aiemmin CIN2 ja CIN3, kohtalainen ja vaikea dysplasia, carcinoma in situ)	Loop-hoito ³
AIS	Adenocarcinoma in situ	Lieriöepiteelin pintasyöpä	Loop-hoito, trakelektomia tai kohdun poisto
Levyepiteelikarsinoma, adenokarsinoma		Invasiivinen syöpä	Hoito syöpäkasvaimen koon ja levinneisyyden mukaan

¹ < 30-vuotiailla uusi näyte noin 12 kk kuluttua

² Lisäksi raportoidaan atyyppisen lieriöepiteelin alkuperä (endoserviksi/kohdun limakalvo/ei määritettävissä)

³ CIN2-tasoista löydöstä vastaavaa HSIL-muutosta voidaan 30 ikävuoteen saakka myös harkiten seurata kuuden kuukauden välein toistuvilla kolposkopiolla, korkeintaan 24 kk:n ajan.

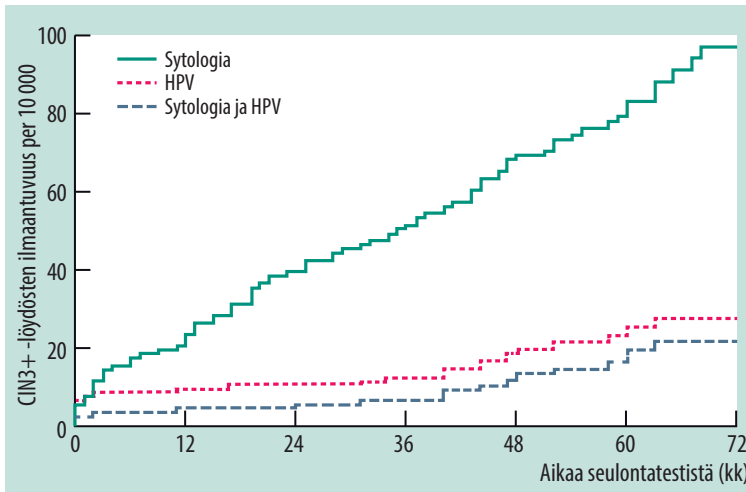
infektiot kuten klamydia- ja HSV2-tartunnat ja emättimen mikrobiomin epätasapaino voivat olla yhteydessä syövän kehittymiseen (3,9,10). Yhdistelmäpillereiden pitkäaikaisen käytön aiheuttamasta riskistä tutkimusnäyttö on ristiriitaista (6).

Kohdunkaulasyövän seulonta-ohjelman merkitys

Perinteisesti kohdunkaulasyövän seulonta on perustunut poikkeavien solujen osoittamiseen kohdunkaulasta otetusta irtosolunäytteestä

papakokeella (TAULUKOT 1 ja 2). Levyepiteelisyövän esiasteet ovat sytologisesti helpommin tunnistettavia kuin adenokarsinooman esiasteet. Tästä syystä papaseulonnalla on saatu vähennettyä erityisesti kohdunkaulan levyepiteelisyöpien määrää. Adenokarsinoomien ikävakioitu ilmaantuvuus sen sijaan on säilynyt ennallaan. Nykyään Suomessa todetaan vuosittain noin 160–180 kohdunkaulasyöpää. Ilman seulontaa syöpätapauksia olisi noin 1 000 vuodessa (11).

Kohdunkaulasyövän esiasteita hoidetaan Suomessa vuosittain lähes 3 000 – kolminker-



