Tampereen yliopisto

Siiri Leppälä

# METYLAATIOMARKKEREIDEN HYÖDYNTÄMINEN KOHDUNKAULAN SYÖVÄN SEULONNASSA HPV-ROKOTETUILLA NAISILLA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Ohjaaja: Professori Karolina Louvanto
Helmikuu 2025

# TIIVISTELMÄ

Siiri Leppälä: Metylaatiomarkkereiden hyödyntäminen kohdunkaulan seulonnassa HPV-rokotetuilla naisilla
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Helmikuu 2025

---

Ihmisen papilloomavirusta (Human papillomavirus, HPV) vastaan rokotetut naiset ovat Suomessa lähestymässä ikää, jolloin kohdunkaulan syövän seulonta on ajankohtaista. HPV-rokotusten myötä kohdunkaulan muutokset ovat vähentyneet, minkä vuoksi seulontaohjelmat tulisi päivittää vastaamaan HPV-rokotettujen naisten tarpeita. Tässä tutkimuksessa arvioitiin metylaatiomarkkereiden hyödyntämistä HPV-rokotetuilla naisilla.

Vuonna 2007 alkaneeseen sukupuolineutraalia sekä vain tyttöihin kohdistuvaa rokotusohjemaa vertailevaan tutkimukseen osallistui 32 175 (20 514 tyttöä ja 11 661 poikaa) suomalaista nuorta. Vuonna 2014 nuorten joukosta valikoitui 6 958 naista säännöllistä ja epäsäännöllistä kohdunkaulan syövän seulontatapaa vertailevaan tutkimukseen. Vuoden 2021 loppuun mennessä seurannan myötä tunnistettiin 46 tapausta, joilla oli vahva-asteinen (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) tai lieväasteinen (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) levyepiteelimuutos kohdunkaulalla. Kaikille LSIL- ja HSIL-tapauksille valittiin seurantatutkimuksen rokotettujen naisten joukosta kahdeksan iän ja asuinpaikan suhteen yhtäläistä verrokkia, joilla ei ollut todettuja muutoksia kohdunkaulassa. Lopullinen tutkimuskohortti käsitti yhteensä 403 HPV- rokotettua naista, joilla 17 oli histopatologisesti vahvistettu HSIL- ja 15 LSIL-muutos kohdunkaulalla. Loput 371 olivat verrokkeja. Kohdunkaulasta otetuille näytteille määritettiin HPV-genotyyppi Luminex-tekniikalla. Metylaatioanalyysissä keskityttiin isäntäsolun geeneihin EPB41L3, FAM19A4 ja miR124-2m sekä HPV- genotyyppien 16, 18, 31 ja 33 L1- ja L2-geenien CpG-saarien DNA-metylaatioihin pyrosekvensointia hyödyntäen.

HPV-rokotetuilla HSIL-tapauksissa yleisin HPV-genotyyppi oli HPV52. HPV-tyyppejä 16 ja 18 ei tapauksilla esiintynyt lainkaan. DNA-metylaatioanalyyseissä ei osoittautunut olevan merkittäviä eroja rokotettujen LSIL-/HSIL-tapausten ja verrokkien välillä. Tämä osoittaa, että HPV-rokotetuilla useimmat kohdunkaulan muutokset voisivat todennäköisesti parantua spontaanisti ilman hoitoa. Keskimääräinen metylaatiotaso oli kuitenkin S5- metylaatiopaneelia käyttäen merkittävästi korkeampi HSIL-tapauksilla (0.81 (SD +/- 1.74)) kuin verrokeilla (0.11 (SD +/- 1.04)) (p-arvo = 0.0001).

Tässä tutkimuksessa HPV-rokotettujen HSIL-muutoksissa infektioita aiheuttivat sellaiset HPV-tyypit, jotka hyvin harvoin esiintyvät rokottamattomien kohdunkaulan syöpätapauksissa. Tutkimus osoittaa, että vaikka HPV-rokotetuilla naisilla voi edelleen esiintyä kohdunkaulan syövän esiastemuutoksia, niiden taipumus kehittyä syöväksi on epäselvä. Metylaatiomarkkereiden avulla voitaisiin tulevaisuudessa vähentää vääriä positiivisia tuloksia tunnistamalla kliinisesti merkittävät kohdunkaulan muutokset. Tutkimus osoittaa, että kohdunkaulan syövän seulontaohjelmilla on merkittävä tarve uudistua nyt, kun HPV-rokotetut naiset saavuttavat seulontaiän.

Kyseessä on artikkeliopinnäytetyö. Tutkielmaan liittyvä artikkeli: Louvanto K, Verhoef L, Pimenoff V, Eriksson T, Leppälä S, Lagheden C, Gray P, Scibior-Bentkowska D, Sumiec E, Nieminen P, Dillner J, Berkhof J, Meijer CJLM, Lehtinen M, Nedjai B, Heideman DAM (2024). Low methylation marker levels among human papillomavirus-vaccinated women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. International Journal of Cancer, Volume 155, Issue 9. DOI: 10.1002/ijc.35044.

