

MED-3950 5.årsoppgave

Profesjonsstudiet i medisin ved Norges arktiske universitet, Tromsø

**Livmorhalskreft hos kvinner i Afrika sør
for Sahara. Nytte av vaksinasjon,
screening, forebygging og kvalitet på
behandling i land med lav
sosioøkonomisk standard.
En litteraturstudie**

Kristin Hammari MK-09.

Veileder: Jon Øyvind Odland,

Professor ved Institutt for samfunnsmedisin,

Norges arktiske universitet, Tromsø

Vår 2014 Kirkenes, Malawi og Tromsø.

Resymé

Bakgrunn: Insidensen av livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara er den høyeste i verden og sykdommen er den vanligste årsaken til kreftdødsfall blant kvinner i regionen. Formålet med oppgaven er å gi en oversikt over dagens situasjon i Afrika sør for Sahara i forhold til epidemiologi, vaksinasjon, screening, behandling og overvåkning av livmorhalskreft.

Metode og materiale: Dette er en litteraturstudie basert på et litteratursøk i PubMed hvor artikler ble valgt ut fra relevans i forhold til oppgavens formål. Jeg gjennomførte også en feltstudie i Malawi, som bestod av tre uker observasjon av daglig drift ved gynekologisk avdeling ved Queen Elisabeth Central Hospital i Blantyre og intervju med helsearbeidere og pasienter.

Resultater: Insidensen av livmorhalskreft forventes å nesten dobles fram mot 2020. Det er planlagt at det i utgangspunktet skal vaksineres opp mot en million jenter mot HPV innen år 2015 med støtte fra internasjonale organisasjoner. Dekningen av screening er fortsatt mangelfull. Utviklingen av raske, billige og validerte screeningsmetoder for å oppdage HPV DNA, med eller uten triagering, kan være en milestein i screeningen av livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara. God screening vil videre øke kravet om gode henvisningssystemer og behandling. Flere land har mangelfull dekning av kirurger og helsepersonell til å ta vare på de med positiv screening.

Konklusjon: Det har skjedd framgang i bekjempelsen av livmorhalskreft. Vaksinasjon mot HPV vil i framtiden kraftig redusere insidensen av livmorhalskreft. Mange pilotprosjekter er i gang, men innsatsen må intensiveres. Et enkelt screeningsystem basert på observasjon av livmorhalsen etter påføring av eddiksyre er en gjennomførbar intervensjon som vil hjelpe kvinner som ikke kan vaksineres. En slik infrastruktur kan forbedres med HPV DNA screening i framtiden. Videre må man jobbe for at tiltakene man igangsetter må være akseptert i befolkningen.

Innholdsfortegnelse

KAPITTEL 1: INNLEDNING OG BAKGRUNN	4
KAPITTEL 2: METODE OG ARBEIDSPROSESS	5
KAPITTEL 3: TEORI	7
3.1 ETIOLOGI	7
3.2 PATOLOGI	7
3.3 HPV VIRUSET	8
3.4 HPV VAKSINE	9
3.5 HIV OG HPV	10
KAPITTEL 4 : LIVMORHALSKREFT I AFRIKA SØR FOR SAHARA.	11
4.1 EPIDEMIOLOGI:	11
4.1.1 KREFT GENERELT	11
4.1.2 HPV PREVALENS	11
4.1.3 LIVMORHALSKREFT INSIDENS	12
4.1.4 DØDELIGHET AV LIVMORHALSKREFT	13
4.2 SAMFUNNSOPPLYSNING OG SOSIAL MOBILISERING	13
4.3 VAKSINASJON: PRIMÆR FOREBYGGING	14
4.4 SCREENING: SEKUNDÆR FOREBYGGING	17
4.5 BEHANDLING, TERTIÆR FORBYGGING	20
4.6 OVERVÅKNING	21
KAPITTEL 5: FELTSTUDIE I MALAWI	22
5.1 SITUASJONEN I MALAWI	22
5.2 FELTSTUDIE	23
KAPITTEL 6: DISKUSJON OG KONKLUSJON	27
6.1 DISKUSJON	27
6.2 KONKLUSJON	29
REFERANSER	31

Kapittel 1: Innledning og bakgrunn

Livmorhalskreft er en hyppig kreftform i hele verden. Insidensen av livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara er den høyeste i verden og sykdommen er den vanligste årsaken til kreftdødsfall blant kvinner i regionen [1]. Insidensraten er 56 / 100 000 kvinner / år og mortalitetsraten er 41 / 100 000 kvinne / år [2]. Til tross for dette kommer livmorhalskreft ofte i skyggen av tuberkulose, HIV og malaria [3]. For at man skal kunne gi god behandling og forebygging på et tidlig stadium er man avhengig av god infrastruktur som kan forebygge, overvåke, behandle og følge opp pasienter med livmorhalskreft. Infrastrukturen i landene sør for Sahara er av varierende kvalitet, og er ofte mangelfull eller underdimensjonert. Malawi er et av flere fattige land sør for Sahara som sliter med å få kontroll over den økende innsidens av livmorhalskreft. For at man skal lykkes med å senke insidensen og bedre prognosen ved livmorhalskreft må man kombinere vaksinasjon, screening og behandling og bygge opp et velfungerende helsesystem med god registrering av innsidens og prevalens av sykdom generelt [3]. I Malawi og andre land sør for Sahara skjer dette under vanskelige forhold med knapphet på ressurser.

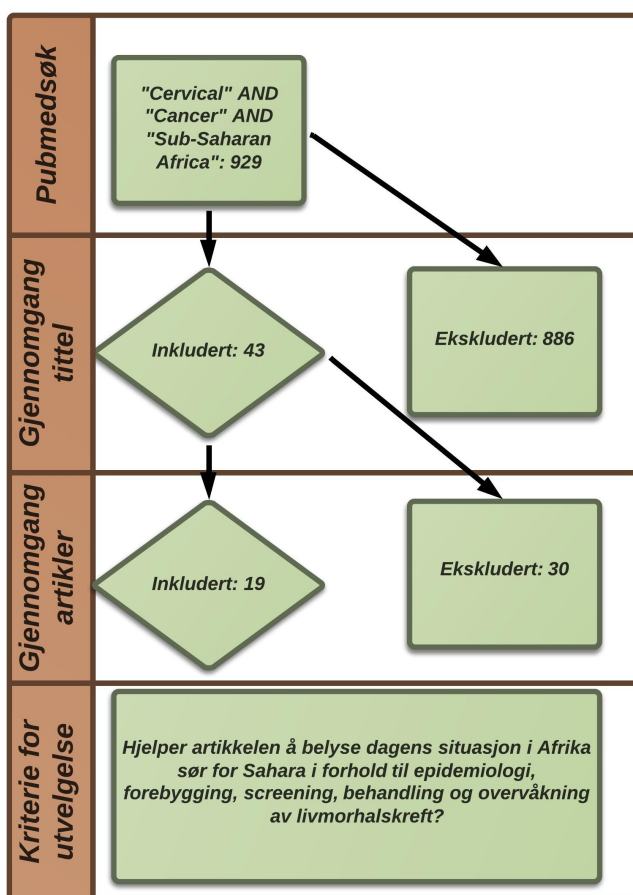
Denne oppgaven er en litteraturstudie i PubMed kombinert med en feltstudie i Malawi. Formålet er å skape en oversikt over dagens situasjon i Afrika sør for Sahara i forhold til epidemiologi, vaksinasjon, screening, behandling og overvåkning av livmorhalskreft. Oppgaven vil kunne bidra til å gi en bedre oversikt over temaet og forsøksvis gi noen forslag til forbedringer. Malawi vil bli trukket fram som et eksempel på land sør for Sahara.

Til tross for at de forskjellige landene har forskjellig infrastruktur og utfordringer bruker jeg begrepet Sør for Sahara som en sekkebetegnelse, dette fordi det er det som brukes i litteraturen. Til tross for at landene er svært forskjellig har de noen felles problemer og utfordringer som kanskje har en felles løsning. Jeg vil likevel prøve å belyse noen av de individuelle landenes styrker og svakheter i arbeidet mot livmorhalskreft.

Kapittel 2: Metode og arbeidsprosess

Dette er en litteraturstudie basert på et litteratursøk i PubMed, supplerende artikler fra veileder, samt relevante fagbøker som bakgrunn til teorikapittelet. Denne litteraturstudien ble så belyst av en 3 ukers feltstudie i Malawi.

Litteratursøket i PubMed ble gjennomført med følgende søkeord: "cervical cancer Sub-Saharan Africa". Søket gav 929 treff. Man så i søkeresultatet en klar økning i årlige publikasjoner over de siste årene. Det ble deretter gjennomført en seleksjon av artikler basert på tittel og 43 artikler ble ansett som relevante ut fra problemstillingen i oppgaven. Videre ble de 43 artiklene lest og det ble gjort en ytterligere seleksjon. Totalt 19 artikler ble brukt i studien, de fleste av disse artiklene er oversiktsartikler. Prosessen med utvelgelse av artikler er illustrert i figur nummer 1. Teorikapittelet er hovedsakelig basert på fagbøkene *Robbins Basic Pathology* [4] og *Medical Microbiology* [5], samt nettstedet *Norsk elektronisk legehåndbok* [6]



Figur 1: Flytskjema for PubMedsøk og utvelgelse av artikler

Feltstudien ble gjennomført i en 3 ukers periode ved Queen Elisabeth Central Hospital i Blantyre, Malawi mars-april 2014. Der deltok jeg i daglig drift og observerte forholdene ved gynekologisk avdeling. Jeg utførte under feltstudien flere intervju. Jeg intervjuet Frank Taulo, overlege og gynekolog, en sykepleier som jobbet med VIA (Visual Inspection with Acetic acid) screening, samt fire kvinner med livmorhalskreft.