KUVA 2. CIN3+-löydösten kumulatiivinen ilmaantuvuus (Kaplan–Meierin menetelmä) jaoteltuna seulontatestin mukaan (18). CIN = Cervical intraepithelial neoplasia

taisesti verrattuna arvioituun kohdunkaulasyöpien määrään ilman seulontaa (12). Osa hoidoista kohdistuu siis esiasteisiin, jotka eivät koskaan etenisi syöväksi. Koska toistaiseksi meillä ei ole luotettavaa keinoa tunnistaa syöväksi eteneviä vahvoja esiasteita muista, tämä määrä ylihoitoa on katsottu hyväksyttäväksi. Vaikka tavallisin esiasteen hoitotoimenpide, niin sanottu sähkösilmutka- eli loop-hoito, voidaan toteuttaa polikliinisesti paikallispuudutuksessa, ei sekään ole täysin haitaton, sillä toimenpiteeseen liittyy huolta ja pelkoa, joskus vähäistä kipua. Toimenpiteen jälkeisiä vuoto- ja tulehduskomplikaatioita esiintyy noin 1–4 %:lla (6). Sähkösilmutkahoidon jälkeisissä raskauksissa riski enneaikaiseen synnytykseen ja siten syntyneiden lasten komplikaatioihin on hieman lisääntynyt, erityisesti toistuvissa hoidoissa (13,14).

HrHPV-testaus seulonnassa

Jo 2000-luvun alkupuolelta lähtien – DNA- ja RNA-tunnistusmenetelmien kehittyttyä – on ollut tarjolla testejä suuren syöpärisikin HPV-tyyppien tunnistamiseen kohdunkaulan solunäytteistä (hrHPV-testit). Sittemmin näistä osa on validoitu seulontakäyttöön. Cochrane-katsauksessa hrHPV-testi arvioitiin herkemäksi menetelmäksi (herkkyys eri testeillä 93–95 %)

mutta vähemmän tarkaksi (89–93 %) kuin tavanomainen papatesti (herkkyys 63–66 % ja tarkkuus 96–98 % käytetystä sytologisesta raja-arvosta riippuen) kohdunkaulasyövän esiastemuutosten ja kohdunkaulasyöpien tunnistamisessa. HrHPV-testauksella näitä muutoksia löytyi 28 % enemmän (95 %:n luottamusväli 15–41 %) enemmän kuin papakokeen LSIL+-tuloksen (LSIL tai sitä vahvempi muutos) perusteella (15). Varhaisemman meta-analyysin arvion mukaan hrHPV-testiin perustuvaan seulontaan siirryttäessä ensimmäisellä seulontakierroksella löytyi 27 % enemmän esiastemuutoksia ja syöpää kuin sytologiseen testiin perustuvalla seulonnalla (RR 1,27, 95 %:n LV 1,06–1,52). Kun nämä muutokset hoidettiin, toisella seulontakierroksella esiastemuutoksia ja kohdunkaulasyöpää todettiin HPV-seulonnassa selvästi tavanomaista seulontaa vähemmän (esiasteille RR 0,43, 95 %:n LV 0,33–0,56; kohdunkaulasyöväälle RR 0,13, 95 %:n luottamusväli 0,04–0,44); toisaalta kolposkopiaan lähetettävien naisten määrä kasvoi huomattavasti (16).

Vastaava toisen seulontakierroksen tulos saatiin myös neljän suuren satunnaistetun eurooppalaisen tutkimuksen tulokset yhdistävässä meta-analyysissä (17). Meta-analyysin perusteella hrHPV-testin negatiivinen ennustearvo on myös huomattavasti parempi kuin papakokeen

ja taudin etenemättömyysaika negatiivisen seulontatestin jälkeen pidempi kuin negatiivisen papakokeen jälkeen (18) (**KUVA 2**). Siksi viiden vuoden seulontaväli on turvallisempi HPV-seulonnassa kuin papaseulonnassa (17,18). Adenokarsinomioiden löytämisessä hrHPV-testi voi olla tavanomaista papakoetta parempi (16).

Toisin kuin papatesti hrHPV-testaus soveltuu myös kotinäytteenottoon. HrHPV-kotitestejä voidaan käyttää parantamaan seulontaan osallistumista niiden joukossa, jotka eivät noudata kutsua varsinaiseen seulontaohjelmaan (19,20). Tällöin näytteenottoväline (harja, näytetikku tai huuhteluväline) käyttöohjeineen lähetetään osallistumatta jättäneille naisille ja tarkoituksena on, että nainen palauttaa näytteenottovälineen seulontalaboratorioon esimerkiksi postitse. Tämä lähestymistapa on jo käytössä Hollannin seulontaohjelmassa (19).

