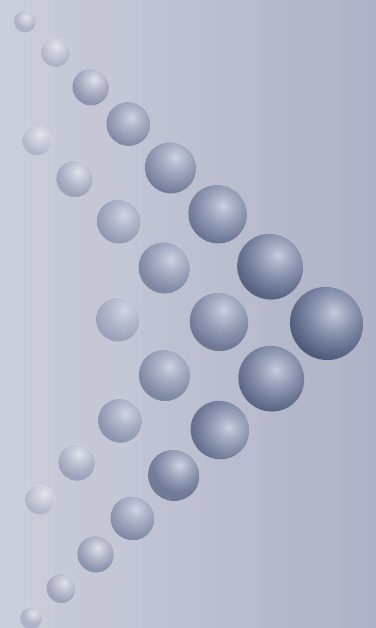


KREFT
registeret

INSTITUTT FOR POPULASJONS-
BASERT KREFTFORSKNING



HPV vaksine, kreftforekomst og forstadier til livmorhalskreft



Innhold

Oppsummering	4
Bakgrunn.....	4
Beskrivelse av hva som er gjort	4
Resultater.....	7
Om forfatterne og oppgitte interessekonflikter.....	10

Oppsummering

Dette er en første kobling mellom Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK) og Kreftregisteret hvor vi har sett på kreftforekomst og forstadier til livmorhalskreft blant kvinner. Koblingene ble utført i august 2014 og inneholder forstadier for kreft og krefttilfeller t.o.m. 2013.

I datamaterialet var det flere kvinner registrert som HPV vaksinert i SYSVAK som var betraktelig eldre enn anbefalingene om vaksinerings tilsier. Selv om vi nevner noen resultater for alle kvinner totalt, er hoveddelen av resultatene fokusert på kvinner i aldersgruppen 10-29 år. Rapporten inkluderer også kvinner som er eldre enn 17-åringene i 2014 som hadde blitt tilbudt vaksine gjennom barnevaksinasjonsprogrammet.

Det var inntruffet 44 krefttilfeller i den vaksinerte kohorten fra 2009 til og med 2013, av disse var 42 i aldersgruppen 10-29 år. Det var ingen tilfeller av livmorhalskreft blant de vaksinerte i denne perioden. Det var 29 tilfeller av forstadier til livmorhalskreft blant de vaksinerte i perioden, hvorav 23 var i aldersgruppen 10-29 år. Raten av forstadier var lavere blant de vaksinerte enn de uvaksinerte. I tillegg hadde vel halvparten av kvinnene med forstadier blant de vaksinerte (16 totalt, 11 i aldersgruppen 10-29 år) hatt en unormal celleprøve før første vaksinasjon.

Etter at kvinner med unormal celleprøve før første vaksinasjon ble ekskludert, var det signifikant færre tilfeller av forstadier blant de HPV vaksinerte enn de ikke-vaksinerte kvinnene i aldersgruppen 10-29 år.

Bakgrunn

I 2009 ble vaksine mot Humant Papilloma Virus (HPV) en del av det norske barnevaksinasjons-programmet. Vaksinen tilbys jenter på 7. skoletrinn, når de er 12 år gamle. Vaksinen beskytter mot HPV-typene 6, 11, 16 og 18. Vedvarende infeksjon av HPV 16 og 18 står for 70 % av krefttilfellene i livmorhalsen, mens HPV 6 og 11 kan forårsake kjønnsvorter (kondylomer).

Den første alderskohorten som fikk tilbud om vaksine, jenter født 1997, var ved utgangen av 2014 17 år gamle. Effekten av vaksinen på forekomst av kreft kan overvåkes gjennom kobling mellom SYSVAK og Kreftregisteret. SYSVAK holder oversikt over vaksinasjonsstatus hos den enkelte og over vaksinasjonsdekningen i landet. Kreftregisterets hoveddatabase inneholder informasjon om alle krefttilfeller i Norge. I tillegg registreres forstadier til livmorhalskreft og celleprøver fra livmorhalsen i Kreftregisteret.

