Ett Sverige fritt från livmoderhalscancer – HPV och Utrotningskampanjen

Joakim Dillner

NACx/NKCx Taskforce för Utrotning av Cervixcancer

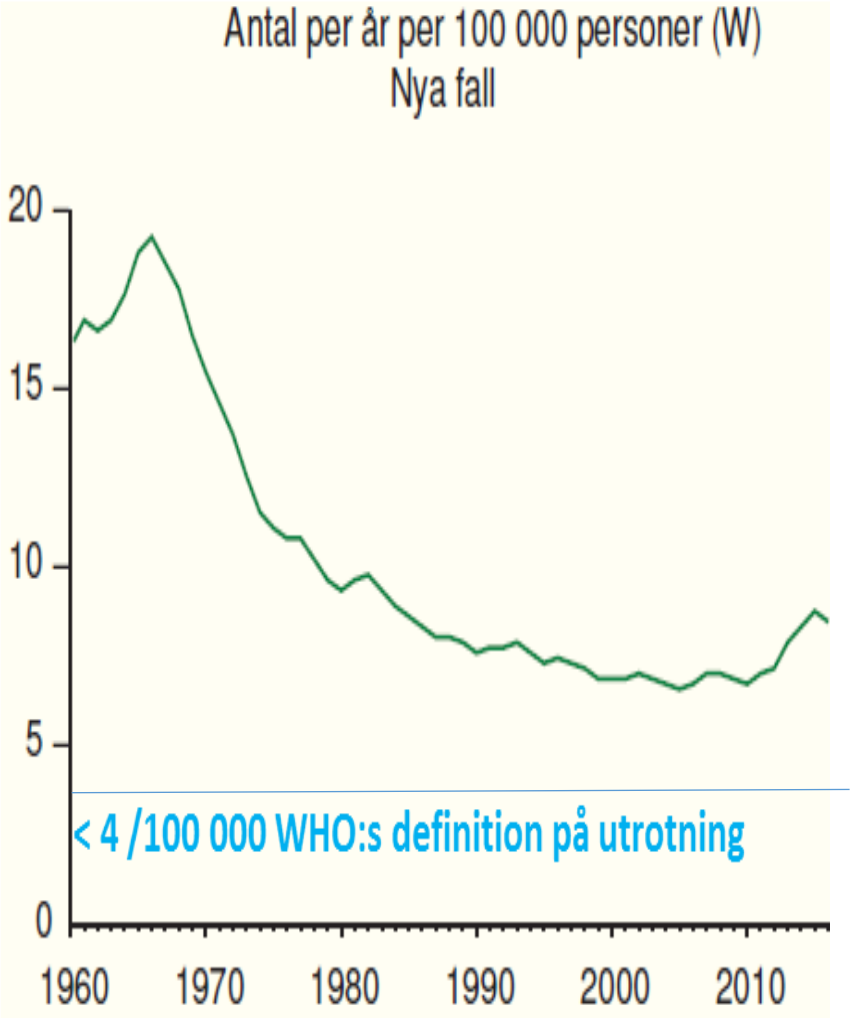
Ordförande NKCx

Jävsdeklaration

- Inga aktuella jäv/bindningar

Livmoderhalscancer

- Har varit kvinnans vanligaste cancerform globalt.
- Årligen insjuknar ca 570 000 kvinnor i världen (WHO)
- En nödvändig orsak – infektion med Humant Papillomvirus (HPV).
- HPV-infektion kan förebyggas med vaccination.
- I Sverige kraftig minskning genom screening sedan 1960-talet.
- På senare år har den dock börjat öka igen.
  - **550 kvinnor drabbas varje år, 150 dör**



Varför tror vi att utrotning är möjlig?

Att HPV kan utrotas är känt sedan 1990-talet –bättre förutsättningar än för polio.

WHO uppmanade världens länder att **utrota** livmoderhalscancer 2016.

WHO:s definition på utrotning: Incidens < 4 /100 000 /år

I World Health Assembly har världens hälsoministrar enats om att delta i global utrotning av livmoderhalscancer

Australien: Utrotning klar till 2028

Sverige har unika förutsättningar för ***internationell excellens inom utrotning av denna cancerform***.

