

Femteårsoppgave i Stadium IV  
Det helsevitenskapelige fakultet  
*Universitetet i Tromsø*  
9037 Tromsø

# **Cancer cervicis uteri i Sub-Sahara Afrika.**

## **En litteraturstudie**

Johan Hana

MK-06

[johanhana@hotmail.com](mailto:johanhana@hotmail.com)

Jon Øyvind Odland

Veileder

[jon.oyvind.odland@uit.no](mailto:jon.oyvind.odland@uit.no)

Nøkkelord: cervical cancer, Sub-Sahara Afrika, screening, HIV/AIDS, kunnskap

## Abstrakt

**Bakgrunn:** Livmorhalskreft har kommet i skyggen av HIV/AIDS, malaria og tuberkulose i Afrika sør for Sahara. I dag ser man en mortalitet og insidens som er henholdsvis syv og 15 ganger høyere sammenlignet med utviklede land. Målet med denne oppgaven er å gi en oversikt over dagens situasjon og fokusere spesielt på sykdomskunnskap, screening, og strategier for å bedre situasjonen.

**Metode og materiale:** Dette er en litteraturstudie. Det er gjort litteratursøk på *PubMed*, *Medline* og *Google Scholar*. Artiklene er valgt på bakgrunn av tids- og innholdsrelevans for målsettingen i studien.

**Resultater:** Insidensen av livmorhalskreft i regionen er blant verdens høyeste. Kontinentet er hardt rammet av HIV/AIDS, og da denne sykdommen medfører smitte av andre og flere typer onkogene HPV, samt raskere progresjon av dysplasi, vanskeliggjør dette arbeidet med å få ned nye krefttilfeller. Videre viser studier generelt manglende kunnskap om livmorhalskreft i befolkningen, også blant velutdannende og urbane kvinner. Det mangler også kunnskap om screeningmuligheter. Dette gjelder også for helsepersonell. På den andre siden finnes få eller ingen organiserte screeningprogram, og der behandling kan tilbys er denne ofte inadekvat.

**Konklusjon:** Manglende kunnskap om livmorhalskreft, få screeningprogram og inadekvat behandling og oppfølging er problemområder som må fokuseres og forbedres. Aktivt oppsøkende og opplysende strategi rettet mot lokalbefolkningen og helsepersonell er en svært viktig del av løsningen. Dette på grunn av at risikokvinnene i særdeleshet bor på landsbygda, der helsetilbud ofte er økonomisk og geografisk utilgjengelig.

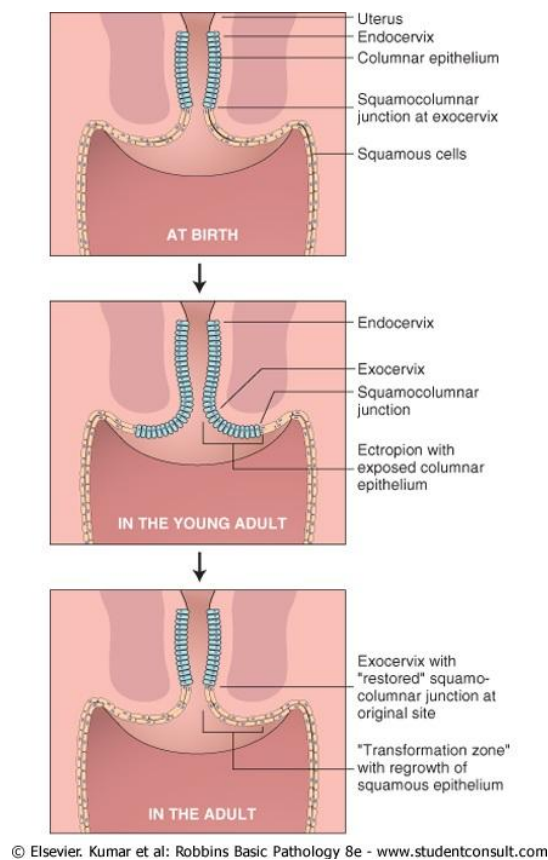
# Innholdsfortegnelse

1. Innledning	4
2. Hensikt og formål	6
3. Metode	6
4. Resultat	7
• Insidens	7
• Mortalitet	8
• Etiologi	9
• Patologi	11
• Risikofaktorer	13
• Situasjonen i dag i Sub Sahara Afrika	15
• HPV	15
• HPV-vaksinen	17
• Screening	21
• Livmorhalskreft og HIV/AIDS	30
• Behandling	35
5. Diskusjon	37
6. Konklusjon	44
7. Referanser	47

## Innledning

Livmorhalskreft er en relativt sjelden krefttype blant norske kvinner med omtrent 350 nye tilfeller hvert år. Dette er kreft med opphav i livmorhalsen og forekommer i det som kalles *squamocolumnar junction*, på norsk *transformasjonssonen*, som er overgangen mellom ektocervix` plateepitel og endocervix` sylinderepitel.

**Figur 1:** Oversikt over portio fra fødsel til voksen.

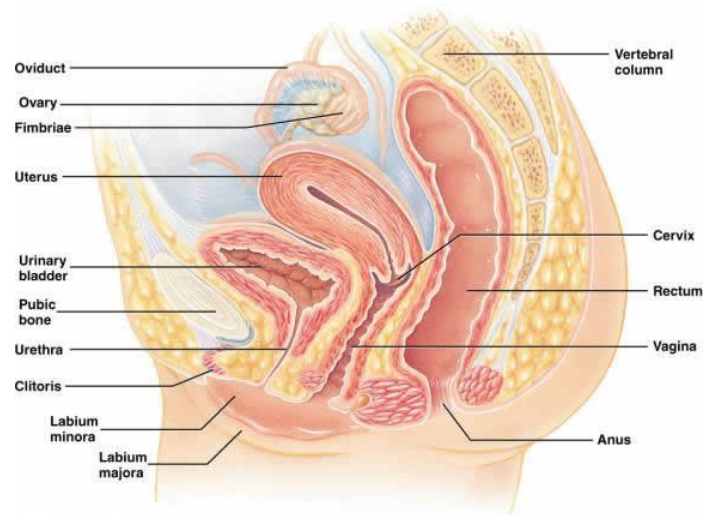


*Kumar et al. (1)*

Denne sonen befinner seg i *portio* som er den delen av livmorhalsen som er synlig for inspeksjon. En anslår at det årlig i Norge dør omtrent 130 kvinner som følge av denne krefttypen (2). Hovedårsaken til denne relative lave insidensen og mortaliteten er

screeningprogrammet som kaller inn kvinner i alderen 25 – 69 år hvert tredje år, samt gode behandlingstilbud (3).

**Figur 2:** Oversikt over kvinnens indre genitalia.



#### *Online Continuing Education (4)*

Dette er situasjonen i Norge. Men i andre land, da spesielt i fattige land, er situasjonen en helt annen med opptil syv ganger høyere mortalitet og 15 ganger høyere insidens sammenlignet med utviklede land (5). Skal kampen mot livmorhalskreft i fattige land gi resultater slik vi ser i vestlige deler av verden, må man ha god finansiering, et velfungerende livmorhalskreftprogram, kvalifisert personell og god nok informasjon til de kvinner det gjelder. Målet er å få fanget opp kvinnene på et stadium der behandling ikke bare er palliativ.

Slik situasjonen er i dag, i land sør for Sahara (Sub Saharan Africa = SSA), misslykkes de fleste livmorhalskreftprogram, enten pilotprogram eller etablerte program, på ett eller flere av de nevnte punktene ovenfor.

I SSA ligger alt så å si til rette for at livmorhalskreft skal få blomstre og spre seg. Ifølge Anorlu *et al.* er kultur, fattigdom, immunsuppresjon og lite kunnskap de viktigste faktorene som skiller kvinner i SSA fra kvinner i den vestlige/rike delen av verden (5).

Av risikofaktorene nevnt ovenfor kan man oppsummert si at lite kunnskap er, direkte og indirekte, årsak til at situasjonen er slik den er i dag.

## **Hensikt og formål**

Hensikten med denne oppgaven er å gi en oppdatert oversikt over hvilken kunnskap vi har om livmorhalskreft i Sub-Sahara Afrika, etiologi, forebygging i denne delen av verden, forholdet mellom HIV/AIDS og livmorhalskreft, samt behandling. Denne kunnskapen er viktig for å utvikle forebyggende tiltak og behandlingsmetoder, for opplysning blant helsepersonell, lekfolk og ikke minst politikere, for opplæring av helsepersonell og for utvikling av velfungerende helsesystem med fokus på forebygging og screening/henvisning/behandling/oppfølging. Hvordan kan vi få ned morbiditeten og mortaliteten i denne delen av verden?

## **Metode**

For å besvare disse spørsmålene har jeg valgt å gjennomgå relevant, publisert forskning. Følgende søkeord er valgt: *cervical cancer, cervical cancer screening, cervical cancer treatment, cervical cancer Sub-Saharan Africa, HPV, HPV vaccine, cervical cancer HIV AIDS*. Det er søkt i *PubMed, Medline* og *Google Scholar*. Artikkene prioriteres ut fra relevans, dato og tidsskrift.

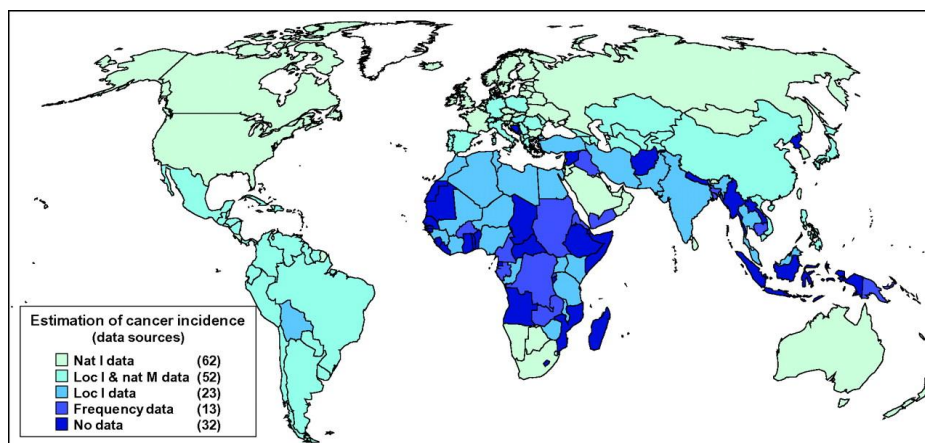
## Resultat

### Insidens

Louie *et al.* viser at dersom en tar alle krefttyper som rammer kvinner i land i SSA, utgjør livmorhalskreft omtrent 25 % (6). Arbyn *et al.* fant basert på data fra 2008 en insidens i verden på omkring 530 000 tilfeller, hvorav omtrent 75 000 var i land i SSA (7). Insidensen i SSA er blant verdens høyeste. Den aldersjusterte insidensraten (ASIR=*age standardized incidence rate*) i SSA er ifølge Louie *et al.* 31 per 100 000 (6).

I SSA er det regionale forskjeller, og sammenlignet med Nord-Afrika (12,1 per 100 000) og Europa (11,9 per 100 000) er landene i SSA rammet hardt. Men, disse tallene er ifølge Anorlu *et al.* underestimerer da betydelig underrapportering hyppig forekommer (5). Av **Figur 3** ser vi hvordan grunnlaget for insidensberegning er i de forskjellige delene av verden, og i land i SSA er det lite eller ingen data.