Avainsanat: ihmisen papilloomavirus, kohdunkaulan syöpä, seulonta, DNA-metylaatiomarkkerit

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

# TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

☒ Ei
☐ Kyllä

Ilmoitukseni mukaan olen käyttänyt opinnäytteessäni tutkielmaprosessin aikana seuraavia tekoälysovelluksia:

Tekoälysovellusten nimet ja versiot: -

Käyttötarkoitus: -

Osiot, joissa tekoälyä on käytetty: -

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien osat, joissa on hyödynnetty tekoälyä, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

# Sisällysluettelo


**1 Johdanto** ..... **5**

**2 Ihmisen papilloomavirus (Human papillomavirus, HPV)** ..... **5**

**3 Kohdunkaulan esiasteet ja syöpä** ..... **6**

**4 Seulonta** ..... **6**

**5 Ennaltaehkäisy** ..... **7**

**6 Tulevaisuus** ..... **8**

**Lähteet** ..... **9**

## 1. Johdanto

Ihmisen papilloomavirus (human papillomavirus, HPV) on yksi yleisimmistä seksin välityksellä tarttuvista viruksista, mutta myös muita HPV-tartuntareittejä tunnetaan. Eri HPV-viruksia tunnetaan arviolta 448, joista noin 40 voi aiheuttaa infektion ihmisen limakalvoille. (1,2) Kohdunkaulan syöpä, joka on HPV:n aiheuttamista syövistä merkittävin, on naisten neljänneksi yleisin syöpä ja syöpäkuolemien aiheuttaja (3,4). Vuonna 2022 HPV aiheutti maailmanlaajuisesti arviolta noin 660 000 kohdunkaulan syöpätapausta (4). Korkein kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus sekä sitä myötä sen aiheuttama tautitaakka on matala- ja keskituloisissa maissa, joissa HPV:n esiintyvyys on korkea ja HPV-rokotukset ja/tai seulonnat sekä hoitopalvelut ovat heikosti tai ei lainkaan saatavilla taloudellisten ja muiden tekijöiden vuoksi (5). Vuonna 2019 myös Euroopan sisällä todettiin vielä olevan suuria eroja kohdunkaulan syövän seulontamenetelmissä (6). Rokotusohjelman mukaisesti HPV-rokotetut naiset tulevat kohdunkaulan syövän seulontaikään seuraavien vuosien aikana, minkä vuoksi seulontaohjelmien päivitys rokotettujen tarpeisiin on aiheellista.

## 2. Ihmisen papilloomavirus (Human papillomavirus, HPV)

HPV:t ovat epiteelisoluja infektoivia pieniä DNA-viruksia (7). Ihmisen papilloomavirus tarttuu ihmisestä toiseen tyypillisesti seksuaalisen kanssakäymisen myötä, mutta myös muita tartuntatapoja tunnetaan (8). HPV onkin yksi maailman yleisimmistä seksitaudeista (9). Lisäksi HPV aiheuttaa noin 4.5 % kaikista ihmisten syövistä (1). Niistä merkittävin on kohdunkaulan syöpä, jonka osuus HPV:n aiheuttamista syövistä oli vuonna 2024 arviolta yli 90 % (5). HPV aiheuttaa lisäksi lähes 90 % peräaukon, noin 78 % emättimen ja noin 31 % suunielun syövistä (10).

HPV voi aiheuttaa esiasteiden kautta tyypillisimmin epiteelisolukosta peräisin olevia syöpiä eli karsinoomia. Anogenitaalialueen lisäksi se aiheuttaa syöpää pään ja kaulan alueella. Samat HPV-tyypit infektoivat kaikkia edellä mainittuja alueita. Hyvänlaatuisia HPV:n aiheuttamia kasvaimia kutsutaan anogenitaalialueella kondyloomiksi eli visvasyyliksi, iholla syyliksi ja kurkunpäässä papilloomiksi. (7)

Nykyisin tunnetaan yhteensä 448 eri HPV-tyyppiä, jotka jaetaan korkean ja matalan riskin tyyppeihin karsinogeenisyytensä perusteella. HPV-tyypeistä kaksitoista, korkean riskin tyypit 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59, on luokiteltu karsinogeeneiksi eli syöpää aiheuttaviksi. Niistä yleisimmät ovat HPV16 ja HPV18, jotka aiheuttavat kohdunkaulan syövistä noin 71 %. (11) Yhteys papilloomaviruksen genetiikan ja karsinogeenisyyden välillä on selkeä eniten syöpää aiheuttavien HPV-tyyppien osalta, mutta matalan riskin HPV-tyyppien kyky aiheuttaa syöpää on vielä epäselvä (12,13). HPV-tyypeistä HPV31 ja HPV35 ovat geneettisesti lähimpänä HPV16:a, mutta ne ovat sitä huomattavasti vähemmän karsinogeenisiä. HPV18 taas on geneettisesti suhteellisen erilainen tyypin 16 kanssa. (1)

