



**ONKOLOGISKT
CENTRUM**
Västra sjukvårdsregionen

CERVIXCANCER och cervixdysplasi

Regionalt vårdprogram 2000

Innehållsförteckning

Allmän del

| | |
|------------------------------------|----|
| Inledning | 1 |
| Epidemiologi | 5 |
| Naturalhistoria och etiologi | 8 |
| Histopatologisk nomenklatur | 10 |
| Prevention | 16 |
| HPV diagnostikens plats | 17 |
| Psykosocialt omhändertagande | 18 |

Cervixdysplasi

| | |
|---|----|
| Utredning och behandling | 23 |
| Uppföljning efter behandling | 28 |
| Cellförändringar under graviditet | 30 |

Cervixcancer

| | |
|--|----|
| Symtom och diagnostik | 33 |
| Stadieindelning enligt figo (1995) | 34 |
| Prognostiska faktorer | 36 |
| Kirurgisk behandling | 40 |
| Strålbehandling | 45 |
| Kemoterapi | 49 |
| Remissvägar, kontakter och uppföljning | 51 |
| Symtomlindring och omvårdnad | 52 |
| Utbildningsbehov | 54 |
| Ekonomiska konsekvenser | 55 |

Bilaga : 1. Primärbehandling av cervixcancer

2. Schema för strålbehandling
3. Anmälningsblankett
4. Årlig rapport

Förkortningar

| | |
|-------|--|
| AIS | adenocarcinoma in situ |
| ASCUS | atypical squamous cells of undetermined significance |
| CEA | carcinoembryonic antigen |
| CIN | cervical intraepitelial neoplasi |
| CR | komplett remission |
| CT | datortomografi |
| GBq | gigabequerel |
| GFAP | glial fibrillary acidic protein |
| Gy | gray |
| HDR | högdosrat |
| HIV | human immunodeficiency virus |
| HPV | human papillom virus |
| LEEP | loop electrosurgical excision procedure |
| LLETZ | large loop excision of the transformation zone |
| MICA | mikroinvasiv cancer |
| MV | megavolt |
| NKCA | natural killer cell activity |
| OC | Onkologiskt centrum |
| PAD | patologisk anatomisk diagnos |
| PCB | paracervical blockad |
| PCR | polymerase chain reaction |
| PIN | palpation i narkos |
| PR | partiell remission |
| SIM | simulator |
| SFOG | Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi |
| TZ | transformationszon |
| VBP | vincristine, bleomycin, platinol |

INLEDNING

En av de viktigaste uppgifterna för onkologiska centra i landet är att utarbeta regionala vårdprogram för tumörsjukdomar. Så har nu skett för cervixdysplasi och invasiv cervixcancer i Västra sjukvårdsregionen.

En arbetsgrupp bestående av företrädare för gynekologi, onkologi, cytologi, patologi och Onkologiskt centrum i Västra sjukvårdsregionen har utarbetat detta vårdprogram under 1997-99. Tidigare har en preliminär version av vårdprogram för cervixdysplasi utgivits men denna har nu inlemmats i föreliggande rapport som omfattar tre avsnitt:

1. En gemensam del för cervixdysplasi och invasiv cervixcancer som beskriver epidemiologi, etiologiska faktorer, histopatologi och cytologi samt psykosocialt omhändertagande av kvinnor med dysplasi eller invasiv cancer i cervix.
2. En speciell del för cervixdysplasi
3. En speciell del för invasiv cervixcancer

På nationell nivå har under denna tidsperiod utkommit en ARG-rapport från Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi "Att förebygga cervixcancer samt vaginal- och vulvacancer" (SFOG nr 34 1997) vilken innehåller riktlinjer för diagnos, behandling och uppföljning av kvinnor med cervixdysplasi. Vidare har en rapport getts ut från Socialstyrelsen "Gynekologisk Cellprovskontroll" – förslag till screeningprogram (SOS-rapport 1998:15). Arbetsgruppen har i stort sett anpassat detta vårdprogram efter de riktlinjer som ges i dessa nationella rapporter.

Cervixcancer har minskat dramatiskt under en 30-årsperiod jämfört med flertalet andra tumörsjukdomar. Insjuknandet har minskat med ca 50%, framför allt beroende på screening med gynekologisk cellprovskontroll. Mortaliteten har minskat med ca 60% beroende på att förstadiet till cervixcancer

upptäcks och kan behandlas med goda resultat. Denna utveckling gäller också för Västra sjukvårdsregionen med undantag för Göteborg, där insjuknandet i cervixcancer inte minskat under den senaste 15-årsperioden. Bidragande faktorer härtill är sannolikt att screeningverksamheten infördes sent och att undersökta åldersgrupper är färre jämfört med övriga landet. En utredning i Västra Götaland har lett till att beslut har fattats att en ny organisation för screeningverksamheten skall genomföras. En effektiv screening och ett väl genomfört vårdprogram för cervixdysplasier kommer i framtiden att medföra mindre risk för kvinnor i Västra sjukvårdsregionen att drabbas av cervixcancer.

I avsnittet om invasiv cervixcancer får moderna riktlinjer för kirurgisk och radiologisk terapi liksom kemoterapi ett stort utrymme. Symtomlindring och omvårdnad har ett särskilt kapitel och vidare beskrivs den handläggningsordning som skall gälla i regionen.

Ett vårdprogram är inriktat på att ge anvisningar till gagn för det dagliga kliniska arbetet. Ibland kan anvisningarna synas stereotypa speciellt när "flödesscheman" för behandlingar presenteras. Arbetsgruppen är väl medveten om att i ett "flödesschema" kan givetvis inte alla aspekter för varje kvinna med dysplasi eller invasiv cervixcancer beaktas. Ibland måste behandlingen nyanseras och det måste vara en uppgift för varje kliniker att värdera de speciella omständigheter i det enskilda fallet, som kan motivera vissa avsteg från de riktlinjer som anges i ett vårdprogram. Men programmet innehåller dagens "state of the art" för diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med cervixdysplasi och cervixcancer.

Arbetsgruppen överlämnar härmed detta vårdprogram till våra läkarkollegor, till barnmorskor, sjuksköterskor och andra intresserade i Västra sjukvårdsregionen.

DELTAGARE I ARBETSGRUPPEN FÖR CERVIXDYSPLASI:

Göran Rybo, ordförande

Ann-Marie Jacobsen, Laboratoriet för klinisk patologi och cytologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Åke Johansson, KK, Sjukhuset i Lidköping

Bo Lindström, KK, NU-sjukvården, NÄL, Trollhättan

Janusz Marcickiewicz, KK, Sjukhuset i Varberg

Gunnar Paulsson, KK, Kärnsjukhuset, Skövde

Göran Persson, KK, Södra Älvsborgs Sjukvård, Borås Lasarett

Walter Ryd, Laboratoriet för klinisk patologi och cytologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Thomas Rådberg, Enheten för gynekologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Björn Strander, Gyn.avd. Vårdcentralen, Mölnlycke

Britt-Marie Zetterqvist, KK, NU-sjukvården, NÄL, Trollhättan

Ulla-Britt Wallgren, Onkologiskt centrum, SU, Göteborg

Erik Holmberg, Onkologiskt centrum, SU, Göteborg, adjungerad

DELTAGARE I ARBETSGRUPPEN FÖR INVASIV CERVIXCANCER:

Göran Rybo, ordförande

Håkan Andersson, Sektionen för gynekologisk onkologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Magnus Hæger, Enheten för gynekologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Ann-Marie Jacobsen, Laboratoriet för klinisk patologi och cytologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Åke Johansson, KK, Sjukhuset i Lidköping

Bo Lindström, KK, NU-sjukvården, NÄL, Trollhättan

Janusz Marcickiewicz, KK, Sjukhuset i Varberg

Gunnar Paulsson, KK, Kärnsjukhuset, Skövde

Walter Ryd, Laboratoriet för klinisk patologi och cytologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Thomas Rådberg, Enheten för gynekologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Ann-Charlotte Waldenström, Sektionen för gynekologisk onkologi, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Britt-Marie Zetterqvist, KK, NU-sjukvården, NÄL, Trollhättan

Margaretha Åkeson, KK, Södra Älvsborgs Sjukvård, Borås Lasarett

Kerstin Carlson, Onkologiskt centrum, SU, Göteborg

Ulla-Britt Wallgren, Onkologiskt centrum, SU, Göteborg

Erik Holmberg, Onkologiskt centrum, SU, Göteborg, adjungerad

Nina Andersson, Hälso- och sjukvårdens kansli, Regionens Hus, Skövde.

Bedömning av ekonomiska konsekvenser.

ALLMÄN DEL

EPIDEMIOLOGI

Under nära fyrtio år har cervixcancer kunnat förebyggas och stadigt minskat i incidens och mortalitet. Globalt sett är cervixcancer den näst vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor, men i Sverige kommer den på 15:e plats och svarar för 2,5% av all kvinnlig cancer. Incidensen har minskat med 50% tack vare att man genom cellprovskontroller kunnat finna förstadier hos symtomfria kvinnor. Dessa förstadier har sedan kunnat avlägsnas med en mindre operation. Mortaliteten har minskat i ännu högre grad (60%) tack vare att cellprovskontroller också har kunnat finna cervixcancer i tidigt, asymtomatiskt stadium där behandlingsresultaten har varit goda.

Endast skivepitelcancer har tydligt kunnat förebyggas. Adenocarcinomen har succesivt ökat och är nu dubbelt så vanliga som i början av 60-talet. Den relativa andelen adenocarcinom har därmed fyrdubblats under denna tidsperiod och adenocarcinom utgör idag 20 procent av all cervixcancer. Rapporteringen av cancer in situ är mindre tillförlitlig än av invasiv cancer. Gränsdragningen mot mindre grava förändringar, och därmed antalet rapporterade fall, varierar ibland ganska mycket mellan olika patologlaboratorier. Även stark dysplasi, d.v.s. all CIN3 (cervical intraepithelial neoplasia), ingår i cancerregistrets registrering av "cancer in situ"

Utvecklingen i Västra sjukvårdsregionen har i stort sett följt den i landet som helhet.