**Figur 3:** Illustrasjon som viser forekomst av data til å beregne insidens.

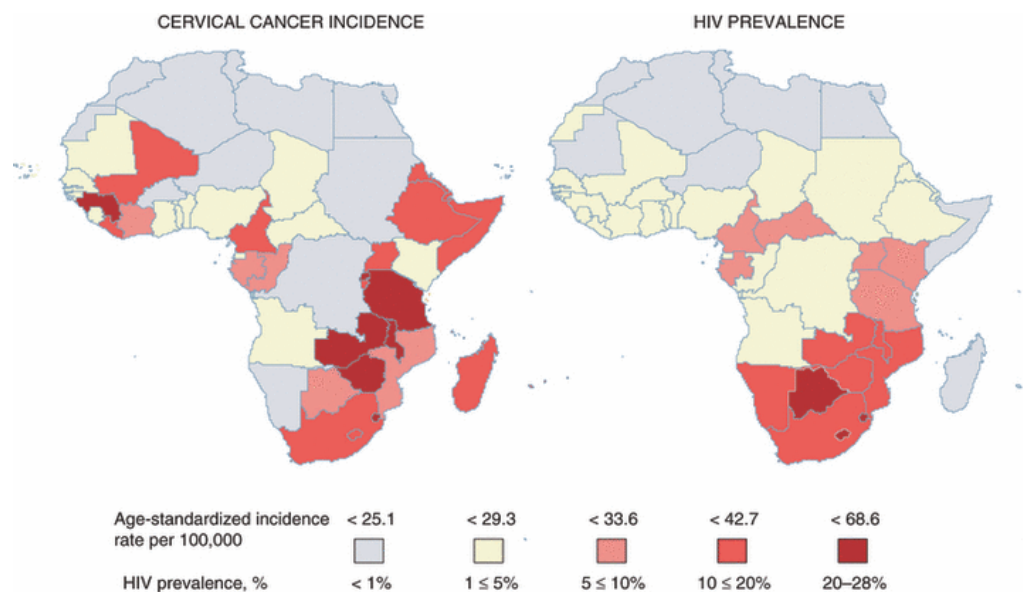


Arbyn *et al.* (7)

Louie *et al.* og Bogaert *et al.* viser ingen sikre holdepunkt på at HIV/AIDS-pandemien har forårsaket en økning i antall nye tilfeller av livmorhalskreft, da studier av nyere dato i områder med HIV/AIDS og ingen screening, ikke har påvist noen signifikant økning i antall

kreftilfeller. I visse land er det ingen endringer i insidens, mens det i andre land har vært en økning i insidens (6, 8).

**Figur 4:** Illustrasjon som sammenligner nye livmorhalskrefttilfeller i land i Afrika med HIV-prevalensen i gjeldende land.



Louie *et al.* (6)

### **Mortalitet**

En studie gjort av Anorlu *et al.* viser at omkring 60-75 % av de kvinnene som utvikler livmorhalskreft bor på landsbygda, og mortaliteten er svært høy, mye på grunn av helsetilbud som er utilgjengelig både økonomisk og geografisk (5). Kvinnene i denne delen av verden har tilgang på mindre enn 5 % av verdens kreftbehandlingsressurser (9).

I samme studie fant Anorlu *et al.* at mortalitetsraten i Øst-Afrika er på vel 35 per 100 000, mens den i utviklede land med vellykkede screeningprogram bare er på omtrent 5 per 100 000. Overlevelseshraten var i 2002 på 21 % i SSA sammenlignet med 70 % og 66 % i henholdsvis USA og Vest-Europa (5).



Årsakene til den høye mortaliteten og den lave overlevelsen er mange og sammensatte ifølge Anorlu *et al.*. Dårlig tilgang på helsefasiliteter, dårlig ernæring, komorbiditet (anemi, malaria, HIV/AIDS, tuberkulose), sen presentasjon av kreften, dårlig kvalifisert helsepersonell, fattigdom, kvinner som forsvinner i systemet og som dermed ikke får den behandlingen de trenger, er noen eksempler (5).

**Tabell 1:**

**Table 1. Cancer of the uterine cervix, incident cases, deaths, age-standardised incidence and mortality rates, 2002 (adapted from sources)<sup>2,6</sup>**

	North America	Western Europe	South America	South Central Asia	Eastern Africa	Southern Africa	Western Africa	Middle Africa	Northern Africa
Cases in 2002	14,600	12,700	48,300	157,700	33,900	7,600	20,900	8,200	8,100
Deaths in 2002	5,700	5,600	21,400	86,700	27,100	4,400	16,700	6,600	6,500
Age-standardised incidence /100,000	7.7	10.0	28.6	26.2	42.7	38.2	29.3	28.0	12.1
Age-standardised mortality/100,000	2.3	3.6	12.9	15.0	34.6	22.6	23.8	23.0	9.8

Rose I Anorlu *et al.* (5)

## **Etiologi**

Kunnskap om etiologien til livmorhalskreft er viktig for å kunne forstå sammenhenger og for å ta riktige avgjørelser knyttet til denne lidelsen. I det følgende presenteres fakta slik den framstår i *Mims et al: Medical Microbiology 3E* (10).

Livmorhalskreft skyldes infeksjon av en type virus, *humant papillomvirus*, som har sitt predileksjonssted i livmorhalsen. Her bidrar viruset til utvikling av abnormale celler i cervixslimhinnen som med tid, og med de riktige risikofaktorene tilstedet, kan utvikle seg til invasivt karsinom (10).

Det finnes flere forskjellige typer av virus i denne store familien, og alle er artsspesifikke. Det vil si at de papillomvirusene som infiserer dyr ikke kan infisere oss mennesker, og vise versa (10).

**Tabell 2:** HPV

<b>Familie</b>	Papovaviridae
<b>Type</b>	dsDNA
<b>Konvolutt</b>	Nei
<b>Form</b>	Ikosahedrale
<b>Størrelse</b>	45-55 nm

*Mims et al: Medical Microbiology 3E (10)*

Det finnes per dags dato 77 typer papillomvirus som kan infisere mennesker, *humane papillomvirus*. Den mest vanlige måten å bli smittet på er via direkte kontakt med den infiserte huden/slimhinnen, men indirekte smitte kan også forekomme (10).

Kjønnsvorter og livmorhalskreft er alle forårsaket av minst 25 forskjellig papillomvirus. Kjønnsvortene forårsakes oftest av typene 6 og 11, mens det ved livmorhalskreft oftest foreligger en infeksjon av typene 16 og/eller 18. De to sistnevnte typene har høyest prevalens blant kvinner med livmorhalskreft, og i forskjellige land, og distrikt, er det forskjellig distribusjon av de resterende onkogene papillomvirustypene blant kvinner med livmorhalskreft (10).

Det er bare en liten andel av infeksjonene som gir dysplasi og, dersom ubehandlet, livmorhalskreft. Beskrevet med tall vil omtrent 70 % av kvinnene i løpet av livet bli smittet av HPV. Av disse er det bare omtrent 5-10 % som utvikler cervical cancer(!) (10).

HPV infiserer cellene i de basale lagene, og produksjonen av nye virus starter når cellene i huden/slimhinnen differensieres og modnes (keratinisering og platedanning). Det vil si at det 1-6 måneder etter infeksjonen treder fram infiserte celler med nye viruspartikler i det området infeksjonen initialt fant sted (10).

Grunnet at HPV har et genom bestående av dobbeltrådet DNA kan det integreres i vertsgenomet. Men, denne egenskapen er forbeholdt de onkogene HPV. Sentralt for dysplasiaen en ser ved infeksjon med de onkogene HPV, er transkripsjon og translasjon av de virale genene *E6/E7*, som visstnok påvirker cellesyklusen (10).

Både den humorale og cellemedierte immunresponsen er av betydning for eradikeringen av infeksjonen. En gang iblant sees infeksjon av stamceller i de basale lagene av huden/slimhinnen, og her kan papillomviruset ligge latent inntil vertens immunsystem svikter (10).

## **Patologi**

Patologi og pato-histologi er viktige områder innenfor temaet livmorhalskreft. Det å forstå sentrale begrep i patologien, samt patologien bak livmorhalskreft, øker forståelsen av livmorhalskreft, dens symptomer og komplikasjoner, samt hva som skal til av forebygging og behandling. I dette avsnittet har jeg hentet stoff fra *Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8E* (1).

De prekanserøse lesjonene, *dysplasiaen*, vi ser i cervix uteri graderes på to forskjellige måter (1). CIN og SIL; *cervical intraepithelial neoplasia* og *squamous intraepithelial lesions*. Disse to metodene for gradering av dysplasi overlapper hverandre på følgende måte:

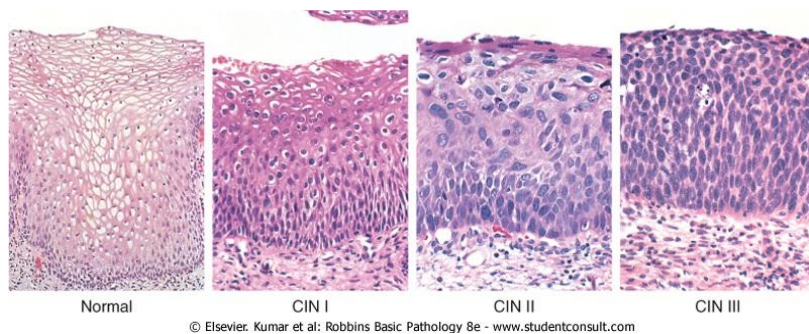
**Tabell 3:** Graderingen baseres på grad av dysplasi (grad av abnormalitet) og hvor stor del av slimhinnen som er "kolonisert" av dysplastiske celler.

LOW-SIL	CIN I
HIGH-SIL	CIN II/III
HIGH-SIL	CIN II/III

*Kumar et al. (1)*

Det som er viktig å merke seg er at en CIN I kan, men trenger ikke, utvikle seg videre til CIN II eller III, og eventuelt til cervical cancer. En cervical cancer kan være forutgått av en CIN III uten å ha vært igjennom CIN I og II. Hva som blir utfallet avhenger av infeksjonens fokus i transformasjonssonen, typen HPV og komorbide faktorer.

**Figur 5:** Cervixslimhinnen. Økende grad av atypi og affeksjon av slimhinnen. Frisk slimhinne til venstre.



*Kumar et al. (1)*

Utvikling av CIN har en maxinsidens rundt 30 år, og invasivt cervicalt carcinom har en maxinsidens rundt 45 år. Av dette ser man at det å oppdage prekanserøse lesjoner kan spare mange liv, da utvikling til cervicalt carcinom tar tiår å utvikle, om det da utvikles i det hele tatt. For å utvikle CIN er det ikke nok å være smittet med onkogene HPV(!). Av faktorer som

spiller inn kan en nevne: tidlig debutalder, flere partnere, svekket immunsystem, røyking og lav sosioøkonomisk status (2).

Den vanligste typen livmorhalskreft er plateepitelkarsinom (75 %), etterfulgt av adenokarsinom og adenosquamøse karsinomer (20 %) og småcellede neuroendokrine karsinomer (< 5 %).

### **Risikofaktorer**

Risikofaktorer vil alltid ha en sentral plass i strategien for forebygging, identifikasjon av individer i faresonen og behandling/oppfølging av disse individene. Denny *et al.* bemerker likheter og forskjeller mellom utviklede land og utviklingsland (9). I flere land i SSA giftes unge jenter bort til eldre menn, og i følge Anorlu *et al.* har tidlig seksuell debut og multiparitet vist å være relatert til økt risiko for utvikling av livmorhalskreft (5). Kondom blir ikke hyppig brukt, og menn som ikke er omskjært, og som har hatt flere sexpartnere, eventuelt grunnet polygami, øker denne risikoen ytterligere. Anorlu *et al.* sier at polygami øker risikoen for å utvikle livmorhalskreft til det dobbelte (5).

**Tabell 4:** Oversikt over de viktigste risikofaktorene for utvikling av livmorhalskreft.

HPV-infeksjon
Røyking
Immunsuppresjon
Diett
Fattigdom
Multiparitet
Chlamydiainfeksjon

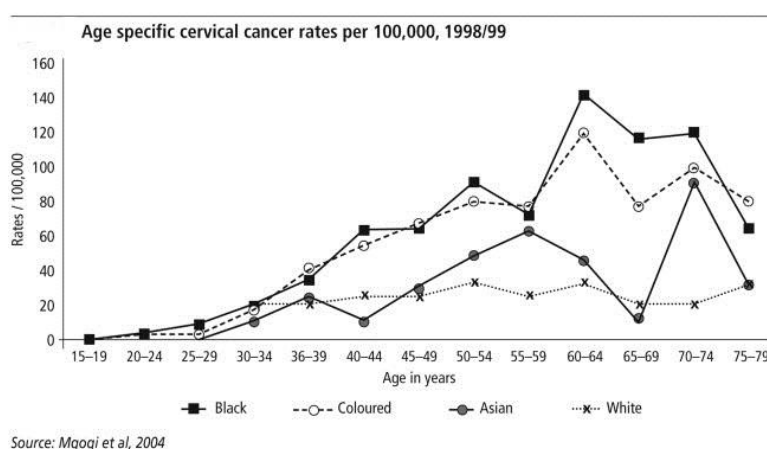
## Orale prevensjonsmidler

### Lav alder ved første svangerskap

American Cancer Society (11)

Fattigdom viser seg å være en svært viktig årsak til utviklingen og vedlikeholdet av den høye insidensen og prevalensen av livmorhalskreft i SSA, og Anorlu *et al.* hevder at livmorhalskreft er "fattigdommens sykdom" (5). Denny *et al.* viser at svarte kvinner i Sør-Afrika har en livstidsrisiko for utvikling av livmorhalskreft på 1/34, mens hvite kvinner i samme land har en livstidsrisiko på 1/93 (9).