Korkean riskin HPV-tyyppien aiheuttamat infektiot ovat hyvin yleisiä, mutta tyypillisesti 80 % näistä parantuu spontaanisti noin kolmen vuoden sisällä. Seitsemän vuoden seurannassa vain kolme prosenttia infektioista etenee kohdunkaulan syövän esiasteiksi tai kohdunkaulan syöväksi. (1)

Krooninen HPV-infektio on kohdunkaulansyövän syntymisen kannalta välttämätön tekijä, mutta myös muut ulkoiset tekijät vaikuttavat HPV-infektion luonnolliseen taudinkulkuun. Esimerkiksi isäntäsolun ja viruksen geenit vaikuttavat kohdunkaulan syövän kehittymiseen. (1) HPV:n aiheuttaman kohdunkaulan syövän muodostumisen ensimmäinen vaihe on epiteelisolun infektoituminen. Muun muassa aikaisessa iässä aloitettu seksuaalinen kanssakäyminen ja muut seksitaudit lisäävät riskiä viruksen sisäänpääsyyn soluun ja solun infektoitumiseen. HPV-infektion aiheuttama krooninen inflammaatio myötävaikuttaa karsinogeneesiin ja voi johtaa isäntäsolun DNA-vaurioihin, jotka edesauttavat LSIL-muutosten etenemistä HSIL-muutoksiksi. Riskitekijöitä HPV-infektion pitkittymiselle ja sen kautta kohdunkaulan syövälle ovat useat seksikumppanit, nuoressa iässä tapahtunut ensimmäisen yhdyntä, tupakointi, samanaikaiset gynekologiset infektiot, kohdunkaulan dysplasia ja synnyttäneisyys. (14)

## 3. Kohdunkaulan esiasteet ja syöpä

Yleisin korkean riskin, eli syöpää aiheuttavien, HPV-tyyppien infektoima alue on kohdunkaula (15). Kohdunkaulan syöpä on yhä naisten neljänneksi yleisin syöpä maailmanlaajuisesti rinta-, kolorektaali- ja keuhkosyövän jälkeen (14).

Kohdunkaulan syöpä ja sen esiasteet voivat oireilla naisella verisenä poikkeavana vuotona emättimestä etenkin yhdynnän jälkeen. Myöhäisen vaiheen syövän oireina voi esiintyä myös alavatsakipua ja virtsaamisoireita sekä ristiselän kipua. HPV-infektio todetaan joko seulonnassa tai gynekologisessa tutkimuksessa HPV-DNA- ja papatestiä hyödyntäen. Varmuuden mahdollisesta esiasteesta tai syövästä antavat kolposkopia, eli kohdunsuun ja emättimen tähystys, sekä histologista tutkimusta varten siinä otetut kohdennetut näytteet. (2,16) Noin prosentti seulontaan osallistuneista ohjataan jatkotutkimuksena kolposkopiaan (17).

Lieväasteinen levyepiteelimuutos (LSIL), paranee usein spontaanisti muutaman vuoden seurannassa ilman hoitoa. Näistä tapauksista vain noin 10 % etenee vahva-asteiseksi muutokseksi (HSIL) (18–20). Lieväasteisia kohdunkaulan muutoksia esiintyy enemmän nuorilla, mutta syövän kehittymisen riski lisääntyy iän myötä (21,22).

Hoitamattomana HSIL-muutoksista 31–50 % kehittyisi 30 vuoden aikana syöväksi (22). Histologiselta määritelmältään HSIL-muutoksista noin 60 %:ssa esiintyy spontaania paranemistaipumusta aiemman kirjallisuuden mukaan 20–25 kuukauden seurannassa (23,24). Eniten paranemistaipumukseen on todettu vaikuttavan kolposkopialöydökset, sytologiatulokset sekä HPV-genotyyppi (23). Alle 30-vuotiailla naisilla HSIL- muutosten spontaania paranemistaipumusta esiintyy kahden vuoden seurannassa jopa 75–78 %:lla, ja alle 25-vuotiailla HSIL-muutosten spontaanin paranemistaipumuksen on todettu olevan merkittävästi parempi kuin yli 25-vuotiailla (25–27). Korkea ikä on yhteydessä suurempaan pahanlaatuisten kohdunkaulan muutosten riskiin (28). Sosiaalisista tekijöistä matala koulutustaso, siviilisääty, työllisyystilanne, sosioekonominen asema sekä erityisesti seulomattomuus lisäävät merkittävästi riskiä kohdunkaulan syövän kehittymiselle (21).