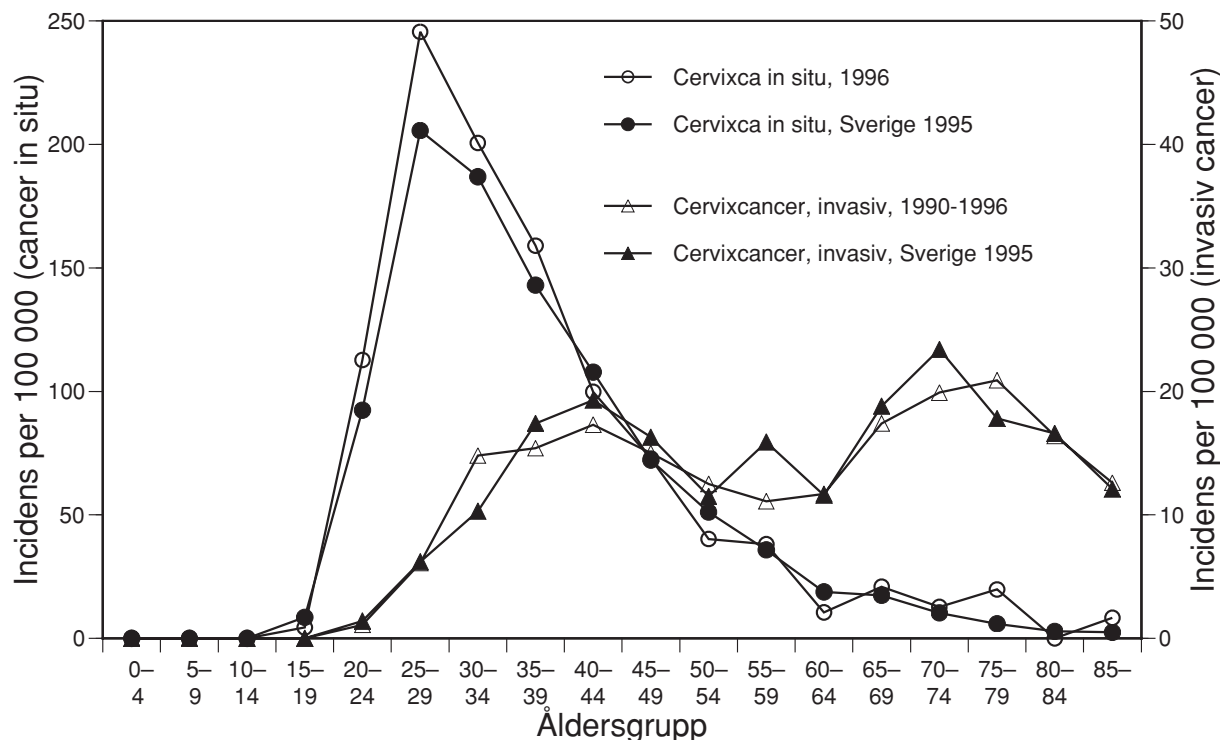


Fig 1. Åldersspecifik incidens cervixcancer in situ (1996) och invasiv cervixcancer (1990-1996) i Västra sjukvårdsregionen jämförd med hela Sverige (1995).

Den åldersspecifika incidensen i Västra sjukvårdsregionen är närmast identisk med förhållandena i riket med avseende på såväl cancer in situ som invasiv cervixcancer (fig. 1). Cervixcancer är idag vanligast i hög ålder, men man noterar fortfarande en topp i åldrarna 30 - 50 år. Inte minst detta faktum talar för att bättre screeningprogram, inkluderande bättre handläggande vid utredning och behandling av dysplasier, kan ytterligare minska förekomsten av och död i cervixcancer.

I Sverige insjuknade 442 kvinnor i invasiv cervixcancer år 1996. Inom Västra sjukvårdsregionen har under 1990-talet knappt 100 nya fall årligen diagnostiserats. Tabell 1 visar antalet fall per "län" i Västra sjukvårdsregionen för åren 1990-1997.

För att studera den reella förändringen av det årliga antalet nya cancerfall åldersstandardiserar man incidensen så att effekten av ålders- och antalsförändringar i befolkningen elimineras. I tabell 2 visas den åldersstandardiserade incidensen per 100 000 kvinnor per område i regionen. I figur 2 jämförs den åldersstandardiserade incidensen i regionen med den i hela Sverige för åren 1971-1997. Under denna tidsperiod har incidensen nära halverats med den största minskningen under 1970-talet. Ett observandum är att incidensen för 1997 har ökat men det är för tidigt att dra några slutsatser av detta.

Tabell 1. Antal nya cervixcancerfall per år i Västra sjukvårdsregionen 1990-1997.

| Område | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Norra Hallands län | 10 | 5 | 6 | 4 | 4 | 9 | 6 | 14 |
| Göteborgs kommun | 24 | 24 | 31 | 34 | 28 | 37 | 27 | 33 |
| Bohuslandstinget | 13 | 18 | 16 | 16 | 6 | 11 | 18 | 26 |
| Älvsborgs län | 24 | 21 | 23 | 29 | 24 | 20 | 20 | 22 |
| Skaraborgs län | 19 | 12 | 12 | 7 | 5 | 8 | 11 | 20 |
| Hela i regionen | 90 | 80 | 88 | 90 | 67 | 85 | 82 | 115 |

Tabell 2. Åldersstandardiserad incidens av cervixcancer per år i Västra sjukvårdsregionen 1990-1997.

| Område | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Norra Hallands län | 12.9 | 6.8 | 8.7 | 6.1 | 5.0 | 9.5 | 8.1 | 18.4 |
| Göteborgs kommun | 10.1 | 9.3 | 11.4 | 12.9 | 12.1 | 15.7 | 9.1 | 12.1 |
| Bohuslandstinget | 8.1 | 10.7 | 8.4 | 8.8 | 3.5 | 6.2 | 11.0 | 16.0 |
| Älvsborgs län | 10.3 | 8.4 | 9.0 | 12.7 | 8.4 | 7.6 | 8.1 | 9.2 |
| Skaraborgs län | 12.9 | 7.5 | 7.7 | 3.8 | 3.2 | 5.3 | 7.5 | 14.0 |
| Hela i regionen | 9.7 | 8.2 | 8.7 | 9.2 | 6.8 | 8.6 | 8.2 | 12.3 |

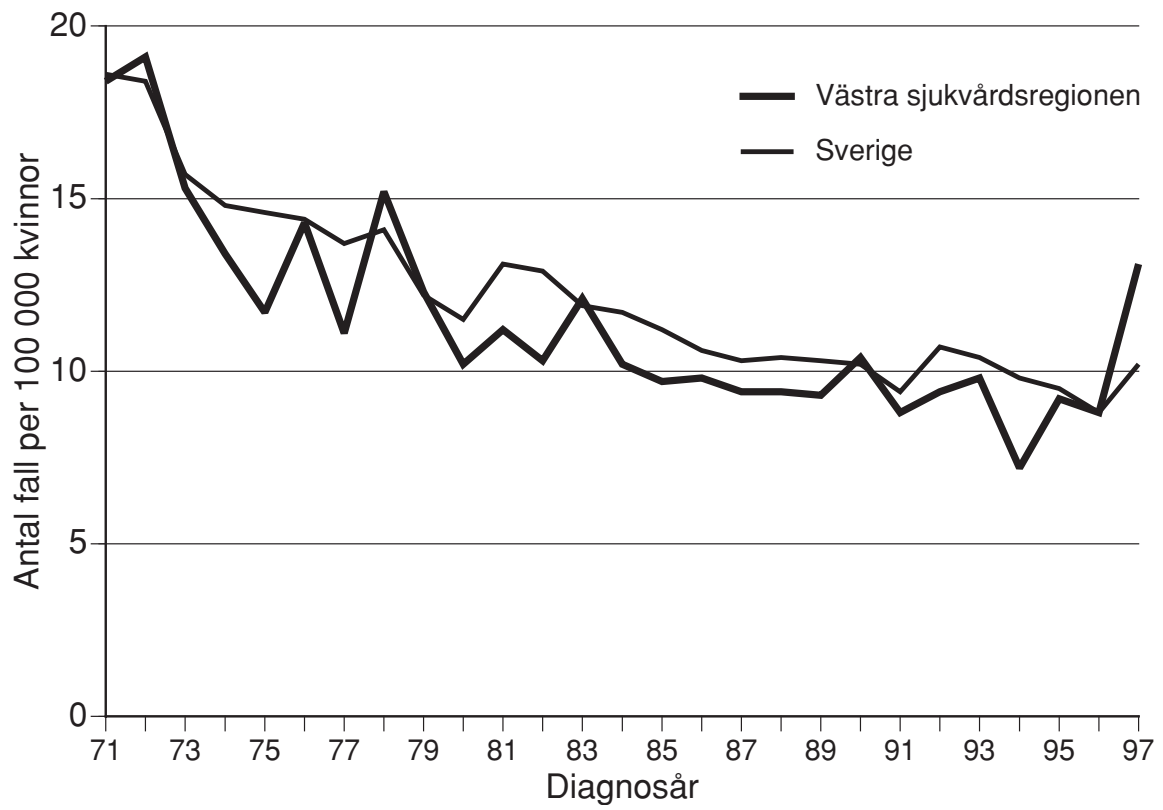


Fig 2. Åldersstandardiserad incidens av invasiv cervixcancer 1971-1997 i Västra sjukvårdsregionen och i Sverige.

NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI

De klassiska riskfaktorerna för cervixcancer är tidig sexdebut, tidiga och många graviditeter, många sexualpartners, rökning, låg social klass och att bo i storstad. De flesta av dessa faktorer betydelse är huvudsakligen – men inte helt – förknippade med risken att drabbas av sexuellt överförda infektioner med onkogen potential.

Idag finns tillräckligt epidemiologiskt och experimentellt underlag för att fastslå att vissa humana papillomvirus (HPV) är carcinogena hos människan och den dominerande orsaken till de flesta fall av cervikal neoplasia. Detta gäller precancerösa förändringar såväl som invasiv cancer inkluderande adenocarcinom.

Det kan alltså fastslås att HPV typ 16 och 18 är carcinogena, medan typ 31 och 33 sannolikt är carcinogena liksom även vissa andra sällsynta typer. Såväl skivepitelcancer och cancer in situ (CIS), som adenocarcinom och adenocarcinoma in situ (AIS) orsakas av HPV typ 16/18 där HPV typ 18 dominerar som orsak till adenocarcinom och AIS.

Andra riskfaktorer diskuteras, som immunsuppression, rökning, hormonella och genetiska faktorer liksom sannolikt samband med vissa sexuella beteendefaktorer.

De onkogena HPV-typerna producerar faktorer som inaktiverar effekten av två tumör-suppressorgener (p53 och Rb) vilket leder till okontrollerad celledelning. Reparativa processer efter trauma, infektion m.m. som i sig medför snabbare celltillväxt, befrämjar denna utveckling, vilket kan förklara att många av de klassiska riskfaktorerna troligen utgör cofaktorer i den neoplastiska processen. Tidig sexdebut (risk för HPV-infektion före utmognad av transformationszonen), tidiga och många graviditeter, hormonella faktorer som långvarigt p-pillerbruk, kvarstår sålunda som svaga självständiga riskfaktorer. Däremot framträder i sådana analyser immunsuppression framför allt till följd av

HIV/AIDS eller t.ex. hos transplanterade kvinnor som en allt kraftigare isolerad riskfaktor för progression till invasiv cervix och vulvacancer hos kvinnor som är bärare av högrisk HPV. Rökningens betydelse är i dessa studier oklar då olika resultat fås i olika populationer i olika världsdelar.

Hos en liten andel cervixcancerpatienter har man påvisat mutationer i p53 och Rb-generna. Tumörerna hos dessa patienter är oftast HPV negativa och genetiska faktorer kan spela en roll här.

Naturalförloppen av cervikal HPV-infektion och lättare grader av dysplasi innebär ofta spontan utläkning, medan svårare dysplasi-grader (CIN3) har en betydande tendens att progrediera till invasiv cancer (Tabell 3).

Faktorer, som påverkar risken för progression både vid HPV-infektion och dysplasier, beror således på *lesionens histologiska grad, persistens under längre tid och immunologiska faktorer*. I detta sammanhang finns starkt stöd för betydelsen av HPV typ (framför allt HPV 18) och immunsuppression (framför allt Imurelbehandling och vid HIV/AIDS). I sällsynta fall uppstår sannolikt lesioner med en så snabb passage genom de lättare förstadierna, att dessa icke låter sig upptäckas, åtminstone inte inom ett screeningprogram. I synnerhet tros detta vara fallet vid adenocarcinoma in situ.