**Figur 6:** Aldersspesifikk insidensrater per 100 000. Merk insidensen blant de svarte og fargede kontra de hvite.



Denny *et al.* (9)

Anorlu *et al.* viser til at andre infeksjoner muligens kan spille inn i utviklingen av dysplasi, forutenom HPV, og nevner Herpes Simplex Type 2, Chlamydia Trachomatis og Neisseria Gonorrhoea. Hun viser til at alle disse seksuelt overførbare infeksjonene er endemiske på dette kontinentet, og har alle blitt assosiert med økt risiko for utvikling av CIN (5).

Ifølge samme artikkel, skrevet av Anorlu *et al.*, er det et faktum at regionen har lite kunnskap både blant lekfolk og helsepersonell om hva livmorhalskreft er, symptomer, behandling og prognose (5). Forsinket henvisning fra primærhelsetjenesten, grunnet lite kunnskap og erfaring, er bevist å være en viktig årsak til at kvinner kommer til spesialisthelsetjenesten med kreft i senstadiene der palliasjon er eneste behandling. Ifølge Anorlu *et al.* tok det primærhelsetjenesten i Lagos, Nigeria, 12,9 +/- 9,35 måneder å diagnostisere og henvise pasienter med livmorhalskreft til spesialisthelsetjenesten.

### **Situasjonen i dag i SSA**

Louie *et al.* forteller at livmorhalskreft er den mest vanlige typen kreft blant kvinner i SSA, og er årsak til flest kreftrelaterte dødsfall i denne delen av verden (6). Årsaken til dette er sammensatt, og Louie *et al.* nevner blant annet mangel på epidemiologiske data som kan belyse hvor omfattende problemet er, liten oppmerksomhet rundt symptomene og konsekvensene av livmorhalskreft blant kvinner og helsepersonell, mangel på helsepersonell og penger og ikke minst mangel på politisk vilje blant de folkevalgte til å satse på dette området. I tillegg skriver Louie *et al.* innledningsvis at denne sykdommen har kommet i skyggen av de større sykdommene som herjer kontinentet, slike som malaria, HIV/AIDS og tuberkulose.

I SSA er så å si all bekjempelse av livmorhalskreft på det sekundære plan, *sekundær forebygging* (6). Dette omfatter blant annet VIA (*Visual Inspection with Acetic acid*), VILI (*Visual Inspection with Lugol's Iodine*) og Pap-smear (*Papanicolaoutest*), og i all hovedsak de to førstnevnte.

### **HPV**

Studien til Louie *et al.* viser at den samlede prevalensen av alle typene HPV i den generelle kvinnelige befolkningen i SSA med normal cytologi er på 21,8 %, sammenlignet med prevalensen i Europa på 8 % (6, 12). Av de som utvikler livmorhalskreft ser man en prevalens

av HPV 16/18 som varierer fra 43,7 % i Senegal til 90,2 % i Etiopia, og sett under ett er prevalensen av HPV 16/18 blant de kvinner med livmorhalskreft i SSA 69,2 % (6).

**Tabell 5:** HPV 16/18-prevalens blant kvinner med livmorhalskreft i SSA i forhold til HIV-status. Tallene er fra perioden 2007-2009.

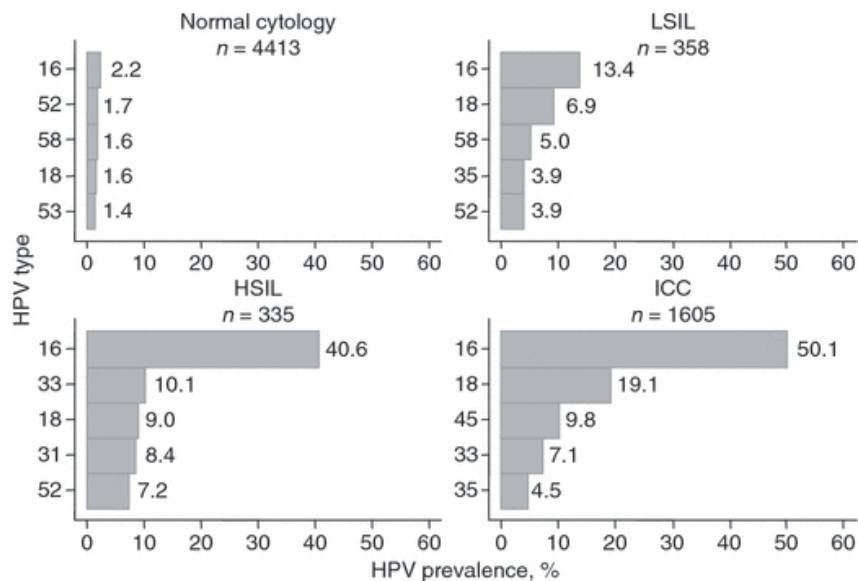
HIV-status	HPV 16/18 Prevalens, % (95 % konfidensintervall)
HIV-negative kvinner	69,2 (66,9-71,4)
HIV-positive kvinner	63,3 (52,7-73,9)

*Louie et al.* (6)

Til tross for mange prevalens- og typestudier i SSA er det ifølge *Louie et al.* ikke nok data til å få den fulle oversikt over prevalensen og typedistribusjonen på landnivå. På regionnivå er situasjonen noe bedre, men fortsatt er det for eksempel lite data om prevalens og typedistribusjon i sentralafrikanske land (6).



**Figur 7:** Forekomst av de hyppigst forekommende HPV hos kvinner med ulik cervixslimhinnestatus i SSA.



Louie *et al.* (6)

### HPV-vaksinen

På bakgrunn av flere studier som tok for seg HPV-typene blant krefttilfeller fant Anorlu *et al.* en global prevalens av HPV 16 og 18 i livmorhalskreft på omtrent 70 %. HPV 16 og 18 ble funnet i 71,7 % og 80,0 % av livmorhalskrefttilfeller i henholdsvis Mozambique og Uganda (5).

### **Vaksinen**

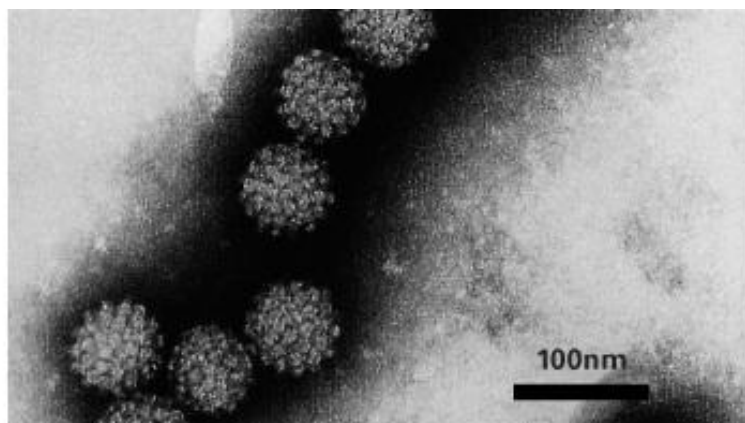
Kunnskap om vaksineutviklingen på molekylært nivå er viktig for forståelsen av dens muligheter og begrensninger.

Palmer *et al.* tar for seg dette temaet i sin artikkel publisert i *Experimental and Molecular Pathology* (13). HPV 16/18 er de mest sentrale HPV med hensyn til livmorhalskreft. Av disse

to er HPV 16 den mest onkogene grunnet onkoproteinene *E6/E7*, og finnes i over halvparten av livmorhalskrefttilfellene, skriver Palmer *et al.*. HPV består av et dobbeltrådet DNA-genom omsluttet av en proteinkappe bestående av *L1* og *L2*. Disse proteinene er viktige for virusets overlevelse og er utgangspunktet for HPV-vaksineforskningen (13).

Hver HPV-type inducerer typespesifikke nøytraliserende antistoff som gjenkjenner spesifikke epitoper (det vil si områder på proteinets 3D-struktur) på *L1*. Men, kryssreaksjoner forekommer. *L2* har vist seg å være sentral i virusets evne til å komme inn i vertscellen, og nye hypoteser er at *L1* er et skjold som beskytter *L2* fra kroppens immunsystem (13). *L2* har i forsøk vist å inducere produksjon av antistoff som har den bredeste kryssnøytraliserings beskrevet til nå. Dette kan være med på å realisere drømmen om en *panreaktiv* HPV-vaksine (13).

**Figur 8:** Bilde av HPV tatt med et elektronmikroskop.



© Elsevier. Mims et al: Medical Microbiology 3e - www.studentconsult.com

*Mims et al: Medical Microbiology 3E (10)*

For å få effekt av *L1-antigenene* må disse proteinene settes sammen til *virus-like particles (VLP)* i ett av flere cellebaserte system som brukes i dag for masseproduksjon av slike viruslignende partikler. Både *L1-* og *L2-antigenene* er avhengige av *adjuvanter* (en "hjelper"), det være seg enkeltmolekyler, VLPs eller virus, som øker deres immunogenisitet og dermed

gir høyere antistofftitere. Studier har vist resultater som har overgått all forventning med hensyn til nye tilfeller av infeksjon av HPV 6/11/16/18 måneder og år etter vaksinasjon (13).

### **Hvor effektive er vaksinene?**

Denny *et al.* forteller at i en placebokontrollert studie, der kvinnene var HPV 16-negative på vaksinasjonstidspunktet, var deltakerne beskyttet i gjennomsnitt 17,4 måneder før persisterende HPV-infeksjon og utvikling av CIN (9). I den samme placebokontrollerte studien var det etter 17,4 måneder 3,8 per 100 kvinneår med persisterende HPV-infeksjon og CIN i placebogruppen. Videre ble det ved oppfølging av samme gruppe kvinner i 48 måneder funnet en 100 % effektivitet mot CIN2/3 og 94 % effektivitet mot persisterende HPV-infeksjon. GlaxoSmithKline og Merck & Co har utviklet henholdsvis bivalente (16/18) og quadrivalente (6, 11, 16, 18) vaksiner, kalt *Cervarix™* og *Gardasil®* (14). *Cervarix™* har vist seg å ha effekt i 4,5 år, mens *Gardasil®* har til sammenligning en varighet på 5 år (14).

En studie referert til av Govan *et al.* har funnet at livstidsrisikoen for utvikling av livmorhalskreft vil reduseres med 58 %, og insidensen reduseres med 20 %, i en vaksinert gruppe sammenlignet med en ikkevaksinert gruppe, forutsatt 70-100 % vaksinedekning (14).

### **Problemene i SSA**

For å få utbytte av vaksinene kommer Harries *et al.* og Palmer *et al.* med følgende råd: man må få ned kostnadene (en tredosevaksine koster omtrent 360USD (6)), utvikle en sprøytefri administrasjonsmåte, ikke være avhengig av nedkjøling, prøve å få utviklet en endosevaksine samt informere helsepersonell og lekfolk om vaksinen generelt og dens hensikt (13, 15).

Ifølge Palmer *et al.* arbeides det med å utvikle metoder som kan hjelpe til å redusere produksjonskostnadene, forbedre administrasjonsmåten og forenkle lagringen av vaksinene (13). Bruk av levende virale vektorer, rekombinante *Salmonella enterica* (tyfoidvaksinen) og tuberkulosevaksinen *Bacille Calmette-Guèrin* (BCG) er eksempler på produksjonsmetoder og

administrasjonsmåter som omtales i artikkelen til Palmer *et al.* (13). Samtidig er bruk av *E. coli* og genetisk manipulerte plante-/gjærssystem utprøvd med godt resultat.

Harries *et al.* skriver at forebyggingen vil bli lettere i Sør-Afrika grunnet vaksinen, og spesielt i områder med lite ressurser vil selv et screeningprogram komme til kort (15). Ofte har ikke helsepersonell et sted å sende kvinner som tester positivt på Pap-smear, og ved å vaksinere kan man unngå å overbelaste screeningprogrammet og helsevesenet.