- Screeningprogram med unikt högt deltagande (92% i de yngre åldrarna)

- Unikt omfattande nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx.se)

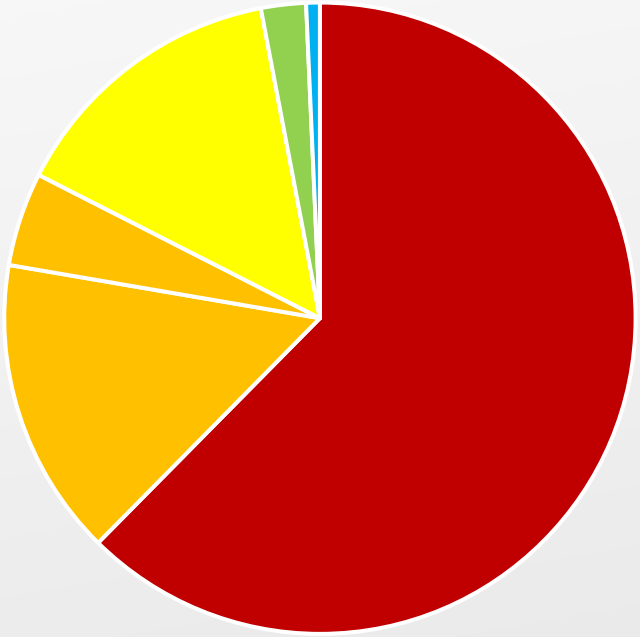
Prevention av Livmoderhalscancer

Sekundärprevention med cervixscreening effektivt: Den som alltid deltar sänker sin risk med 90% (cytologi) eller med 95% (HPV-screening).
740,000 prov/år bara i Sverige.
Mkt hög kostnadseffektivitet.

Primärprevention möjlig: Vaccination effektivt mot det virus som är viktigaste orsaken (HPV). Första generationens vacciner innehåller skydd mot HPV-typer som orsakar 70% av CxCa.
Andra generationens vaccin (G9) innehåller skydd mot HPV-typer som orsakar 90% av CxCa.

HPV Type	Species	IARC Group	% in Cancer	% in Normal	Odds Ratio	% Attributable Fraction
HPV16	**a9**	**Group 1**	**55.8**	**2.6**	**47.6**	**62.4**
HPV18	**a7**	**Group 1**	**14.3**	**1**	**15.7**	**15.3**
HPV45	**a7**	**Group 1**	**4.8**	**0.6**	**8.3**	**4.8**
HPV33	**a9**	**Group 1**	**4**	**0.6**	**7.1**	**3.9**
HPV58	**a9**	**Group 1**	**4**	**0.8**	**5.1**	**3.7**
HPV31	**a9**	**Group 1**	**3.5**	**1**	**3.7**	**2.9**
HPV52	**a9**	**Group 1**	**3.2**	**1**	**3.3**	**2.6**
HPV35	**a9**	**Group 1**	**1.6**	**0.4**	**3.9**	**1.4**
HPV59	**a7**	**Group 1**	**1.2**	**0.4**	**2.9**	**0.9**
HPV39	**a7**	**Group 1**	**1.3**	**0.6**	**2.0**	**0.8**
HPV68	**a7**	**Group 2A**	**0.6**	**0.4**	**1.5**	**0.2**
HPV51	**a5**	**Group 1**	**1**	**0.9**	**1.2**	**0.2**
HPV56	**a6**	**Group 1**	**0.8**	**0.6**	**1.3**	**0.2**
HPV73	a11	Group 2B	0.5	0.3	1.8	0.2
HPV26	a5	Group 2B	0.2	0.1	4.1	0.2
HPV30	a6	Group 2B	0.2	0.1	2.6	0.1
HPV69	a5	Group 2B	0.2	0.1	1.4	0.1
HPV67	a9	Group 2B	0.3	0.2	1.2	<0.1
HPV82	a5	Group 2B	0.2	0.1	1.2	<0.1
HPV34	a11	Group 2B	0.1	0.1	1.0	Not attributable
HPV66	**a6**	**Group 2B**	**0.3**	**0.6**	**0.4**	**Not attributable**
HPV70	a7	Group 2B	0.2	0.8	0.3	Not attributable
HPV53	a6	Group 2B	0.5	1.1	0.4	Not attributable