Lesionens storlek har även betydelse – om inte för förloppet per se, så – för den kliniska värderingen av tillståndet. Stora lesioner med huvudsakligen lättare dysplasi-grader, kan ändå inom ett litet område ha en omvandling till CIS och till och med till mikroinvasiv cancer. Progressionen från HPV-infektion och CIN-1 till CIN2-3 sker sannolikt i de flesta fall snabbt, troligen inom ett till två år. Utläkning anses ha ungefär samma tidsperspektiv.

Tabell 3. Frekvensen av progression respektive regression för HPV-infektion med eller utan dysplasi liksom dysplasier (CIN1-3)

| | regress | persistens | progress | progress till invasion |
|--------------|----------------|-------------------|---------------------|-------------------------------|
| HPV utan CIN | 67 % | 27 % | 6 % (till CIN2 / 3) | ? |
| HPV med CIN | 56 % | 30 % | 14 % (till CIN3) | ? |
| CIN1 | 57 % | 32 % | 11 % (till CIN3) | 1 % |
| CIN2 | 43 % | 35 % | 22 % (till CIN3) | 5 % |
| CIN3 | 32 % | <56 % | – | >12 % |

HISTOPATOLOGISK NOMENKLATUR

SKIVEPITEL

Kondylom

Exofytiskt växande skivepitelpapillom med mer eller mindre tydligt inslag av koilocytos.

Koilocytos

Flacka skivepitellesioner med koilocytära cellförändringar men utan dysplasi.

CIN/skivepiteldysplasi

Precancerösa skivepitelförändringar, som uppdelas i CIN1/lätt dysplasi, CIN2/medelsvår dysplasi och CIN3/cancer in situ (CIS) beroende på svårighetsgrad. CIN3/cancer in situ registreras i cancerregistret men CIN2 har en klar malignitetsrisk och bör handläggas som CIN3/cancer in situ. CIN1/lätt dysplasi är mer svårdefinierad mot reaktiva tillstånd och HPV infektion.

Skivepitelcancer in situ måste skiljas från mikroinvasiv cancer. Vid cancer in situ finns atypiskt skivepitel ofta ned i körtlar och ersätter körtelepitlet, vilket inte får uppfattas som invasion. Vid mikroinvasion kan man se en eller flera "tungor" av maligna celler, som penetrerar körtlarnas eller ytepitelets lamina basalis. Om vävnaden är starkt inflammerad kan det vara vanskligt att skilja mellan inflammatoriskt betingad uppsplittring av epitelet och infiltration av cancer.

Skivepitelcancer

Skivepitelcancer kan indelas i ett flertal subtyper. För huvuddelen av tumörerna (storcellig hornbildande, storcellig icke hornbildande och småcellig skivepitelcancer) har dock denna indelning begränsat värde. Vid stadium IB har istället infiltrationsdjup och förekomst av kärlinväxt starkare korrelation med prognos och förekomst av lymfkörtelmetastaser än histologisk typ. Man finner inte heller någon säkerställd skillnad i prognos vid stadium II tumörer för de olika subtyperna. Verrucös cancer har dock bättre prognos än vanlig skivepitelcancer.

Om möjligt anges tumörens differentieringsgrad som hög, medelhög eller låg främst utifrån cellpolymorfism i infiltrationszonen och mitosaktivitet samt bevarad skivepitelkaraktär hos cellerna.

KÖRTELEPITEL

Körtelcells dysplasi

Körtelpitelförändringar av dysplastisk typ, som ej når graden av adenocarcinom in situ (AIS).

Adenocarcinom in situ

Normalt lokaliserade körtlar klädda med cytologiskt malignt körtelepitel. Gränsdragningen mot invasiv cancer är svår. Vid adenocarcinom in situ får körtelstrukturer inte finnas djupare än i ordinär cervixslemhinna, inte bilda komplexa mönster och inte ge upphov till desmoplastisk stromareaktion.

Adenocarcinom

Adenocarcinom kan uppdelas i flera subtyper (mucinös, endocervikal resp. intestinal cancer, endometroid cancer, klarcells-cancer, seröst adenocarcinom, mesonefriskt adenocarcinom). Bland cancrar av endocervikal typ är det s.k. adenoma malignum en mycket högt differentierad cancer, som är svår att diagnostisera i tidigt stadium, men som har en relativt dålig prognos (ev. beroende på underbehandling). Villoglandulär, papillär körtelcancer synes däremot ha en bättre prognos än genomsnittet. Även för adenocarcinom anges differentieringsgrad. Denna anges utifrån cellpolymorfism, mitosaktivitet och grad av bevarad körtelkaraktär.

ANDRA EPITELIALA TUMÖRER*Adenoskvamös cancer*

Denna cancerform har sämre prognos än vanlig skiv- och körtelcellscancer beroende på tidig kärlinväxt och metastasering. En subgrupp är mucoepidermoid cancer (skivepitelcancer med mucinproduktion). Adenoskvamös cancer får inte förväxlas med endometroid cancer med skivepiteldifferentiering.

Glassy cell carcinoma

En lågt differentierad cancerform med dålig prognos, eventuellt en variant av adenoskvamös cancer.

Adenoidcystisk cancer

Ovanlig cancerform med prognos likartad eller sämre än skiv- och körtelcancer.

Carcinoid tumör

Tumören liknar intestinala carcinoider och har endokrina granula.

Småcellig odiff. cancer

En odifferentierad cancer med utseende som småcellig odifferentierad lungcancer. Tumören måste skiljas från lågt differentierad småcellig skivepitelcancer.

REKOMMENDERAD HISTOPATOLOGISK SNOMED-KODNING AV CERVIXCANCER OCH DESS FÖRSTADIER

| Tumörform | SNOMED |
|--|---------------|
| CIS | M80702 |
| Skivepitelcancer (under fri text kan tumörens subtyp beskrivas, t.ex. storcellig, småcellig, spolcellig etc). | M80703 |
| Adenocarcinom in situ | M81402 |
| Adenocarcinom (under fri text kan tumörens subtyp beskrivas, t.ex. mucinös respektive intestinal endocervikal) | M81403 |
| Endometroid cancer | M83803 |
| Klarcellscancer | M83103 |
| Seröst adenocarcinom | M84603 |
| Andra epiteliala tumörer | |
| Adenoskvamös cancer | M85603 |
| Adenoid cystisk cancer | M82003 |
| Carcinoid tumör | M82403 |
| Småcellig odifferentierad cancer | M80413 |

OBS! Fri text kan alltid användas vid alla typer av tumörer.

Kondylom/koilocytos/HPV-förändringar och dysplasier kodas på samma sätt som motsvarande vaginalcytologiska förändring.

NOMENKLATUR OCH REKOMMENDERAD SNOMED-KODNING FÖR VAGINALCYTOLOGISKA PROVER I SVERIGE

| Nomenklatur | SNOMED |
|---|--------------|
| Provets kvalitet | |
| Ej bedömbart | M09010 |
| Nedsatt bedömbart | M09005 |
| Endocervikala celler saknas | M09019 |
| Cytologisk bedömning | |
| Benigt prov | M00110 |
| Skivepitel | |
| Svårvärderad skivepitelatypi | M69710 |
| Tecken på HPV-infektion, koilocytos mm | M76700 |
| Lätt dysplasi/CIN1 | M74006 |
| Måttlig dysplasi/CIN2 | M74007 |
| Stark dysplasi/CIN3/CIS | M80702 |
| Skivepitelcancer | M80703 |
| Körtelepitel | |
| Körtelcellsatypi | M69720 |
| Adenocarcinom/adenocarcinom in situ (AIS) | M81403 |
| Osäker/annan celltyp | |
| Oklar atypi (se kommentar nedan) | M69700/M.... |

Tillämpningsregler avseende celler med svårvärderad atypi

a) I gruppen skivepitelceller med svårvärderad atypi placeras fall där man tvekar mellan benigna förändringar och dysplasi (motsvaras i Bethestasytemet av ASCUS¹)

b) I gruppen körtelcellsatypi placeras alla fall med atypier i celler av körtelcellstyp där atypigraden överstiger vad som kan

accepteras som benign förändring, men som ej räcker för diagnosen cancer.

c) I gruppen osäker/annan celltyp med oklar atypi ingår framför allt celler av klart atypiskt slag där celltypning är osäker eller omöjlig, t.ex. på grund av otillräcklig representation av de atypiska cellerna. I denna grupp finns således dels fall med atypiska celler vars typbestämning är osäker, dels fall med celler av annan definierad typ än körtelceller eller skivepitelceller (t.ex. lymfoida celler). Sådana celler anges med sin specifika M-kod.

¹ Atypical squamous cells of undetermined significance

Övrigt

Utöver ovanstående ska det cytologiska provsvaret i förekommande fall innehålla uppgifter om varför ett prov är obedömbart eller nedsatt bedömbart. I provsvaret kan också anges eventuell patologisk mikrobiell flora och bedömning av hormonell cellpåverkan. Oavsett vilket svarsalternativ som valts kan, om så önskas, utlåtandet kompletteras eller på annat sätt nyanseras i kommentarsruta.

VAGINALCYTOLOGISK PROVTAGNING

Cytologprov bör tas före all annan undersökning. Talk och glidmedel ska undvikas, spekulum kan doppas i koksaltlösning.

Normalt tas s.k. treportionsprov, från bakre fornix, portioytan runt yttre modermunnen och endocervikalkanalen och strykes på ett objektglas, var portion för sig. Använd helst Cytobrush eller liknande för cervixportionen. I speciella fall, t.ex. vid försök att lokalisera tidigare påvisade cellförändringar eller vid utredning av endocervikala atypier, kan portio- och endocervikala prov strykas på separata glas (fraktionerade prover).

Provet ska strykas tunnt och därefter snabbt fixeras. Fixering sker bäst med 95%-ig etanol i kyvett. Efter 30 minuter i sprit kan provet tas upp och lufttorkas innan det sänds till cytologlaboratoriet. Som alternativ till spritfixering kan sprayfixering användas. Denna fixering kräver dock viss övning och att preparatet inte hålls för nära sprayburken. Vid hälsokontroll bör man undvika att ta prov under pågående menstruation eller riklig blödning och vid tydlig kolpit.

Obs! Vaginalcytologi har lägre sensitivitet för invasiv cancer än dysplasi. Vid misstanke om invasiv cancer bör en förändring alltid biopsieras och inte enbart undersökas med cytologprov.

OMHÄNDERTAGANDE AV PREPARAT

Små och tunna slyng- eller laserpreparat uppvisar ofta termiska skador och är svåra att skära ut, vilket gör dem svårbedömda.

Koner kan antingen sändas in hela eller uppklippta och uppmonterade med slemhinnan utåt. Fördelen med en hel kon (gäller i första hand de stora klassiska konerna) är att övre resektionsranden ofta kan bedömas bra om toppen bäddas separat och seriesnittas (Fig. 3). Detta gör att hela koner kan vara att föredra vid högt belägna förändringar och körtelcellsatypier.

De numera vanligare lägre och tunnare konerna kan med fördel klippas upp färska och monteras på exempelvis korkskiva. Klippas vanligen kl 12 men om synlig lesion föreligger i detta område bör uppklippning ske på annat ställe. Ange klockslog och markera med sutur eller tusch. Monterade koner är lättare att skära ut och ger fina vinkelräta snittplan. Om möjligt tuschas cervixtoppen eller markeras den med sutur. Detta senare för att säkerställa kvadrantmarkering och för att underlätta för mindre tränad personal att orientera preparatet riktigt (Fig. 4).