HPV-seulonta Suomessa

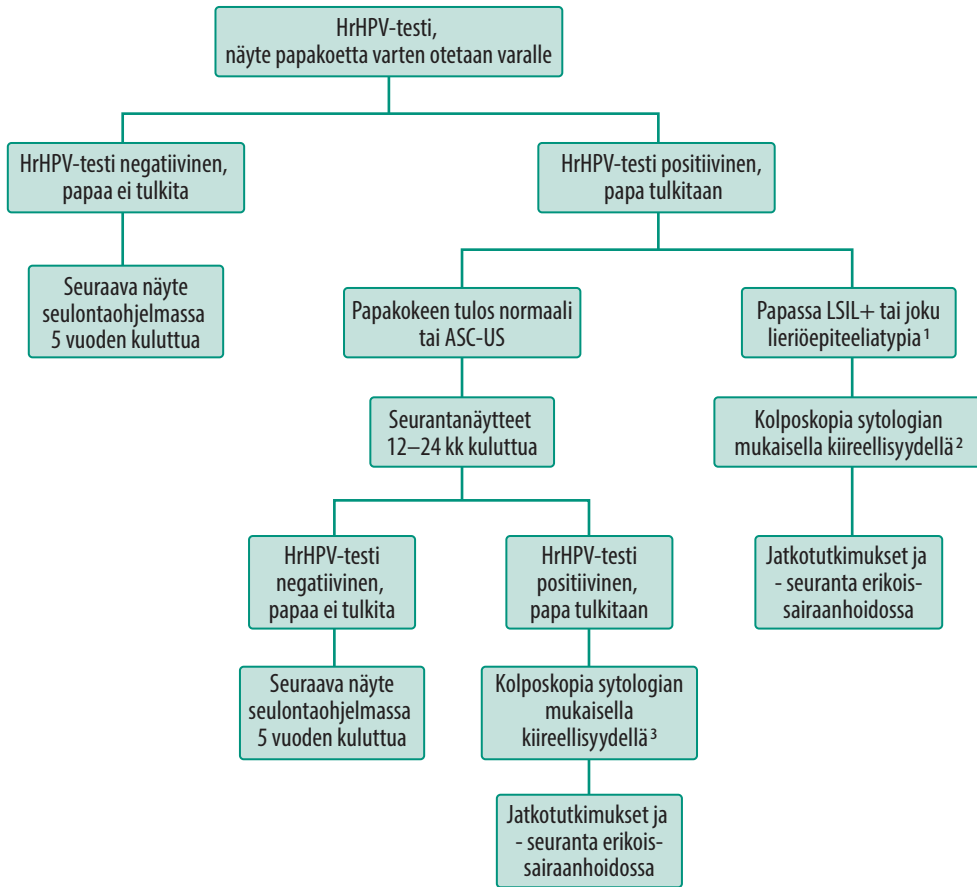
Suomessa papatestiin perustuva seulonta on toiminut hyvin: lähetekriteerinä käytettävän LSIL+-tuloksen herkkyys ja tarkkuus esiaste- ja syöpälöydöksille on 83 % ja 94 % (21). Meillä hrHPV-testaus onkin vaikuttanut satunnaisesti tutkimusasetelmassa olennaisesti yhtä hyvältä seulontamenetelmältä 30–60-vuotiaalla naisilla kuin totunnainen papatestausta. Myös Suomessa hrHPV-testiin perustuvan seulonnan on arvioitu lisäävän jatkotutkimusten tarvetta (22).