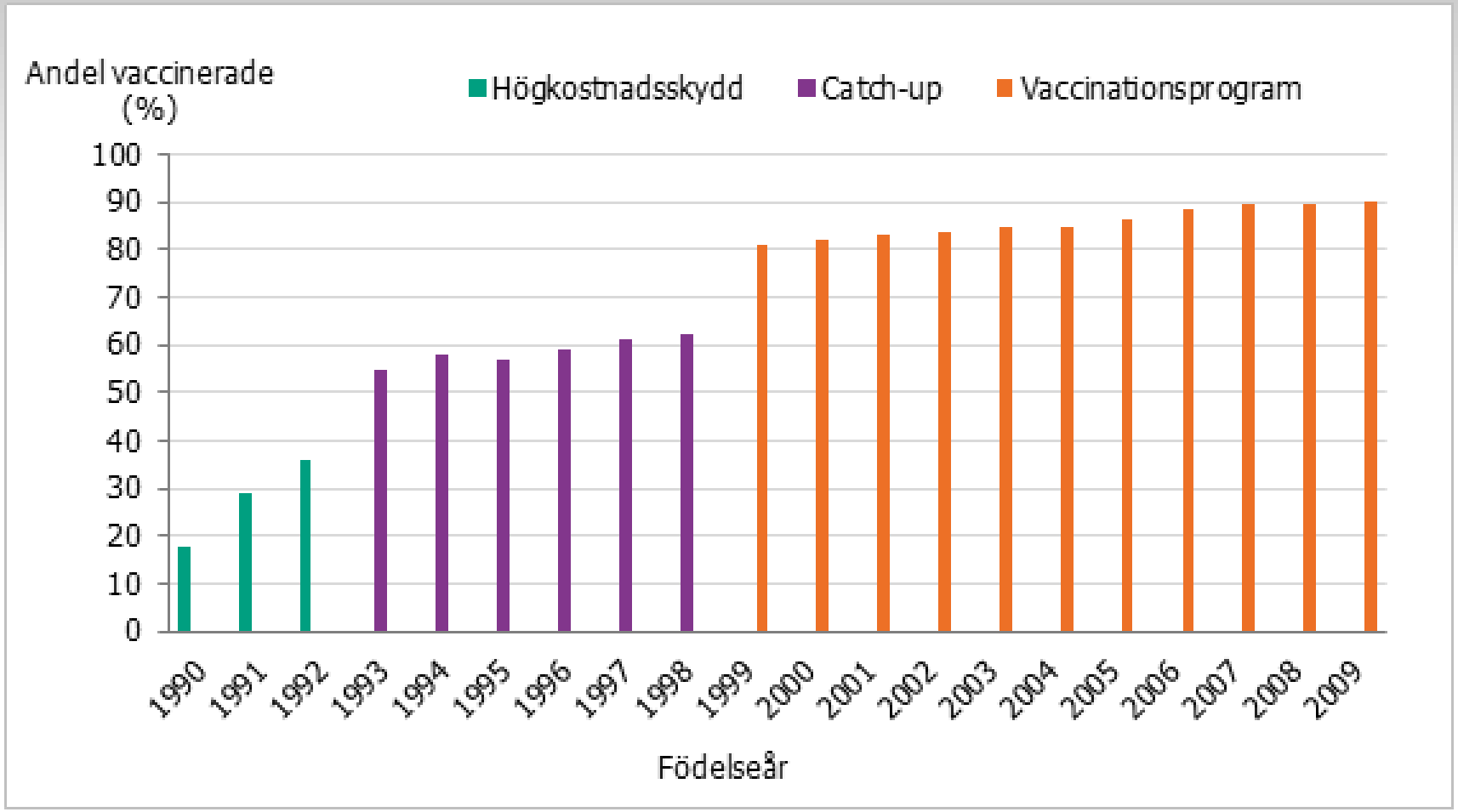
Attributable fraction cervical cancer



Bakgrund: HPV vaccination i Sverige

- 2006 - Första HPV-vaccinet (Gardasil4) godkänt
- 2008 - Socialstyrelsen beslutar om allmän vaccination i skolan av flickor 10–12 år
- 2011 - Efter en långdragen överklagandeprocess vann Gardasil4 upphandlingen
- 2012 - Vaccinationsprogrammet för flickor börjar
  - Ikappvaccination (s.k. ”catch-up”) av flickor födda från 1993 i åldrarna 13–18 år, upp till 26 i några regioner. Måttlig uppslutning.
- 2014 - Andra generationens HPV-vaccin (Gardasil 9) med nio HPV typer godkänt.
- 2015 – Antal doser minskat från tre till två.
- 2017 – Folkhälsomyndigheten rekommenderar HPV-vaccin till pojkar.
- 2019 – Regeringen beslutar om HPV vaccin till pojkar.
- 2019 - Gardasil9 upphandlat till vaccinationsprogrammet
- 2021 – Utrotningsprojekt med samtidig screening och vaccination av kvinnor födda 1994-1999 föreslås. Stöds av riksdagsbeslut & statsanslag. Första kvinnan med samtidig vaccination och screening i maj 2021.