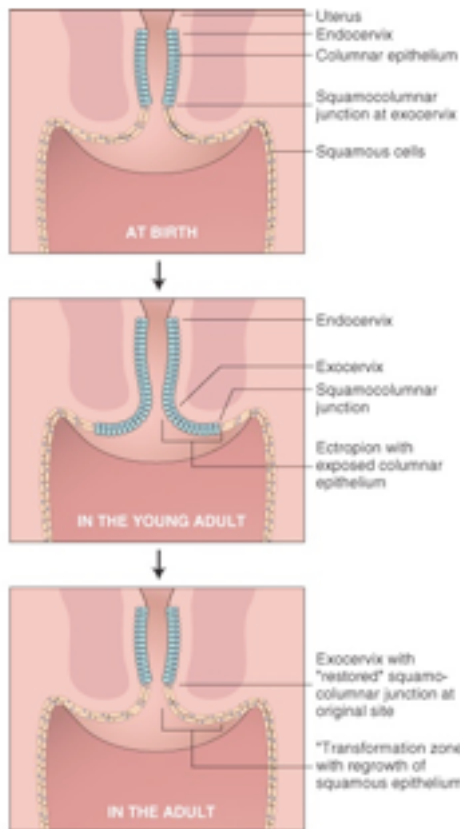
Arbeidsprosessen startet med å lese tidligere arbeider om temaet fra universitetet i Tromsø og internasjonale organisasjoner slik som WHO og GAVI. Veileder hjalp til å velge ut den første litteraturen. Deretter startet prosessen med litteratursøk og utvelgelse av artikler. Et førsteutkast til resultatdelen ble skrevet før feltstudien i Malawi. Malawi var valgt ut som et eksempel på et land i Afrika sør for Sahara. Veileder har bistilling ved Universitetet i Malawi, College of Medicine, og arbeider med utvikling av vaksinasjonsprogram og screeningprogram for Malawi i samarbeid med kolleger og helsemyndigheter. Jeg ble godt tatt imot, ble inkludert i arbeidsdagen og fikk veiledning av gynekolog Frank Taulo.

Feltstudiet gav meg ny innsikt og økt kunnskap om temaet. Etter endt arbeidsdag skrev jeg notater fra mine observasjoner. Dette var med på å forme det endelige resultatet. Jeg fikk reflektert mye over håndtering av livmorhalskreft i Malawi, samt føle på frustrasjonen og vanskelighetene med å håndtere livmorhalskreft i et land med lav sosioøkonomisk standard, høye folketall, dårlig kommunikasjon og lange distanser. Etter feltstudien inkorporerte jeg mine observasjoner og intervjuer i oppgaven og fortsatte å strukturere funnene i den utvalgte litteraturen.

Kapittel 3: Teori

3.1 Etiologi

Livmorhalskreft defineres som kreft utgått fra endo- eller ektocervix, og forekommer ofte i det som kalles transformasjonssonen, overgangen mellom ektocervix plateepitel og endocervix sylinderepitel [6]. Unge kvinner vil ha ektopisk sylinderepitel i områder



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Figur 2: Oversikt over livmorhalstappen fra fødsel til voksen . Kumar et al. [4]

utenfor ytre mormunn som endres til plateepitel i voksen alder (se figur). Atypisk metaplasti kan oppstå i slike områder og medføre cervical intraepitelial neoplasi (CIN). CIN graderes fra 1-3 ut fra graden av neoplasi. Det er en korrelasjon mellom HPV infeksjon og neoplasi. Høygradige lesjoner (CIN 2 og CIN 3) kan utvikles hos kvinner med persisterende infeksjon, over 12-18 måneder, med onkogene HPV typer [4]. De viktigste risikofaktorene for utvikling av livmorhalskreft er persisterende infeksjon med høyrisiko HPV, lav alder ved første samleie, flere partnere, en mannlig partner med flere tidligere partnere, immunsuppresjon, røyking og lav sosioøkonomisk status [4, 6]. Likevel ser det ut til at langvarig infeksjon med onkogene typer av HPV er en nødvendig forutsetning for å utvikle livmorhalskreft [6].

3.2 Patologi

De prekanserøse lesjonene, dysplasiene, vi ser i livmorhalsen graderes på to forskjellige måter, benevnt CIN og SIL; *cervical intraepithelial neoplasia* og *squamous intraepithelial lesions* [4].

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

Figur 3: CIN og SIL inndelingen overlapper hverandre. [4]

De prekanserøse lesjonene referert til som CIN kan begynne som lavgradig CIN og progrediere til høygradig CIN, eller lesjonene kan starte som høygradig CIN. Dette avhenger av lokalisasjonen og typen av HPV infeksjon, samt medvirkende vertsfaktorer. CIN I trenger ikke utvikle seg til CIN II eller III. Ved CIN I er sannsynligheten for regresjon 50-60%, 30 % forblir CIN I og 20 % utvikler seg til CIN III. Bare 1-5% av CIN I blir invasive. Ved CIN III lesjoner er sannsynligheten for regresjon kun 33% og for progresjon 60-74% [4]. Forskjellen på CIN og invasiv livmorhalskreft er at ved CIN er basalmembranen bevart [7].

International Federation for Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadieinndeling av livmorhalskreft er en klinisk stadieinndeling som brukes internasjonalt. FIGO graderer livmorhalskreften fra stadium 0 til stadium 4 ut ifra anatomisk utstrekning av livmorhalskreften [8]. Grovt kan man si at stadium 0 er intraepiteliale lesjoner, Stadium 1 er lesjoner begrenset til livmorhalsen, stadium 2 er lokal spredning, stadium 3 er regional spredning og stadium 4 er fjerne metastaser. Stadieinndelingen er pålitelig og praktisk, men tar ikke hensyn til eventuelle lymfeknutemetastaser som også er av prognostisk betydning [8]. De vanligste formene for livmorhalskreft er plateepitelkarsinom (75%), etterfulgt av adenokarsinom og adenoplatekarsinom (20%) og neuroendokrine karsinom (under 5%) [4].

3.3 HPV viruset

HPV viruset er veldig smittsomt og de fleste seksuelt aktive mennesker vil få HPV infeksjon på et tidspunkt i livet. Infeksjonen forårsaker ikke sykdom hos alle de infiserte individene og noen individer er mer mottakelige for utvikling av premaligne og maligne tilstander [5]. Rundt 70 forskjellige typer papillomavirus kan infisere mennesker, såkalte humane papillomavirus. De er artsspesifikke og smittes oftest direkte, men er stabile og kan også spres indirekte [5]. HPV har blitt identifisert som kreftfremkallende når det kommer til seks typer kreft: livmorhals, penis, vagina, anus og orofarynx [9]. Minimum 25 typer HPV infiserer genitale områder og er seksuelt overførbare. Høyrisiko HPV typer inkluderer 16, 18, 45 og 31, og forårsaker majoriteten av livmorhalskreft. Mindre bidrag kommer fra HPV 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 og 59 [5]. I de fleste primære og metastatiske kreftcellene er HPV genomet tilstede i integrert form inni vertsgenomet og enkelte virale gener blir transkribert og translert. Integreringen skjer på forskjellige kromosomale

lokalisasjoner og proteinene E6 og E7 ser ut til å være involvert i transformasjon av epitelceller til kreftceller, antageligvis ved å binde til og inaktivere tumorsuppressorgenene p53 og RB som har å gjøre med reguleringen av cellyklus [5].

Papillomavirus infiserer celler i basallagene av hud eller mukosa. Viralt DNA befinner seg i basalcellene mens virale antigen og infeksiose virus kun blir produsert når cellene differensierer til plateepitel og keratiniseres ettersom de nærmer seg overflaten. De infiserte cellene blir stimulert til å dele seg og til slutt, 1-8 måneder etter den initial infeksjonen, vil en masse av infiserte celler tre fram fra kroppsoverflaten og danne en synlig papillom eller vorte. I livmorhalsen vil det vise seg som et flatt område med dysplasi [5]. Det virker sannsynlig at det kan skje en infeksjon av stamceller i de basale lagene av huden eller slimhinnen, og at papillomaviruset her kan ligge latent til verten eventuelt blir immunosupprimert[5] .

Siden HPV nesten utelukkende er en epiteliell sykdom, blir viruset dårlig presentert til det adaptive immunsystemet som er viktig for induksjon av langsiktig immunitet. De fleste infeksjonene med HPV gir ikke signifikant immunoglobulinrespons og derfor er ikke immunresponsen etter infeksjonen veldig uttalt [10]. Etter initial eksponering til HPV er det en inkubasjonsperiode mellom 1-8 måneder, da de første HPV relaterte lesjonene kan oppstå. Det er aktiv vekst av viruset i en periode på 3 til 6 måneder, men vanligvis er det en verts immunrespons som i de fleste tilfeller vil fjerne infeksjonen innen 9 måneder. En stor prosentdel av populasjonen vil få vedvarende klinisk remisjon, men en liten del vil utvikle kronisk infeksjon og bli HPV DNA positive ved gjentatte tester. Dette er individene som har risiko for å utvikling premaligne tilstander og senere invasiv kreft [10]. Antistoff er observert, men cellemediert immunrespons er viktigere i remisjonen [5].