För att patologen ska kunna ange lokalisationen av ett område med bristande eller tveksam radikalitet bör konen märkas av operatören. Alla eventuella mått som önskas, bör tas på det ofixerade preparatet.

Slyngkoner kan med fördel snittas med centrala skivor medtagande cervixkanalen i en eller två skivor. Lateral delar kan bäddas separat (Fig. 5). Om kompletterande laterala slyngbiopsier tas måste allt material nålas upp på exempelvis korkskiva och relateras till det centrala huvudpreparatet, för att frågan om radikalitet skall kunna besvaras.

Ibland tas ytterligare vävnad separat från cervixkanalen ofta i form av en liten cylinder. Denna cylinder märkes då i proximala änden med tusch eller sutur. Cylindern delas i mitten av patologen och bäddas som två skivor (Fig. 5).

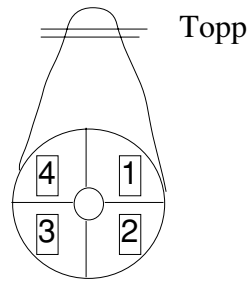


Fig. 3 "Klassisk kon": Skär fyra kvadranter samt toppen separat.

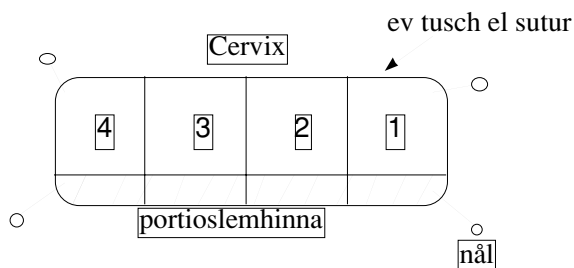


Fig. 4: Uppnålad kon: man skall markera cervix med tusch eller sutur så att kvadranterna blir riktigt märkta. Ger fina snittplan och radikalitet uppåt cervixkanalen kan värderas.

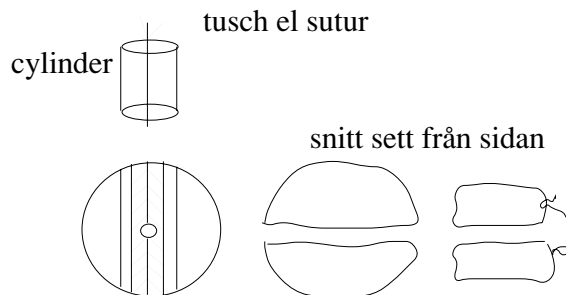


Fig. 5: Tallriksformade slyngkoner ev med toppbit separat. Skär två skivor centralt vilket ger bra cervixsnitt. Ev kan sidobitarna även bäddas om det verkar meningsfullt. Toppbiten skall tuschas eller markeras med sutur för att markera vad som är proximal cervix.

Vävnadsprov från hysterektomier och Wertheim-Meigs operationsmaterial, undersöks beträffande resektionsränder/vaginalmanschett och parametrier. Det är viktigt med en god makroskopisk beskrivning av tumörerna inklusive angivande av tumörmått.

Storsnitt medtagande hela endocervikalkanalen med tumör och övergång i corpus uteri rekommenderas. Lymfkörtlar från alla "stationer" räknas och snittas i 2 till 3 nivåer. Mikroskopiskt bedöms tumörens differentieringsgrad, infiltrationsdjup, radikalitet och eventuella metastaser.

MORFOLOGISK DIAGNOSTIK

Mikroinvasiv cancer, MICA (enligt FIGO 1995). Denna diagnos baseras alltid på histologisk undersökning av kon som inkluderar hela förändringen. Vid mikroinvasiv skivepitelcancer ses en eller flera "tungor" av maligna celler penetrera lamina basalis, antingen ytepitelets basalmembran eller cervixkörtels/körtlars lamina basalis. Infiltrationsdjupet för alla morfologiska typer av cancer anges i mm. Exempel på mätning av mikroinvasiv skivepitelcancer ses i Figur 6. Den laterala utbredningen av skivepitel MICA mäts mellan de två punkterna där det neoplastiska epitelet (MICA eller CIN) gränsar upp till normalt epitel. Bedömningen av infiltrationsdjup vid adenocarcinom är svår.

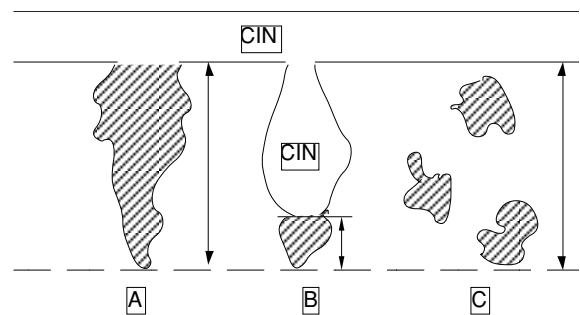


Fig. 6 Olika sätt att mäta infiltrationsdjupet vid mikroinvasiv skivepitelcancer.

A. Infiltrationen börjar vid CIN-ytepitelets lamina basalis. Infiltrationsdjupet mäts från penetreringen av lamina basalis till den djupast belägna cellen av det invasiva fokuset.

B. Ursprunget här är CIN i metaplastisk skivepitel i cervikal körtel och infiltrationsdjupet mäts här från lamina basalis av cervix körteln till den djupast belägna cellen av det invasiva fokuset.

C. Här ser man inte ursprunget för det invasiva fokuset. Infiltrationsdjupet mäts här från lamina basalis av ytepitelet med CIN till den djupast belägna cellen i det invasiva fokuset.

Makroskopisk tumör

Stora biopsier skall tas för att bekräfta klinisk misstänkt invasiv cancer som mikroskopiskt verifierad medför operation ad modum Wertheim-Meigs.

IMMUNOHISTOKEMI OCH MOLEKYLÄRBIOLOGI

Undersökningar som t.ex. immunohistokemi eller HPV test som PCR (Polymerase chain reaction) för HPV, kan i vissa fall användas om det finns svårigheter att bedöma cancers ursprung, cervix eller corpus. När det gäller immunhistokemi, vet man att GFAP (Glial fibrillary acidic protein) ofta är positiv och dessutom att vimentin och keratiner samtidigt är positiva i cancrar med ursprung i corpus, medan vimentinnegativitet och samtidig positivitet för CEA (Carcinoembryonic antigen) talar för ursprung i cervix. Som vanligt finns undantag som mucinösa och klarcelliga corpuscancer.

PREVENTION

PRIMÄR PREVENTION

Detta innebär åtgärder för att försöka reducera cervixcancerincidensen genom att påverka riskfaktorer men har ett begränsat värde. Detta skulle omfatta bl.a. propaganda och andra åtgärder syftande till ökat skydd mot venerisk smitta med t.ex. kondom-användande. Åtgärder för att reducera rökning m.m. är också exempel på primär prevention. Utveckling av ett användbart profylaktiskt HPV-vaccin pågår och kan bli möjligt att använda av djurförsök att döma. Inledande humanstudier är på gång internationellt.

SEKUNDÄR PREVENTION

Åtgärder innebärande försök att hindra utveckling av cervixcancer genom heltäckande cytologisk screening, adekvat diagnostik och behandling av dysplasier samt uppföljning av högriskgrupper, såsom kvinnor med tidigare dysplasi. Dessa är de viktigaste preventiva åtgärderna. De har visat sig effektiva framförallt avseende skivepitelcancer. Incidensen av denna har sjunkit med

nära 50% de senaste 30 åren. Samtidigt har den totala mortaliteten i cervixcancer reducerats med drygt 60%. Detta har huvudsakligen åstadkommit genom incidensminskning och tidigare upptäckt medan behandlingen oavsett stadium har haft ringa effekt på mortaliteten.

Ytterligare förbättring av resultaten skulle kunna ske genom

- * ökad anslutning till screeningverksamhet
- * förbättrad uppföljning av avvikelser genom effektiv organisation såväl lokalt som regionalt och nationellt
- * ökad effektivitet av screening t.ex. genom HPV-testning.

HPV DIAGNOSTIKENS PLATS

Till följd av nuvarande kunskap om de onkogen HPV typernas dominerande etiologiska roll vad gäller cervixdysplasier och invasiv cervixcancer har man föreslagit molekylärbiologisk HPV diagnostik som hjälpmedel. Följande tillämpningar kan då principiellt tänkas:

1. Komplement till cytologisk screening för att finna fler precancerösa tillstånd, d.v.s. öka sensitiviteten.
2. Uppsortering av oklara cytologiska avvikelser för att finna dem som verkligen är precancerösa, d.v.s öka specificiteten.
3. Effektivisera uppföljningen efter behandling, d.v.s. utvälja de patienter som har hög risk för kvarstående precancerösa förändringar eller framtida recidiv.

Olika metoder såsom hybridisering av olika slag, polymeras chain reaction (PCR) och s.k. hybrid capture är allmänt använda. PCR är känsligast men hybrid capture har fördelen att relativt enkelt tillåta en förutbestämd känslighetsnivå. Studier för att utvärdera

metodernas användbarhet pågår såväl nationellt som internationellt. Dessa talar för att sensitiviteten enligt punkt 1 ovan kan ökas. Det är fortfarande oklart om detta sker till priset av en påtagligt försämrad specificitet och därmed ökad resursåtgång. Vad gäller sortering enligt punkt 2 s.k. ”triage” talar framförallt amerikanska studier för att det är möjligt att med en måttligt känslig hybride capture metod sortera ut en grupp av patienter med större risk för precancerösa förändringar bland s.k. ASCUS prover. Dock bekräftas detta inte helt i europeiska studier och ingen undersökare har vågat föreslå att uppföljning slopas helt vid HPV negativitet. Förekomst av HPV DNA efter behandling talar för otillräcklig behandling men studierna är små och avser bara korttidsresultat varför inga slutsatser om metodens användbarhet i resursbesparande syfte kan dragas.

Sammantaget betyder detta att HPV diagnostiken är nödvändig i forsknings- och utvecklingsprojekt men har ännu ingen etablerad plats i rutinscreening eller klinisk verksamhet.

PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE

KVINNOR MED CERVIXDYSPLASI

Cirka fem procent av de kvinnor som får ett cytologprov taget får besked om att provet är avvikande och att eventuellt ytterligare provtagning eller ytterligare undersökningar behöver göras. Många kvinnor associerar gynekologisk cellprovskontroll med cancerdetektion och blir allvarligt oroad vid besked om icke normalt prov.

Screeningverksamheten är framgångsrik för att förebygga livmoderhalscancer tack vare att symtomfria kvinnor undersöks i stor skala. Detta ger samtidigt samhället ett särskilt ansvar för att motverka och hantera negativa reaktioner, i synnerhet som screeningprogram som används har en dålig specificitet som helhet betraktat. Av de kvinnor som får reda på att cellprovet är avvikande kanske endast någon enstaka procent någonsin skulle ha utvecklat skivepitelcancer även om man hade avstått från provtagning. Av dem som genomgår behandling för dysplasi hade kanske 80-90% aldrig utvecklat cancer även utan behandling.

Det är därför viktigt att information når ut till allmänheten och till de kvinnor som genomgår provtagning om verksamhetens syfte. Man bör understryka verksamhetens förebyggande syfte - att skydda mot cancer. Det är också viktigt att de undersökta kvinnorna i samband med provtagning förbereds på möjligheten att ett prov kan vara avvikande och betydelsen av denna avvikelse.