Helsevesenet i Sør-Afrika er allerede under hardt press grunnet den pågående HIV/AIDS-pandemien, og den økende gruppen kvinner med dysplasi/livmorhalskreft som krever behandling medfører ekstra arbeidsbelastning på et allerede overarbeidet helsevesen. Å legge til vaksinen i screeningprogram har i studier vist seg å være kostnadseffektivt (15).

Både Louie *et al.* og Harries *et al.* viser at vaksineringen må starte før jentene blir seksuelt aktive, hvilket vil si ni år i visse land og 15 år i andre land (6, 15). Denne lave alderen kan skyldes tvangsekteskap, tidlig frivillig seksuell debut, og ikke minst overgrep, ifølge Harries *et al.* (15).

Harries *et al.* skriver at en HPV-vaksine vil medføre et naturlig samarbeid mellom blant annet vaksinasjonsprogram for barn, ungdomshelse, sex og reproduktiv helse og kreftforebyggende program (15). Hver av disse partene har erfaring på enkeltfelt som i sum kan utgjøre en grobunn for et velfungerende vaksinasjonsprogram. Louie *et al.* presiserer at skolebaserte vaksinasjonsprogram må ta hensyn til andelen barn som går på skole. Denne andelen kan variere fra 31 % i *Djibouti* til 97 % i *Tanzania*. Spesielt jenter som ikke går på skole er blant de mest seksuelt aktive og dermed en viktig målgruppe (6).

Motstand mot vaksinen vil ifølge Harries *et al.* være nesten ikkeeksisterende, såfremt foreldre og barn får den nødvendige informasjon omkring årsak og fordeler med vaksinasjon. Et viktig punkt hun trekker fram er det å promotere vaksinen som en "kreftvaksine" og ikke som en "SOS-vaksine" (15).

Til tross for immunsuppresjon har en studie blant HIV-positive spedbarn som har blitt vaksinert, vist en nesten 100 % serokonversjon (hvilket vil si detekterbare nivå av et antistoff), men i lavere konsentrasjoner sammenlignet med friske spedbarn (6).

## Screening

I Norge og i mange andre utviklede land brukes cytologi (Pap-smear= Papanicolaou-test) for å finne kvinnene med dysplasi og livmorhalskreft. Dette krever kvalifisert helsepersonell til prøvetaking, patologer/bioingeniører til analyse/tolkning, behandlingsmuligheter, infrastruktur og penger.

**Figur 9:** Helsearbeider som utfører en VIA.



*Alliance for Cervical Cancer Prevention (16)*

Denny *et al.* skriver i sin artikkel at utviklingsland har begrensede ressurser og bruker derfor VIA (Visual Inspection with Acetic acid) og/eller VILI (Visual Inspection with Lugol's Iodine) (9). Disse krever lite ressurser og er et godt verktøy for identifisering av kvinner i faresonen. En annen metode som nevnes i samme artikkel er deteksjon av HPV DNA. Denne har vist i studier å være konkurransedyktig på sensitivitet med både Pap-smears og VIA (9). Per dags dato er denne metoden for dyr for mange utviklingsland. Det disse tre testene tilbyr (HPV DNA, VILI og VIA) er muligheten til å "screene og behandle" på stedet. På denne måten unngår en å miste kvinner i forløpet som har behov og nytte av behandling (9).

Ifølge Louie *et al.* varierer screeningdekningen stort mellom land i SSA, og innad i landene er det store forskjeller mellom dekningen i urbane områder sammenlignet med på

bygda. Kongo har best dekning med 20,2 % og 14,0 % i henholdsvis urbane områder og på bygda (6). Dårligst ut kommer Etiopia med 1,6 % og 0,4 %. (Med dekning i dette tilfellet menes andelen kvinner i alderen 18-69 år som har selvrapportert en Pap-smear de siste 3 årene.) Ifølge Anorlu *et al.* er det mindre enn 1 % kvinner i fire Vestafrikanske land som har blitt screenet minst én gang i løpet av livet (5). Taulo *et al.* fant ut i sin studie ved *Queen Elizabeth Central Hospital* i Blantyre, Malawi, at blant de 98 kvinnene med gynekologisk kreft inkludert i studien, var det ingen som hadde blitt screenet for livmorhalskreft noen gang (17). Dette til tross for at alle minst én gang hadde vært på helsesenter i løpet av de siste 10 år. Majoriteten av disse kvinnene hadde kontaktet helsevesenet tidlig i forløpet, men riktige undersøkelser, konklusjoner og henvisning hadde ikke blitt gjort (17).

Det eneste landet i SSA som har et relativt velfungerende nasjonalt cytologibasert screeningprogram er Sør-Afrika, lansert i 2001 (6). Landet har en screeningdekning på 17,3 % og 9,6 % i henholdsvis urbane områder og på bygda. Dekningen er dårlig og effekten på insidensen er ikke enda fullstendig klarlagt i følge samme forfatter. Sør-Afrika tilbyr kvinner over 30 år tre gratis Pap-smears med intervaller på 10 år. Norge praktiserer screening hvert tredje år fra og med 25 år til 69 år, men for et land med begrensede økonomiske ressurser og andre store utgiftsposter, kan denne praksisen forsvares, ifølge Denny *et al.* (9). Studier har i tillegg vist at det ikke er frekvensen på Pap-smears som betyr noe, men aldersgruppen som blir screenet. HIV/AIDS-pandemien som herjer kontinentet, kan gi et behov for hyppigere screeningintervaller (grunnet raskere progresjon), samt redusere minstealderen da jenter, frivillig eller ufrivillig, blir tidlig seksuelt aktive (15). Goldhaber-Fiebert *et al.* sier at ved å redusere screeningintervallet til fem år i Sør-Afrika, vil man kunne oppnå bedre oppmøte, samtidig som at dette vil være mer kostnadseffektivt (18).

**Figur 10:** Bilde av kreft i cervix etter radikal hysterektomi.



*Geneva Foundation for Medical Education and Research (19)*

I en studie utført av Anorlu *et al.* fant hun at omlag 5 % av 504 allmennpraktikere i Lagos, Nigeria, screenet deres pasienter konsekvent (5). Da screeningprogram så å si er ikkeeksisterende, er majoriteten av screeningen opportunistisk. Dette resulterer i blant annet screening av kvinner som oppsøker lege ofte, det vil si unge, gravide kvinner som ikke er i høyrisikogruppen (5). Denny *et al.* forteller om en studie som fant at det i Western Cape, Sør-Afrika, ble utført flest Pap-smears (*max*), prosentmessig, blant kvinner i alderen 20-29 år. Andelen blant kvinner over 40 år var 1/3 til 1/10 av *max* (9). En ser også forskjeller mellom hvite og svarte.

Denny *et al.* sier at et vellykket screeningprogram må nå ut til flest mulig kvinner, være rettet mot den rette aldersgruppen under størst risiko, det vil si kvinner over 30 år, og ha kvalifisert helsepersonell til taking og tolking av prøvesvarene (9).

### **Typene metoder som brukes til screening i SSA**

De mest brukte metodene i SSA er VIA (*Visual Inspection with Acetic acid*) og VILI (*Visual Inspection with Lugol's Iodine*) (6). Disse er enkle i bruk, billige og gir raskt svar, noe som gir anledning til å starte behandling på stedet. Pap-smear (*Papanicolaou-test*) derimot er

dyrere, krever mer personell og gir ikke den samme fordelene med raskt å kunne igangsette behandling hos kvinner med positivt svar.

Studier har ifølge Louie *et al.* vist at VIA har en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 60-94 % og 74-94 %, og VILI har en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 90-97 % og 73-91 % (6). Testegenskapene varierer betydelig, og noe av årsaken ligger i at flere kvinner er HIV-positive. VIA har for eksempel vist å ha en lavere spesifisitet blant HIV-positive kvinner, noe som Louie *et al.* mener skyldes andre infeksjoner. Dette kan gi falsk positiv test. Til tross for mange fordeler med VIA/VILI er disse metodene utsatt for subjektivitet. For å unngå dette kreves god opptrening av helsepersonell, ifølge Louie *et al.* (6).

En mer objektiv og reproducerbar undersøkelse som kan benyttes i SSA er HPV DNA-testing (6). Denne testen har vist seg å være svært effektiv i reduksjon av CIN og livmorhalskreft i fattige land både blant HIV-positive og HIV-negative, og har vist seg å være bedre enn VIA og Pap-smear, skriver Louie *et al.* (6). Til tross for hindre som pris (20-30 USD per test) og tid til prøveresultat foreligger, har *Qiagen Gaithersburg Inc. (MD, USA)* med *CareHPV* utviklet en enkel og rask test som kan gi svar innen 3 timer i settinger man ser i SSA. Fordelen med denne testen er ifølge Louie *et al.* at den krever lite opptrening av de som skal håndtere den. Samme forfatter viser til studier i Kina, som sammenlignet HPV DNA med VIA, der førstnevnte hadde en høyere sensitivitet (90 mot 41 %) og en noenlunde lik spesifisitet som VIA (84 mot 94 %) (6). I tillegg viste en analyse basert på data fra Kina at dersom denne testen ble gitt til kvinner tre ganger i løpet av deres levetid, gitt et godt behandlingstilbud, vil en kunne redusere insidensen av livmorhalskreft med hele 56 %.

For kvinner som av ulike grunner ikke deltar i et screeningprogram, mener Lack *et al.* at deteksjon av HPV kan være godt nok for å vurdere om kvinnen er i risikozonen eller ikke for utvikling av livmorhalskreft (20). HPV-prøvene kan enten tas av helsepersonell eller av kvinnene selv etter instruksjon fra helsepersonell. Samme forfatter sammenlignet tamponger og selvadministrerte *swabs* med *cytobrush*, der sistnevnte ble brukt som gullstandard (20). Tampongene viste seg å ha en sensitivitet på 72,2 % og en spesifisitet på 92,5 % med positiv og negativ prediktiv verdi på henholdsvis 66,7 % og 94 %. De



selvadministrerte *swabsene* hadde til sammenligning en sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 63,9 % og 93,7 % med positiv og negativ prediktiv verdi på henholdsvis 67,6 % og 92,6 %. Videre fant man i samme studie at når man tok hensyn til brukervennlighet fant tampongene og *swabsene* henholdsvis 60,9 % og 61,9 % av de sanne positive, sammenlignet med 72,4 % ved bruk av *cytobrush*.

### **Hvordan forbedre screeningprogrammene?**

Mangoma *et al.* hevder at gode testegenskaper, billige og lite personell- og kunnskapskrevende tester ikke er nok for et vellykket screeningprogram. Det trengs ytterligere opplysning blant kvinner og samfunn rundt temaet livmorhalskreft og viktigheten av screening, selv i fravær av underlivssymptomer, for på denne måten å oppnå deltagelse (21). Utover dette trengs effektiv henvisningspraksis for diagnose og behandling, samt oppfølging av pasientene (6).

Louie *et al.* viser til at det i dag praktiseres ofte en tre-visitstrategi; screening, kolposkopi av positive screeningtester og behandling av biopsibekreftet lesjon. Langs denne kjeden faller mange kvinner av (*loss to follow-up*). Det som Louie *et al.* ser på som en mulighet er "screening og behandling", der en henviser og behandler positive tester med en gang, for på denne måten å redusere antall klinikkvisitter og muligheten for frafall (6). En studie som omfattet fem land i SSA, med kostnadseffektivitet for øye, viste at screening med en eller to klinikkvisitter i løpet av kvinnenens levetid med VIA/VILI eller HPV DNA, med kryoterapi for positive tester, kunne redusere livstidsrisikoen for livmorhalskreft med 25-35 % sammenlignet med ingen screening (6).

Ifølge Mangoma *et al.* prioriterer kvinnene mannens og barnas helse framfor sin egen helse (21). I de tilfeller der kvinnene oppsøker helsevesenet skjer dette først etter flere måneder, og grunnene er mange; lite penger, arbeid, avstand, bruk av tradisjonell medisin, menn og ikke minst overtro og kultur. Sistnevnte resulterer, ifølge Mangoma *et al.*, i eksperimentering

med ulike vaginale hjelpemidler for å åpne vagina før fødsel, øke seksuell nytelse og fertilitet, noe som gir sår i vagina som disponerer for SOS. Ved symptomer fra underlivet var det flere kvinner som tok kontakt med tradisjonelle behandlere, trodde det var mensén (blant postmenopausale), irregulær menstruasjon eller SOS som ville gå over av seg selv (5, 21).