3.4 HPV vaksine

70% av tilfellene av livmorhalskreft er forårsaket av HPV typene 16 og 18. To vaksiner mot HPV er god tatt i de fleste land [11]. Begge vaksinene beskytter 95 % mot HPV infeksjonene som kommer av HPV typene 16 og 18, og kan ha litt kryssbeskyttelse mot andre mindre vanlige HPV typer som forårsaker livmorhalskreft. En av vaksinene beskytter også mot HPV typene 6 og 11 som forårsaker anogenitale vorter. Begge vaksinene virker best om de blir administrert før eksponering av HPV. Sikkerheten til disse

vaksinene blir nøye kontrollert og hittil virker det veldig lovende [11]. Begge vaksinene består av tre doser som administreres i løpet av en periode på 6 måneder. HIV infiserte individer kan også bli vaksinert [11]. Center of Disease Control and Prevention har bestemt at kvadrivalente og bivalente kan bli administrert til immunsupprimerte kvinner, da dette er ikke-levende vaksiner. Immunresponsen og effekten av vaksinen kan derimot være mindre enn hos immunkompetente personer [10].

3.5 HIV og HPV

Insidensen av livmorhalskreft er fem ganger så høy hos kvinner med HIV sammenlignet med kvinner uten HIV [4, 12]. HIV infiserte kvinner har signifikant flere avvik på livmorhalscytologi, har større sannsynlighet for å teste positivt på HPV og de tester også positivt på mange flere typer HPV sammenlignet med immunkompetente [10]. Det er opp til ti ganger høyere andel av multiple HPV infeksjoner hos HIV positive kvinner sammenlignet med HIV negative kvinner [13]. I tillegg til videre variasjon og multiplisitet av kreftfremkallende HPV typer har HIV positive også en høyere prevalens av ikke kreftfremkammende HPV typer, eller HPV typer med ukjent karsinogenitet [13]. HIV infiserte får invasive karsinom ved lavere alder og får oftere svikt etter behandling av forstadiolesjoner av livmorhalskreft. HIV og HPV infeksjon deler de samme risikofaktorene. Derfor vil en aktiv strategi for å forhindre spredningen av HPV kunne redusere risikoen for HIV infeksjon og omvendt [10].

Kapittel 4 : Livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara.

4.1 Epidemiologi:

4.1.1 Kreft generelt

Kreft er den ledende årsaken til død i utviklede land og en av de tre ledende årsakene til død hos voksne i mindre utviklede land. På verdensbasis er kreft årsaken til mer enn 7 millioner dødsfall per år. Det er mer enn malaria, tuberkulose og HIV/AIDS til sammen [3]. I den mindre utviklede verden vil antallet av nye krefttilfeller øke signifikant de neste 10 årene. Etter 2020 er det forventet å være 15 millioner nye krefttilfeller hvert år, 70% vil være i mindre utviklede land, hvor regjeringen er minst forberedt for å møte den voksende kreftbyrden og hvor overlevelseshraten ofte er halvparten av hva den er i utviklede land [3].

Det er markerte geografiske variasjoner i samlet kreftinsidens, og for de spesifikke krefttypene som ses. Mye av den publiserte litteraturen som omhandler kreftinsidens i mindre utviklede land reflekterer grove estimat og reflekterer kanskje ikke virkeligheten. For å forbedre situasjonen, er data om kreftinsidens og annen deskriptiv epidemiologi et desperat behov for å danne basis for forebygging, planlegging av helsetjenester og plassering av ressurser [3]. Afrika vil få over en million nye krefttilfeller per år og ut av alle mindre utviklede land er det de som er minst i stand til å takle dette, ettersom de har færrest sentre for kreftomsorg. Slik situasjonen er i dag med få studier rettet mot kreft og kreftepidemiologi i Afrika, vil ressursfordelingen til kreftbehandling bli påvirket negativt. Noe som fører til en urettferdig fordeling av ressursene, der mesteparten vil bli brukt i kampen mot spredning av HIV, Tuberkulose og malaria [3].

4.1.2 HPV prevalens

Prevalensen av HPV infeksjon blant kvinner uten livmorhalsforandringer, kan sees på som et mål på hvor høyt smittepress det er på HPV i et land. I Afrika sør for Sahara er den gjennomsnittlige prevalensen av HPV infeksjon blant kvinner uten livmorhalskreft høyest i verden. Blant disse kvinnene er prevalensen av HPV infeksjon 11-12% på verdensbasis, mens prevalensen av HPV i den samme gruppen kvinner i Afrika Sør for Sahara er 24 % [9]. Det er signifikante regionale variasjoner, og selv om gjennomsnittet er høyt ser man at i Sudan er prevalensen blant kvinner med negativ cytologi 3,2 %, mens det i Guinea har

blitt funnet en HPV-prevalens på 48 % blant kvinner med negativ cytologi [13]. Prevalensen av HPV blant kvinner uten livmorhalsforandringer Sør for Sahara er størst i øst med 34 %, deretter kommer vest med 20 % og 18 % i sør [13]. Innad i landene er det også stor variasjon og i Mali har man vist at prevalensen av høyrisiko HPV infeksjon hos kvinner på landsbygda var nesten dobbelt så høy som hos kvinner i urbane strøk [14].

4.1.3 Livmorhalskreft insidens

Det er 530 000 nye tilfeller av livmorhalskreft hvert år [11], 77% av de nye tilfellene er i mindre utviklede land [15]. Insidensen er minst fire ganger høyere i land med lav human development index (HDI, en indeks for forventet levealder, utdanning og inntekt) sammenlignet med landene med høy HDI. I 2008 ble 75 000 kvinner i Afrika sør for Sahara diagnostisert med livmorhalskreft [1]. Insidensraten av livmorhalskreft invasiv og non-invasiv er i denne regionen 56 / 100 000 kvinner / år. Om man ser spesifikt på Guinea, Zambia, Tanzania, Malawi og Mosambik har disse landene den høyest innsidens av invasiv livmorhalskreft i verden med over 50 / 100 000 kvinner / år [13]. Det er signifikante regionale variasjoner innen Afrika sør for Sahara, den høyeste insidensen av livmorhalskreft er i Øst og Vest [13]. Dette henger sammen med prevalensen av HPV infeksjon som er tilsvarende høy. Innad i land er det stor forskjell i insidensrate mellom de etniske grupper, insidensraten av livmorhalskreft blant sorte i Sør-Afrika er 42 / 100 000 kvinne / år, mens insidensen blant hvite er 15 / 100 000 kvinne / år. Dette er en signifikant forskjell. Dette er relatert til forskjellig tilgang på helsetjenester, forskjell i sosioøkonomisk status og eksponering av HPV og HIV [10, 12]. Dessverre er kun 8% av populasjonen i Afrika sør for Sahara er dekket med kreftregistrering. Dette fører til at mange tilfeller ikke fanges opp og beregnet insidens derfor underestimeres [2, 12].

Det forventet en økning av insidens og mortalitetsrate av livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara de neste 20 årene. Dette på grunn av flere faktorer, spesielt på grunn av mangel på tilgang til tjenester for forebygging og behandling, sosiale forskjeller, spredning av HPV og HIV/AIDS epidemien [1]. En 65% økning i insidensen av livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara er forventet i løpet av 2025 [2]. Det er estimert at rundt 140 000 nye tilfeller av invasiv livmorhalskreft vil bli diagnostisert årlig fra 2030. Dette betyr en 90% økning for de fleste subregionene i regionen, med unntak av Sør Afrika hvor økningen vil være på 35% [13].

4.1.4 Dødelighet av livmorhalskreft

Hvert år dør mer enn 270 000 kvinner av livmorhalskreft på verdensbasis, 85% av disse dødsfallene er i lav/middels inntektsland [11]. 5-års overlevelse i land med lav HDI er lavere enn 20%, mens det i land med høy HDI er over 65%. 5-års aldersjustert overlevelse etter diagnosen invasiv livmorhalskreft er meget lav i Afrika sør for Sahara. I Gambia og Uganda er 5-års overlevelsen på rundt 20 %. I Zimbabwe er forholdene bedre, men man ser at 5-årsoverlevelsen er 44% i den svarte populasjonen og 61% i den hvite populasjonen, det er dermed store nasjonale forskjeller. Sammenligner man 5-årsoverlevelse med mer utviklede land var den 75% i Sør-Korea og 78 % i Norge [13, 16]. I Afrika sør for Sahara dør 55 000 kvinner årlig av denne sykdommen og er den vanligste årsaken til kreftdødsfall blant kvinner i regionen [1]. Mortalitetsraten Sør for Sahara er på 41 /100 000 kvinne / år [13]. Invasiv livmorhalskreft er estimert å være skyldig i rundt 1 470 000 år med tapte leveår (YLL, years of potential life lost) hos kvinner fra 15 år og oppover i Afrika sør for Sahara. Dette indikerer alvorligheten i diagnosen, samt at det er en ung pasientgruppe som rammes [13].