Täckningsgrad i riket enligt födelseår



Utrotningens 2 grundpelare:

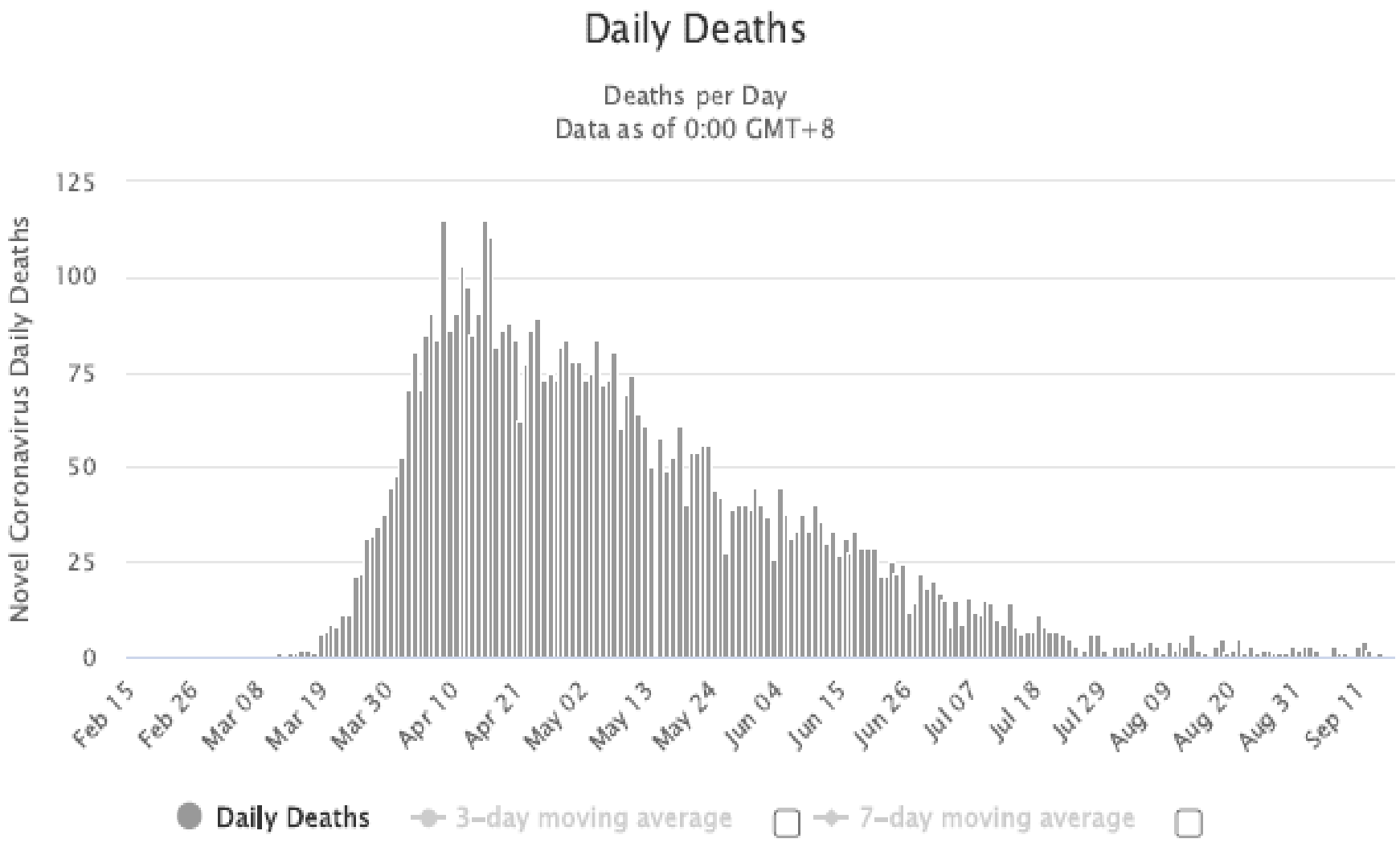
1. Få stopp på spridningen av HPV så fort som möjligt.