Vid avvikande prov informeras kvinnorna ofta av den vårdinrättning som ansvarar för utredning/behandling. Det är viktigt att denna information är korrekt och pedagogiskt utformad samt att det finns god tillgänglighet till telefonförfrågan. God utbildning av all personal är betydelsefull för att förhindra och möta onödig oro hos de kvinnor som genomgår provtagning.

Under utredningsgången finns psykologiska aspekter att beakta. Inför ett operativt ingrepp skall kvinnan bli noggrant informerad av läkare efter värdering av cytologi och kolposkopi vid ett särskilt besök. Detta gäller i synnerhet om ingreppet skall ske i narkos på en operationsavdelning.

Ett psykologiskt gott omhändertagande av gravida med dysplasi är viktigt. Onödig oro för en dysplasi ska aktivt motverkas och kontrollåtgärder under graviditet reduceras till vad som är absolut medicinskt nödvändigt. Detta förutsätter särskild kolposkopisk kompetens hos de läkare som utreder och behandlar gravida patienter.

KVINNOR MED INVASIV CERVIXCANCER

Ett besked om invasiv cervixcancer bör alltid lämnas vid personligt möte, aldrig per brev eller genom ett telefonsamtal. Det är bra om kvinnan kan ha sin partner eller någon anhörig med vid besöket som stöd. Viktigt är att ge klara besked om diagnosen men att nansera och betona att det finns goda chanser att bli frisk. Ge ej alltför detaljerad information initialt utan försök skapa trygghet och tillit och ge möjligheter till kontakt för vidare samtal under väntetiden till behandling. Betona dock att några veckors väntan ej försämrar prognosen, då detta är en tid fylld av oro för patienten och hennes anhöriga.

Gynekologisk cancer påverkar den reproduktiva förmågan och sexualiteten. Konsekvenser av behandling kan leda till stora psykosociala påfrestningar under behandlingstiden och lång tid därefter. Förändrad kroppsuppfattning, minskad självkänsla och därmed oro, ångslan, ångest och depression är ej ovanligt. Vårt omhändertagande av patienter med cervixcancer måste omfatta hela kvinnan med beaktande av alla dessa aspekter.

Nyligen har en sjuksköterskegrupp i Västra regionen utarbetat ett omvårdnadsprogram för patienter med gynekologiska tumörsjukdomar². I detta arbete betonas vikten av kontinuitet mellan läkare, sjuksköterska och patient. I de olika kapitlen behandlas effekter av betydelse för omvårdnad av cytostatika- och strålbehandling, nutrition, smärta, vård i livets slutskede m.m.

KVINNANS SEXUALITET

Då en kvinna känner sig upphetsad sexuellt blir slidan både längre och vidare. Avsöndring av ett sekret (lubrikation) från vaginalslemhinnan gör denna mjuk och hal. Lubrikation är östrogenberoende och uppträder inte trots sexuell upphetsning vid för låga östrogennivåer. Under orgasmen kontraherar sig musklerna runt genitalia rytmiskt. Orgasm kan nås på olika sätt. En del kvinnor kan få orgasm genom livliga sexfantasier, andra genom att få sina bröst smekta. Delar av kvinnans genitalia som är speciellt känsliga för beröring är inre blygdläpparna och klitoris. Den yttre tredjedelen av vagina innehåller många nervändar och är mer känslig för beröring än djupare delar.

Brist på östrogen och progesteron reducerar i sig inte en kvinnas sexuella lust. Androgener, som även hos kvinnor bildas i binjurarna, befrämjar denna känsla.

Östrogenbrist ger dock vävnadsatrofier i underlivet, försämrad elasticitet, sämre kärllfyllnad, mindre underhudsfett, sköra slemhinnor och försämrad känslighet i klitoris för beröring.

Det finns inga restriktioner mot östrogen-substitution vid cervixcancer vare sig det är skivepitelcancer eller adenocarcinom.

CERVIXCANCER OCH SEXUALITET

Den sexuella hälsans största fiende är tystnad. Detta uppmärksammas på ett påtagligt sätt i en intervjuundersökning av patienter med cervixcancer och deras partner, gjord vid kvinnokliniken i Umeå. Svårigheter att samtala om sjukdomen för patienten och hennes partner är markant. Tre fjärdedelar av paren hade dessa problem även ett år efter diagnostillfället. Redan diagnosbeskedet påverkar denna situation som inte blir bättre av att hälften av kvinnorna får besked per telefon eller brev och ytterst få tillsammans med sin partner.

Efter diagnosbeskedet och fram till behandlingen upphör de flesta med sitt sexuella samliv. Ett år senare anser fortfarande en majoritet av männen att partners sjukdom och behandling inverkar negativt på samlivet.

Man kan ge kvinnan med cervixcancer och hennes partner en bättre förutsättning till ett socialt och sexuellt samliv genom samtal och information om diagnos och trolig behandling. Både kvinnor och män i intervjuundersökningen ville ha diagnosbeskedet tillsammans. Vid detta tillfälle kanske ev frågor om mannens skuld känslor kan beröras (underlivshygien, tidigare sexualvanor o.s.v.). Utan hjälp är det lätt för honom att känna sig ensam och utlämnad.

Kvinnan med genomgången cervixcancer är kanske mer än någonsin i behov av ömhet, kroppskontakt och bevis på att hon fortfarande kan vara attraktiv. Samtidigt vittnar många män om rädslan att visa sig sexuellt intresserade för att deras partner inte skall känna sig pressade till att återuppta samlivet. Vägen tillbaka till ett fungerande sexualliv är svår då även rent fysiska faktorer kan lägga hinder i vägen.

Om vagina är för kort kan en kvinna ge sin partner känslan av mer djup genom att gnida in glidmedel ex ACO tvättkräm på de stora blygdläpparna och insidan av låren samt hålla låren ihop under samlaget.

² Vårdprogram för omvårdnad av patienter med gynekologiska tumörsjukdomar. Regionalt vårdprogram 1999. (Kan rekvireras från Onkologiskt centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg)

Om djup penetration vid samlag är smärtsamt kan kvinnan kontrollera rörelsen genom att knäa över sin partner. En ytterligare fördel med denna position är att partnern kan smeka kvinnans bröst och klitoris under samlaget.

Vaginaldilatator rekommenderas till de flesta patienter efter strålbehandling. Genom att använda dilatatorn tillsammans med glidmedel flera gånger per vecka förhindras utveckling av ärrbildning då vävnaden läker efter strålbehandling. Denna process pågår under flera år varför dilatationen bör fortgå länge. Framkallar dilatationen smärta lokalt kan 2%-ig Xylocain vara till nytta. Likaså underlättas dilatationen om kvinnan ”kniper om dilatatorn” under införandet. Väl på plats bör dilatatorn hållas kvar i cirka 10 minuter.

Vare sig man är van vid självstimulering eller inte bör dilatation kunna rekommenderas.

Allt efter inställning till masturbation kan kvinnor uppmuntras till att använda massagestav eller egna eller partners fingrar. En del av oron över att återuppta sin sexuella aktivitet efter strålbehandling är orsakad av det tryck på sig själv som kvinnan har för att kunna tillfredsställa sin partner. Ett avspänt sätt att utforska sin egen förmåga att uppskatta sex är att börja med självstimulering. Genom att beröra sina genitalia eller kanske framkalla orgasm kan kvinnor konstatera att cancerbehandlingen inte förändrat deras sexuella svar på stimuli.

Alla har av och till sexuella tankar och känslor. Ibland ignoreras eller glömmas dessa. Genom att föra en dagbok med uppgifter om sexuella tankar och åtrå kan sexuell lust verklighetsförankras.

CERVIXDYSPLASI

UTREDNING OCH BEHANDLING

UTREDNING

Cytologi, kolposkopi och histopatologi har alla sin plats i utredningen och en sammanlagd bedömning av resultaten av dessa avgör hur patienten skall omhändertas! Översikter ges i flödesschema, se sid 27.

Indikationer

Avvikande cellprov utgör en indikation för utredning vare sig detta tagits som led i den organiserade screeningen eller vid s.k. opportunistisk screening hos i övrigt symptomfria kvinnor.

Medelsvår dysplasi eller däröver, (se sid. 13) indicerar fullständig utredning omfattande kolposkopi, px eller excisionsförfarande för histopatologi.

Lätt dysplasi eller svårvärderad atypi

Minimikravet på utredningen är nytt prov efter 3-4 månader och om detta prov är normalt ytterligare två cytologprover inom 24 månader. Kolposkopisk värdering i samband med första kontrollen rekommenderas starkt. Om kolposkopiskt suspekt fynd föreligger kan verifierande px alternativt excisionsbehandling utföras. I så fall kan man avstå från att skicka cytologprov. Före omkontroll av cytologprover med lätt dysplasi eller svårvärderad atypi kan man med fördel ge inflammationsbehandling t.ex. mot vaginos eller lokal östrogenbehandling vid atrofitillstånd, vilket är vanligt hos ammande kvinnor med amenorré.

Tveksamt bedömbara prov utan misstanke på atypi, som efter behandling enligt ovan och ny kontroll är bedömbart och normalt, kan direkt avfärdas och patienten återställas till organiserad screening.

Utredning av avvikande cellprov hos kvinnor med symtom

Någon gång utgör cellprovet en del av utredningen av suspekta symtom hos kvinna som sökt sig till sjukvården (indicerad cytologi). Sådana symtom kan vara persisterande fluor, olaga blödning framför allt

kontaktblödning eller postcoital blödning. Suspekta fynd kan vara vårtlika förändringar på portio eller andra atypiska fynd, polyp eller ektopi med avvikande makroskopiskt utseende etc. Cytologin är enbart vägledande för ytterligare diagnostiska och uppföljande åtgärder t.ex. om kolposkopi och en enkel biopsi visat inkonklusiv eller benign bild.

Kolposkopi

Självhållande spekulum, 5%-ig ättiksyra eller 5%-ig kaliumjodid (Schillertest) användes. Se läroböcker! Granskning i gröntfilter före applikation av ättiksyra underlättar igenkännande av atypiska och "bisarra" kärl talande för möjlig invasivitet.

Kolposkopin måste svara på följande frågor:

1. Är hela transformationszonen (TZ) synlig eller ej, d.v.s. tillfredsställande kolposkopi eller ej?
2. Finns dysplasisuspekta områden inom TZ, d.v.s. acetovitt epitel med punktering, mosaik, s.k. atypisk transformationszon? Finns utbredning utanför TZ. Vaginal dysplasi avslöjas lättast med jod.
3. Finns förändring talande för tidig invasion, d.v.s. mycket stora lesioner med "bisarra", kaliberväxlande kärl, höggradig, grov mosaik/ punktering, nekroser eller petekiala blödningar, skarpa gränser med nivåskillnader mot normalt epitel? I dessa sistnämnda fall är fullständig excision nödvändig för diagnostisk säkerhet och bedömning av eventuell infiltrationsdjup etc.

Vid lätt dysplasi och svårvärderad atypi (koilocytos) och normal kolposkopi med helt synlig TZ kan exspektans utan biopsi och en ny bedömning efter 3-6 månader försvaras, särskilt hos unga, nullipara kvinnor. Efter ytterligare två normala prover inom ytterligare sammanlagt 24 månaders observationstid kan den suspekta cytologin

"upphävas" och patienten återgå till organiserad screening.