Det året de fyller 25 får alle kvinner tilsendt informasjonsbrev fra Kreftregisteret om viktigheten av å ta celleprøve. Det er anbefalt at alle kvinner mellom 25-69 år tar celleprøve fra livmorhalsen hvert 3. år. Den første alderskohorten som fikk tilbud om vaksine vil komme i screeningalder i 2022. Majoriteten av de vaksinerte vil per i dag ikke ha tatt celleprøve fra livmorhalsen.

Kreftregisteret har nå utført første kobling mellom SYSVAK og Kreftregisteret for å overvåke forekomsten og utvikling av forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft hos vaksinerte og ikke-vaksinerte kvinner.

Beskrivelse av hva som er gjort

Fra SYSVAK ble det bestilt en datafil som inneholdt oversikt over alle kvinner vaksinert med HPV-vaksine fra den ble godkjent i 2006 til og med 15. august 2014.

Filen inneholdt 137 personer med vaksinasjonsår tidligere enn 2006, og gjennomsnittlig alder ved første vaksinasjonsdose for denne gruppen var 1,8 år. Disse ble ekskludert. Videre inneholdt filen 9 126 personer som av medisinske eller andre årsaker ikke hadde mottatt noen doser av HPV-vaksine. Disse ble ekskludert. Til slutt var det 64 personer som ikke hadde gyldig fødselsnummer, og disse ble også ekskludert. Det gjestod da 130 107 personer som hadde mottatt én eller flere doser av HPV-vaksinen (Tabell 1). Personene hadde fått inntil 6 doser, men hovedandelen (90,5 %) hadde fått 3 doser per 15. august 2014. Gjennomsnittlig alder ved første vaksinasjonsdose for denne gruppen var 12,1 år (median 12 år).

Tabell 1. Antall vaksinerte kvinner per vaksinasjonsår, 2006-2014.
Vaksinasjonsår er definert som det året kvinnen fikk sin første dose med HPV-vaksine.

Vaksinasjonsår	Antall personer
2006	37
2007	1 167
2008	1 140
2009	17 295
2010	29 590
2011	26 629
2012	26 428
2013	26 668
2014	1 153

Tabell 2. Alder ved første vaksinasjon, 2006-2014.

Aldersgruppe	Antall personer
0-4 år	32
5-9 år	48
10-14 år	124 567
15-19 år	3 745
20-24 år	990
25-29 år	515
30-34 år	88
35-39 år	51
40-44 år	43
45-49 år	14
50-54 år	8
55 + år	6

Tabell 3. Alder per 31.07.2014 for de vaksinerte.

Aldersgruppe	Antall personer
0-4 år	23
5-9 år	21
10-14 år	61 184
15-19 år	64 823
20-24 år	2 516
25-29 år	669
30-34 år	673
35-39 år	94
40-44 år	51
45-49 år	35
50-54 år	8
55+ år	10

Det var 14 personer som var 50 år eller eldre registrert med en HPV-vaksinasjon (Tabell 2), 9 av disse hadde kun fått en dose. Dette kan muligens være feilregistrering i SYSVAK. I analysene har vi derfor i all hovedsak fokusert på aldersgruppen 10-29 år.

Fra Kreftregisteret ble det hentet ut informasjon om kreftdiagnoser som regnes med i kreftstatistikken i Cancer in Norway, se tabell side 12 i Cancer in Norway 2013. Krefttilfellene er talt opp slik som beskrevet på side 15 i Cancer in Norway 2013 (Tabell 4).

Tabell 4. Antall nye krefttilfeller per diagnoseår for kvinner alle aldre, og kvinner 10-29 år uavhengig av vaksinasjonsstatus, 2009-2013.

Diagnoseår	Kvinner alle aldre		Kvinner 10-29 år	
	All kreft samlet ¹	Livmorhalskreft ²	All kreft samlet ¹	Livmorhalskreft ²
2009	13 068	299	239	26
2010	13 330	310	222	21
2011	13 827	295	276	31
2012	13 664	317	263	25
2013	13 919	282	254	18

¹ ICD-10: C00-C96, D32-D33, D45-D47

² ICD-10: C53

I tillegg ble det hentet ut informasjon om ACIS/CIN2+ fra Livmorhalsprogrammets histologitabell.