Viktigheten av opplysning omkring temaet livmorhalskreft, screening og behandling for et vellykket screeningprogram, understrekes blant annet av Denny *et al.* i eksempelet om *Project Screen Soweto (PSS)* i Sør-Afrika (9). Programmet ble avblåst etter fem år grunnet nedprioritering av opplysningsdelen i programmet. En annen viktig årsak som nevnes i samme artikkel er at det ikke ble lagt nok vekt på langtidseffektene av et slikt tilbud med hensyn til kostnadseffektivitet. Det ble kalkulert at Sør-Afrika kunne spare eller tjene, alt etter som, 34 000 USD (1984) per 1000 screenet kvinne ut ifra insidensen i 1984 i Sør-Afrika.

Mangoma *et al.* sammenligner i sin studie screeningaktiviteten i to distrikt i Zimbabwe, Mutoko og Shurugwi, der det i førstnevnte distrikt eksisterer et screeningprogram med bruk av VIA. Til tross for dette var bare 4,3 % screenet i Mutoko sammenlignet med 4,2 % i Shurugwi (21). Grunnene til denne lave screeningprosenten i Mutoko ifølge forfatterne var mangel på ressurser (opplysing) til å nå ut til kvinnene i distriktet, samt allerede høy arbeidsbelastning blant helsepersonell.

Mangoma *et al.* viser at majoriteten av kvinnene i studien har, om noe begrenset, kunnskap om hva livmorhalskreft er, årsaker, symptomer og behandling, men lite eller ingen kunnskap om screeningmetoder (21). De fleste kvinnene var også overbevist om at alle former for livmorhalskreft var dødelige, og at behandling bare var symptomlindrende og ikke kurativ.

Abotchie *et al.* viser i sin studie blant kvinnelige studenter ved Universitetet i Ghana sprikende og manglende kunnskaper om livmorhalskreft (22). Se **Tabell 6** under.

**Tabell 6:** Kunnskap om risikofaktorer og screening blant 140 kvinnelige studenter ved Universitetet i Ghana.

	Korrekt respons, n (%)
<b><u>Risikofaktorer</u></b>	
Seksuell aktivitet gir økt risiko	53 (38,4)
HPV-smitte øker risikoen	11 (7,9)
<b><u>Hva tror du setter kvinner i risikosonen?</u></b>	
Flere sexpartnere	69 (49)
Røyking	4 (2,9)
En partner som har hatt tidligere sexpartnere	18 (12,9)
Familiehistorie	16 (11,4)
<b><u>Screening</u></b>	
Bare kvinner som har født trenger Pap-smear	135 (97,1)
Når skal en kvinne ha sin første screening?	19 (16,8)
Frekvens?	10 (8,5)

*Abotchie et al. (22)*

I samme artikkel kommer det fram at bare 50,7 % av de intervjuede visste at formålet med screeningen er å påvise eller utelukke dysplasi i cervixslimhinnen. Videre oppgav 40,6 % av kvinnene at deres partnere mest sannsynlig ikke ville tillate dem å bli screenet, og en ikke ubetydelig del av kvinnene oppgav pris, å ikke vite hvor man skulle gå for å bli screenet, samt frykt for at folk skulle tro/vite at kvinnene var seksuelt aktive som hindre for å bli screenet.

Disse hindrene var årsak til at ni av 15, av totalt 140 kvinner(!) som hadde fått anbefaling fra helsevesenet til å bli screenet ikke fikk det utført. Til tross for at de fleste visste at yngre kvinner er i risikosonen, var det bare 52,5 % som mente at de selv var i risikosonen (22). I tillegg var det flere som mente at livmorhalskreft er en alvorlig sykdom, men kurèrbar, stikk motsatt av det kvinnene i foregående studie mente.

### **Hvordan øke rekrutteringen til screeningprogrammene?**

Både Mangoma *et al.* og Abotchie *et al.* mener at opplysning om selve programmet og livmorhalskreft og dens årsak, symptomer, diagnose og behandling er kjernen i arbeidet med å få kvinner til å la seg screene (21, 22). Det viktige her er å overbevise kvinnene om fordelene på lengre sikt ved å jevnlig la seg screene, selv når de føler seg friske, til tross for eventuelle prisbarrierer og andre hindre som har rot i kvinnens kultur og tro (22).

Samme forfattere som over hevder at påminnelse om at det eksisterer et screeningprogram via media, helsepersonell, mor, søstre, slekt, venninner er også viktig for å forhindre at kvinner faller fra (21, 22). Det er i den utviklede del av verden blitt vist at screeningpropaganda over tid har økt oppslutningen rundt screeningprogram betydelig.

Om ikke screeningprogrammene tilbyr gratis screening til kvinnene, viser blant annet Obi *et al.* at subsidiering øker andelen kvinner, spesielt i de lave sosiale lag, som lar seg screene mer enn én gang (23). I denne studien, utført i Enugu, Nigeria, deltok det bare 932 kvinner (omkring 0,47 % av den estimerte kvinnepopulasjonen i tidsrommet 1995-2004). Her fant man ut at kvinnene var for lite helsebevisste med hensyn til sin egen reproduktive helse. Blant kvinnene som deltok var det færre kvinner i de høyere sosiale lag som lot seg screene mer enn én gang, sammenlignet med kvinner i lavere sosiale lag. Dette er motsatt av det som er blitt dokumentert i utviklede land (23). Studien konkluderer med at subsidiering ikke er godt nok for å redusere antall nye tilfeller av livmorhalskreft. Det må ytterligere opplysningskampanjer til, forbedring av de sosioøkonomiske forholdene til kvinnene og ikke minst motivering av helsearbeidere til å gi pasientene god nok informasjon, diagnostikk og behandling (23).

Goldhaber-Fiebert *et al.* kommer med forslag til virkemidler som kan taes i bruk for å få kvinner til å komme til jevnlig screening. Eksempler er personlige påminnelser via telefon/post/e-post, hjemmebesøk, samt subsidiering (18).

Goldhaber-Fiebert *et al.* undersøkte sammenhengen mellom antall hjemmebesøk (en fast sum per hjemmebesøk), gjort av *community health workers* (CHW), og tendensen til å komme jevnlig til screening både under forsøket med CHW, men også i perioden etter forsøksslutt (18). Kvinnene i studien måtte komme til screeningkontroll 1 måned etter start, deretter etter 6/12/24/36 måneder. Ved hver kontroll fikk hver kvinne hjemmebesøk inntil hun kom til kontroll eller avslo tilbudet. På bakgrunn av disse data laget Goldhaber-Fiebert *et al.* fiktive hjemmebesøksprogram, med et gitt antall hjemmebesøk per kvinne per kontroll, og så dette i sammenheng med tilhørende screeningdeltakelse. Forskerne hadde på forhånd regnet ut hva et hjemmebesøk ville koste i gjennomsnitt basert på forskjellige utgiftposter (18). For hvert fiktive hjemmebesøksprogram kalkulerte de prisen per kvinne som trengte flere hjemmebesøk enn det som programmet tilbydde. Dette endte da med en totalsum per månedskontroll som kunne sammenlignes med et tenkt program med ubegrenset antall hjemmebesøk per månedskontroll.

**Tabell 7:** Forholdet mellom oppmøte og hjemmebesøk. n=antall kvinner.

	6 mnd (n=1003)	12 mnd (n=1992)	24 mnd (n=1969)	36 mnd (n=808)
Antall hjemmebesøk per kvinne	Oppmøtte/hjemmebesøk	Oppmøtte/hjemmebesøk	Oppmøtte/hjemmebesøk	Oppmøtte/hjemmebesøk
0	740/0	1098/0	944/0	453/0
1	892/201	1559/533	1322/532	575/182
4	907/338	1720/1333	1508/1684	645/595

Goldhaber-Fiebert *et al.* (18)

Uten noen hjemmebesøk fant forskerteamet ut at oppmøteprosenten var på 74, 55, 48 og 56 % ved henholdsvis 6, 12, 24 og 36-månederskontrollen, og behovet for hjemmebesøk var større ved de tre siste kontrollene sammenlignet med 6-månederskontrollen. I tillegg økte prisen per kvinne (for de kvinner som trengte ytterligere hjemmebesøk enn det som var fastsatt i de fiktive hjemmebesøksprogram) ved 12-, 24- og 36-månederskontrollene.

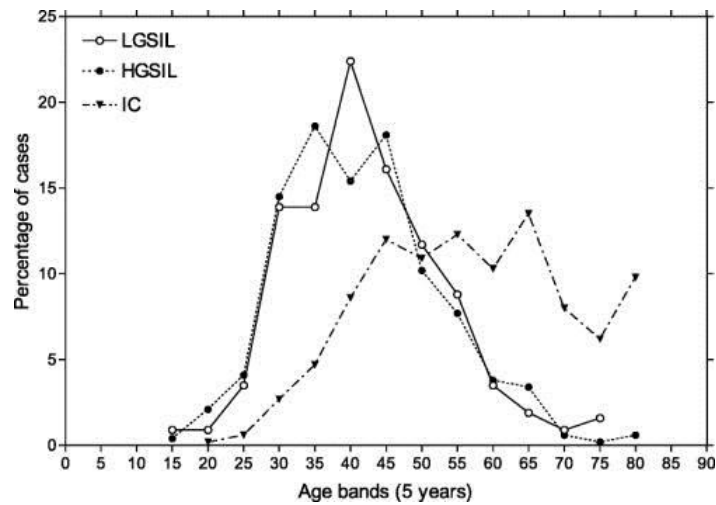
Goldhaber-Fiebert *et al.* fant blant annet ut at ved maks 2 hjemmebesøk ville man i hver månedskontroll oppnå minst 95 % oppslutning for mindre enn 60 % av totalprisen for et program som tilbyr ubegrenset hjemmebesøk (18). Det som gjenstår ifølge Goldhaber-Fiebert *et al.* er å få effektivisert og økonomisert disse hjemmebesøkene, blant annet ved bruk av sykkel, bruke mer tid på å overtale kvinnene hjemme, bruk av mobiltelefoner etc. (18).

### **Livmorhalskreft og HIV/AIDS**

Livmorhalskreft er ifølge *Centers for Disease Control, USA*, en AIDS-sykdom (9). Til tross for dette utsagnet har en ikke sett den store økningen i antall nye tilfeller livmorhalskreft en skulle forvente med tanke på hvor utbredt HIV/AIDS har blitt i SSA. Dette kan delvis forklares ifølge Denny *et al.* ved at kvinnene dør av andre HIV/AIDS-tilstander før de utvikler livmorhalskreft (9). Men, som nevnt tidligere er det i visse land sett en økning i insidens i samme tidsrom som HIV/AIDS har spredt seg.

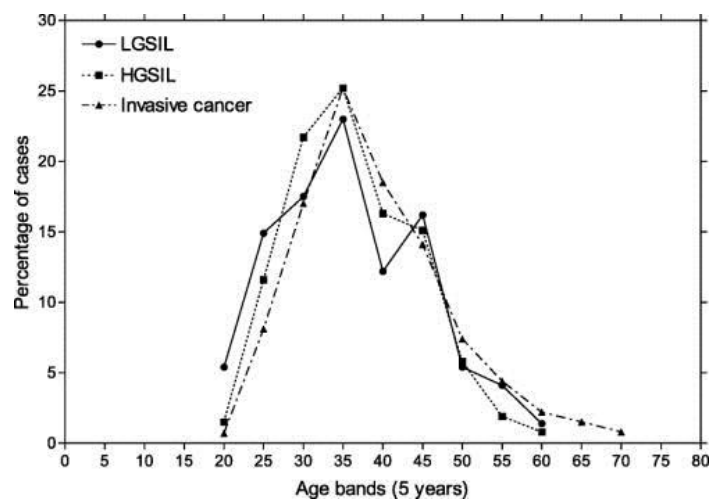
Et viktig faktum som flere studier, deriblant Denny *et al.* og Bogaert *et al.*, legger fram er at kvinner som er HIV-positive presenterer symptomer og objektive funn på livmorhalskreft mye tidligere enn HIV-negative kvinner (8, 9). Risikoen for å utvikle kreft er 40 ganger større dersom man er infisert av både HIV og et onkogent HPV, sammenlignet med å ikke være infisert av noen av disse to virusene (9). Raskere progresjon fra preinvasive stadier til kreft, slik som Bogaert *et al.* viser i sin studie, krever tidligere intervensjon og hyppigere kontroller (8). Joubert G. skriver at det motsatt kan være på sin plass å sjekke HIV-status dersom man får påvist livmorhalskreft (24).