Vid lätt dysplasi och svårvärderad atypi (koilocytos) och otillfredsställande kolposkopi där en eventuell atypisk transformationszon ej kan avgränsas uppåt måste det diagnostiska ingreppet efter upprepad cytologi omfatta excision av cervikalkanalens nedre del (låg kon eller ringbiopsi med slynga). För endocervikal diagnostik utförs därefter provtagning med cytobrush och/eller cervixabrasio.

Riktad biopsi/px

Vanligtvis riktas px mot de ställen, som efter kolposkopi bedöms inrymma de mest uttalade förändringarna. Om kolposkopi ej utförs – en nödfallsåtgärd! – måste hela TZ:s utbredning biopsieras för att med säkerhet fånga den mest uttalade förändringen.

Endocervikal diagnostik

Det är synnerligen viktigt att klarlägga om dysplasin breder ut sig i cervikalkanalen särskilt p.g.a. den ökade andelen adenocarcinom (se sid 26). Adenocarcinom in situ har ofta ($\geq 15\%$) multifokal endocervikal utbredning och uppträder tillsammans med skivepitel CIS i 25-50% varför cytologin ofta larmar genom att enbart ange skivepiteldysplasi.

Traditionellt har man gjort endocervikal skrapning. Eftersom dysplasin ofta når djupt ner i kryptorna får man många gånger skrapa hårt för att få representativt material, vilket kan vara smärtsamt för en vaken patient. Undersökningar där man jämfört cervixabrasio med cytobrush antyder att cytobrush kan ge mer representativt material och rekommenderas därför på obedövade patienter. I Västverige har en jämförande pilotstudie gjorts mellan prov taget med cytobrush och prov taget vid cervixabrasio. Studien omfattade 43 fall varav 17 prov visade likartad bedömlighet. I 21 fall bedömdes

cytobrushprov ge ett bättre material än cervixabrasio och i fem fall var abrasiomaterialet bättre. Tre av fallen hade restdysplasi i cervikalkanalen och den kunde konstateras i både cytobrush och abrasio-provet. För en optimal bedömning av radikaliteten bör cytobrushprov bedömas samtidigt med kon/biopsipreparat av samma patolog/cytolog på samma laboratorium.

Cervixdiagnostik (cytobrush/abrasio) skall alltid utföras efter det att biopsier och konisering är gjorda för att undvika kontamination från ektocervikala lesioner. Positiva fynd talar i så fall starkt för kvarvarande dysplasi med endocervikal utbredning.

BEHANDLING

Ovan har beskrivits primär excision vilket ibland kallas "see and treat". Detta innebär att kolposkopi och excisionsbehandling utförs i en seans utan att resultat av px och endocervikalprov är känt. Villkoren för att denna metod skall kunna användas är att förändringen med rimlig säkerhet lokaliserats och klassificerats med hjälp av kolposkopi och cytologiutfallet och därefter kan excideras med t.ex. slyngdiatermi. En risk med detta förfarande är att det kan leda till överbehandling vid lätt dysplasi och rena HPV-lesioner, framför allt hos unga flickor, med risk för onödig morbiditet och senkomplikationer (blödning, cervixstenos och cervixinsufficiens). Diagnostisk excision måste alltid utföras om misstanke föreligger på mikroinvasion. I detta fall görs koniseringen som ett led i cancers stadieindelning och ev också som kurativ behandling. Likaså bör diagnostisk excision utföras vid misstanke på intracervikala förändringar hos kvinnor, som har uttalade cytologiska skivepitelförändringar där kolposkopi och Schillertest är negativa. Även vaginalslemhinnan skall undersökas. För att "see and treat" skall användas krävs att patienten är väl informerad före besöket och ingreppet (se sid 18).

Excisionsmetoder

Excision med diatermislynga

Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) = Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ).

En tunn metallslynga med varierande utseende kopplad till monopolär diatermi används. TZ excideras antingen i ett svep eller främre och bakre portioläppen var för sig medtagande en bit av yttre modermunnen. Om förändringen sträcker sig högre upp i cervikalkanalen görs ytterligare svep högre upp med mindre slynga.

Metoden kan användas med lokalbedövning och möjliggör att hela det behandlade området kan skickas för histologisk bedömning. Proceduren kan dock, genom att den ger flera preparat med värmenekros i resektionsränderna, försvåra bedömningen av radikalitet och en noggrann utmärkning av preparaten erfordras.

Laserexcision

Sådan kan göras på frihand eller – helst – med laserstrålen kopplad till ett kolposkop varvid strålen styrs med joystick. För att minimera störande blödning infiltreras portio submucöst med 0,5% carbocain adrenalin. Minsta möjliga laserspot används med en effekt på minst 40 watt. För att manipulera strålen i önskad riktning används specialhakar. Frihandsmetoden ger minst värmenekros i resektionsranden men kolposkopimetoden ger å andra sidan bättre visuell kontroll och precision i utformandet av konen. Jämfört med knivkonisering blir blödningen mindre och risken för efterblödningar minskar. Behovet av narkos reduceras och metoden lämpar sig därför bättre för polikliniskt bruk än knivkonisering. Jämfört med diatermislyngkonisering har laserexcisionen fördelen att man lätt kan välja höjd på konen och det är lättare att få ut preparatet i ett stycke. Laserutrustning är dyr i anskaffning och anses vara svårare att lära sig samt tar sannolikt något längre tid än diatermislyngemetoden. Brännskadans omfattning är likvärdig vid slyng- respektive lasermetoden

och mer beroende på operatören än på metoden.

Knivkonisering

P.g.a. de ovan nämnda nackdelarna bör knivkonisering ej användas för diagnostik och behandling av rena dysplasi-fall. Metoden bör reserveras för utredning av invasiv cancer eller de fall av endocervikala adenocarcinoma in situ, där hög konisering inte kan göras med laser. Knivkonisering ger i dessa fall möjlighet till bättre bedömning av excisionens radikalitet liksom utbredning och infiltrationsdjup vid tidig cancer.

Destruktionsmetoder

Destruktion av de delar av transformationszonen, som ej avlägsnats med biopsier, medelst elektrokoagulation (diatermi), laser-vaporisation eller kryodestruktion, är skonammare än excisionsmetoder. Förändringar, som lämpar sig för detta är lättare, strikt ektocervikalt avgränsade lesioner, där cytologin visar lätt till högst medelsvår dysplasi och histologisk utredning enbart lätt dysplasi. Förändringen bör inte vara för stor.

En förutsättning för att dessa metoder skall användas är

1. Tillfredsställande kolposkopi – hela TZ synlig.
2. Att heltäckande biopsier har tagits före behandlingen och
3. helst bör PAD-resultatet således vara klart! Om så ej är fallet omöjliggörs i icke så få fall tillräckligt säker diagnostik av tidiga invasiva cervixcancer (stadium 1A och 1) och således risk för såväl överbehandling (Wertheim-Meigs operation eller hysterektomi där en enkel "radikal konisering" med bibehållen fertilitet hade varit tillräcklig) men också risk för underdiagnostik och underbehandling av en mikroinvasiv cancer.

Elektrokoagulation med diatermikula

Metoden är välkänd i Västsverige och beskrivs därför ej utförligt. Erfordrar för adekvat destruktion PCB eller narkos.

Laservaporisation

Denna kan utföras utan anestesi men underlättas av lokal infiltration eller PCB. Utförs bäst med kolposkopiskt styrd stråle med 25-40 watts effektuttag och något defokuserad stråle. Destruktionsdjupet bör uppmätas till åtminstone 5 mm.

Kryodestruktion

Denna utförs med CO₂/N₂O eller N₂ som drivgas. Behandlingen kan oftast ske utan bedövning men förutsätter för acceptabla resultat en normal, ej för djupt klyftad eller klumpig portio. Upprepad frysning, 2x3 min med 5-6 min upptining däremellan rekommenderas. PAD skall vara klart före behandling och metoden bör begränsas till kolposkopiskt små, lätta dysplasier hos unga framför allt nullipara kvinnor. Kraven på kolposkopisk och histopatologisk utredning är högre än vid de ovan beskrivna metoderna och vid excisionsmetoder.

KONKLUSION

Krav för att patient skall betraktas som fullständigt utredd och behandlad vid skivepiteldysplasi är

- * cytologi, kolposkopi, PAD bör ge samstämt resultat, d.v.s. ± en dysplasi
- * dysplasin bör vara sannolikt komplett exciderad, d.v.s. helst fria övre resektionsränder och i varje fall fritt endocervikalt prov (cytobrush eller

cervixskrap) ovan det avlägsnade destruerade atypiska epitelet.

KÖRTELCELLSDYSPLASI OCH ADENOCARCINOMA IN SITU

Suspekt körtelcellsdysplasi, cytologi antydande adenocarcinom in situ (AIS) eller atypi av oklar celltyp skall utredas omgående med kolposkopi, px, alternativt diagnostisk excision med kon om TZ är normal eller ej helt synlig samt fraktionerad abrasio.

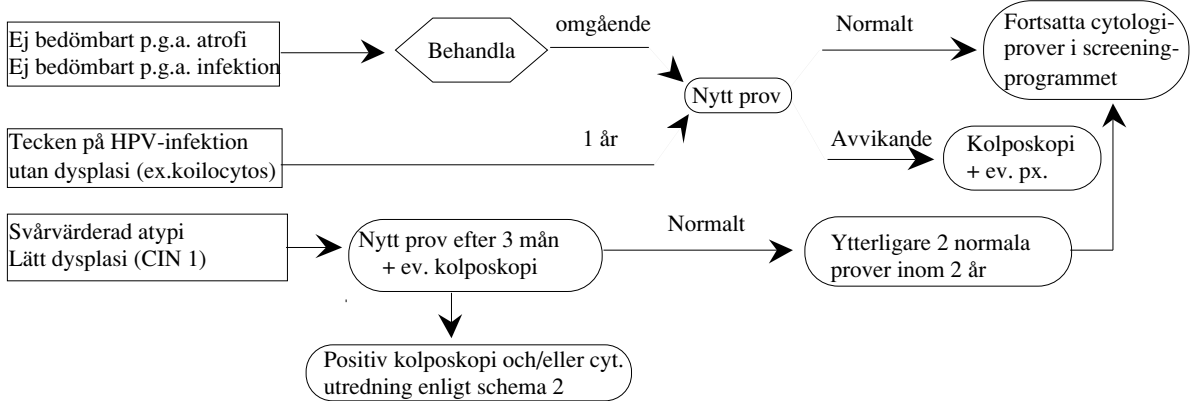
Behandlingen vid adenocarcinoma in situ måste individualiseras. AIS-lesioner förekommer ofta samtidigt med skivepitelcancer in situ och är multifokala i $\geq 15\%$. Hos kvinnor med önskan om bevarad framtida fertilitet erfordras en smal hög kon, som skall ha fria resektionsränder och endocervikalprovet (både cervixcytologi och cervixabrasio) taget efter det att konen avlägsnats måste vara invändningsfritt. Under uppföljning kan ej prov där cylinderceller saknas accepteras som normala.

Naturalförloppet för cylindercellsdysplasi är dåligt känt och en generell rekommendation för handläggning av dessa fall kan ej ges idag. Fallen är sällsynta och bör därför bedömas individuellt av gynekolog och patolog i samråd.