Kohdunkaulan muutosten seurannan ja hoitotavan määrittää todetun muutoksen vaikeusaste. Lievät muutokset paranevat melkein aina ilman hoitoa, joten niitä voidaan vain seurata. Esiastetasoisten muutosten tapauksessa hoito on lähestulkoon aina aiheellista, sillä aiemman kirjallisuuden mukaan ne paranevat harvemmin itsestään. Yleisin hoitomuoto on paikallispuudutuksessa tehtävä sähkösilmukkahoito (loop electrosurgical excition procedure, LEEP). (29) Kohdunkaulan syövän hoitoon taas vaikuttaa moni tekijä, muun muassa syövän vaikeusaste ja levinneisyys, kasvaimen koko, potilaan ikä ja yleinen terveydentila. Hoitosuosituksiin kuuluu leikkaus, sädehoito ja solunsalpaajat yksin tai yhdistettynä muihin hoitomuotoihin. Hoitojen rajaukseen esimerkiksi kohdun poiston suhteen vaikuttaa, onko tavoitteena säilyttää potilaan hedelmällisyys. (14)

## 4. Seulonta

HPV-infektioiden aiheuttamien kohdunkaulan syöpien sekundaariprevention keinona on seulonta (9). Sekundaaripreventiolla tarkoitetaan toimia, joilla pyritään estämään varhaisessa, usein oireettomassa, vaiheessa todetun taudin kehittyminen (30). Suomessa kohdunkaulansyöpää seulotaan 30–65-vuotiailta viiden vuoden välein. Osassa hyvinvointialueita myös 25-vuotiaat kohderyhmään kuuluvat henkilöt kutsutaan seulontoihin. (17) Kohdunkaulan syövän esiintyvyys on vähentynyt Suomessa 1960-luvulla aloitetun seulonnan myötä 80 %:lla, mutta se on tällä hetkellä erityisesti nuorten seulontaan osallistumattomien naisten keskuudessa nousussa (31,32). Suomessa noin 70 % kutsutuista osallistuu seulontoihin (17). Säännöllisesti seulontaan osallistuneista yhdeltä kolmesta löytyy vähintään kerran seurantaa vaativa poikkeava seulontalöydös (33). Kohdunkaulan syövistä suurin osa löydetään naisilta, jotka eivät ole osallistuneet seulontoihin (34).

Koska HPV-infektion on todettu olevan kohdunkaulan syövän ensisijainen aiheuttaja, on ohjelmissa siirrytty ensisijaisesti käyttämään HPV-DNA-testiä, joka havaitsee korkean riskin HPV-tyyppien DNA:ta kohdunkaulan soluista (35,36). HPV-testaamisen etuja, verrattuna aiempaan sytologiaan eli papatestiin perustuvaan seulontaan, ovat muun muassa esiasteisten muutosten herkempi tunnistaminen, pidemmät seulontavälit ja

mahdollisuus seulottavan henkilön itse toteuttamiin testausmenetelmiin (37). Papatestiä käytetään nykyisin vain HPV-positiivisten naisten triage-testinä määrittämään seuranta- ja jatkohoidon tarve sekä kiireellisyys. Sille on aihetta, mikäli seulonnassa löydetään papanäytteen analysoimisen myötä vahvempia solumuutoksia tai syöpäepäily tai jos 18–24 kuukauden seurannassa todetaan krooninen HPV-infektio. (34)

Nykyisin saatavilla on myös HPV- ja papatestille vaihtoehtoisia molekyylien ja proteiinien biomarkkereihin perustuvia täsmällisempiä testejä, kuten DNA-metylaatio- ja HPV-mRNA-testit sekä immunologinen värjäys (38). Näitä menetelmiä tulee vielä tutkia laajemmissa satunnaistetuissa tutkimuksissa ennen kuin niitä voidaan hyödyntää seulonnoissa, jotta alustavista lupaavista tuloksista voidaan varmistua (39). DNA-metylaatiotesteillä voidaan arvioida kohdunkaulan muutosten vakavuutta ja etenemispotentiaalia sekä hoidon tarvetta (40,41). Metylaatiolla tarkoitetaan kemiallista reaktiota, jossa metyyliryhmiksi kutsutut hiiliyhdisteet kiinnittyvät DNA:han (42). Korkeat DNA:n metylaatiotasot liitetään yleisesti korkeampaan syövän kehittymisen riskiin (43). HPV-mRNA-testaus taas perustuu korkean riskin HPV-tyypeissä esiintyvien etenevään infektioon liittyvien proteiinien (E6/E7) havaitsemiseen. Kaksoisvärjäyksen lisääminen sytologiseen seulontaan lisää sytologisen menetelmän sensitiivisyyttä kohdunkaulan syövän esiasteiden havaitsemisessa. Menetelmä perustuu solusykliä säätelevän proteiinin (p16) ja solujen proliferaatiomarkkerin (Ki67) havaitsemiseen. (38)

## 5. Ennaltaehkäisy

HPV-rokotteen on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (44–47). Sen tiedetään ehkäisevän HPV:n aiheuttamia syöpiä 90 %:n tehokkuudella ja HPV-tyyppien 16 ja 18 aiheuttamista kohdunkaulan syövän vaikeista esiasteista se ehkäisee 95 % (44,48). Se onkin yleisesti saatavilla olevista rokotteista yksi tehokkaimmista (49).