**Figur 11:** LSIL, HSIL og invasiv kreft blant HIV-negative. Merk at invasiv kreft kommer omtrent 10 år etter LSIL/HSIL.



*Bogaert et al. (8)*

**Figur 12:** LSIL, HSIL og invasiv kreft blant HIV-positive. Merk hvordan de forskjellige grafene overlapper hverandre i større grad sammenlignet med **Figur 11**. Dette mener Bogaert *et al.* skyldes kortere preinvasive stadier hos kvinner som er HIV-positive.



*Bogaert et al. (8)*

Flere studier viser at HIV og HPV deler mange risikofaktorer og det er teorier om at disse to infeksjonene påvirker hverandre gjensidig. Kvinner med HIV/AIDS er oftere infisert av et bredere utvalg av HPV-genotyper, og oftere infisert av flere genotyper samtidig, sammenlignet med HIV-negative kvinner. Da disse kvinnene har et svekket immunsystem grunnet HIV ser man at disse kvinnene har større risiko for å utvikle persisterende HPV-infeksjon (samt utsatt for økt HPV-virulens), progresjon til livmorhalskreft med dårligere prognose, samt økt risiko for residiv etter behandling (25, 26, 27).

Luchters *et al.* skriver at HIV framskynder HPV-smitte ved å svekke immunforsvaret (25). Dette gjøres ved at HIV infiserer celler som uttrykker CD4-molekyl på celleoverflaten. HPV på sin side øker sjansen for HIV-smitte ved at virusinfeksjonen rekrutterer blant annet CD4-positive T-celler, som så infiseres av HIV.

Man antar at HPV aktiverer både det humorale og cellemedierte immunforsvar. HIV-positive har et svekket immunforsvar men kan igangsette et ikke-optimalt humoralt immunforsvar, ifølge Marais *et al.* (27). Det har blitt vist at immunsupprimerte kan ha god effekt av HPV-vaksinen da immunsystemet fortsatt fungerer noenlunde. Harries *et al.* skriver at dette forutsetter at kvinnene (og mennene) ikke har vært utsatt for HPV-smitte tidligere(!), da sistnevnte kan gi dårligere effekt av vaksinen (15). Men, det eksisterer interindividuelle forskjeller og HPV-smittede kan ha effekt av vaksinen.

Luchters *et al.* viser i sin studie at blant 820 kvinnelige prostituerte i Mombasa, Kenya, selvrapporterte 66,6 % at de brukte kondom på jobb (25). 35,2 % var HIV-positive, og 55,6 % var smittet av onkogene HPV. Over halvparten av de HPV-smittede var smittet av minst to onkogene HPV (*koinfeksjon*), og prevalensen av HPV 16/18 var 41,0 %, mens den for andre onkogene HPV var på hele 87,2 % (!). Prevalensen av onkogene HPV hos HIV-positive og HIV-negative kvinner var på henholdsvis 73,3 % og 45,5 % uavhengig av livmorhalsstatus, og koinfeksjon av minst to onkogene HPV var hyppigere blant HIV-positive enn HIV-negative. Grunnet en høyere andel kvinner med koinfeksjon blant HIV-positive er det vanskelig å si noe om hvilke av de HPV som eventuelt vil medføre utvikling av dysplasi og i verste fall kreft. I tillegg viser studier at det blant krefttilfeller blant HIV-positive er andre/flere onkogene HPV



sammenlignet med HIV-negative. Derfor vil det være vanskelig å si noe om effekten av en vaksine blant denne gruppen kvinner (6, 28).

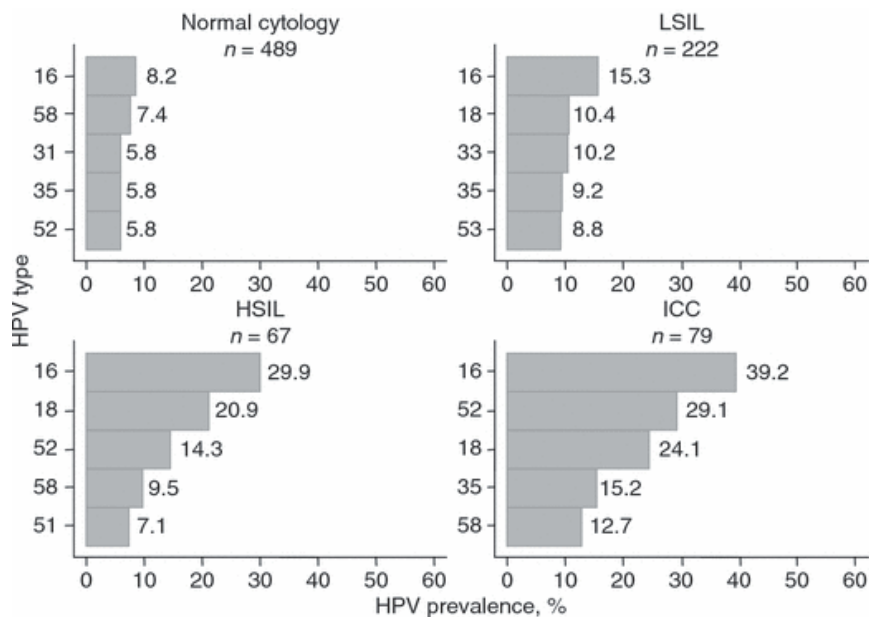
I studien til Luchters *et al.* nevnt ovenfor fant man naturlig nok en sammenheng mellom HIV-status og risiko for smitte av onkogene HPV (25). I tillegg fant Luchters *et al.* at kondombruk ikke var relatert til redusert risiko for smitte av onkogene HPV både blant HIV-positive og HIV-negative(!). Til tross for høyere prevalens av onkogene HPV, samt høyere virusmengde, i den HIV-positive gruppen var typedistribusjonen av de mest prevalente HPV i HIV-positiv gruppen og HIV-negativ gruppen ganske like. Se **Tabell 8**. Forekomsten av HSIL og LSIL var høyere blant de HIV-positive.

**Tabell 8:** Typedistribusjon av de mest prevalente onkogene HPV hos HIV-positive og HIV-negative kvinner uavhengig av livmorhalsstatus i Kenya. Fra høyest til lavest forekomst.

HIV-POSITIV	HIV-NEGATIV
52	16
16	59
53	35
18	52
35	66
66	53

*Luchters et al. (25)*

**Figur 13:** Forekomst av de hyppigst forekommende HPV hos HIV-positive kvinner med ulik cervixslimhinnestatus i SSA.



Louie *et al.* (6)

Ved å undersøke forholdet mellom CD4-tallet og livmorhalsstatus blant HIV-positive i Sør-Afrika, fant Moodley *et al.* ut at det ikke var en signifikant sammenheng mellom CD4-tallet og livmorhalsstatus, til tross for at dette i andre studier er dokumentert (26). [Schuman *et al.* viste i sin studie at HIV-positive med CD4-tall under 500 hadde en dobbelt så stor risiko for utvikling av SIL enn HIV-positive med CD4 > 500 og HIV-negative (28, 29).] Men, det ble funnet en sterk og signifikant sammenheng mellom økt virusmengde (større betydning enn typen onkogen HPV) og økt prevalens av onkogene HPV, og økende grad av celleatypi blant de HIV-positive kvinnene. Dette skriver Moodley *et al.* er en viktig grunn til å utvikle egne screeningprotokoller for kvinner som skal igangsette *highly active antiretroviral therapy* (HAART).

Ulike studier i både utviklede og i utviklingsland har gitt, ifølge Louie *et al.*, ulike resultat ved antiretroviral terapi (ART) med hensyn til HPV-relatert sykdom (6). En selvfølgelig hypotese er at ved ART vil immunsystemet forbedres og ta hånd om blant annet HPV-relatert sykdom.

Da studiene ikke kan enes om effekten av ART på HPV-relatert sykdom, viser de i det minste at immunsystemets rolle i det hele er komplekst, og at videre forskning må til. Videre sier Louie *et al.* at det også må forskes på HPV og HPV-sykdom i de ulike fasene av HIV/AIDS. Med slike data skriver Louie *et al.* at en bedre vil kunne kalkulere kostnad-effekt av ART-program deriblant med hensyn til livmorhalskreft, samt kunne avgjøre når kvinner/jenter i HIV/AIDS-områder burde komme til screening første gang, og hyppigheten av disse (6).

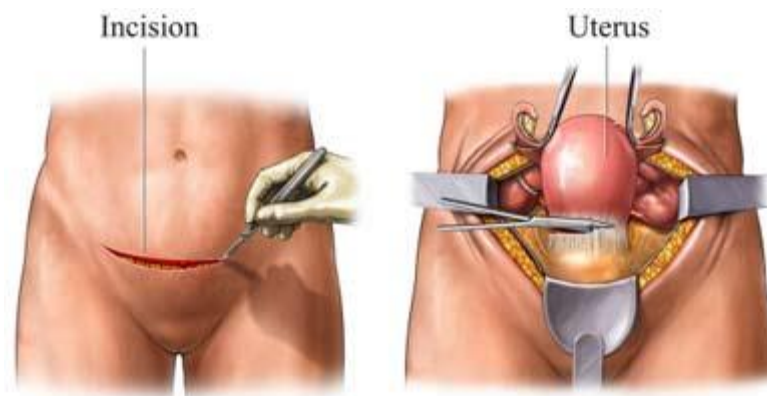
### **Behandling**

Anorlu *et al.* tar for seg i artikkelen sin de viktigste behandlingsmetodene som per i dag er tilgjengelig i SSA (5).

Han hevder at det er bare en liten del av kvinnene som kommer til helsevesenet med preinvasiv kreft. Det som tilbys av behandling i SSA er hovedsakelig hysterektomi og konisering, samt kryoterapi der slike instrument er tilgjengelig. I en studie utført av Anorlu *et al.* som undersøkte de hyppigst brukte metodene for behandling av CIN II/III blant nigerianske gynekologer, fant man at 51,5, 33,6, 7,5 og 0,7 % henholdsvis brukte konisering, hysterektomi, diatermi og LEEP (loopeksisjon av transformasjonssonen) (5).

Men hysterektomi er problematisk da flere kvinner risikerer å bli utstøtt av lokalsamfunnet dersom de får livmoren fjernet. Dette kom Mangoma *et al.* fram til ved gruppeintervjuer av kvinner i Zimbabwe (21). Kvinnene her mente at hysterektomi fjernet en del av deres kvinnelighet, og trodde at en slik operasjon ville påvirke sexlivet deres i negativ retning.

**Figur 14:** Illustrasjon av en abdominal hysterektomi.



Care New England Wellness Center (30)

Majoriteten presenterer langkommet kreft, og de fleste er fattige og bor på landet. Det er mangel på gode nok fasiliteter og kvalifisert personell (det kreves samarbeid på tvers av flere spesialiteter og profesjoner), og de som finnes er sentralisert til de store byene (5).

Samme forfattere hevder at kirurgi tilbys dersom kreften ikke har spredt seg til nærliggende vev, som hindrer tilfredsstillende fjerning av vev rundt kreften. Dette forutsetter at det finnes en sertifisert gynekolog som kan utføre slike operasjoner (*radikal hysterektomi*), noe som ofte ikke er tilfellet. Oppfølging er dårlig grunnet lange distanser, samt at kvinnene ofte tror at de er kurert etter operasjonen, og dermed dropper oppfølgingstimene (5).

Hyppigst brukt av behandlingsmetoder er stråling. Men slike instrumenter er det få av slik at det bare er et fåtall, som har behov og nytte av stråling, som får denne behandlingen. Ofte er vedlikeholdet av disse instrumentene som finnes dårlig, noe som resulterer i at mange er ute av drift. WHO mener at det burde være et minstekrav på 0,4 strålemaskiner per million innbyggere. Dette er noe de fleste u-land ikke kan oppnå (5).

Anorlu *et al.* viser at palliasjon er hyppigst brukt totalt sett. I studier kommer det fram at den største bekymringen blant kvinner i SSA er de fysiske smertene. Smertestillende er det lite av, spesielt opioider, grunnet nedprioritering av staten, pris og tro (5). Men i visse

land er det bedring i sikte da disse land har satt seg som mål å følge WHO's retningslinjer innenfor palliativ behandling.