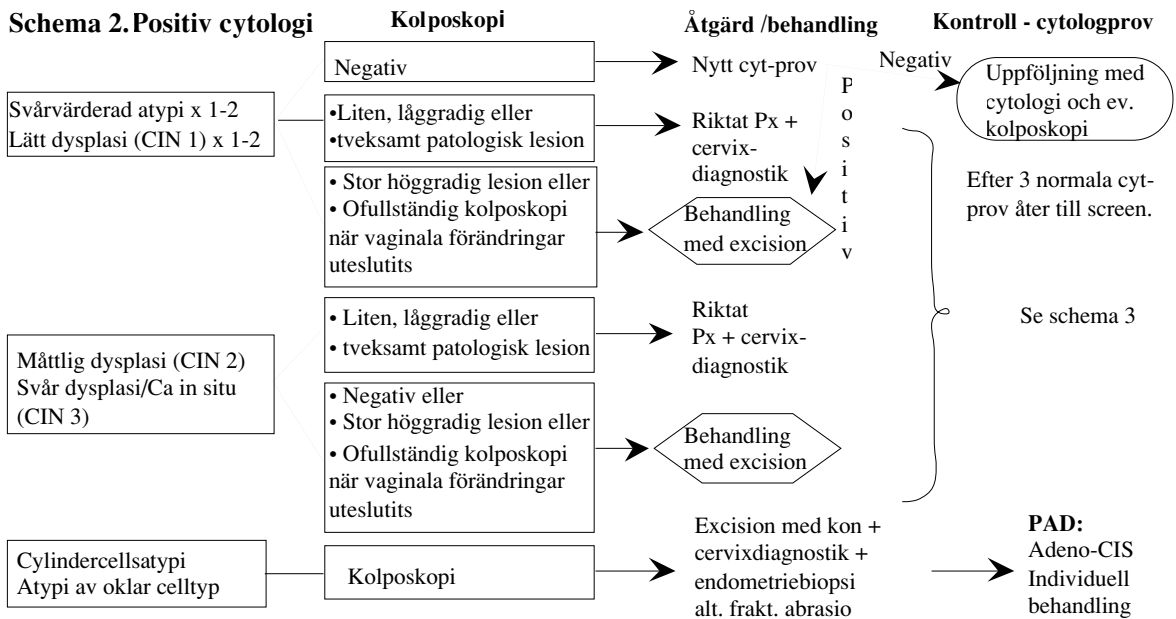
I fall av tveksamhet angående radikaliteten vid operation eller i den första uppföljningen, liksom hos perimenopausala kvinnor, bör uterusextirpation utföras som behandling, då härigenom mer radikal behandling uppnås, förutsatt att kvinnan kan acceptera detta ur "fertilitetssynvinkel".

Handläggning av kvinnor med avvikande cytologprov - Västra sjukvårdsregionen:

Schema 1. Cytologi

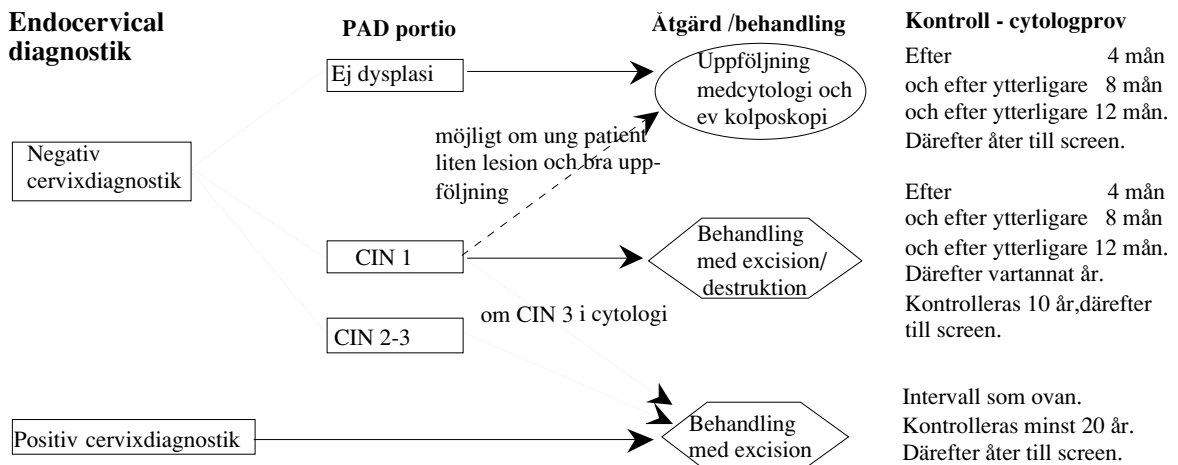


Schema 2. Positiv cytologi



Schema 3.

Endocervical diagnostik



UPPFÖLJNING EFTER BEHANDLING

Uppföljning sker av två skäl. Det ena är att det finns risk att inte all patologisk vävnad har avlägsnats vid behandlingen. Det andra är att kvinnor som har precancerösa förändringar i cervix löper större risk än andra kvinnor att utveckla invasiv cervixcancer, även på lång sikt. Därför bör alltid kvinnor som behandlats följas regelbundet och under mycket lång tid med cytologprov. Kvinnor som har haft CIN och genomgått hysterektomi skall också följas upp.

Syftet med uppföljningen är alltså att hitta kvarvarande dysplasi och/eller recidiverande dysplasi. Uppföljning sker med cytologprov. Kolposkopi kan vara av värde vid första postoperativa kontrollen och vid misstanke om kvarvarande dysplasi. Det lönar sig dåligt att göra första postoperativa kontrollen tidigare än efter 4 månader. Dessförinnan är cervix fortfarande i läkning och det kan vara svårt att bedöma cellerna i läkningsfasen.

Kvarvarande dysplasi upptäcks i allmänhet inom två år medan recidiv kan uppstå mycket senare. Det är bättre att postoperativa kontroller sker under lång tid än att de sker ofta. Detta är viktigt, även om det inte blir mer än vart annat eller vart tredje år. Årliga kontroller under lång tid är emellertid inte meningsfulla.

De nedan föreslagna 2-årskontrollerna är tänkta som cytologprovstagning av barnmorska/sjuksköterska och inte som läkarbesök. Det är praktiskt och sannolikt ekonomiskt fördelaktigt om 2-årskontrollerna kan integreras i screeningprogrammen och kallelsesystemen för dessa.

BEHANDLAD CIN1

Första kontrollprovet 4 månader efter behandling. Efter detta väntar man ytterligare 8 månader till nästa prov och därefter ytterligare 12 månader till tredje provet. Fortsatt uppföljning med cytologprov vart annat år till 10 år efter behandlingstillfället.

RADIKALT EXCIDERAD CIN2 OCH CIN3

Första kontrollen 4 månader efter behandling. Vid normalt fynd väntar man ytterligare 8 månader till nästa prov och därefter ytterligare 12 månader till tredje provet. Fortsatt uppföljning med cytologprov vart annat år till minst 20 år efter behandlingstillfället.

TVEKSAMT RADIKALT EXCIDERAD CIN2 OCH CIN3

Samma schema som vid radikalt exciderad CIN2 och CIN3.

EFTER DESTRUKTIONS- BEHANDLING AV CIN2 OCH CIN3

Samma schema som vid radikalt exciderad CIN2 och CIN3.

ICKE RADIKALT EXCIDERAD CIN2 OCH CIN3

I dessa fall är prov från cervix positivt. Ny operation, rekonisering eller uterusextirpation skall göras. Därefter sker uppföljning som vid radikalt exciderad CIN2 och CIN3.

ADENOCARCINOMA IN SITU

Naturalförloppet är okänt varför individuell uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

**MIKROINVASIV CERVIXCANCER,
KONSERVATIVT BEHANDLAD**

Första året kontroll var 3:e månad, andra och tredje året var 6:e månad, därefter två årliga kontroller. Efter dessa fem år fortsatt uppföljning med cytologprov vart annat år i minst 20 år.

CIN OCH HYSTEREKTOMI

Kvinna med CIN som behandlats med total hysterektomi.

Följs beroende på vilken typ av dysplasi det rör sig om. Detta gäller även accidentellt upptäckt CIN vid hysterektomi av annan anledning.

Kvinna som tidigare behandlats för CIN och som långt senare genomgår total hysterektomi

Om operationspreparatet är normalt och man har ett normalt cytologprov ett år efter hysterektomin kan man avsluta kontrollerna helt.

CELLFÖRÄNDRINGAR UNDER GRAVIDITET

Graviditet eller puerperium är i sig inte anledning till cytologisk screening. Graviditet disponerar inte för CIN och ändrar inte heller dess naturalförlopp.

Rutinmässig cellprovtagning vid första graviditetsbesöket är inte meningsfull. Cytologprov skall dock alltid tas på de kvinnor som besöker en mödravårdscentral i samband med graviditeten och som vid detta tillfälle är aktuella för screening enligt screeningprogrammet. Prov för screening bör tas före 15:e graviditetsveckan eller minst 8 veckor efter förlossningen. Syftet med provtagning under graviditeten är främst att utesluta invasiv cancer.

Vid patologiskt cellprov, som kan tänkas vara orsakat av infektion, skall nytt prov tas efter behandling. I alla andra fall skall kolposkopi göras snarast möjligt – av van kolposkopist – för att ta riktade biopsier för PAD. På grund av gradvis evertering av cervixslemhinnan, vilket sker under graviditeten, är transformationszonen lätt tillgänglig och cervixabrasio sällan nödvändig. Riktade biopsier kan tas utan bedövning och tillräcklig blodstillning uppnås medelst tryck med tork innehållande järnkloridlösning eller med t.ex. lapispenna. Enstaka biopsier ökar inte risken för missfall eller prematurbörd.

Loopdiatermi eller laserexcision tillför ingen ytterligare information, förutsatt att tillräckliga biopsier erhållits och såväl kolposkopi som PAD avfärdat misstanke om invasivitet. Däremot ökar risken för blödningar och förtidsbörd vid stora excisioner särskilt om dessa utförs efter 27:e graviditetsveckan.

Vid CIN2 och CIN3 bör ny undersökning med kolposkopi och cytologprov utföras ytterligare en gång under graviditeten. Det är dock ej meningsfullt efter 30:e veckan. Otvetydigt cytologisk, kolposkopiskt och PAD verifierad CIN1 behöver däremot ej värderas mer under graviditeten.

Om PAD och riktade biopsier utfallit negativt trots höggradigt suspekt cytologi (CIN2 eller mer) eller svårvärderad kolposkopi bör ny värdering ske.

Vid misstanke om invasiv växt, bör man trots något ökad risk för prematuritet, utföra laserkonisering för att säkerställa diagnosen. Snabbsvar och diskussion med patolog vid minsta tveksamhet rekommenderas.

Om invasiv cancer kan uteslutas med riktade biopsier, bör man avvakta med behandling till efter förlossningen. Cirka 8-12 veckor efter förlossningen skall ny bedömning och ställningstagande till behandling genomföras vilket vanligtvis innebär excision enligt standardschemat för icke gravida.

CERVIXCANCER

SYMPTOM OCH DIAGNOSTIK

SYMPTOM

Förstadierna ger inga symtom. När symtom uppträder föreligger vanligen en synlig förändring.

Blödning

Blödningar är ofta ett första symtom. De orsakas av att tumörens yta är skör och lättblödande. Kontaktblödning i form av coitusblödning eller ansträngningsblödning är typiskt. Metrorrhagi är också vanligt, varierande från spotting och blodig flytning till mycket riklig blödning.

Flytning

Långvarig, tunn, vattnig flytning eller blodig flytning kan vara symtom på endocervikal cancer. Nekroser på ytan av en stor tumör ger kraftigt illaluktande flytning p.g.a. anaerob infektion.