Lisensoituja HPV-rokotteita on nykyään maailmanlaajuisesti kuusi. Kaksivalenttisia rokotteita on kolme, nelivalenttisia kaksi ja yhdeksänvalenttisia yksi. Kaksivalenttinen rokote suojaa ensisijaisesti HPV16- ja HPV18-tyypeiltä, ja nelivalenttinen rokote antaa suojan näiden lisäksi tyyppejä 6 ja 11 vastaan. Yhdeksänvalenttinen rokote kohdistuu lisäksi HPV-tyyppeihin 31, 33, 45, 52 ja 58. (50) Rokotteet tarjoavat suojaa myös muiden kuin niiden suoraan sisältämien HPV-tyyppien aiheuttamia infektioita vastaan, mitä kutsutaan ristisuojaksi (48). Kaksivalenttisen ja nelivalenttisen rokotteen välillä ei ole todettu tilastollisesti merkitsevää eroa karsinogeenisten HPV-tyyppien 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 ennaltaehkäisemisessä naisilla, joilla ei ole todettu aiempia HPV-infektioita. Yhdeksänvalenttisen rokotteen taas on todettu tarjoavan parempi suoja HPV-tyyppejä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan. (51) Yhdeksänvalenttisen rokotteen tarjoaman suojan on myös todettu olevan kaksi- ja nelivalenttisten rokotteiden ristisuojaan verrattuna kattavampi ja pitkäaikaisempi
(52). Kahden annoksen rokotussarjalla voidaan tutkimusten mukaan estää lähes kaikki infektiot, joita rokotteen kattamat papilloomavirustyypit 16 ja 18 aiheuttavat. Suojan on tutkittu olevan pitkäaikainen. Rokotusannoksia annetaan joko kaksi tai kolme riippuen nuoren iästä ensimmäisen annoksen rokotushetkellä. Alle 15-vuotiaille annetaan kaksi rokoteannosta ja jo 15 vuotta täyttäneille kolme annosta. (53) HPV-rokotteen on myös todettu tarjoavan laumasuojaa (54).

Ensimmäinen HPV-rokote lisensoitiin vuonna 2006 (49). Vuoteen 2024 mennessä se on otettu osaksi kansallista rokotusohjelmaa jo noin 125:ssa eri maassa (50). Ennen HPV-rokotteen käyttöönottoa noin kahdeksan kymmenestä ihmisestä sai jossain elämänsä vaiheessa vakavalle taudille altistavan papilloomavirustartunnan. Suomessa HPV-rokote tuli osaksi kansallista rokotusohjelmaa tytöille syksyllä 2013 ja pojille syksyllä 2020. Kansallisessa rokotusohjelmassa käytetään kaksivalenttista Cervarix-rokotetta. Vuonna 1998 syntyneet tytöt ovat vanhin syntymäkohortti, jolla on ollut mahdollisuus saada HPV-rokotus osana rokotusohjelmaa. Vastaava syntymäkohortti pojilla on vuonna 2005 syntyneet. Vuodesta 2019 alkaen THL:n virallinen suositus on ollut, että rokotukset aloitetaan jo 5. luokalla aiemman suosituksen mukaisen 6. luokan sijaan. Apteekista on mahdollista ostaa reseptillä yhdeksänvalenttinen Gardasil 9 -rokote, mikäli ei ole oikeutettu maksuttomaan HPV-rokotukseen osana kansallista rokotusohjelmaa. Myös peruskoulun 7.–9. luokalla, toisen asteen oppilaitoksessa kuten lukiossa tai ammattiopistossa, työhön ja itsenäiseen elämään valmentavan koulutuksen aikana tai tutkintoon valmentavan koulutuksen aikana on mahdollista saada maksutta HPV-rokote, mikäli lapsi ei olisi sitä 5.–6. luokalla saanut. (53) Suomessa HPV-rokotekattavuus on naisilla 70 % (55). Maailmanlaajuisesti vastaavan luvun arvioidaan olevan 12 % (56).