## Diskusjon

Forskning på kvinnehelse har over tid hatt lav status. Dette er nå i endring. Livmorhalskreft og blant annet hjerte-kar sykdom hos kvinner har nå fått større oppmerksomhet.

SSA er en del av verden rammet av krig, diktatur, sult, sykdom og fattigdom for å nevne noe. Her er både helsevesen, kunnskap og opplysning, fokus på kvinnehelse og ikke minst infrastruktur, om ikke manglende så i hvert fall av dårlig kvalitet, i mange områder. Dette er forhold som blant annet kompliserer datainnsamling.

### **Insidens og mortalitet**

Som **Figur 3** illustrerer godt er det lite/ingen data i SSA for å beregne insidens. Hvordan skal man i land der det ikke er screeningprogram, og der screening er opportunistisk og behandling så som så, evaluere praksisen og kreftbyrden? Her er det også viktig å være klar over det etiske problemet som oppstår ved aggressiv diagnostisering, men med svært reduserte muligheter for å tilby adekvat behandling. Insidens er også viktig for å se effekten av HIV/AIDS på antall nye tilfeller av livmorhalskreft, både fra forskningsøyemed og politisk sett. Samfunnet kan spare penger på å intensivere kampen mot HIV/AIDS, og starte/forbedre/intensivere kampen mot livmorhalskreft samtidig (8).

Det trengs ressurser (personell og penger), infrastruktur og opplysning av kvinner for å få oversikt over hvor stort problemet er. Dette må til for å igangsette de riktige tiltak.

Mortaliteten i SSA er høy. Sammenlignet med utviklede land er den 7 ganger høyere. Årsakene er mange og sammensatte.

Av de årsakene som nevnes i oppgaven vil jeg trekke fram helsetilbud som er økonomisk og geografisk utilgjengelig, komorbiditet, sen presentasjon av kreften og fattigdom. Fellesnevneren for disse er at alle beskriver forholdene på landsbygda, der 60-75 % av kvinner med livmorhalskreft befinner seg. Her florerer fattigdommen og det har tidligere blitt nevnt at livmorhalskreft er *fattigdommens sykdom*.

Skal man ta tak i et problem burde man ta det ved roten. Fattigdom medfører lite/ingen utdanning, feilprioritering med hensyn til egen helse, dårlig tilgang på helsefasiliteter (samt tjenester av dårlig kvalitet) og nedprioritering fra statens side grunnet andre viktige problem. For å få bukt med fattigdommen er satsning på helse og utdanning alfa omega. Godt helsetilbud gir blant annet en frisk befolkning som kan bidra til skatteinntekter til staten, som igjen kan brukes til forbedring av utdanningstilbudet.

Friske, opplyste mennesker er det som må til for å øke oppmerksomheten rundt sin egen og andres helse. For et av de store hindre i arbeidet mot livmorhalskreft, og grunnen til at mye av behandlingen er palliativ, er nettopp liten kunnskap og oppmerksomhet rundt symptomer fra egen kropp (selv i fravær av symptomer). Forebygging er et fremmedord blant mange. Dette medfører til langkommet kreft ved førstegangsmøte med helsevesen, og økt mortalitet da behandlingstilbudet er begrenset.

## **Risikofaktorer**

Både grunnet høy prevalens av HPV blant kvinner, og holdninger med rot i kultur og tro, er det lite som tilsier at videre smitte lett lar seg stanse med det første. Som en seksuelt overførbart sykdom ligger alt til rette for dette viruset i SSA.

Kultur og tro, da med hensyn til polygami, tidlig seksuell debut, ingen bruk av kondom og multiparitet, er det vanskelig å gjøre noe med i første omgang. Det viktige her er å opplyse kvinner og menn om de risikofaktorer som man kan unngå, uten at dette skal stride imot deres kultur og tro. Etter hvert vil man måtte gå inn og advare mot polygamipraksis og bruk av kondom som et minstekrav. Det er lettere å opplyse kvinner (og

menn) om hvordan de kan unngå smitte av HPV og videre progresjon til dysplasi og kreft, enn å få kvinner til screeningfasilitetene.

Videre er det flere forhold i kultur og tro som bidrar til at kvinner er mer utsatt for smitte og progresjon til langkommet kreft. Det man kan konkludere med her er at kultur og tro er et hinder man må overkomme i arbeidet med å få ned antall livmorhalskrefttilfeller.

Det burde nevnes i denne sammenheng at mange av de risikofaktorene nevnt i **Tabell 4**, ifølge *Norsk Elektronisk Legehåndbok*, er "(...) i nyere tid funnet å være svake eller ingen risikofaktorer for CIN 2 og CIN 3 når det justeres for infeksjon med onkogene HPV-typer. Dette gjelder antall partnere, røyking, tidlig seksuell debutalder, P-piller og paritet" (31). Det er fortsatt ikke solide holdepunkter for at de nevnte risikofaktorene i **Tabell 4** er gjeldende, men de tas likevel med da artikkelgrunnlaget ikke sier noe om funnene i overnevnte sitat.

## HPV

HPV-vaksinen er et tilbud som ikke kan tilbys i SSA og fattige land ellers rundt omkring i verden før prisen er nede på et akseptabelt nivå. I tillegg til pris vil en innføring av et vaksinetilbud være avhengig av et velfungerende vaksineprogram, enten nytt eller som en del av et allerede eksisterende immuniseringsprogram.

I oppgaven blir det nevnt at datagrunnlaget for prevalens- og typedistribusjonsberegning er mangelfull, men de gir et godt nok bilde av dagens situasjon, samt hvordan HIV/AIDS påvirker typedistribusjonen. Det er urovekkende å se en prevalens av HPV blant kvinner i SSA på hele 21,8 %, sammenlignet med 8 % i Europa. Dette gir en god grobunn for smitte! Som **Figur 7** og **Figur 13** viser er HPV-16/18 blant de mest hyppig forekommende HPV både i den generelle befolkningen (disse funnene antyder da at en HPV 16/18-vaksine vil kunne redusere antall nye tilfeller av kreft med omtrent 70 %, men noe mer dersom man tar hensyn til kryssreaksjoner), men også blant HIV-positive i SSA. Disse prosentandelene og typene HPV vil variere fra region til region da andre studier viser en annen typedistribusjon, slik **Tabell 7** viser.

Det er viktig å få oversikt på dette området da dette er viktig informasjon i arbeidet med vaksineutvikling, samt viktig i forhold til hvor de forskjellige vaksinene skal tas i bruk. Da kan man på forhånd si noe om effekten av et vaksinasjonsprogram, noe som blant annet er svært viktig i forhold til det å overtale politikere til å satse penger på arbeidet; kostnad-effekt.

Problemene til nå med vaksinen har vært høy pris, behov for nedkjøling og mangel på fungerende vaksinasjonsprogram som når ut til den rette befolkningsgruppen med både vaksine og informasjon. Flere land i SSA har lisensiert HPV-vaksinen, både den bivalente og quadrivalente vaksinen (6). Et par artikler omtaler forskjellige metoder som utprøves for å redusere pris, forenkle lagring og administrasjon. Inntrykket er at man er på god vei, men det er fortsatt en lang vei igjen.

Den ulike typedistribusjonen mellom ulike befolkninger og mellom ulike befolkninger som lever med HIV/AIDS, vil få konsekvenser for effekten av vaksineprogram man eventuelt blir å igangsette i disse områdene (25). Blant HIV-positive har vi problemet med redusert immunforsvar og at disse individene rammes av andre HPV enn de vi hyppigst ser i den generelle befolkningen og HIV-negative. Effekten av vaksinene i ett bestemt område vil være vanskelig å bedømme da det fortsatt er lite kunnskap rundt HPV og HIV/AIDS. Luchters *et al.* nevner at det er mulig at det er ulike onkogene HPV som medfører kreft blant HIV-negative og HIV-positive. Og få dette klarlagt er vanskelig da HIV-positive tenderer til å være infisert av flere enn én type HPV

I land rammet av HIV/AIDS trengs det egne vaksinasjonsprogram som tar for seg immunsupprimerte pasienter. Spørsmål som må besvares i studier er hvor mye og når vaksinene skal gis, om revaksinasjon er nødvendig og om det er forsvarlig å vaksinere disse pasientene (28)?

Jeg har søkt med forskjellige søkeord på *PubMed* og *Google Scholar* etter studier/artikler om vaksineforskning på andre HPV enn 6/11/16/18. Det har ikke gitt



resultat. I framtiden kan det nok bli nødvendig å forske på vaksiner som immuniserer HIV-positive mot de HPV som rammer dem hardest. Vaksineforskningen må baseres på de enkelte områdenes typeprevalens. Dette vil da gi skreddersydde vaksiner til de områdene de implementeres i, og vil være effektive mot HPV både blant HIV-positive og HIV-negative.

Studien som fant at livstidsrisikoen for utvikling av livmorhalskreft vil reduseres med 58 %, og insidensen reduseres med 20 %, i en vaksinert gruppe sammenlignet med en ikkevaksinert gruppe, forutsatt 70-100 % vaksinedekning, gjelder ikke i SSA. Dette er en dekning som per dags dato ikke er oppnåelig for utviklingsland. Derfor vil screening og sekundær forebygging fortsatt være viktig i bekjempelsen av livmorhalskreft, også grunnet det faktum at vaksinen ikke beskytter mot alle potensielle onkogene HPV, til tross for kryssreaksjoner, og at vaksinen ikke har effekt på kvinner som allerede er HPV-infisert (15).

## Screening

Screeningdekningen i SSA lav, og det kan ikke understrekes nok hvor viktig opplysning av kvinner og helsepersonell er for å oppnå screeningdeltakelse. Dette vil medføre at kvinnene forstår viktigheten av å la seg screene, og lar seg screene, til tross for eventuelle hindre av psykososiokulturell art.

Det er nedslående å se at blant annet høyt utdannede kvinner mangler viktig basiskunnskap rundt livmorhalskreft og screening, og dette tyder på at situasjonen ikke er bedre i lavere sosiale lag i det afrikanske samfunn, der majoriteten av befolkningen befinner seg. Men, Abotchie *et al.* viser at kvinnene er fullt klare over fordelene ved å bli screenet jevnlig, noe som vil forenkle rekrutteringen ved innføring av screeningprogram (22). Vi må på den annen side ikke glemme studien fra Zimbabwe som viste ingen forskjell i screeningdeltakelse mellom to distrikt med og uten et screeningprogram. Dette viser at et screeningprogram ikke nødvendigvis betyr økt screeningdeltakelse. Opplysning om både livmorhalskreft og screeningprogrammet er nøkkelen her. Hjemmebesøk nevnes som et

eksempel for å oppnå deltakelse med påvist god effekt, og trenger ikke koste mye ifølge Goldhaber-Fiebert *et al.* (18).

Videre trengs det god henvisningspraksis for diagnose og behandling, og ikke minst oppfølging av pasientene under dette forløpet, men også i tiden etter. *Loss to follow-up* er et stort problem, og ifølge Goldhaber-Fiebert *et al.* trenger man ikke betale mye ekstra for å oppnå tilfredsstillende deltakelse ved bruk av hjemmebesøk (18).

Taulo *et al.* skriver i sin artikkel at majoriteten av kvinnene som kom inn til regionsykehuset i Malawi hadde kontaktet helsevesenet tidlig i forløpet, men riktige undersøkelser, konklusjoner og henvisning hadde ikke blitt gjort. Om dette skyldes lite kunnskap blant helsepersonell eller er et uttrykk for latskap, vet jeg ikke. Men, er det noe man kan gjøre noe med er det førstnevnte; mangel på kunnskap. Per i dag er det et pågående screeningprogram i Malawi, der kvinner selv må oppsøke fasilitetene som tilbyr VIA (32). Av egen erfaring ved gynekologisk avdeling på *Queen Elizabeth Central Hospital* i Blantyre, Malawi, opplevde jeg at forholdene kvinnene ble screenet under var dårlige. Ingen glidemiddel, mange i rommet på en gang, ikke alltid kvalitetssikring av ansvarlig lærer i opplærings situasjoner og feil bruk av VIA for å nevne noe. Det er fort gjort i slike situasjoner å tenke at slik er det, og slik skal det være. Men, som Tarek Meguid sa til meg (gynekolog som jobber på et sykehus i Lilongwe, Malawi), skal vi ikke unnlate å si vår mening med hensyn til praksisen i landet vi jobber i (33). Ved å se på ting med nye øyne kan vi komme med forslag til forbedringer, som de lokale til da ikke har hatt mulighet til å se av flere grunner. I tillegg fortalte en Australsk anestesilege på sykehuset i Blantyre at selv etter positive VIA, var det ikke sikkert at biopsier/cytprøver kom til patologen 500 meter fra sykehuset.