4.2 Samfunnsopplysning og sosial mobilisering

Informasjonen om livmorhalskreft blant den generelle befolkning i Afrika sør for Sahara mangelfull. Dette har i enkelte områder ført til lav oppslutning rundt HPV vaksiner og screening av livmorhalskreft. WHO anbefaler derfor informasjonskampanjer i forkant av vaksineintroduksjon for å øke samfunnsbevisstheten angående livmorhalskreft og forebygging [11]. Nøye utformede beskjeder er viktig for å utdanne samfunn, foreldre, lærere, ungdom angående HPV infeksjon, HPV vaksinen, livmorhalskreft og tilgjengeligheten av helsetjenester. Livmorhalskreft er tabubelagt og prosjekter blir raskt utsatt for rykter og feilinformasjon hvis grunnen til å arbeide målrettet mot unge jenter ikke blir fullstendig og forsiktig kommunisert [11]. Mangel på støtte fra ektemannen samt kostnadene rundt det å reise til screening og motta behandling har vist å være store barrierer for livmorhalsforebygging i Ghana [17]. Av den grunn er det spesielt viktig å utdanne gutter og menn angående HPV vaksine og livmorhalskreft [11]. En studie fant at ektemennene ikke aksepterte at mannlige leger undersøkte de ”private delene” til en visuelt frisk kvinne. Da kvinnen framsto som frisk kunne man ikke forstå nødvendigheten av

forebyggende tiltak. Derfor er det også nødvendig med et økt antall kvinnelige helsearbeidere som behersker screening av livmorhalskreft [17].

Over store deler av Afrika sør for Sahara pågår nå to parallelle løp, der man øker vaksinedekningen for unge kvinner samtidig som man prøver å rekruttere eldre kvinner til livmorhalsscreening. Man har derfor en gylden mulighet, i det man tilbyr vaksinasjon til unge kvinner, til å involvere mødre og spre kunnskap om både vaksiner og livmorhalsscreening. Ved å innføre informert samtykke ved HPV vaksinasjon må man kommunisere med foreldre og barn om fordeler og ulemper ved vaksinasjon og screening [11].

På sykehuset i Uganda ble det utført en studie som viste at man fortsatt har en lang vei å gå før kvinner aksepterer screening for livmorhalskreft. 384 kvinner ble rekruttert, men bare 229 kvinner ville la seg screene, og selv om 91,3% av disse anbefalte tjenesten til andre kvinner, avviste 155 kvinner screening. Det var flere grunner til dette, blant annet frykt for testresultatet, skam knyttet til å undersøke underlivet og redsel for ubehag ved undersøkelsen. Blant kvinnene som aksepterte screening var det signifikant høyere formell utdanning og kunnskap om livmorhalskreft. Dette viser at utdanning og kunnskapsheving blant kvinner i Afrika også har en positiv helseeffekt [18].

4.3 Vaksinasjon: primær forebygging

I 2008 fikk Professor Harald Zur Hausen Nobelprisen i medisin for oppdagelsen av linken mellom HPV og livmorhalskreft. Han har vært aktiv i kampen mot livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara og har uttalt: "...I am delighted to see the HPV vaccine on its way to protect many lives. In developing countries girls and women often have only very limited access to screenings and medical treatment, so the vaccine will play a crucial role in the fight against cervical cancer..."[2].

GAVI (Global Alliance for Vaccination and Immunisation) bestemte seg i 2012 for at de ville gi utviklingsland tilgang til HPV vaksinen, forutsatt at landene kan demonstrere deres evne til å nå jenter med HPV vaksinasjon, samt at produsentene av vaksinene kan tilfredsstillte kravene til GAVI [19]. Demonstrasjonsprogrammer vil gi hvert land muligheten til å teste deres evne til å sette i gang systemer som trengs for å innføre HPV

vaksinen nasjonalt. GAVI kvalifiserte land som allerede har systemer på plass for innføring av HPV vaksinen nasjonalt kan søke om midler uten først å ha utført demonstrasjonsprogrammet [20]. Det er planlagt at det i utgangspunktet skal vaksineres opp mot en million jenter mot HPV innen år 2015 i utvalgte land. Ved enden av 2020, er det anslått å øke til 30 land og 20 millioner kvinner gjennom kampanjer og rutineimmunisering [19]. Å sikre adekvate finansielle og infrastrukturelle ressurser for effektiv vaksineadministrering vil sannsynligvis fortsette å være en utfordring for landene i Afrika sør for Sahara. Men oppfyllelse av løftene fra GAVI vil være en enorm fordel for kampen mot livmorhalskreft i regionen [19].

Det er generelt god tillit til helsesystemene og vaksinasjon er en del av livet i de fleste landlige og urbane samfunn i Afrika sør for Sahara [10]. Hvis man klarer å oppnå 70% vaksinedekning er det estimert at over 670 000 tilfeller av livmorhalskreft vil bli forhindret. 90% av disse tilfellene vil være i land kvalifisert for GAVI støtte [21].

WHO anbefaler målgruppen for vaksinasjon å være 9-13 år gamle jenter som ikke har debutert seksuelt. Denne aldersgruppen er en annen målgruppe enn de barna som rutinemessig mottar vaksiner gjennom det nasjonale immuniseringsprogrammet, noe som både gir muligheter og utfordringer. Effektive, rimelige og rettfærdige leveringsstrategier er nødvendig for å nå fram til 9-13 år gamle jenter tre ganger i løpet av en 6 måneders periode [11]. Det anbefales også å linke HPV vaksine programmer sammen med andre intervensjoner, slik som blant annet vitamin-A tilskudd, ormekur, ernæringsvurdering og vaksinebooster [1]. I sør Afrika er The Expanded programme on immunisation (EPI) veletablert og kan fungere som en mulig inngangsport for HPV vaksinasjon. Ved 12 årsalderen kan HPV vaksinen administreres samtidig som difteri/tetanus booster som allerede er med i EPI programmet [10].

En studie utført av W. Quentin et al. viste at vaksinasjon av skoleklasser var mer kostnadseffektivt enn aldersbasert vaksinasjon på grunn av høyere vaksineopptak [22]. Nåværende markedspris på HPV vaksiner varierer fra mer enn US\$100 til under US\$10 per dose. WHO regner en forhandlet pris på under US\$5 per fullt vaksinerte jente som nødvendig for at det skal være billig og bærekraftig i lavinntektsland [11]. Hvis prisen per HPV vaksinerte jente er US\$5 vil tiltaket være kostnadsbesparende i Afrika sør for Sahara [21]. For GAVI kvalifiserte land regner man med leveringskostnader for HPV vaksinen

beregnet til å være US\$7,20 per jente [11]. En oppfølgingsdose av vaksinen blir ansett kostnadseffektivt for kvinner i alderen 13-18 år [10]. I. Baussano et al. gjorde en studie som viste at man bør vurdere en runde med oppfølgingsdose i medium/lavinntektsland for å utvide vaksinefordelene. Ved å gi jenter tillegg av oppfølgingsdose vil man kunne redusere HPV 16/18 prevalensen ytterligere [23].

For å drive effektiv vaksinasjon mot HPV er det viktig å vite utbredelsen av de forskjellige HPV virus og hvilke HPV virus man finner ved livmorhalskreft. HPV 16 og 18 er de vanligste genotypene man finner ved livmorhalskreft i Afrika sør for Sahara, men andre kreftfremkallende HPV typer som HPV 45 og 35 er også relativt mer vanlig sammenlignet med andre deler av verden. Den vanligste HPV typen som ble identifisert ved HPV positiv livmorhalskreft var HPV 16 som rangerte fra 38,5% i Mali og 81,8% i Tanzania. HPV 18 og 45 var andre og tredje mest vanlige HPV typene som ble identifisert, etterfulgt av HPV 35, 31 og 33 [13].

Rwanda ble det første landet i Afrika som innførte et nasjonalt forebyggingsprogram mot livmorhalskreft, som inkluderer HPV vaksinasjon av jenter mellom 12-15 år og HPV testing av kvinner mellom 35 og 40 år. Dette ble gjort mulig på grunn av en innledende 3 års donasjon av 2 million doser av den kvadrivalente vaksinen Gardasil og 250000 HPV screeningtester av selskapet Qiagen. Vaksinen har blitt tilbudt til en høyt rabattert pris etter disse tre årene [19]. Vaksineimplementeringen i lavinntektsland har en tendens til henge bak implementeringen i høyinntektsland med 15 til 20 år. Rwanda reduserte det historiske 20 års gapet mellom høy og lavinntektsland til kun fem år. I 2011 oppnådde Rwandas HPV vaksinasjonsprogram 93 % dekning med de tre første dosene av vaksinasjon blant sjetteklassinger. Dette var gjort mulig gjennom skolebaserte vaksinasjon og samfunnsengasjement for å identifisere jentene som ikke var meldt inn i skolen. Før leveringen av den første dosen ble det utført en nasjonal informasjonskampanje [15]. Profesjonelle helsearbeidere, lokale myndigheter og høyt profilerte personligheter holdt taler for å informere foreldre og barn om den nye vaksinen. Kunngjøringer i aviser, magasiner, radio og TV ble inkludert. Lærere ble trent og oppfordret til å diskutere livmorhalskreft og HPV vaksinen med studentene. Den høye dekningen ble oppnådd på grunn av en leveringsstrategi som bygde på Rwandas sterke vaksinasjonssystem og et rammeverk av menneskelige ressurser. Et suksessfullt nasjonalt HPV vaksinasjonsprogram trenger et godt utviklet system for levering av vaksiner, transport, menneskelige ressurser

og strategier for overvåkning. Samarbeid mellom statlige og private institusjoner samt et sterkt nasjonalt eierskap virker å være forutsetningene for langsiktig bærekraftighet [15]. Denne modellen har blitt sett på som et vaksinasjonsprogram som kan fungerer som nyttig modell for andre lavinntektsland [2].