## 6. Tulevaisuus

HPV-rokotteen täyttä potentiaalia syöpien ehkäisyssä ei ole vielä maailmanlaajuisesti saavutettu. HPV aiheuttaa arviolta 5 % maailman syövistä ja niistä merkittävin haaste on nykyään kohdunkaulan syöpä matala- ja keskituloisissa maissa. HPV-rokotekattavuus on maailmanlaajuisesti vielä heikko. (57) WHO on asettanut tavoitteeksi, että vuoteen 2030 mennessä 90 % 15 vuotta täyttäneistä tytöistä olisi rokotettu. Kuitenkin monissa maissa ei ole vielä saavutettu edes 70 %:n rokotekattavuutta. (58) Muun muassa kustannusseikat, logistiset haasteet rokotteiden toimituksissa ja kansantietoisuus ovat osoittautuneet ongelmiksi riittävän rokotekattavuuden saavuttamisessa. Rokotekattavuudessa on myös tapahtunut odottamatonta laskua joissakin korkeatuloisissa maissa johtuen usein rokotuksiin liittyvästä epäluuloisuudesta ja virheellisestä tiedosta. Tämä alleviivaa tarvetta terveydenhuollon toimille, jotka estävät väärän tiedon leviämistä ja kannustavat rokotteen ottamiseen. (59)

Perinteisesti HPV-rokotusohjelmat ovat keskittyneet ensisijaisesti kohdunkaulan syövän kohderyhmään (58). Tämän myötä korkeatuloisissa maissa kaikkia sukupuolia koskevien pään ja kaulan alueen syöpien osuus on kasvanut kohdunkaulan syöpään verrattuna. Sukupuolineutraalit rokotusohjelmat ovat siis tulevaisuudessa kriittisessä osassa HPV:n aiheuttamien syöpien ennaltaehkäisyssä. (57) Rokotteiden tehokkuuden on todettu vaihtelevan eri valenttisia rokotteita vertailevissa tutkimuksissa HPV-tyypin mukaan. Koska eri HPV-tyyppien prevalenssit vaihtelevat maittain, olisi tämä tärkeää huomioida kansallisia rokotusohjelmia tehdessä. (51)

HPV:n seulonnan odotetaan tulevaisuudessakin nojaavan ensisijaisesti HPV-testeihin (58). European Cancer Organisation suosittelee, että vuoteen 2030 mennessä vähintään 70 %:lle Euroopan naisista olisi tehty HPV-testi viiden vuoden sisällä kohdunkaulan syövän seulomiseksi (60). Itse toteutettavien testausmenetelmien saatavuuden lisääminen mahdollistaisi edullisen testaamisen matalaresurssisiin olosuhteisiin (58).

HPV-rokotuksen kohteena olevien onkogeenisten korkean riskin HPV-tyyppien, kuten HPV16 ja HPV18, prevalenssi laskee nopeasti toimivan rokotusohjelman omaavissa maissa (61). HPV:tä vastaan rokotetut naiset tulevat ajankohtaisesti kohdunkaulan syövän seulontaikään. Korkean riskin HPV:n prevalenssi ja siihen liittyvät kohdunkaulan muutokset tulevat olemaan heillä paljon aikaisempaa vähäisempiä. (43) HPV-tyyppien esiintymisen monimuotoisuudessa on huomattu merkittävää kasvua sukupuolineutraalisti rokotetuissa populaatioissa. Rokotteen kohteena olevien HPV-tyyppien on todettu korvautuvan muilla HPV-tyypeillä, mikä saattaa jatkossa vaikuttaa kohdunkaulan seulontamenetelmiin. (62)

Rokotettujen naisten kohdunkaulan HSIL-muutosten DNA-metylaatiomarkkeritasojen todettiin tämän työn perustana olevassa tutkimuksessa olevan matalampia kuin rokottamattomien naisten. HPV-rokotettujen naisten HSIL-muutosten todennäköisen spontaanin paranemistaipumuksen ymmärtäminen ja niiden hoitamisen indikaatiot vaativat vielä laajempaa tutkimusta. (43) WHO:n tavoitteena on, että vuonna 2030 kohdunkaulan syöpä ei olisi enää kansanterveysongelma. HPV:n aiheuttama taakka on siirtymävaiheessa ja siksi sen ymmärtäminen sekä laajempi tutkiminen on tarpeen. (57) Metylaatiomarkkereiden hyödyntämistä kohdunkaulan syövän seulonnassa HPV-rokotetuilla naisilla tulisi jatkossa tutkia myös suuremmilla kohorteilla ja pidemmällä seuranta-ajalla, jotta saataisiin vahvistusta tämän tutkimuksen löydöksille ja laajempaa näyttöä nykyisten seulontamenetelmien päivittämisen perusteeksi.