Da kvinner av ulike grunner vegrer seg for å la seg screene, er det oppløftende å se at gjør-det-selv-tester med hensyn til deteksjon av HPV er enkle og med akseptable testegenskaper. Dette kan bidra betraktelig til reduksjon av insidens, morbiditet og mortalitet ved HPV-induserte celleforandringer i cervixslimhinnen, forutsatt at det eksisterer et apparat som tar hånd om kvinnene som trenger videre oppfølging. Slike metoder vil øke

mottakeligheten for HPV-testing blant kvinner som tidligere har vegret seg grunnet det ubehag, fysisk som psykisk, et slikt legebesøk medfører. Dette ubehaget som årsak til lav oppslutning rundt screeningen må på ingen måte bagatelliseres.

Hovedsakelig brukes VIA i settinger slike vi ser i SSA grunnet pris og dens brukervennlighet. I framtidige screeningprogram kan det, dersom en ser bort fra pris og personellbehov, være interessant å se effekten av eksempelvis Pap-smear, og sammenligne denne med VIA.

VIA muliggjør testing og biopsitaking under en og samme konsultasjon, er billig og enkel å bruke. Pap-smear er dyrere, muliggjør ikke testing og biopsitaking under en og samme konsultasjon og krever mer personell og kunnskap. Hvorvidt et screeningprogram skal ta i bruk VIA eller Pap-smear må bestemmes av programmets budsjettammer og tilgang på kvalifisert personell, testenes egenskaper (tids- og ressursbruk og sensitivitet og spesifisitet) i de aktuelle settingene og faren for *loss to follow-up*.

At en test er billigere og enklere i bruk sammenlignet med et dyrere alternativ, betyr ikke nødvendigvis at kostnad-effekten er bedre.

Av stikkord som er viktige i denne sammenheng er opplysning og opplæring, og gode rutiner under screening og behandlingsskjeden for å unngå *loss to follow-up*.

### **Livmorhalskreft og HIV/AIDS**

Grunnet HIV/AIDS kreves det skreddersydde screeningprogram med tett oppfølging for kvinner i denne gruppen. Dette er en gruppe som per i dag ikke ser ut til å bli mindre, og fremtidig belastning på et allerede overbelastet helsevesen vil få konsekvenser. En pådriver til utvikling av screeningprogram for HIV/AIDS-syke, forutenom at det er mange i denne gruppen, er at kvinnene som ikke blir oppdaget utvikler kreft i en gjennomsnittsalder av 35 år. Dette er kvinner i sin beste alder. I tillegg skaper HIV/AIDS naturlig nok problemer når

man skal vurdere effekten av HPV-vaksinene i denne befolkningsgruppen. Her trengs det mer forskning.

## **Behandling**

Behandlingstilbudet i SSA er dårlig, spesielt ved langt kommet kreft der behovet for avansert kirurgi og utstyr er størst. Dette skyldes dårlig kvalifisert personell, lite personell, lite utstyr (som virker) og sentralisering av ressursene til storbyene. Staten har et ansvar med hensyn til dens prioriteringer og nedprioriteringer, da spesielt med tanke på palliativ behandling, som en ikke ubetydelig del kvinner er avhengig av. Inntil man får i gang program som medfører oppdaging av preinvasive tilfeller av kreft, som kan behandles forholdsvis enkelt, er det et behov for palliasjon. Her må det arbeides for å få ned prisene på sterkere smertestillende slik at land i SSA har råd til innkjøp av disse medikamentene.

Utstyr og erfaring for å utføre hysterektomier, koniseringer og diatermier/kryoterapi er tilstede i SSA. Ved å gripe inn når de dysplastiske cellene er i preinvasiv fase kan slike inngrep redde liv og/eller øke livskvaliteten. Prisen, og behovet, for et system som fanger opp disse kvinnene på dette stadiet er høy, men gevinsten desto større.

## **Konklusjon**

Resultatpresentasjonen av denne litteraturstudien og den påfølgende diskusjonen har utkrystallisert følgende sentrale faktorer i utfordringene knyttet til livmorhalskreft i Sub-Sahara Afrika; 1. Kunnskap i samfunnet om viktige sider ved sykdommen og primærforbygging, 2. Tilgjengelig screening/sekundærforebygging og 3. Adekvat og tilgjengelig behandling.

I denne konklusjonen vil jeg knytte disse utfordringene til mulig implementering av et pilotprosjekt i Malawi.

Dagens situasjon viser at behovet for opplysning både av kvinner og menn er stort. Opplysning vil være helt sentralt i det forebyggende arbeidet, og vil gi økt forståelse for viktige faktorer som HPV og dets smittemåter, kunnskap om hvordan sykdommen kan tidlig oppdages og behandles og på den måten redusere mortaliteten. Dette opplysningsarbeidet kan knyttes til den aktiviteten som skisseres i det følgende.

*Sekundær forebygging* og særlig gjennom screeningprogram, vil fortsatt være det viktigste tiltaket i forebygging av livmorhalskreft i denne delen av verden. I Malawi er det et pågående program der kvinnene selv må oppsøke fasilitetene som tilbyr VIA. Dette forutsetter at kvinnene forstår viktigheten av et slikt tilbud og aktivt og regelmessig oppsøker det.

I Malawi, der opp mot 80 % av befolkningen bor på bygda, må et screeningprogram oppsøke kvinnene der de bor. Dette kan gjennomføres ved å bringe ambulant kvalifisert personell, samt utstyr for cytologi, VIA og biopsitaking ut til eksempelvis helsesentrene. Dette vil også være en arena der man opplyser både kvinner og menn. Et slikt pilotprogram forutsetter nøye registrering og oppfølging av positive tester og utdanning av nødvendig laboratoriepersonell. Patologressurser i Malawi er svært sparsomme med kun en person operativ og dette tilsier at vi må støtte oss til patologer utenfra. Dette kan man oppnå ved å benytte seg av samarbeid med patologer i et internasjonalt nettverk for kvalitetssikring. Her vil telemedisinsk teknologi kunne anvendes i et slikt samarbeid.

Som en siste skanse i denne strategien må behandlingssiden styrkes gjennom å sikre at medisinsk personell, som gynekologer, behersker behandlingsprosedyrer for preinvasive tilfeller av livmorhalskreft gjennom laser-/slyngebehandling.

Et slikt desentralisert prosjekt vil i særlig grad gjøre det mulig med kunnskapsoverføring både til lokalsamfunnet men ikke minst også til personell ved helsesentrene, som da kan bidra til en bærekraftighet som kan muliggjøre drift av et fremtidig screening- og behandlingsprogram.

Et slikt pilotprogram er avhengig av tilstrekkelig finansiering og det vil være naturlig at man søker støtte fra nasjonale og internasjonale finansieringsinstitusjoner som for eksempel *NORAD*, *Globvac*, etc.

## Referanser

- (1) Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8E
- (2) Patologiforelesning i gyn/obs høsten 2009. Anne Ørbo
- (3) Kreftregisteret Screening er hovedtiltak mot livmorhalskreft.  
<http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/Screening-er-hovedtiltak-mot-livmorhalskreft/>
- (4) Online Continuing Education. [http://www.getceusnow.com/human\\_sexuality/vagina.htm](http://www.getceusnow.com/human_sexuality/vagina.htm)
- (5) Rose I Anorlu *et al.* (2008).Cervical cancer: the sub-Saharan African perspective.  
*Reproductive health matters. 2008; 16(32): 41-49*
- (6) Louie *et al.* (2009) Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in sub-Saharan Africa: a comprehensive review. *Tropical Medicine and International Health; Volume 14 No 10 PP 1287-1302*
- (7) Arbyn *et al.* (2011). Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of Oncology*  
*doi:10.1093/annonc/mdr015 (2011)*
- (8) Bogaert *et al.* (2010) Age at Diagnosis of Preinvasive and Invasive Cervical Neoplasia in South Africa HIV-Positive versus HIV-Negative Women. *Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 363Y366*
- (9) Denny *et al.* (2006) Prevention of cervical cancer. *Reproductive Health Matters 2008; 16(32):18-31*
- (10) Mims et al: Medical Microbiology 3E.
- (11) American Cancer Society Cervical Cancer.  
<http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/cervical-cancer-risk-factors>
- (12) Folkehelseinstituttet Humant papillomavirus (HPV) – genitale infeksjoner.  
[http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_6039&MainArea\\_5661=6039:0:15,5078:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_6039=6041:82761::1:6043:57:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5078:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:82761::1:6043:57:::0:0)

- (13) Palmer *et al.* (2009) Recombinant vaccines for the prevention of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Experimental and Molecular Pathology* 86 (2009) 224-233
- (14) Govan *et al.* (2008). A novel vaccine for cervical cancer: quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) recombinant vaccine (Gardasil®). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008:4(1) 65-70
- (15) Harries *et al.* (2008) Preparing for HPV vaccination in South Africa: Key challenges and opinions. *Vaccine* 27 (2009) 38-44
- (16) Alliance for Cervical Cancer Prevention. <http://www.alliance-cxca.org/english/researchstrategies.html>
- (17) Tauro *et al.* (2008). Audit of gynaecological cancers Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre. *Malawi Medical Journal*; 20(4):140-142 December 2008
- (18) Goldhaber-Fiebert *et al.* (2009) Program spending to increase adherence: South African cervical cancer screening. *PLoS ONE* 4(5):e5691
- (19) Geneva Foundation for Medical Education and Research. [http://www.gfmer.ch/selected\\_images\\_v2/detail\\_list.php?cat1=4&cat3=133&stype=d](http://www.gfmer.ch/selected_images_v2/detail_list.php?cat1=4&cat3=133&stype=d)
- (20) Lack *et al.* (2005) Comparison of non-invasive sampling methods for detection of HPV in rural African women. *Sex Transm Infect* 2005; **81:239-241**
- (21) Mangoma *et al.* (2006). An assessment of rural women's knowledge, constraints and perceptions on cervical cancer screening: the case of two districts in Zimbabwe. *African Journal of Reproductive Health* 2006; 10[1]:91-103
- (22) Abotchie *et al.* (2009). Cervical cancer screening among college students in Ghana. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009; 19:412-416
- (23) Obi *et al.* (2007) Participation in highly subsidized cervical cancer screening by women in Enugu, south-east Nigeria. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007; 27(3):305-307
- (24) Joubert G. (2006). The prevalence of HIV amongst women with cervix cancer. *SA Fam Pract* 2006; 48(2): 17



**(25)** Luchters *et al.* (2010) Association of HIV infection with distribution and viral load of HPV types in Kenya: a survey with 820 female sex workers. *BMC Infectious Diseases* 2010, **10:18**

**(26)** Moodley *et al.* (2008) Human papillomavirus prevalence, viral load and pre-cancerous lesions of the cervix in women initiating highly active antiretroviral therapy in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2009, **9:275**

**(27)** Marais *et al.* (2008) HIV-1 Seroconversion Promotes Rapid Changes in Cervical Human Papillomavirus (HPV) Prevalence and HPV-16 Antibodies in Female Sex Workers. *Journal of Medical Virology* 81:203-210 (2009)

**(28)** Palefsky *et al.* (2006) Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/140–S3/146

**(29)** Schuman *et al.* (2003) Longitudinal Study of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Seropositive and At-Risk HIV-Seronegative Women. *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 188, No. 1 (Jul. 1, 2003), pp. 128-136

**(30)** Care New England Wellness Center.

<http://www.wellnessctr.org/body.cfm?id=99&chunkiid=14823>

**(31)** Norsk Elektronisk Legehåndbok Livmorhalskreft.

<http://legehandboka.no/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/svulster-og-dysplasi/livmorhalskreft-1451.html#ID0EHCA>

**(32)** Makanani, Bonus (2011) Screeningprogram i Malawi. *Personlig meddelelse*

**(33)** Meguid, Tarek (2009) Forholdene i Afrikanske sykehus. *Personlig meddelelse*