ACIS, CIN2 og CIN3 er definert som følgende SNOMED-koder: ACIS; 81402, CIN2; 74007, 76086 og CIN3; 80702. Disse 3 morfologigruppene (ACIS, CIN2 og CIN3) er gruppert sammen som forstadier til livmorhalskreft.

Følgende algoritme er brukt for utvelgelse av tilfelle av forstadium til livmorhalskreft:

- Forstadietilfeller med diagnosedato innen 2 år etter en livmorhalskreftdiagnose ble ekskludert.
- Forstadietilfeller med diagnosedato innen 4 måneder før en livmorhalskreftdiagnose ble ekskludert.
- Kun første forstadietilfelle innenfor 2 år ble talt.

Definisjonene tar utgangspunkt i første histologi for tilfellet.

Tabell 5. Antall forstadier til livmorhalskreft per diagnoseår uavhengig av vaksinasjonsstatus, 2009-2013.

Diagnoseår	Kvinner alle aldre	Kvinner 10-29 år
	Forstadier	Forstadier
2009	3 448	1 044
2010	3 526	1 113
2011	3 562	1 101
2012	3 700	1 243
2013	4 008	1 377

Informasjon om celleprøver ble hentet ut fra Livmorhalsprogrammet cytologitabell. ASC-US og mer alvorlige cytologieresultater (SNOMED koder: 69100 – 69701 – 80752 – 80701 - 81402) ble gruppert sammen som unormale celleprøver.

Når det gjelder befolkningsgrunnlaget er antall uvaksinerte per år og aldersgruppe definert som antall kvinner bosatt i Norge 31. desember det aktuelle året per aldersgruppe minus antall vaksinerte i aktuell aldersgruppe og år. Kvinnene er angitt som vaksinerte dersom de har vaksinasjonsdato før 30. juni i aktuelt år.

Vi beregnet aldersspesifikk insidensrate (rate) per 100 000 personår og standardisert insidensratio (SIR). Ratene i tabellene er kun beregnet for den trunkerte aldersgruppen, 10-29 år, fordi det er noe usikkerhet knyttet til validiteten av vaksinasjonsstatus i de yngste og eldste aldersgruppene. Aldersspesifikk insidensrate er antall nye tilfeller i aldersgruppen dividert på antall personer som er under risiko for å få sykdommen i samme periode. Den aldersstandardiserte raten er justert for alderssammensetningen i populasjonen, insidensraten blir standardisert i forhold til en standardpopulasjon. Her er Norges kvinnelige befolkning i perioden 2008-2012 brukt som standardpopulasjon.

Forventet antall tilfeller er det antallet tilfeller man ville forvente å se i populasjonen gitt at denne hadde den samme forekomsten (målt ved insidensrate) som landsgjennomsnittet for kvinner. For hver aldersgruppe kan man regne ut forventet antall tilfeller ved å multiplisere antall personer i aldersgruppen med insidensraten for landet i aldersgruppen. Standardisert insidensratio er beregnet ved å dividere antall observerte tilfeller med forventet antall tilfeller i hver gruppe.

Resultater

Tabellene under viser antall nye krefttilfeller og aldersspesifikk insidensrate for kvinner i alderen 10-29 år, fordelt på 5-års aldersgruppe og vaksinasjonsstatus, i tillegg til aldersjustert insidensrate.

Når vi ser på all kreft samlet (Tabell 6) ligger forekomsten mellom 0,0 og 1,2 (SIR-verdier) hos de vaksinerte, ingen av verdiene var signifikant forskjellig fra bakgrunnsforekomsten. Forekomsten hos de uvaksinerte er tilnærmet lik bakgrunnsforekomsten.

Tabell 6. Observert og forventet antall nye krefttilfeller (ICD-10: C00-C96, D32-D33, D45-D47) hos kvinner fordelt på 5-års aldersgrupper og vaksinasjonsstatus, 2009-2013. I tillegg er standardisert insidensratio (SIR) og aldersspesifikk insidensrate (rate) per 100 000 personår inkludert, samt 95 % konfidensintervall (KI).