HrHPV-testiin perustuva rutiiniseulonta alkoi Suomessa vuonna 2012 Tampereella. Sittemmin HPV-seulonta on laajentunut useisiin muihin kuntiin erityisesti Pirkanmaalla ja Etelä-Suomessa. Vuoden 2019 alusta HPV-seulonta käynnistyi muun muassa pääkaupunkiseudulla ja Varsinais-Suomessa. HrHPV-testiin perustuvassa seulonnassa papatesti on käytössä ensimmäisenä varmistustestinä eli niin sanottuna triage-testinä. Ajatuksena on, että hrHPV-testi tunnistaa tavanomaista papatestiä paremmin ne naiset, jotka ovat riskissä sairastua kohdunkaulasyöpään ja papatestillä voidaan tästä joukosta löytää ne, joilla epäillään jo hoitoa vaativaa esiastemuutosta tai syöpää. Käytännössä HPV-seulontaan tulevilta naisilta otetaan samalla

laboratoriokäynnillä näytteet molempia testejä varten, mutta papanäyte käsitellään ja analysoidaan laboratoriossa vain hrHPV-positiivisilta. HrHPV-negatiivisilta naisilta papakoetta ei tulkita, sillä näytteiden yhteiskäytön (co-testing) ei katsota tuovan merkittävää lisähyötyä (17,18,23) (**KUVA 3**). Vaikka papanäytteistä merkittävä osaa jää näin tulkitsematta, on sekä seulottavan että seulontaohjelman kannalta järkevämpää ottaa näytteet samalla kertaa kuin erikseen. Papakokeen kustannukset kertyvät pääasiassa näytteen ottamisesta ja tutkimisesta eivätkä näytteenottovälineistä tai itse näytteestä. Tämä käytäntö varmistaa myös sen, ettei kukaan hrHPV-positiivisista naisista jää ilman papavarmistustestiä ja siten asianmukaista jatkotutkimus- ja seurantasuunnitelmaa.

HrHPV-positiivisilla jatkotutkimukset ja -seuranta määräytyvät papakokeen tuloksen perusteella. Vaikeammat, hoitoa vaativaan esiasteeseen tai syöpään viittaavat solumuutokset edellyttävät kolposkopiatutkimusta ja korkeintaan lievät solumuutokset seurantatestiä 1–2 vuoden kuluttua (niin sanottu riskiryhmäseulonta) (**TAULUKKO 2**). Seurantatestinä tehdään jälleen hrHPV-testi papavarmistustestillä. Kaikki toistuvasti hrHPV-positiiviset ohjataan kolposkopiaan papakokeen tuloksen osoittamalla kiireellisyydellä (**KUVA 3** ja **TAULUKKO 2**).

Tampereella 35–60-vuotiailla toteutettua HPV-seulontaa on verrattu ympäristökuntien papaseulontaan. Osallistumisaktiivisuudessa ei esiintynyt eroa eri seulontamenetelmien välillä (72 % vs 71 %). Ensimmäisen seulontatestin perusteella kolposkopiaan lähetettyjen määrä oli molemmilla seulontamenetelmillä sama, 1,0 %, ja seurantatestiin ohjattiin yhtä paljon naisia (HPV-seulonnassa 6,0 % vs papaseulonnassa 6,4 %). Seurantatestissä vuoden kuluttua 66 % HPV-seulontaan osallistuneista naisista oli edelleen hrHPV-testiposiitivisia ja lähetettiin kolposkopiaan. Tämän vuoksi kolposkopiaan lähetettyjen naisten kokonaismäärä lisääntyi HPV-seulonnassa lähes puolella (4,5 % vs 2,3 %). Esiastemuutosten määrä yli kaksinkertaistui HPV-seulonnassa papaseulontaan nähden (RR 2,45, 95 %:n LV 1,76–3,41) (24). Nykyään HPV-seulonta ulottuu myös 30-vuotiaisiin, jolloin on todennäköistä, että kolpo-



KUVA 3. Suomalainen HPV-seulonta.

¹LSIL+ = LSIL tai sitä vahvempi löydös

²Kuten **TAULUKOSSA 2**.