2. Se till att de redan smittade får HPV-screening.

1+2 = 0

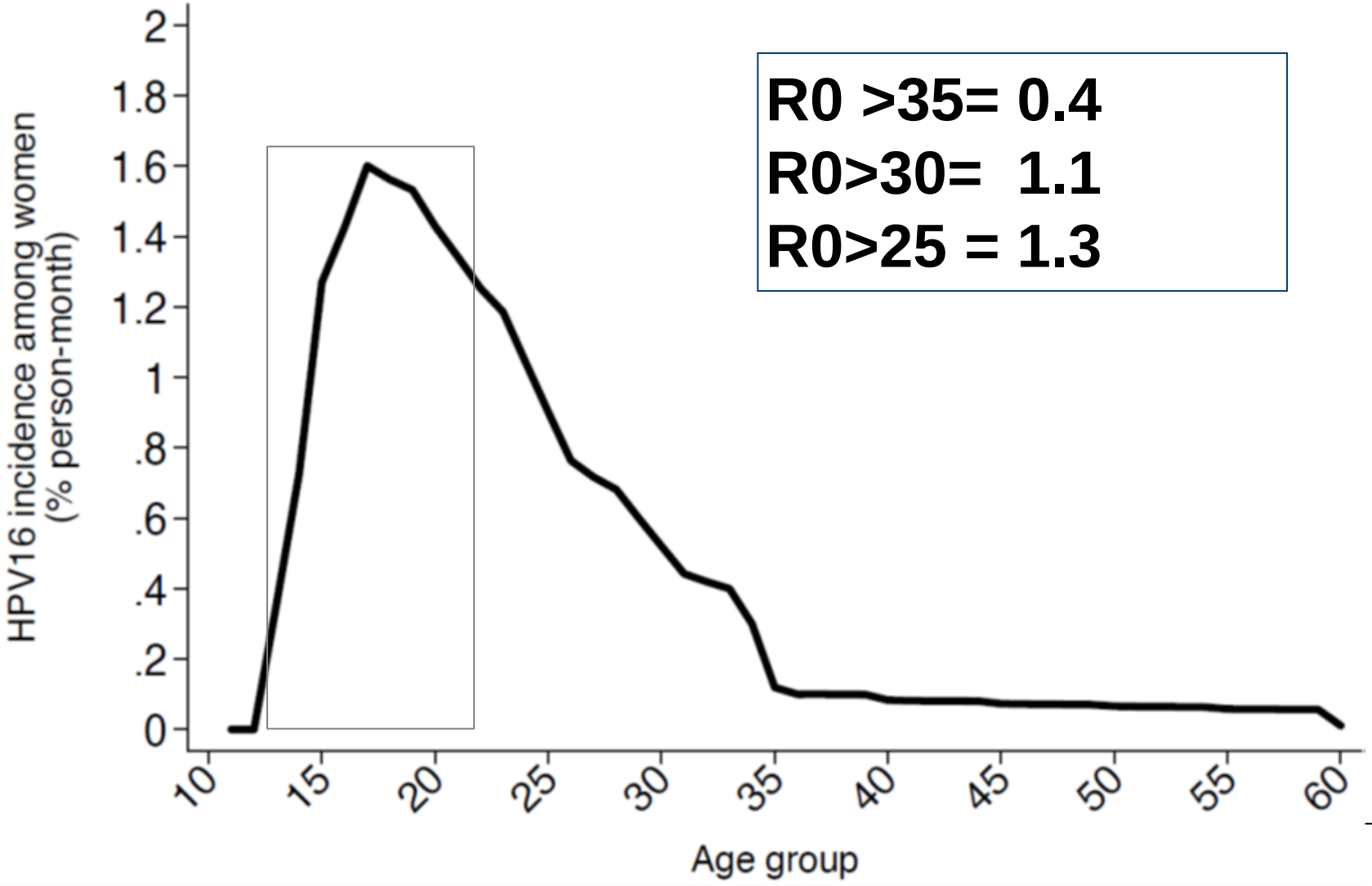
OM spridningen stoppats + de som redan kan ha smittats har fått HPV-screening = Permanent utrotning av livmoderhalscancer i Sverige.

Att bekämpa en epidemi – Reproduktionstal under 1.



Spridning av HPV16 i Sverige (före vaccination).

Reproduktionstal: Det antal personer varje smittad smittar.
Om R0 <1 = epidemin avmattas och försvinner – jfr Covid



R0 >35= 0.4
R0>30= 1.1
R0>25 = 1.3

REVIEW

Check for update

Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases – scientific basis for global public health policies

Matti Lehtinen[a,b], Iacopo Baussano[c], Jorma Paavonen[d], Simopekka Vänskä[e] and Joakim Dillner[a]