4.4 Screening: Sekundær forebygging

HPV vaksinen erstatter ikke screening. Ifølge WHO må man også i land hvor HPV vaksinen er introdusert utvikle og styrke screeningprogrammene [11]. Cytologisk screening i stor skala har ikke vært vellykket i Afrika sør for Sahara på grunn av mangel på menneskelige, finansielle og materielle ressurser, samt dårlig infrastruktur på helsetjenester. Det har derfor de siste 15 årene vært en felles innsats for å utvikle et alternativt tilnærming til forebygging av livmorhalskreft. WHO, deres partnere og andre interessenter slik som the Alliance for Cervical Cancer Prevention har designet flere studier for å evaluere hensiktsmessige screeningmetoder og protokoller for settinger med få ressurser som er rimelige, akseptable og effektive i å oppdage og behandle forstadier til livmorhalskreft [11].

Cytologi har en gjennomsnittlig sensitivitet på 51% og en gjennomsnittlig spesifisitet på 98%, med andre ord er det en test som er dårlig på å avkrefte men god på å bekrefte forstadier til livmorhalskreft. I tillegg krever den mye av infrastruktur og personell. HPV DNA testen har høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet enn cytologi når det gjelder påvisning av forstadier til livmorhalskreft [6]. HPV DNA testen er altså bedre enn cytologi til å avkrefte forstadier til livmorhalskreft og dermed mer egnet i situasjoner med lange screeningintervaller eller der screening kun gjøres en gang i løpet av en kvinnes liv. HPV DNA testen passer ikke for alle, det gjelder kvinner under 30 år som kan ha forbigående HPV påvisning, samt HIV positive hvor HPV insidensen er høy. HPV DNA testen har uansett den fordelen at den høye negative prediktive verdien av HPV DNA testing kan gjøre testen nyttig i triagering [10]. VIA og VILI har vist seg å ha adekvat sensitivitet, men lav spesifisitet. En av ulempen med VIA og VILI er at man er avhengig av en viss kompetanse hos den som utfører testen. Ajenifuja et al. utførte et studie som viste at VIA var usensitiv sammenlignet med en kombinasjon av cytologi og HPV tester. Det var høy variabilitet mellom sykepleiere som utførte VIA. Og det var forskjellige subjektive fortolkninger av resultatet blant forskjellige helsearbeidere grunnet den iboende variabiliteten av utseendet til livmorhalsen. Falske positive forekom også fordi

inflammasjon, leukoplaki og livmorhalsvorter og ikke bare er forstadier av livmorhalskreft gir syrehvit farge ved testen [24].



Bilde 2: Helsearbeider som utfører en VIA. J. Hana: Cancer Cervicis uteri i Sub-Sahara Afrika. En litteraturstudie [25].

Det foreligger nå betydelig litteratur som fremmer HPV DNA testing etterfulgt av triagering med cytologi som primær screeningmetode hos kvinner over 30 år [19]. Problemet er at HPV testene som er tilgjengelig nå er dyre, laboratoriebasert og ikke alltid tilgjengelige for land i Afrika sør for Sahara [1]. Utviklingen av raske, billige og klinisk validerte molekylære screeningsmetoder for å oppdage HPV DNA, med eller uten etterfølgende triage, kan være en milestein i screeningen av livmorhalskreft i settinger med lave ressurser. Ettersom disse testene kan gjøre screeningen mer gjennomførbar og rimelig i fremtiden, samt redusere de infrastrukturelle kravene som kreves av et cytologibaserte screeningprogram [19]. Om land i Afrika sør for Sahara har et screeningprogram med bruk av VIA vil det bli lettere å innføre billig HPV testing i fremtiden [26]. Det også vist at HPV DNA selvtest for livmorhalskreft i populasjoner med få ressurser, er nøyaktig, minsker barrierer for den enkelte og er uavhengig av om man har personale som behersker gynekologisk undersøkelse [27]. G. S. Ogilve et al. gjorde en studie for å utforske gjennomførbarheten av et samfunnsbasert screeningprogram for livmorhalskreft ved å bruke HPV DNA selvtest som del av et integrert screeningprogram. Studien viste at metoden var veldig akseptabel blant kvinner i et fattig samfunn i et land i Afrika sør for Sahara, og majoriteten av kvinnene var villige til å delta i programmet [28].

I Afrika sør for Sahara er det beregnet at under 5% av kvinnene med risiko for livmorhalskreft har blitt screenet [19]. Som et minimum bør et nasjonalt program prioritere kvinner som er mellom 30-49 år for screening, de bør bli screenet minimum en gang i løpet av livet og maksimal dekning av risikogruppen bør prioriteres. Screeningsintervallet burde ikke være mer enn 5 år og ikke mindre enn 10 år hvis det er blitt brukt HPV DNA test, men man bør forsikre oppfølging av kvinnene med positive screeningtester heller enn å maksimere antallet tester utført på hver kvinne. Screening av livmorhalskreft bør igangsettes ved 30 års alder da yngre kvinner ofte får falsk positive svar. Yngre kvinner bør screenes om de er HIV-positive eller lever i områder med høy HIV prevalens. I land med høy HIV prevalens, bør kvinner som tester positivt for livmorhalskreft bli tilbudt HIV testing og rådgivning [11]. Ifølge de kliniske retningslinjene for behandling av HIV og AIDS hos voksne og ungdom anbefales HIV positive kvinner å ta en livmorhalscytologi ved diagnostidspunktet for HIV og deretter hvert tredje år hvis normal test, uansett status av antiviralbehandling [10]. Screeningstjenester kan gis enten organisert, opportunistisk eller som en kombinasjon av begge. Det er generelt akseptert at organisert screening er mer kosteffektivt enn opportunistisk screening [11]. Et annet screeningforslag er sekvensiell testing, der man utfører en andre screeningstest for de som testet positivt ved første screening. Kun de som tester positivt på begge tester blir satt opp til behandling. Et tredje forslag er screening, og for de som tester positivt, utføre kolposkopi og biopsi med behandling basert på biopsiresultat. Man kan generelt si at desto sikrere man skal være på diagnosen desto mer ressurskrevende er tiltaket [11].

Sør Afrika skiller seg ut blant landene Sør for Sahara. Det nasjonale Sør-Afrikanske screeningprogrammet for livmorhalsforebygging ble lansert i år 2000.

Screeningprogrammet tilbyr tre cytologiprøver per levetid og starter etter 30 års alderen med 10 års intervall. Denne politikken er basert på en modell med forventet reduksjon i insidensen av livmorhalskreft på i overkant av 60% hvis politikken blir universalt introdusert [10]. Hvis det blir funnet en lavgradig lesjon blir celleprøven gjentatt etter 12 måneder. Henvisningskrav for kolposkopi er to lavgradige lesjoner på rad, en høygradig lesjon eller en makroskopisk lesjon med mistanke om kreft. I enkelte deler av Sør-Afrika, spesielt i den private sektoren, har opportunistisk screening med vanlig celleprøve resultert i en signifikant nedgang i ratene av livmorhalskreft. Noen provinser har ganske godt utviklede tjenester for cytologiscreening, men alt i alt er det dårlig sekundære

forebygningstjenester for kreft. Det er også en tendens til dårlig oppfølging av kvinner med unormal cytologi etter initial screening [10].

4.5 Behandling, Tertiær forbygging

Hvert år diagnostiseres det 530 000 nye tilfeller av livmorhalskreft globalt som trenger behandling. Invasiv livmorhalskreft blir behandlet med kirurgi og/eller radioterapi.

Kjemoterapi kan komplimentere behandlingsregimet i sene stadier [7, 11] Mange land har ikke kapasitet for å yte disse tjenestene, og mange kvinnene har ikke tilgang eller penger til å benytte seg av eksisterende tjenester. Hovedutfordringene i å etablere velfungerende behandlingssystemer er: 1: Etablere og vedlikeholde et nettverk for behandlingshenvisninger. En henvisningsprotokoll og fungerende kommunikasjonssystem må være på plass for å sikre et effektivt henvisningssystem. 2: Forsikre fullføring av behandling som krever et langt opphold på et behandlingssted på regionalt eller nasjonalt nivå. Boligstøtte, reisestøtte, samt støtte for tapt arbeidstid kan spille en viktig rolle for å få kvinnen og hennes familie til å holde ut under behandlingsperioden. 3: Forsikre at pasienter med livstruende livmorhalskreft får god nok palliativ behandling. Dette krever ressurser, spesielle kvalifikasjoner og overvåkning [11].

I en setting med lange avstander og få muligheter til oppfølging har man prøvd å kombinere VIA/VILI og behandling med kryoterapi. Det at screening og behandling kan skje under en og samme legevisitt er en stor fordel [19]. Det er gunstig i forhold til å overkomme hindre som tid, distanse, reise og tap av oppfølging i settinger med dårlige ressurser. Men metoden har også mange ulemper. Kvinner som tester positivt får ikke mulighet til å diskutere behandlingen med familie og venner. En lege kan til tider få mange positive tester på en dag og dette kan føre til kapasitetsproblemer. Mulighetene er til stede for signifikant overbehandling grunnet lav spesifisitet og positiv prediktiv verdi ved VIA/VILI. Mangel på adekvat opptrening og kvalitetskontroll av metoder for visuell inspeksjon gjør i enkelte områder testen enda dårligere. Det mangler også et tilbud om langtidsoppfølging for å fange opp kvinner hvor behandlingen har vært mislykket [19]. Likevel er det i mange settinger viktig å akseptere en screeningstest med lavere ytelseskaraktistikk, fordi den fører til økt screening og reduserer barrierer for behandling [11]. Det er også vist i flere studier at kryoterapi ikke er assosiert med signifikante bivirkninger og komplikasjoner og tolereres godt [19].