³Nykyisen suomalaisen käytännön mukaan kuuden kuukauden kuluessa, jos sytologia normaali tai ASC-US, muut kuten **TAULUKOSSA 2**. Eurooppalaisten seulontaohjeiden mukaan hrHPV-testiposiitiiviset naiset, joilla papakokeen tulos on normaali, voidaan ohjata vielä uuteen seurantatestiin 12 kk kuluttua

skopialähetteiden ja -löydösten määrä lisääntyy edelleen.

HPV-rokotukset ja kohdunkaulasyöpä

Suuren riskin HPV-tyyppejä vastaan rokottamalla merkittävä osa kohdunkaulasyövän esiastemuutoksista ja syövästä voidaan estää. Rokotteiden teho on osoitettu myös rutiinikäytössä. Skotlannissa, jossa HPV-rokotteet otettiin rokotusohjelmaan jo yli kymmenen vuotta sitten, ensimmäiset rokotetut ikäluokat ovat tulleet seulontaikään. Heillä esiasteiden määrän on todettu vähentyneen noin 90 % verrattuna aiempiin rokottamattomiin ikäluokkiin. Samoin

rokotteen sisältämien (HPV16 ja 18) ja joidenkin muiden HPV-tyyppien (31 ja 45) aiheuttamat tartunnat ovat vähentyneet rokotetuilla yli 90 % rokottamattomiin verrattuna (25,26). Vastaavia tuloksia on nähty Hollannissa ja Australiassa (27,28). Näin hyvä teho edellyttää yli 80 % rokotuskattavuutta sekä molemmat sukupuolet kattavaa rokotusohjelmaa laumasuojan synnyttämiseksi (26,29). Suomesta on julkaistu ensimmäinen havainto, jossa HPV:n aiheuttamien syöpien määrä on rokotetuilla merkittävästi vähäisempi kuin rokottamattomilla (30). Kaikki HPV-rokotteet ovat tehokkaita ja turvallisia (31). Maailmanlaajuisesti HPV-rokotteen saaneita on jo satoja miljoonia, eikä rokotetuilla ole havaittu merkittäviähaitta-

vaikutuksia rokottamattomiin verrattuna.

HPV-rokote hyväksyttiin Suomessa rokotosohjelmaan vuonna 2013. Tällöin rokotus päätettiin kohdentaa 11–12-vuotiaille tytöille. Noin 70 % kohderyhmästä on ottanut tarjotun rokotteen. Vuoden 2019 alussa THL suositteli poikien ottamista mukaan rokotosohjelmaan, sillä HPV aiheuttaa osan muun muassa peräaukko-, penis- ja suunielusyövistä. Lisäksi poikien rokottaminen edistää laumasuojan syntyä ja siten HPV-tartuntojen häviämistä (32). Tulevaisuudessa HPV-rokotteet vähentävät merkittävästi seulentälöydösten määrää, kun rokotetut ikäryhmät tulevat seurentaikään. Tällöin käytössä olevan seurentatestin tulee erottaa luotettavasti sairast ja sairastumisriskissä olevat terveistä. Papakoe ei täytä rokotetussa väestössä näitä vaatimuksia, sillä HPV-peräisten papalöydösten harvinaistuuessa sytologisen löydöksen taustalta löytyy nykyistä harvemmin hoitoa vaativa esiastemuutos.

HrHPV- ja papatestaus seurentaohjelman ulkopuolella

Papakokeita tehdään varsin paljon seurentaohjelman ulkopuolella. Usein testi otetaan seurentaluonteisesti oireettomalta naiselta, jolloin puhutaan niin sanotusta opportunistisesta seurentannasta. Eniten näitä opportunistisia papakokeita tehdään alle 30-vuotiaille ja vähiten seurentaiän ylittäneille (11). Varsinaisessa seurentaohjelmassa ja opportunistisessa seurentannassa on paljon päällekkäisyyttä – samoja naisia seurentaan tarpeettoman tiheästi. Seurentaikäisten naisten laajamittaisesta opportunistisesta seurentannasta olisi järkevää luopua viimeistään HPV-seurentannan laajentumisen myötä (18). Aiheet seurentaohjelman ulkopuoliseen papa- ja hrHPV-testin käyttöön on esitetty **TAULUKOSSA 3** (6,33)

Huomattavaa on, että alle 25-vuotiailta naisilta ei tulisi ottaa mitään testiä kohdunkaulasyövän seurentatarkoituksessa, ei seurentaohjelmassa eikä sen ulkopuolella (34). Toisaalta naisilla, joilla on hoidettu kohdunkaulasyövän esiastemuutos, tulisi jatkaa hrHPV- tai papatestausta seurentaohjelman loppuessa (35).