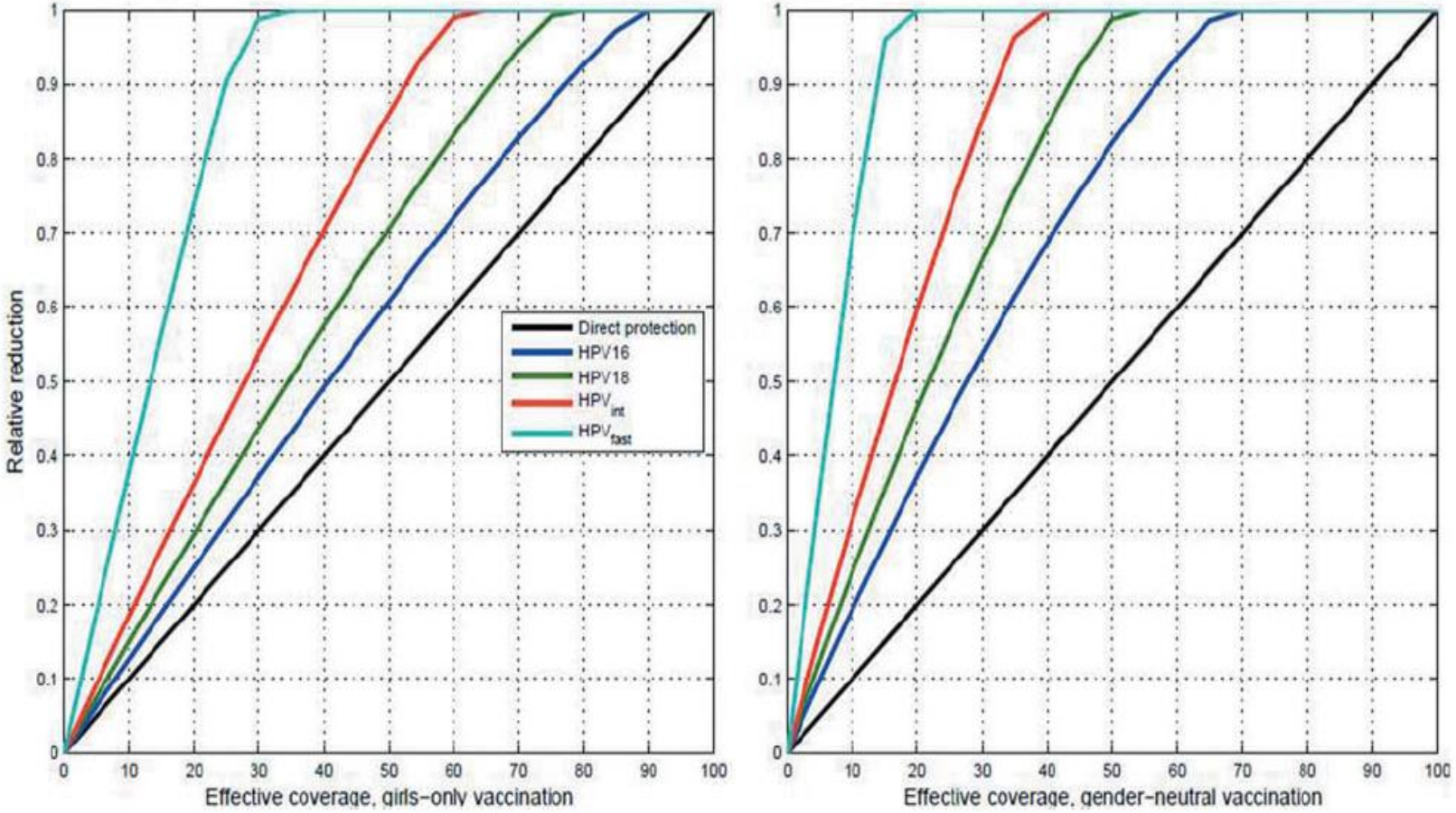


Figure 4. Modeled 49 eradication of high-risk human papillomavirus (HPV) types by effective vaccination coverage gained from girls-only (left) or gender-neutral vaccination strategy (right).

Mörkblå: HPV16 – Elimineras vid vaccination av bägge kön. Ljusblå: HPV6 – lätt att eliminera.

Ref: Expert Rev Vaccines. 2019 Feb;18(2):153-160

HPV vaccination skyddar mot invasiv livmoderhalscancer– nationell registerlänkning