Fra 2005-2009 har WHO utført pilotprogrammer for forebygning av livmorhalskreft ved bruk av VIA og kryoterapi, i distrikter og første nivå's klinikker. Prosjektet ble utført på syv steder i seks land: Madagaskar, Malawi, Nigeria, Uganda, Tanzania og Zambia.

Resultatene av dette prosjektet er ennå ikke publisert. Men de første dataene viser at litt under 20 000 kvinner ble screenet og gjennomsnittlig positivitetsrate med VIA var 10%.

Rundt to tredjedeler av de kvinnene som ble kvalifisert for kryoterapi fikk behandling innen en uke, og 40% mottok ikke kryoterapi behandling av mange grunner, bl.a.

utstyrsfeil og kvinners behov for å diskutere behandlingen med familie. Man så likevel at slike prosjekter var gjennomførbare. Prosjektene bør integreres inn i den eksisterende infrastrukturen for helsetjenester, og det burde være et velfungerende system for henvisning av krefttilfeller og kvinner som ikke er egnet for kryoterapi [19].

4.6 Overvåking

Det er viktig å ha robuste systemer i orden for å overvåke de nasjonale epidemiologiske forhold av livmorhalskreft. Det være seg overvåking av vaksinedekning, utbredelse av screeningprogrammer eller overvåking av behandlingstilbud. Eksisterende systemer for å overvåke vaksinedekning må adopteres for HPV vaksiner. WHO anbefaler at det foretas en evaluering etter introduksjonen av HPV vaksinasjons programmet 6-12 måneder etter at vaksinen er blitt introdusert [11]. Det er anbefalt at land som igangsetter screening eller vaksinasjonsprogram danner populasjonsbaserte kreftregistre parallellt. De viktigste parametrene man bør overvåke er (1) HPV vaksinasjons dekning med år, alder og dose; (2) Screeningdekning, positiv screening test rate og behandlingsrate og (3) proporsjon av kurerbare kreftpasienter som får adekvat behandling og overlevelsesrater, samt registre over tilgang til opioider for kvinner med avansert livmorhalskreft [11]. I tillegg til disse parametrene er det anbefalt at mekanismer blir utviklet for overvåking av dekningen av hver intervensjon, uønskede bivirkninger fra HPV vaksinen, proporsjon av kvinner med unormale tester som blir behandlet for forstadier til livmorhalskreft, innvirkning av screening eller vaksinasjon på insidensen og mortaliteten av livmorhalskreft, kvalitetskontroll av forskjellige steg innenfor hver intervensjon, samt registrering av ressurskrav innenfor hver intervensjon [1]. Det er et enormt arbeid som må til, ikke bare mens man igangsetter intervensjoner, men i etterkant for å kontrollere at intervensjoner har

en effekt. I Afrika sør for Sahara har man en lang vei å gå før man har adekvat epidemiologisk overvåkning av livmorhalskreft [11].

Kapittel 5: Feltstudie i Malawi

5.1 Situasjonen i Malawi

Malawi er et lavinntektsland i Afrika sør for Sahara med en populasjon på 15 millioner mennesker. Minst 31 av 100 000 kvinner utvikler livmorhalskreft årlig og 80 % av disse dør som følge av livmorhalskreft. Rundt 12 % av den malawiske befolkningen er HIV positiv, og dermed vil en stor andel av malawiske kvinner ha økt risiko for å utvikle livmorhalskreft. Selv om livmorhalskreft kan forebygges, har mange malawiske kvinner mangelfull tilgang til ressurser for forebygging, inkludert screening og fjerning av forstadier til livmorhalskreft. Det er for lite medisinsk utstyr, lite utdannet personell og sykehussenger er mangelfullt over hele landet. World bank rapporterte at det kun er 0,2 leger og 2,8 sykepleiere/jordmødre / 10 000 personer i Malawi [29]. Til sammenligning var det i 2003, 353 leger / 100 000 innbygger i Norge [30]. 4.februar 2013 ble det annonsert at Malawi var et av 8 land som hadde fått GAVI støtte for å starte demonstrasjonsprogram for HPV vaksine [20].

En studie gjort av Katie A. Ports et.al der de utførte kvalitative intervju av 30 malawiske kvinner angående deres kunnskap og oppfatning av HPV, livmorhalskreft og vaksinasjon viste at tross kvinners mangelfulle kunnskap, ble livmorhalskreft sett på som en alvorlig sykdom. Deltakerne mente at som kvinner var de ansvarlig for sine barn og rapporterte at de ville vaksinert sine barn mot HPV, spesielt om en helsearbeider anbefalte det. Studien viste at jo lengre bort fra sykehuset kvinnene bodde jo mindre visste de om livmorhalskreft og forebygging, og de mottok mesteparten av informasjon fra helsearbeidere ved sykehuset. Alle kvinnene fortalte at de hadde hørt om livmorhalskreft men at de følte de manglet kunnskap om både HPV og livmorhalskreft. En generell oppfatning var at livmorhalskreft var seksuelt overførbart og kunne forebygges med begrenset seksuell aktivitet. Ingen av kvinnene hadde hørt om HPV vaksinen. Kvinnene mente at distribusjon av HPV vaksinen ville blitt høyest om de ble levert til hver landsby på spesifikke datoer. Noen kvinner mente at å ha kommunale helsearbeidere som gikk fra dør til dør ville være den mest effektive distribusjonsmåten. Andre kvinner mente at sykehus, skoler og landsbyens leder skulle sette en spesiell dato for at barn skulle få vaksinen fra helsepersonell [29].

5.2 Feltstudie

Feltstudien varte 3 uker i perioden mars-april 2014. Den fant sted ved den gynekologiske avdelingen ved Queen Elisabeth Central hospital i Blantyre. Dette er det største sykehuset i Malawi og gynekologisk avdeling stod blant andre oppgaver for screening og behandling av livmorhalskreft. Det var ingen HPV-vaksinering på klinikken. Under mitt opphold i Blantyre var jeg med på å observere den daglige driften. Det var satt av egne dager til operasjon av livmorhalskreft, livmorhalspoliklinikk og screening. Operasjoner av livmorhalskreft og livmorhalspoliklinikk var på onsdager og screening med VIA skjedde mandag til torsdag.

En vanlig arbeidsdag startet med morgenmøtet klokken 0800 og var hovedsakelig fokusert rundt undervisning og fremlegging av pasientkasus. Morgenmøtene varte som regel en time før man gikk til sine respektive arbeidsoppgaver. Det daglige arbeidet i driften ble primært gjennomført av turnusleger og assistentleger med assistanse fra overlegene. Jeg fulgte med og observerte driften sammen med siste års studenter eller turnusleger. Vi holdt til på post der vi snakket med og tok opp journal på pasientene som lå der, for å være forberedt til når overlegene og assistentlegene kom rundt klokken 1100 for å gå visitt. Visitten varte i 1-3 timer, før overlegene gikk fra gynekologisk post mens assistentlegene gikk tilbake til poliklinikk og til operasjonsstuene.

Jeg fikk i feltstudien snakket med flere på gynekologisk avdeling ved Queens Elisabeth Central Hospital. Malawiske medisinstudenter hjalp meg intervju fire kvinner med livmorhalskreft rundt deres kunnskap om livmorhalskreft. De viste varierende grad av kunnskap om sykdommen. To av dem hadde ikke hørt om livmorhalskreft før de fikk diagnosen på sykehuset og de hadde fortsatt ikke kunnskap om risikofaktorene, HPV, behandling eller prognose. En av kvinnene hadde hørt ordet livmorhalskreft nevnt på radioen men visste ikke noe om livmorhalskreft. Den siste var mer informert og kunne fortelle at en masse vokste inne i vagina, at det kommer fra HPV og at mannen hennes kunne ha gitt dette til henne. Kvinnene hadde opplevd varierende grad av unormal utflod, dårlig lukt, blødning og smerter i nedre del av magen, de hadde da tatt kontakt med livmorhalscreening eller lege. Der hadde de fått beskjed om å ta kontakt med et sykehus for innleggelse på gitte dager slik at det skulle passe med livmorhalspoliklinikker og

operasjoner. Jeg observerte også at kvinner som var innkalt til time kunne sitte hele dagen og venter på lege. Ofte kom de ikke inn til legen samme dag og fikk prøve på nytt dagen etter. Dette var gjerne pasienter som allerede hadde gått i flere dager før de ankom sykehuset, og de levde på sykehuset helt til de hadde fått sin behandling. Det var også nesten umulig å kalle tilbake pasienter om man måtte formidle videre plan og behandling.

Hver onsdag ved sykehuset var det onkologisk poliklinikk og livmorhalskreftoperasjoner. Man gjennomførte da mellom 8-10 operasjoner på en dag. Dr. Frank Taalo gynekolog og overlege på avdelingen, underviste 4. årsstudenter mellom livmorhalskreftoperasjonene. Han hadde stort fokus på stadieinndeling av livmorhalskreft etter FIGO kriteriene, men også et stort fokus på å spre kunnskap om livmorhalskreft til befolkning. Han holdt opp en livmor som var blitt fjernet ved hysterektomi, viste fram den makroskopiske livmorhalskreften, ba studentene ta bildet av det og undervise familie og venner om livmorhalskreft og han oppfordret kvinnelige studenter om å screene seg, samt be deres kvinnelige familiemedlemmer om å screene seg.