Papakokeen kliinisenä aiheena tulee jat-

TAULUKKO 3. Papa- ja hrHPV-testin käyttöaiheet seurentaohjelman ulkopuolella. Muokattu viitteestä (6).

Papatestin käyttöaiheet seurentaohjelman ulkopuolella	
Seurentaluonteinen testaus	25–29-vuotiaille, jos nainen ei ole osallistunut joukkoseurentaan ja lääkärin arvio perusteella testi katsotaan tarpeelliseksi ≥ 30-vuotiaille, jos nainen ei ole osallistunut joukkoseurentaan ja edellisestä seurentatestistä on viisi vuotta tai enemmän Seurentaiän ylittäneille korkeintaan viiden vuoden välein, jos seurentahistorian aikana on hoidettu esiastemuutos
Diagnostisena tutkimuksena	Oireiselle naiselle, kun siihen on kliininen aihe, kuten Toistuvat yhdyntäverenvuodot Välivuodot tai jatkuva valkovuoto Kohdunnapukan makroskooppiset kondyloomat tai muut muutokset Emättimen ja ulkosyntytimien pitkityneet vaivat
HrHPV-testin käyttöaiheet seurentaohjelman ulkopuolella	
Seurentaluonteinen testaus	≥ 30-vuotiaille, jos nainen ei ole osallistunut joukkoseurentaan ja edellisestä seurentatestistä on viisi vuotta tai enemmän Jos hrHPV-testin tulos on positiivinen, jatkotutkimuksena tehdään papakoe → jatkoseurannan tai -hoidon tarve määräytyy Käypä hoito -suosituksen mukaisesti hrHPV-testin ja papan yhteiskäyttöä (co-testing) ei suositella seurentaluonteisessa testauksessa Ei ole tarpeen toistaa tiheimmin kuin viiden vuoden välein
	Seurentaiän ylittäneille korkeintaan viiden vuoden välein, jos seurentahistorian aikana on hoidettu esiastemuutos
Papakokeen jatkotutkimuksena	≥30-vuotiaille, joilla papakokeessa toistuva ASC-US hrHPV-testi positiivinen → lähete kolposkopiaan hrHPV-testi negatiivinen → seuraava testaus seurentaohjelman mukaisesti
Hoidetun esiasteen seurannassa	Histologisen HSIL-muutoksen hoidon jälkeen 6 kk ja 24 kk hoidosta Samaan aikaan tehdään myös papakoe

kossakin säilymään kaiken ikäisillä toistuvien yhdyntäverenvuotojen selvittely, epäselvät kohdunnapukan muutokset, vulvovaginiittien diagnostiikka sekä valkovuotovaivojen selvittely – ja näissäkin indikaatioissa osana tutki-

Ydinasiat

- ▶ Kohdunkaulasyöpä on yleisen papilloomavirustartunnan harvinainen myöhäiseseuraus.
- ▶ Kohdunkaulasyövän seulonnassa on alettu käyttää suuren syöpärisikin HPV-tyyppien tunnistamiseen perustuvaa hrHPV-testiä 30-vuotiailla ja sitä vanhemmilla naisilla.
- ▶ HrHPV-testiin perustuvalla seulonnalla hoitoa vaativia esiasteita löytyy aiempaa enemmän ja ainakin aluksi jatkotutkimuksiin ohjataan enemmän naisia kuin tavanomaisella papaseulonnalla.
- ▶ HPV-seulonnalla myös pienimmässä syöpärisikissä olevat naiset tunnistetaan aiempaa paremmin.
- ▶ HrHPV-testin herkkyuden vuoksi HPV-seulonnalla viiden vuoden seulontaväli on turvallisempi kuin papaseulonnalla eikä ylimääräisiä seulontatestejä tarvita.

muskokonaisuutta, johon kuuluvat kliininen status ja lääkärin harkinnan mukaiset muut tarvittavat tutkimukset (**TAULUKKO 3**).