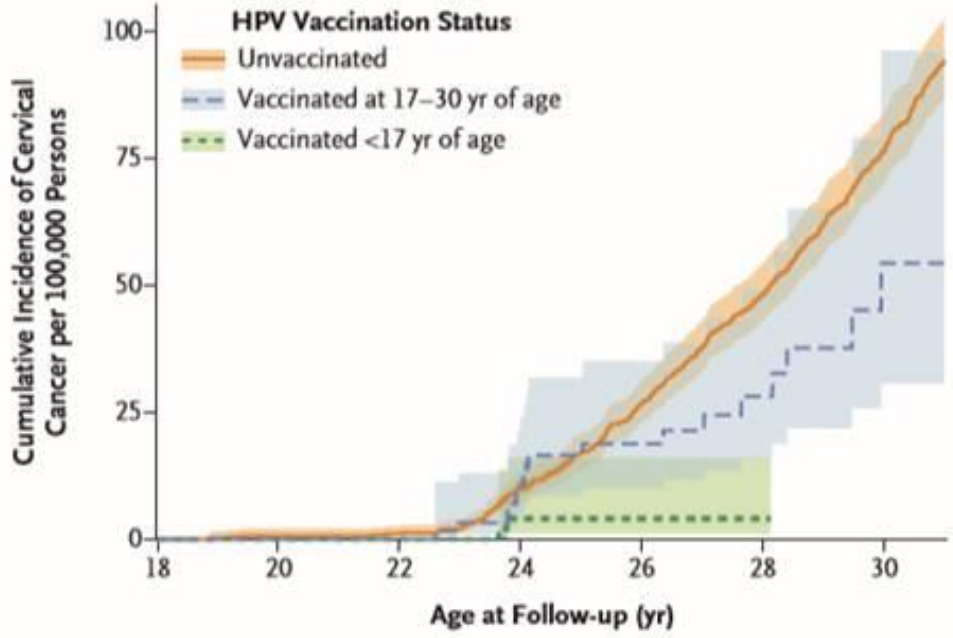


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

Jiayao Lei, Ph.D., Alexander Ploner, Ph.D., K. Miriam Elfström, Ph.D., Jiangrong Wang, Ph.D., Adam Roth, M.D., Ph.D., Fang Fang, M.D., Ph.D., Karin Sundström, M.D., Ph.D., Joakim Dillner, M.D., Ph.D., and Pär Sparén, Ph.D.

N Engl J Med 2020;383:1340-8.

527871 HPV-vaccinerade och 1145112 ej HPV-vaccinerade kvinnor

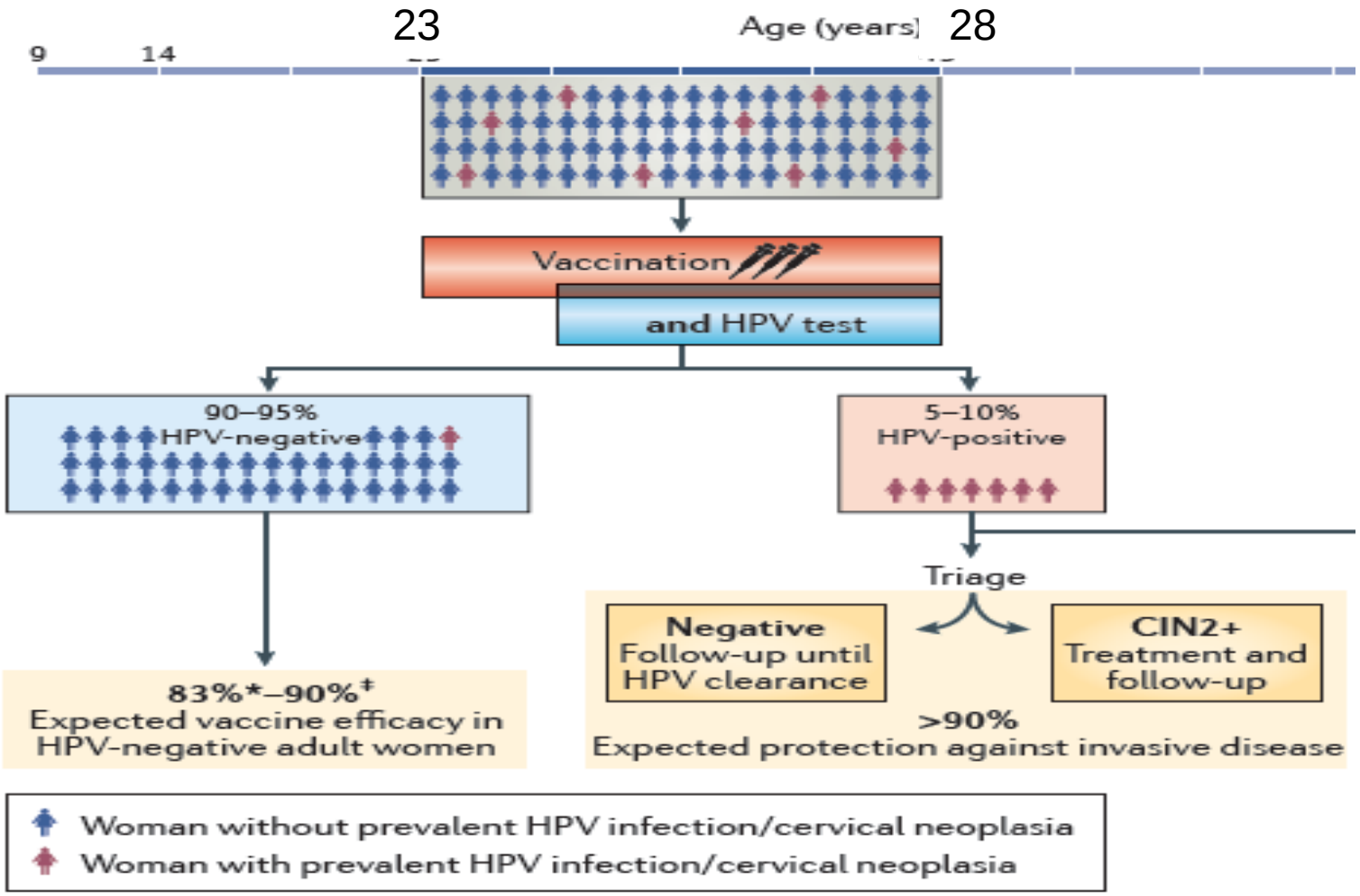
Invasiv cervicancxer: 19 kvinnor bland vaccinerade, 538 bland ej vaccinerade