Aldersgrupper	Uvaksinerte				Vaksinerte			
	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate
10-14 år	94	80,4	1,2 (0,9 - 1,4)	17,2	32	31,6	1,0 (0,7 - 1,4)	14,9
15-19 år	195	195,0	1,0 (0,9 - 1,2)	26,0	8	9,0	0,9 (0,4 - 1,7)	23,0
20-24 år	352	331,4	1,1 (1,0 - 1,2)	44,1	2	1,6	1,2 (0,1 - 4,5)	51,2
25-29 år	628	602,7	1,0 (1,0 - 1,1)	79,4	0	2,3	0,0 (0,0 - 1,6)	0,0
Alder 10-29 år	1 269	1 209,5	1,0 (0,7 - 1,3)	44,0	42	44,5	0,9 (0,7 - 1,3)	16,4
Trunkert aldersstandardisert insidensrate (KI)				41,7 (39,5 - 44,1)				22,4 (8,0 - 51,2)

Tabell 7. Oversikt over kreftdiagnoser som forekommer i den vaksinerte befolkningen 10-29 år, 2009-2013.

ICD-10:		Antall
C07-08	Spyttkjertler	1
C18	Tykkertarm	2
C37, C74-75	Endokrine kjertler	3
C40-41	Knokler og leddbrusk	1
C43	Malignt melanom i hud	3
C44	Hud, non-melanom	2
C56	Eggstokk	3
C70-72, D42-43	Sentralnervesystemet	9
C73	Skjoldbruskkjertel	4
C81	Hodgkin lymfom	6
C82-85, C96	Non-Hodgins lymfom	3
C91-95, D45-47	Leukemi	5

Lymfomer, leukemier og svulster i sentralnervesystemet er de vanligst forekommende kreftformene hos barn, uavhengig av vaksinasjonsstatus.

Det var ingen tilfeller av livmorhalskreft i den vaksinerte befolkningen i perioden 2009-2013 (Tabell 8). Aldersjustert insidensrate (ikke trunkert på alder) for den uvaksinerte befolkningen var 9,5 (9,0 - 10,0), mens trunkert aldersjustert insidensrate (altså kun for aldersgruppen 10-29 år) var 4,2 (3,5-5,0).

Tabell 8. Observert og forventet antall nye tilfeller av livmorhalskreft (ICD-10: C53) fordelt på 5-års aldersgrupper og vaksinasjonsstatus, 2009-2013. I tillegg er standardisert insidensratio (SIR) og aldersspesifikk insidensrate (rate) per 100 000 personår inkludert, samt 95 % konfidensintervall (KI).

Aldersgrupper	Uvaksinerte				Vaksinerte			
	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate
10-14 år	0	0,0	-	0,0	0	0,0	-	0,0
15-19 år	1	1,0	1,1 (0,0 - 5,8)	0,1	0	0,0	0,0 (0,0 - 83,0)	0,0
20-24 år	28	20,9	1,3 (0,9 - 1,9)	3,5	0	0,1	0,0 (0,0 - 36,0)	0,0
25-29 år	104	98,6	1,1 (0,9 - 1,3)	13,1	0	0,4	0,0 (0,0 - 10,0)	0,0
Aldre 10-29 år	133	120,5	1,1 (0,9 - 1,3)	4,6	0	0,5	0,0 (0,0 - 7,2)	0,0
Trunkert aldersstandardisert insidensrate (KI)				4,2 (3,5 - 5,0)				0,0 (0 - 19,0)

Det var totalt 29 tilfeller av forstadier til livmorhalskreft i den vaksinerte befolkningen i perioden 2009-2013. Av de 23 vaksinerte mellom 10-29 år med et forstadium til livmorhalskreft (Tabell 9) var det 11 som hadde en unormal cytologi (celleprøve) før vaksinasjon (alle disse tilfellene forekommer i aldersgruppene mellom 20-29 år). Tidspunkt for den unormale celleprøven var fra 4 år før vaksinasjon til rett før vaksinedato. Forekomsten blant de vaksinerte i aldersgruppen 20-24 år var 1,2 (SIR-verdi), altså noe over bakgrunnsforekomsten, men ikke signifikant (se Tabell 9). Dersom vi ekskluderer de med en unormal celleprøve før vaksinasjon, er forekomsten hos de vaksinerte signifikant lavere enn forventet (Tabell 10).