Lopuksi

Papilloomavirusetiologian selviäminen ja DNA-tunnistusmenetelmien kehittyminen ovat pysyvästi muuttaneet kohdunkaulasyö-

vän ehkäisyä. Suuren riskin HPV-tartunnan osoittava hrHPV-testi tunnistaa tavanomaista herkemmin kohdunkaulasyövän riskissä olevat naiset ja toisaalta negatiivinen hrHPV-testitulokset on luotettava osoitus hyvin pienestä syöpäriskistä ainakin viiden vuoden seuranta-ajalle. Siksi on todennäköistä, että hrHPV-testi tulee jatkossa olemaan ensisijainen seulontatesti Suomessa. HPV-seulonnassa on totunnaista sytologista seulontaa suurempi yliagnostiikan riski, joten hyvin suunnitellulla seulontalgoritmeilla on suuri merkitys sille, että seulonnasta aiheutuvat haitat eivät ylitä saavutettavissa olevia hyötyjä. Vasta laajempi hrHPV-testin käyttöönotto ja tulosten tarkka arviointi tulevat osoittamaan todelliset vaikutuksen syöpätaakkaan. Seulonnassa käytetään vain seulontatarkoitukseen validoituja hrHPV-testejä. Valittua seulontaprotokollaa arvioidaan jatkuvasti kertyvän kokemuksen ja toisaalta karttuvan tutkimustiedon valossa. Tavanomainen papakoe säilyy ensimmäisenä varmistustestinä hrHPV-testin rinnalla ja ensisijaisena seulontatestinä alle 30-vuotiailla ainakin siihen saakka, kunnes HPV-rokotteen saaneet ikäkohortit saavuttavat seulontaiän. Nykyisenkaltaista kohdunkaulasyövän seulontaohjelmaa tarvitaan ainakin siihen asti, kun kaikki seulottavat ikäluokat on rokotettu eli seuraavat puoli vuosisataa. Tämän jälkeen – HPV-tartuntojen, kohdunkaulasyövän esiasteiden ja siten myös seulontalöydösten harvinaistuessa – seulontavälejä voidaan pidentää ja seulontakertoja vähentää merkittävästi. ■

LAURA KOTANIEMI-TALONEN, LT, kliininen opettaja, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Tampereen yliopisto ja Tays

MAIJA JAKOBSSON, LT, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri, ylilääkäri
Hyvinkään sairaala

ANNI VIRTANEN, LT, erikoistuva lääkäri, vastaava lääkäri
Helsingin yliopisto, HUSLAB patologia, Hus, Suomen Syöpärekisteri

PEKKA NIEMINEN, LKT, professori (sijainen), osastonylilääkäri
Helsingin yliopisto ja Hus

SIDONNAISUUDET

Laura Kotaniemi-Talonen: Ei sidonnaisuuksia

Maija Jakobsson: Apuraha (Campus Pharma, UpToDate, Wolters Kluwer, INOVIO HPV-rokotetutkimus, MSD HPV-rokotetutkimus)

Anni Virtanen: Hankkeet (Kansallinen syöpäseulontojen ohjausryhmä)

Pekka Nieminen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (CampusPharma Ab)