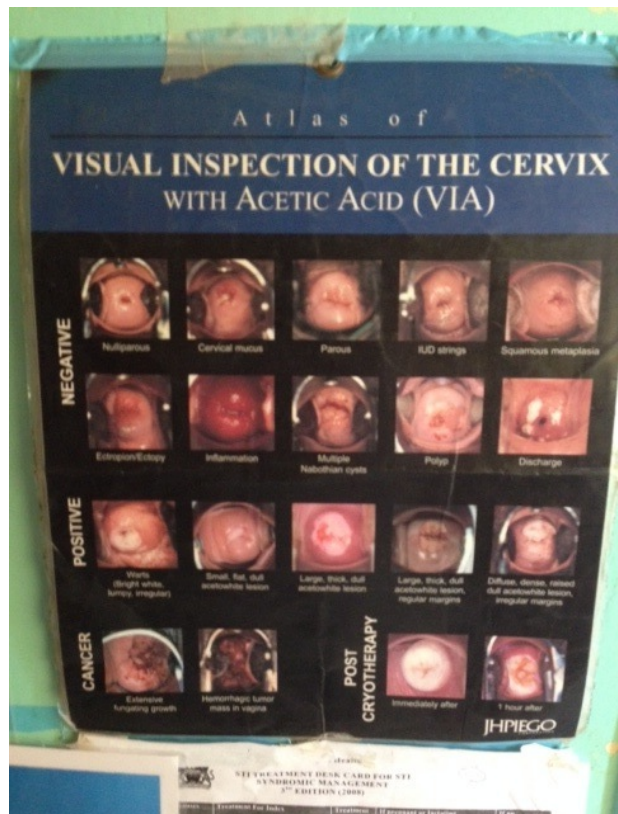
Dr. Taalo fortalte at det foregår lokale, regionale og nasjonale informasjonskampanjer over hele landet gjennom alle typer media. Han mente at 60-70% av kvinnene hadde hørt om livmorhalskreft, men at det var stor forskjell ut fra om de levde på landsbygda eller i mer urbane strøk. Han fortalte at det foregikk pilotprogrammer for HPV-vaksine i to distrikt i Malawi: Zomba og Rumphi. Han mente kvaliteten på screeningprogrammet og behandlingen av livmorhalskreft i Malawi var dårlig til middels god. De største utfordringene var tap av utdannet

personell til andre jobber i og utenfor Malawi, dårlige forsyningslinjer, feilaktige henvisninger og at sykehusledelsen ikke støttet screeningprogram for livmorhalskreft. Til

slutt sa han at den største prestasjonen var at de hadde skalert opp screeningprogrammet til alle distrikt. De begynte å innføre screeningprogrammet på slutten av 90-tallet og oppnådde full dekning i år.

Mandager til torsdager er det VIA klinikk ved sykehuset, og hver av dagene blir 20-30 kvinner screenet for livmorhalskreft. På veggen henger en veiledende plansje for tolkning av VIA. Det ble undersøkt for

gynekologisk infeksjon som en kontraindikasjon for VIA. Om det forelå infeksjon ble kvinnen satt på en behandlingskur før hun kom tilbake for ny VIA. Dette er dermed et tilbud som linker behandling av seksuelt overførbare sykdommer og VIA. Sykepleieren som jobbet ved den klinikken fortalte at det kun var en sykepleier som har opptrening i VIA samt tre sykepleiere som jobber med VIA uten å ha fått opplæring. Sykepleieren med opptrening i VIA og som visstnok hadde lang erfaring med VIA lenge møtte jeg aldri under mitt opphold ved sykehuset.



Det virket ikke som om kvinnene som kom til screening nøy godt av hennes utdannelse. Kvinner som kom for VIA eller familieplanlegging satt samlet utenfor klinikken og ventet, der fikk de undervisning og informasjon om livmorhalskreft, kjønnsykdommer og prevensjon av sykepleierne. Den samme informasjonen og kunnskapen ble også spredt gjennom kirka. Ved spørsmål om kvaliteten på screeningprogrammet svarte sykepleieren at verken utstyret eller personvernet holdt 100 % god standard. De største utfordringene i følge henne var mangel på kryoterapimaskin, den virket ikke, samt at det var for mange studenter og for få arbeidsrom. Ifølge henne var deres største prestasjon at de klarte å fortsette screeningen til tross for mangelen på ressurser. Queen Elisabeth Central Hospital i Blantyre er nå eneste screeningsted i Blantyre, flere screeningssteder i Blantyre var blitt lagt ned.

Mitt inntrykk etter oppholdet mitt ved Queen Elisabeth Central Hospital i Blantyre er at tilstandene ved sykehuset var vanskelig. Det var for mange pasienter per helsearbeider og helsearbeiderne følte de hadde for dårlige fasiliteter og utstyr. Dette bidro til å gjøre arbeidet enda mer presset. Kvinner kunne gå lange avstander for så å vente i flere dager før de fikk se en lege. Det som holdt maskineriet i gang på gynekologisk avdeling var turnusleger og assistentleger. Det var et hierarkisk system der det var forventet at de mindre erfarne legene skulle jobbe mer. Overlegene kunne gi uttrykk for at det var de minst erfarnes ansvar at kvinner og barn døde. Livmorhalsscreeningen led under manglende personale og at de nå var det eneste stedet for screening i Blantyre. Det slo meg at selv om man har gode intensjoner, så må det store endringer og investeringer til før de klarer å behandle kvinnene i Malawi tilfredsstillende.

Kapittel 6: Diskusjon og konklusjon

6.1 Diskusjon

Insidensen av livmorhalskreft i Afrika Sør for Sahara den høyeste i verden, og forventes å stige dramatisk over de neste 20 årene. Denne økningen i insidens og prevalens har ført til global bekymring, spesielt ettersom det også er en skjevfordelingen av helsehjelp der de som trenger det mest har minst. Til tross for dette kommer livmorhalskreft ofte i skyggen av tuberkulose, HIV og malaria.

Siden slutten av det 20. århundre har det vært et paradigmeskifte innenfor synet på livmorhalskreft. Vi vet nå at HPV viruset er en forutsetning for å utvikle invasiv livmorhalskreft. Men til tross for at HPV har direkte kausalitet ser vi at det er først og fremst er sosiale faktorer som spiller inn på om man blir eksponert for viruset. Et eksempel på dette er at det innad i Sør-Afrika er store forskjeller i insidens av livmorhalskreft mellom sorte og hvite kvinner. Det er derfor ekstra viktig at man lager et helsesystem som fanger opp også de med få ressurser. Det er utviklet HPV-vaksiner og det jobbes med å utvikle nye former for screening av HPV DNA. Men for at man skal kunne gi god behandling og forebygging til alle på et tidlig stadium er man avhengig av god infrastruktur som kan forebygge, overvåke, behandle og følge opp pasienter med livmorhalskreft. Infrastrukturen i landene sør for Sahara er av varierende kvalitet, og er ofte mangelfull eller underdimensjonert. Dette så jeg under min feltstudie i Malawi, der lange avstander, mangel på personell og til tider sviktende utstyr var med på å bygge opp under et underdimensjonert helsetilbud. Det anbefales derfor at man bygger ut en rimelig screeningtjeneste med VIA / VILI som senere kan brukes til implementering av mer avansert screening, gode henvisningsrutiner, ”screen og behandle”-tilbud og oppfølging av kvinner med livmorhalskreft.

Det er noen suksesshistorier også i Afrika Sør for Sahara. I Rwanda har man lyktes med nesten universal dekning av HPV vaksine og screening. Dette har man klart gjennom støtte fra internasjonale aktører og iherdig innsats over tid. Den viktigste faktoren som trekkes fram i Rwanda er derimot ikke den innsats det internasjonale samfunnet har gjort, men den nasjonale innsatsen og eierskapet til prosjektet. Det at man har klart å få 93% dekning av

vaksinen taler for at man har klart å jobbe med hele helsesystemet, bygge på deres sterke vaksinasjonssystem og fått med befolkningen. Til forskjell så man at hele 155/384 kvinner i en studie i Uganda nektet å la seg screene for livmorhalskreft blant annet grunnet frykt for hva resultatet kunne bli. Forskjellen mellom disse to scenarioene kunne ikke vært større. Det at en befolkning skjønner viktigheten av og tar eierskap i tiltakene som gjennomføres er imperativt. Det at 2 av de kvinnene jeg intervjuet på sykehuset ikke visste noe om livmorhalskreft, til tross for at de var innlagt grunnet denne diagnosen viser at Malawi også har en lang vei å gå.

Flere organisasjoner jobber nå for at man skal spre den suksessen man har hatt i Rwanda til andre deler av Afrika. GAVI gir økonomisk støtte til alle land som klarer å vise at de kan sette opp et gjennomførbart vaksinasjonsprogram. Malawi er ett av de landene som får støtte fra GAVI, og til tross for at man ikke har kommet i mål har man igangsatt 2 pilotprosjekter for å se om man klarer å gjennomføre vaksineringsprogram. Det har blitt forsket på flere typer vaksineringsprogram og ut fra litteraturen er de mest lovende resultatene basert på vaksineringsprogram av alle jentene i hele skoleklasser. En boostervaksine vil hindre ytterligere krefttilfeller og er i tillegg kostnadseffektivt.

Når det kommer til screening har vi 4 forskjellige typer, hver med sine styrker og svakheter. Generelt kan man si at jo færre screeningsprogram man gjennomfører i løpet av et liv, desto mindre falske negative vil man bestrebe at testen gir. Derfor er HPV DNA en god test i områder der man screener sjeldent. HPV DNA selvtest er også mulig å gjennomføre, og dette vil kunne inkludere flere kvinner. I områder der man har mulighet til å screene oftere er VIA, VILI og cytologi gode alternativer. Cytologi er dessverre ofte for ressurskrevende og man velger pragmatisk ofte å tilby VIA eller VILI.