AdjIRR: 0.12 (95% CI: 0.0-0.34) vaccinerade före 17 års ålder
AdjIRR: 0.47 (95% CI: 0.27-0.75) vaccinerade vid 17-30 års ålder

Inget HPV test vid vaccination!

Effekt av HPV-vaccin lika bra hos äldre som hos yngre – <u>förutsatt att man är negativ för HPV vid vaccinationen.</u>

Engångsinsats med HPV vaccination och HPV screening för snabb utrotning av cervix cancer (The FASTER concept: Nature Reviews in Clinical Oncology 2015)



Del 1. Stoppa spridning av HPV: Vaccinera inom screeningprogrammet

- Infrastruktur finns.
- Högt deltagande i första screening (>90 %). Dessa ska erbjudas 1 dos 9-valent vaccin samt ytterligare 1 vid nästa screeningomgång efter 3 år.
- **Inga** ovaccinerade åldersgrupper kvar som kan sprida infektionen.
- Kvinnor > 30 år sprider inte HPV så mycket att infektionen skulle finnas kvar i landet
- Förväntas ge utsläckning av HPV i Sverige.

Del 2. Se till att de redan smittade får HPV-screening.

Väldigt olika risk för livmoderhalscancer i befolkningen. Exempelvis:

- Alltid deltagit med normala prov: >10 gånger **minskad** risk
- Deltagit med cellförändringar som inte följts upp: Upp till 15 gånger **ökad** risk
- Inte deltagit på lång tid trots kallelse: Dubbelt **ökad** risk

De flesta cancerfall uppstår ur grupperna med ökad risk. Gruppen innefattar endast cirka 40,000 personer. Om dessa kvinnor kan nås med HPV-screening → förväntas minskning av livmoderhalscancer till under ”utrotningsnivå”.

Hur många kvinnor är högriskkvinnor i Sverige idag? 2018 års data

Förutom långtidsuteblivare så har 2 viktiga risk-profiler hittats i NKCx (Wang et al., BMJ 2016; Wang et al., PloS Med 2017)

Risk profil	Description	IR per 100,000 py	Exakt antal kvinnor
Haft AGC	Haft AGC de senaste 6.5 åren	≈150/100,000	1485
Haft HSIL, ej biopsi	Haft HSIL efter 50 års ålder. Ingen biopsi	≈100/100,000	6958
Haft LSIL, ingen uppföljning	Haft LSIL efter 50 års ålder. Inget cellprov eller biopsi efteråt.	≈65/100,000	403
Aldrig deltagit	Aldrig tagit ett cellprov	≈30/100,000	28736

Del 2. Se till att de redan smittade får HPV-screening:

Studiehypotes: Kan uppkomsten av livmoderhalscancer i Sverige minskas genom att erbjuda kvinnor med hög cancerrisk självprovtagning? Påbörjat 2019, utförs nu en gång/år.

NKCx:

1. Identifierar högriskkvinnor i hela landet.
2. Kontaktar dem med e-post +SMS + Brev
3. Skickar ut självprovtagningskit till dem som beställt.
4. Utför HPV-test.
5. Skickar listor med resultat till regionalt ansvarig för uppföljning.

Uppföljning av screeningpositiva utförs inom regionens befintliga screeningåtagande. Samtliga 21 regioner deltar.

Vad vinner vi?

- Den största förtjänsten är att vi sparar lidande och död. De 550 kvinnor som drabbas per år och de 150 som dör slipper lida av oro, svåra effekter av behandlingar, barnlöshet efter behandlingar och slipper dö i denna sjukdom.

- Socialstyrelsen uppskattade 2014 att livmoderhalscancer kostar samhället 175 miljoner kronor varje år.

- På sikt kan ytterligare besparingar förväntas genom att ett mindre intensivt screeningprogram kommer att behövas.

Sammanfattning
Utrotning av livmoderhalscancer i Sverige

2 grundpelare:

1. Erbjud kostnadsfri HPV-vaccination och HPV screening till unga kvinnor med 9-valent HPV-vaccin

2. Identifiera kvinnor med högst risk för livmoderhalscancer och erbjud självprovtagning.