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJAT

Maarit Leinonen ja Tytti Sarkeala

VASTUUTOIMITTAJA

Helka Parviainen

KIRJALLISUUTTA

1. Biological agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B. Lyon: IARC 2012. monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100B.pdf.
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, ym. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report 22 January 2019. www.hpvcentre.net.
3. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, ym. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F24–33.
4. Leinonen MK, Anttila A, Malila N, ym. Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *Br J Cancer* 2013;109:2941–50.
5. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K, ym. Natural history of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance – a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;366:k499.
6. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosyntyntien solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kolposkopia-yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2019 [päivitetty 17.4.2019]. www.kaypahoito.fi.
7. Auvinen E, Zilliacus R, Malm C, ym. Repeated human papillomavirus DNA findings among female university students. *Int J STD AIDS* 2007;18:839–41.
8. Syrjänen S, Rautava J. HPV ja syöpä. *Duodecim* 2015;131:1765–74.
9. Kero K, Rautava J, Syrjänen K, ym. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:2215–9.
10. Brusselselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:9–18.
11. Kohdunkaulan seulontaohjelman vuosikatsaus 2018. Suomen Syöpärekisteri 2018. <https://syoparekisteri.fi/seulonta/kohdunkaulansyovanseulonta/>.
12. Salo H, Leino T, Kilpi T, ym. The burden and costs of prevention and management of genital disease caused by HPV in women: a population-based registry study in Finland. *Int J Cancer* 2013;133:1459–69.
13. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, ym. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD012847.
14. Heinonen A, Gissler M, Riska A, ym. Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2013;121:1–7.
15. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, ym. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD008587.
16. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, ym. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F88–99.
17. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, ym. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524–32.
18. 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. *BMJ* 2008;337:a1754.
19. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, ym. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2013;132:2223–36.
20. Virtanen A, Anttila A, Luostarinen T, ym. Improving cervical cancer screening attendance in Finland. *Int J Cancer* 2015;136:E677–84.
21. Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, ym. Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. *BJOG* 2004;111:842–8.
22. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, ym. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008;44:565–71.
23. Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, ym. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Union 2015.
24. Veijalainen O, Kares S, Kujala P, ym. Implementation of HPV-based cervical cancer screening in an organised regional screening programme: 3 years of experience. *Cytopathology* 2019;30:150–6.
25. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, ym. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1293–302.
26. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, ym. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* 2019;365:1161.
27. Donken R, King AJ, Bogaards JA, ym. High effectiveness of the bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine against incident and persistent HPV infections up to 6 years after vaccination in young Dutch women. *J Infect Dis* 2018;217:1579–89.
28. Brotherton JM, Fridman M, May CL, ym. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;377:2085–92.
29. Drolet M, Bénard É, Boily MC, ym. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565–80.
30. Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, ym. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer* 2018;143:2299–310.
31. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD009069.
32. Mäkitie A, Hiltunen-Back E, Lehtinen M, ym. Tulisiko poikien HPV-rokotusten olla osa kansallista rokotusohjelmaa? Työryhmän loppuraportti. Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 2/2019. www.julkari.fi/handle/10024/137477.
33. Arbyn M, Redman CWE, Verdoordt F, ym. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1665–79.
34. Mäkelä M, Louvanto K, Laukkala T, ym. Nuorten naisten Papa-näytteet. Vältä viisaasti -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2019. www.kaypahoito.fi/web/kh/valta-viisaasti-suositukset.
35. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183–5.

SUMMARY

HPV and cervical cancer prevention – a Finnish update

Cervical cancer is a rare end-stage consequence of a common viral infection with specific high-risk Human Papillomavirus (hrHPV) types. Persistent genital infection with a hrHPV can lead to the development of cellular changes, i.e. cervical cancer precursors, and, further, of cervical cancer. HPV vaccination can prevent most of these. With cervical cancer screening, the cervical cancer precursors can be detected and treated and thus the development of invasive cancer can be prevented. Taking into account the viral etiology of the disease, hrHPV testing on cytological samples is increasingly used in cervical cancer screening. With hrHPV screening, the detection of treatment-requiring precursors increases compared to conventional screening with a Pap test. Also, more women are referred to further examinations, which can lead to increase in the screening disadvantages. On the other hand, hrHPV screening identifies the women in the lowest risk for cervical cancer more reliably than conventional screening. Outside the organized screening program the indications for hrHPV testing are limited and unnecessary tests should be avoided.