Livmorhalsscreening i Afrika Sør for Sahara er en avveining mellom ressurser og nøyaktighet av test der nøyaktighet ofte må vike. Universell introduksjon av VIA screeningprogram kan være med på å utvikle en infrastruktur som vil gjøre det enklere å introdusere HPV DNA testing i framtiden. Denne infrastrukturen vil også være viktig i overvåking av kreftepidemiologi og intervensjoners effekt.

I Afrika Sør for Sahara er prevalensen av HIV stor, sammenhengen mellom HIV og livmorhalskreft er signifikant. Kvinner med HIV har 5 ganger høyere insidens for livmorhalskreft enn de som ikke har HIV. Risikofaktorene for HIV og livmorhalskreft er

sammenfallende og man ser at HIV-pasienter ikke bare har høyere prevalens av HPV, de har også flere HPV virus. Dette er en kombinasjon av immundepresjon og felles risikofaktorer. Bekjempelse av HIV og livmorhalskreft kan derfor sees på som en felles intervensjon mot de samme risikofaktorene. HIV positive pasienter krever derfor en spesiell oppmerksomhet og tettere oppfølging, og man bør gjennomføre hyppigere screeninger til tross for negative tester. Samarbeid med eksisterende HIV/AIDS kontrollprogram er en annen strategi for å forbedre infrastrukturen samt fasilitetene for screening i Afrika sør for Sahara.

6.2 Konklusjon

Livmorhalskreft er en av de store dødsårsakene og helsebyrdene blant kvinner i Afrika Sør for Sahara. Det forventes også en eksplosiv økning av insidensen fram mot 2020. Det er derfor viktig at man intensiverer målrettet arbeid mot livmorhalskreft. Det pågår nå flere parallelle løp i dette arbeidet. Det gjennomføres flere pilot og forskningsprogrammer for å utbedre tiltakene rundt livmorhalskreft, noe som har ført til økt forståelse og gode løsninger. Landsdekkende screening bør iverksettes i alle land. VIA er i resursfattige områder enklere og billigere enn andre tester. Et velutbygd screeningsystem med VIA er en ressurs som kan utvides til for eksempel bruk av HPV testing, eller et ”screen og behandle” tilbud. HPV vaksinen vil om den får stor nok utbredelse stå for betydelige framskritt. Alle land bør jobbe for å øke og utvide pilotprogrammer for vaksinerings, som forstadier til nasjonale vaksinasjonsprogrammer. Politikere og helsearbeidere må jobbe for samarbeid med internasjonale aktører slik som GAVI for å sikre finansiering og gjennomførbarhet av prosjektene. Politikere og sykehusledelse har et ansvar for å støtte opp om det arbeidet som gjøres, drive aktive informasjonskampanjer for å øke kunnskapen blant befolkningen og å samkjøre innsatsen, slik at også de som jobber parallelt også jobber sammen. Samtidig må man ikke glemme å overvåke og se hvilke tiltak som nytter.

Skal man lykkes er det et enormt arbeid som står foran de fleste land Sør for Sahara. Det forutsetter kontinuerlig målrettet arbeid, god infrastruktur, at det finnes nok helsearbeidere, at henvisningsprosedyrer fungerer, at det finnes behandling for de tilfellene av livmorhalskreft som oppdages og at situasjonen overvåkes med gode epidemiologiske data. Til slutt må det internasjonale samfunnet gå sammen og støtte opp om disse lokale tiltakene. Det er kun om alle jobber målrettet sammen over mange år at vi kan lykkes. Det

er en lang og arbeidskrevende vei, men fordelene er at et helsesystem som effektivt bekjemper livmorhalskreft vil være et helsesystem som også bekjemper andre sykdommer.

Referanser

1. Denny, L.A., et al., *Recommendations for cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa*. Vaccine, 2013. **31 Suppl 5**: p. F73-4.
2. El-Khatib, Z., J.E. Tota, and A.M. Kaufmann, *Progress on human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa: highlights of the 27th International Papillomavirus Conference in Berlin, 17-22 September 2011*. J Epidemiol Glob Health, 2012. **2(2)**: p. 99-102.
3. Mtonga, P., et al., *Biopsy case mix and diagnostic yield at a Malawian central hospital*. Malawi Med J, 2013. **25(3)**: p. 62-4.
4. Vinay Kumar, A.K.A., Nelson Fausto, Richard N. Mitchell, in *Robbins Basic Pathology*. 2007, Saunders elsevier: Philadelphia. p. 717-721.
5. Cedric Mims, H.M.D., Richard V Goering, Ivan Roitt, Derek Wakelin, Mark Zuckerman, in *Medical Microbiology*, E. Mosby, Editor. 2004: London. p. 196, 367.
6. *Norsk Elektronisk legehandbok*. [cited 2014 25/04]; Available from: <http://legehandboka.no/gynekologi/tilstander-sykdommer/svulster-og-dysplasi/livmorhalskreft-1451.html>.
7. Per Bergsjø, J.M.M., Kåre Molne, Britt Ingjerd Nesheim, in *Obstetrikk og gynekologi*. 2008, Gyldendal Norsk Forlag AS: Otta. p. 329-333.
8. Benedet, J.L., et al., *FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology*. Int J Gynaecol Obstet, 2000. **70(2)**: p. 209-62.
9. Forman, D., et al., *Global burden of human papillomavirus and related diseases*. Vaccine, 2012. **30 Suppl 5**: p. F12-23.
10. Botha, M.H. and C. Dochez, *Introducing human papillomavirus vaccines into the health system in South Africa*. Vaccine, 2012. **30 Suppl 3**: p. C28-34.
11. Organization, W.H., *Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women.*, in *WHO guidance note*. 2013, WHO: Switzerland. p. 12.
12. Anorlu, R.I., *Cervical cancer: the sub-Saharan African perspective*. Reprod Health Matters, 2008. **16(32)**: p. 41-9.
13. De Vuyst, H., et al., *The burden of human papillomavirus infections and related diseases in sub-Saharan Africa*. Vaccine, 2013. **31 Suppl 5**: p. F32-46.
14. Schluterman, N.H., et al., *Differences in patterns of high-risk human papillomavirus infection between urban and rural low-resource settings: cross-sectional findings from Mali*. BMC Womens Health, 2013. **13**: p. 4.
15. Binagwaho, A., et al., *Achieving high coverage in Rwanda's national human papillomavirus vaccination programme*. Bull World Health Organ, 2012. **90(8)**: p. 623-8.
16. Oncolex. 2014 [cited 2014 10.07.14]; Available from: <http://www.oncolex.no/no/GYN/Diagnoser/Livmorhals/Bakgrunn/Prognose.aspx>.
17. Williams, M.S. and P. Amoateng, *Knowledge and beliefs about cervical cancer screening among men in Kumasi, Ghana*. Ghana Med J, 2012. **46(3)**: p. 147-51.

18. Busingye, P., et al., *Acceptability of cervical cancer screening via visual inspection with acetic acid or Lugol's iodine at Mulago Hospital, Uganda*. Int J Gynaecol Obstet, 2012. **119**(3): p. 262-5.
19. Adefuye, P.O., et al., *Trials and projects on cervical cancer and human papillomavirus prevention in sub-Saharan Africa*. Vaccine, 2013. **31 Suppl 5**: p. F53-9.
20. GAVI alliance. [cited 2014 17.05.14]; Available from: <http://www.gavialliance.org/library/news/press-releases/2013/gavi-funds-vaccines-to-protect-girls-against-cervical-cancer/>.
21. Kim, J.J., et al., *Model-based impact and cost-effectiveness of cervical cancer prevention in sub-Saharan Africa*. Vaccine, 2013. **31 Suppl 5**: p. F60-72.
22. Quentin, W., et al., *Costs of delivering human papillomavirus vaccination to schoolgirls in Mwanza Region, Tanzania*. BMC Med, 2012. **10**: p. 137.
23. Baussano, I., et al., *Benefits of catch-up in vaccination against human papillomavirus in medium- and low-income countries*. Int J Cancer, 2013. **133**(8): p. 1876-81.
24. Ajenifuja, K.O., et al., *A population-based study of visual inspection with acetic acid (VIA) for cervical screening in rural Nigeria*. Int J Gynecol Cancer, 2013. **23**(3): p. 507-12.
25. Hana, J., *Cancer cervicis uteri i Sub-Sahara Afrika. En litteraturstudie*, in *Det helsevitenskaplige fakultet*. 2011, Universitetet i Tromsø: Munin. p. 49.
26. Sankaranarayanan, R., et al., *Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa*. Vaccine, 2013. **31 Suppl 5**: p. F47-52.
27. Mitchell, S.M., et al., *Factors associated with high-risk HPV positivity in a low-resource setting in sub-Saharan Africa*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **210**(1): p. 81 e1-7.
28. Ogilvie, G.S., et al., *Results of a community-based cervical cancer screening pilot project using human papillomavirus self-sampling in Kampala, Uganda*. Int J Gynaecol Obstet, 2013. **122**(2): p. 118-23.
29. Ports, K.A., D.M. Reddy, and A. Rameshbabu, *Barriers and facilitators to HPV vaccination: perspectives from Malawian women*. Women Health, 2013. **53**(6): p. 630-45.
30. Hans Th. Waaler, D.H., *Hvor mange leger trenger vi?* Tidsskrift for Den norske legeforening, 2003. **7**(123): p. 968-969.