**Lähteet**


1. Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. Tumour Virus Res. 2023 Jun;15:200258.
2. Tiitinen A. Papilloomavirus (HPV) ja kondylooma naisella. Lääkärikirja Duodecim. 2022;
3. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2):e180–90.
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May 4;74(3):229–63.
5. WHO. Human papillomavirus and cancer. 2024.
6. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. Clinical Microbiology and Infection. 2020 May;26(5):579–83.
7. Aaltonen LM, Hiltunen-Back E, Paavonen J. Papilloma viruses on the mucous membranes. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2002;13.
8. Petca A, Borislavschi A, Zvanca M, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu M. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). Exp Ther Med. 2020 Oct 13;20(6):1–1.
9. Plotzker RE, Vaidya A, Pokharel U, Stier EA. Sexually Transmitted Human Papillomavirus. Infect Dis Clin North Am. 2023 Jun;37(2):289–310.
10. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017 Aug 15;141(4):664–70.
11. Yu L, Majerciak V, Zheng ZM. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. Int J Mol Sci. 2022 Apr 29;23(9):4943.
12. Pimenoff VN, de Oliveira CM, Bravo IG. Transmission between Archaic and Modern Human Ancestors during the Evolution of the Oncogenic Human Papillomavirus 16. Mol Biol Evol. 2017 Jan;34(1):4–19.
13. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. The Lancet. 2024 Aug;404(10451):435–44.
14. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):166–74.
15. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet. 2007 Sep;370(9590):890–907.
16. Zilliacus R, Nieminen P. Kohdunkaulan solu- ja kudosmuutosten kolposkooppinen hoito Suomessa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2003;
17. Kohdunkaulansyövän seulonta. Fimlab [Internet]. Ei päivämäärää [viitattu: 13.8.2024]. Saatavilla: https://fimlab.fi/palvelut/kohdunkaulan-syovan-seulonta#:~:text=Kenelle%3F,joiden%20sukupuoli%20on%20vahvistettu%20mieheksi .
18. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 1999 Feb 3;91(3):252–8.
19. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1406–12.
20. Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA–positive atypical squamous cells of undetermined significance: A two-year prospective study. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun;188(6):1401–5.
21. Bønløkke S, Blaakær J, Steiniche T, Iachina M. Social factors and age play a significant role in cervical cancer and advanced-stage disease among Danish women. BMC Cancer. 2024 Feb 23;24(1):259.
22. Lei L, Zhang L, Zheng Y, Ma W, Liu F, Li D, et al. Clinical analysis of 314 patients with high-grade squamous intraepithelial lesion who underwent total hysterectomy directly: a multi-center, retrospective cohort study. BMC Cancer. 2024 May 9;24(1):575.
23. Brun JL, Letoffet D, Marty M, Griffier R, Ah-Kit X, Garrigue I. Factors predicting the spontaneous regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2). Arch Gynecol Obstet. 2021 Apr 11;303(4):1065–73.

24. Nourrisson A, Lepetit H, Marty M, Garrigue I, Brun JL. Regression of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2) managed expectantly. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022 Oct;51(8):102442.
25. Bonas MK, Discacciati MG, Videira HM, Cavalcante LA, Teixeira JC, Vale DB. Safety of Conservative Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in Women Under 30 Years Old. Women's Health Reports. 2022 Jun 1;3(1):601–7.
26. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, Hanley G, Miller D, Sadownik LA. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. J Low Genit Tract Dis. 2018 Jul;22(3):212–8.
27. Bruno MT, Cassaro N, Mazza G, Guaita A, Boemi S. Spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia 3 in women with a biopsy—cone interval of greater than 11 weeks. BMC Cancer. 2022 Oct 18;22(1):1072.
28. van Oortmarssen G, Habbema J. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. Br J Cancer. 1991 Sep;64(3):559–65.
29. Tarnanen K, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Laukkala T. Kohdunkaulan solu- ja kudosmuutokset, papa ja HPV. Duodecim Käyvän hoidon potilasversiot. 2021 Apr 13;
30. Sekundaarinen ehkäisy. Duodecim Terveyskirjasto Lääketieteen sanasto. 2023 Jan 5;
31. Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. Int J Cancer. 1999 Sep 24;83(1):59–65.
32. Partanen VM, Heinävaara S, Sarkeala T, Pankakoski M. KOHDUNKAULASYÖVÄN SEULONTAOHJELMA VUOSIKATSAUS 2023. Suomen Syöpärekisteri. 2023;
33. Pankakoski M, Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. High lifetime probability of screen-detected cervical abnormalities. J Med Screen. 2017 Dec 10;24(4):201–7.
34. Kohdunkaulan syövän seulonta. Suomen syöpärekisteri [Internet]. Ei päivämäärää [viitattu 13.8.2024]. Saatavilla: https://syoparekisteri.fi/seulonta/kohdunkaulansyovanseulonta/.
35. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition—Summary Document. Annals of Oncology. 2010 Mar;21(3):448–58.
36. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002 Apr 1;55(4):244–65.
37. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 Aug 10;2018(7).
38. Rajaram S, Gupta B. Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas. Indian J Med Res. 2021 Aug;154(2):210–20.
39. Cuschieri K, Wentzensen N. Human Papillomavirus mRNA and p16 Detection as Biomarkers for the Improved Diagnosis of Cervical Neoplasia. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2008 Oct 1;17(10):2536–45.
40. Louvanto K, Aro K, Nedjai B, Bützow R, Jakobsson M, Kalliala I, et al. Methylation in Predicting Progression of Untreated High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. Clinical Infectious Diseases. 2020 Jun 10;70(12):2582–90.
41. Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, Steenbergen RDM, Bleeker MCG, Verhoeve HR, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated With Absence of *FAM19A4/miR124-2* DNA Methylation (CONCERVE Study). Journal of Clinical Oncology. 2022 Sep 10;40(26):3037–46.
42. Tieva A, Peltomäki P. Epigeneettiset muutokset syövässä. Duodecim. 2012;
43. Louvanto K, Verhoef L, Pimenoff V, Eriksson T, Leppälä S, Lagheden C, et al. Low methylation marker levels among human papillomavirus-vaccinated women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions. Int J Cancer. 2024 May 27;
44. St. Jude Children's Research Hospital. HISTORY OF HPV VACCINATION.
45. Illah O, Olaitan A. Updates on HPV Vaccination. Diagnostics. 2023 Jan 9;13(2):243.
46. Lehtinen M, Gray P, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Bly A, et al. Head-to-head comparison of two human papillomavirus vaccines for efficacy against cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and adenocarcinoma in situ—population-based follow-up of two cluster-randomized trials. Front Cell Infect Microbiol. 2024 Sep 9;14.
47. Louvanto K, Eriksson T, Gray P, Apter D, Baussano I, Bly A, et al. Baseline findings and safety of infrequent vs. frequent screening of human papillomavirus vaccinated women. Int J Cancer. 2020 Jul 15;147(2):440–7.

48. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos [Internet]. 2023. HPV-rokotteen teho kohdunkaulan syövän ehkäisyssä.
49. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. J Infect Dis. 2021 Sep 30;224(Supplement_4):S367–78.
50. WHO Team: Immunization V and B. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. Vol. 35, Vaccine. Elsevier Ltd; 2017. p. 5753–5.
51. Kim J, Choe YJ, Park J, Cho J, Cheong C, Oh JK, et al. Comparative Effects of Bivalent, Quadrivalent, and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccines in The Prevention of Genotype-Specific Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Infect Chemother. 2024;56(1):37.
52. Brown DR, Joura EA, Yen GP, Kothari S, Luxembourg A, Saah A, et al. Systematic literature review of cross-protective effect of HPV vaccines based on data from randomized clinical trials and real-world evidence. Vaccine. 2021 Apr;39(16):2224–36.
53. HPV- eli papilloomavirusrokote. Terveyden ja hyvinvoinninlaitos [Internet]. 2023 [viitattu: 13.8.2024]. Saatavilla: https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/rokotteet-a-o/hpv-eli-papilloomavirusrokote.
54. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. Vaccines (Basel). 2021 Nov 30;9(12):1413.
55. Lehtinen M, Paavonen J. HPV-rokotuksen vaikuttavuus Suomessa. Duodecim. 2018;
56. Lehtinen M, Bruni L, Elfström M, Gray P, Logel M, Mariz FC, et al. Scientific approaches toward improving cervical cancer elimination strategies. Int J Cancer. 2024 May 9;154(9):1537–48.
57. Shapiro G. HPV Vaccination: An Underused Strategy for the Prevention of Cancer. Current Oncology. 2022 May 23;29(5):3780–92.
58. Dykens JA, Peterson CE, Holt HK, Harper DM. Gender neutral HPV vaccination programs: Reconsidering policies to expand cancer prevention globally. Front Public Health. 2023 Feb 21;11.
59. Spayne J, Hesketh T. Estimate of global human papillomavirus vaccination coverage: analysis of country-level indicators. BMJ Open. 2021 Sep;11(9):e052016.
60. European Cancer Organisation. European Cancer Organisation. Recommendations on Screening.
61. Lehtinen M, Pimenoff VN, Nedjai B, Louvanto K, Verhoef L, Heideman DAM, et al. Assessing the risk of cervical neoplasia in the <scp>post-HPV</scp> vaccination era. Int J Cancer. 2023 Mar 15;152(6):1060–8.
62. Pimenoff VN, Gray P, Louvanto K, Eriksson T, Lagheden C, Söderlund-Strand A, et al. Ecological diversity profiles of non-vaccine-targeted HPVs after gender-based community vaccination efforts. Cell Host Microbe. 2023 Nov;31(11):1921-1929.e3.