De to vaksiner som til nå har vært tilgjengelig i Norge beskytter mot infeksjoner av de kreftfremkallende HPV-typene HPV 16 og HPV 18. For mer informasjon om HPV vaksinen i Norge viser vi til Kunnskapssenterets rapport: <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/vaksiner-mot-humant-papillomavirus-hpv-vurdering-av-effekt-av-profylaktiske-hpv-vaksiner>

Tabell 9. Observert og forventet antall nye tilfeller av forstadier til livmorhalskreft fordelt på 5-års aldersgrupper og vaksinasjonsstatus, 2009-2013. I tillegg er standardisert insidensratio (SIR) og aldersspesifikk insidensrate (rate) per 100 000 personår inkludert, samt 95 % konfidensintervall (KI).

Aldersgrupper	Uvaksinerte				Vaksinerte			
	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate
10-14 år	1	0,7	1,4 (0,0 - 7,8)	0,2	0	0,3	0,0 (0,0 - 13,0)	0,0
15-19 år	115	109,9	1,0 (0,9 - 1,3)	15,3	0	5,1	0,0 (0,0 - 0,7)	0,0
20-24 år	1 737	1 738,5	1,0 (0,9 - 1,0)	217,8	10	8,5	1,2 (0,6 - 2,2)	256,1
25-29 år	4 444	4 440,4	1,0 (1,0 - 1,0)	561,5	13	16,6	0,8 (0,4 - 1,3)	438,7
Aldre 10-29 år	6 297	6 289,5	1,0 (1,0 - 1,0)	218,2	23*	30,5	0,8 (0,5 - 1,1)	9,0
Trunkert aldersstandardisert insidensrate (KI)				199,0 (194,2 - 204,0)				174,1 (109,9 - 257,5)

*11 av de 23 tilfellene hadde en unormal celleprøve (cytologi) før vaksinasjon.

Tabell 10. Observert og forventet antall nye tilfeller av forstadier til livmorhalskreft fordelt på 5-års aldersgrupper og vaksinasjonsstatus, 2009-2013, etter at kvinner med unormale celleprøver før vaksinasjon ekskluderes. I tillegg er standardisert insidensratio (SIR) og aldersspesifikk insidensrate (rate) per 100 000 personår inkludert, samt 95 % konfidensintervall (KI).

Aldersgrupper	Uvaksinerte				Vaksinerte			
	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate	Observert antall	Forventet antall	SIR (KI)	Rate
10-14 år	1	0,7	1,4 (0,0 - 7,8)	0,2	0	0,3	0,0 (0,0 - 13,0)	0,0
15-19 år	115	109,9	1,0 (0,9 - 1,3)	15,3	0	5,1	0,0 (0,0 - 0,7)	0,0
20-24 år	1 737	1 738,5	1,0 (0,9 - 1,0)	217,8	5	8,5	0,6 (0,2 - 1,4)	128,2
25-29 år	4 444	4 440,4	1,0 (1,0 - 1,0)	561,5	7	16,6	0,4 (0,2 - 0,9)	236,7
Aldre 10-29 år	6 297	6 289,5	1,0 (1,0 - 1,0)	218,2	12	30,5	0,4 (0,2 - 0,7)	4,7
Trunkert aldersstandardisert insidensrate (KI)				199,0 (194,2 - 204,0)				91,4 (46,9 - 155,4)

Om forfatterne og oppgitte interessekonflikter

AS: Arbeider i Dataautleveringsenheten ved Kreftregisteret. Ingen oppgitte interessekonflikter.

SL: Leder for Livmorhalsprogrammet. Ingen oppgitte interessekonflikter.

GU: Direktør ved Kreftregisteret. Ingen direkte interessekonflikter. Men, vi gjør oppmerksom på at Kreftregisteret har pågående forskningsprosjekt finansiert av MSD/Merck, en av HPV vaksineprodusentene.

KREFT
registeret

INSTITUTT FOR POPULASJONS-
BASERT KREFTFORSKNING