Smärtor

Smärta är i allmänhet ett sent symtom. Metastaser i lymfkörtlar intill nerver komprimerar dessa. Detta ger smärtor i nervernas utbredningsområden, ischiassmärter från plexus ischiadicus och smärtor på lårets insida från nervus obturatorius. Tumörväxt i parametrierna kan ge uretärkompression och därigenom flanksmärter.

Övriga sena symtom

Kompression av iliacavenerna ger stas, ödem och svullnad av benen, oftast ensidigt. Symtom från blåsan och rektum beror på överväxt eller på tryck av en stor tumör i bäckenet. Detta är mycket sena symtom.

DIAGNOSTIK

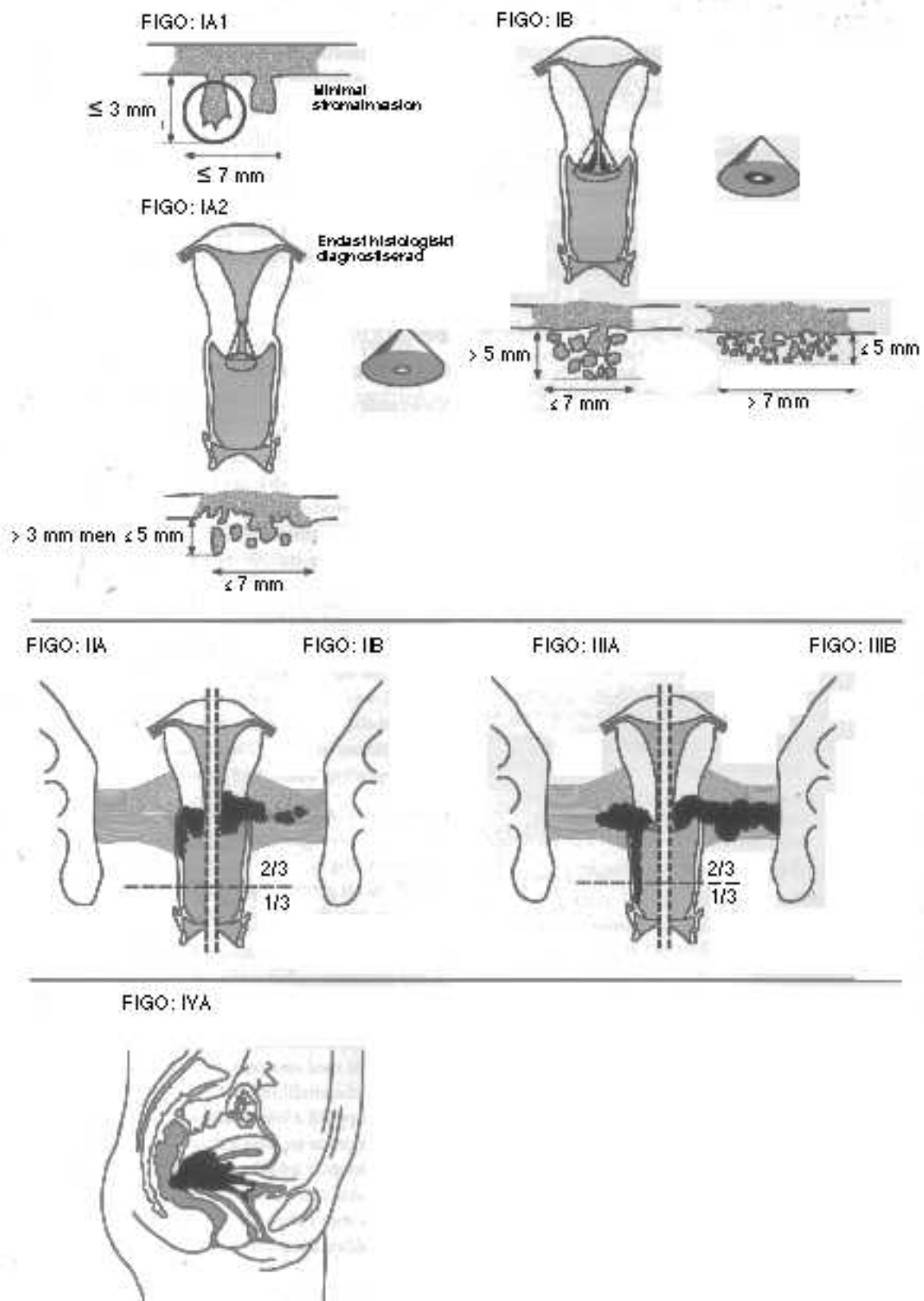
Vid invasiv cervixcancer är vaginalcytologi och kolposkopi ibland svårbedömda och därför inte tillräckliga som enda diagnostiska metoder. En patient som har nytillkomna symtom eller undersökningsfynd som inger misstanke om cervixcancer skall utredas även om tidigare cytologprov varit negativa. Diagnosen skall omfatta:

1. Vaginal inspektion och bimanuell palpation görs och cervix utseende, storlek och form bedöms.
2. Vid makroskopiskt uppenbar cancer tar man provexcisioner, helst i kanten mot frisk vävnad, direkt vid mottagningsbesöket.
3. Om tumören är mindre tydlig gör man palpation i narkos, diagnostisk konisering, fraktionerad abrasio och eventuellt cystoskopi. Destruktionsbehandling bör undvikas och skall ej göras förrän PAD föreligger och cancer uteslutits.
4. Palpation och eventuellt finspetspunktion av patologiska lymfkörtlar samt bukpalpation ingår alltid.

STADIEINDELNING ENLIGT FIGO (1995)

STADIEINDELNINGEN VID CERVIXCANCER ÄR KLINISK (Se Figur 7)

| | |
|---------------|--|
| Stadium 0 | Cancer in situ. |
| Stadium I | Cancern strikt begränsad till cervix (man bortser från utbredning mot corpus). |
| Stadium I a. | Preklinisk cervixcancer som diagnosticeras endast mikroskopiskt. Alla makroskopiskt synliga lesioner, även med ytlig invasion, klassas som stad Ib. Inväxt i blod- eller lymfkärl ändrar inte stadium. |
| Stadium I a 1 | Minimal mikroskopisk stromainvasion ≤ 3 mm djup och horisontell utbredning ≤ 7 mm. |
| Stadium I a 2 | Mikroskopisk stromainvasion > 3 mm men ≤ 5 mm djup och horisontell utbredning ≤ 7 mm. |
| Stadium I b | Kliniskt synliga lesioner, begränsade till cervix eller prekliniska cancer större än stadium Ia. |
| Stadium Ib 1 | Klinisk lesion ≤ 4 cm. |
| Stadium Ib 2 | Klinisk lesion > 4 cm. |
| Stadium II | Cancern spridd utanför cervix men har inte nått bäckenväggarna eller nedre tredjedelen av vagina. |
| Stadium II a | Ingen växt i parametrierna men i vagina. |
| Stadium II b | Utväxt i parametrier. |
| Stadium III | Cancern har nått bäckenväggen och/eller nedre tredjedelen av vagina. Alla fall med hydronefros eller tyst njure skall inkluderas om inte annan känd orsak till detta föreligger. |
| Stadium III a | Cancern har ej nått bäckenväggen men nedre tredjedelen av vagina. |
| Stadium III b | Cancern har nått bäckenväggen och/eller hydronefros eller tyst njure. |
| Stadium IV | Cancern har spritt sig utanför lilla bäckenet och/eller klinisk överväxt på blås- och rektalslemhinna. |
| Stadium IV a | Spridning till närliggande organ (blåsa och/eller rektum). |
| Stadium IV b | Fjärrmetastasering. |



Figur 7. Stadiindelning enligt FIGO (1995)

Källa: ONKOLOGI. Under redaktion av Ulrik Ringborg, Roger Henriksson, Sten Friberg. LIBER. Illustration: AB Typoform.

PROGNOSTISKA FAKTORER

I många studier har man identifierat prognostiska faktorer för recidiv och överlevnad. De flesta studierna har visat att stadium, tumörstorlek, lymfkörtelmetastisering, invasionsdjup, kärlinväxt och histopatologi är de starkaste prognostiska faktorerna. Detta kapitel är ett försök att sammanställa tillgängliga resultat från litteraturen.

STADIUM

Både tumörfri och total överlevnad i olika stadier varierar något i de flesta studierna men är alltid beroende av stadium (Tab. 4).

Klinisk stadiindelning har begränsat värde, särskilt i avancerade tumörer (>IIb), och felbedömning av växt i parametrier samt lymfkörtelmetastser varierar mellan 25 och 45%. Detta i sin tur resulterar i stora skillnader vad gäller överlevnad. Diagnosen mikroinvasiv cervixcancer (Ia) ställs efter PAD, men vid ny patologisk bedömning ändras den i 20 - 50% av fallen åt båda hållen.

Tabell 4. Överlevnad i olika stadier.

| Stadium | 5-års överlevnad % | 5-års sjukdomsfri överlevnad % | 10-års sjukdomsfri överlevnad % |
|---------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Ia | 95-100 | 94-100 | 80-100 |
| Ib | 80-95 | 65-90 | 65-80 |
| IIa | 78-90 | 75-90 | 57-70 |
| IIb | 50-80 | 50-66 | 50-57 |
| IIIa | 45-80 | 33-64 | 33-54 |
| IIIb | 50 | 35 | 30-35 |
| IV | 15-30 | 10-25 | 0-10 |

INVASIONSDJUP

I takt med invasionsdjupet ökar risken för lymfkörtelmetastaser, recidiv och död i sjukdomen (Tabell 5). Vid djup upp till 3 mm är risken för lymfkörtelmetastaser mycket liten, men om denna gräns är passerad ökar förekomsten av lymfkörtelmetastaser till 8%. Risken för ett recidiv vid invasion mellan 3 och 5 mm med kärlinväxt ligger kring 16% - att jämföra med 1,7 % utan kärlinväxt. Bedömning av invasionsdjupet vid adenocarcinom är mycket svår och beskrivs nästan aldrig i mm. I takt med stigande invasionsdjup av skivepitelcancer ökar även förekomst av kärlinväxt.

Vid mer avancerade stadier än Ia bedömer man ofta invasionsdjupet i relation till cervixstorlek och klassas då i termer som 1/3, 2/3 eller över. Vid invasion understigande 1/3 av cervix är femårsöverlevnaden hos patienter i stadium Ib - IIa mycket god, men om invasionen engagerar mellan 1/3 och 2/3 av cervix ökar recidivrisken till 13% och femårsöverlevnaden sjunker till ungefär 80%. Vid engagemang överstigande 2/3 av cervix stiger risken för recidiv till 25% och femårsöverlevnaden sjunker till 50 - 70%.

Tabell 5. Invasionsdjup, lymfkörtelmetastaser och kärlinväxt i relation till 5-års överlevnad

| Invasionsdjup mm | Lymfkörtelmetastaser % | Kärlinväxt % | 5-års överlevnad % |
|---------------------|---------------------------|-----------------|-----------------------|
| <1 | enstaka fall beskrivna | 4 | nära 100 |
| 1-3 | 1 | 16 | 99 |
| 3,1-5 | 8 | 20 | 92-97 |
| 5,1-10 | 16 | 50 | 74 |

TUMÖRSTORLEK

Tumörstorleken är en av de viktigaste prognostiska faktorerna för recidiv och överlevnad och den samvarierar starkt med invasionsdjup, lymfkörtelmetastaser, kärlinväxt och metastaser i parametriet. Den är viktigast i tidiga stadier (I och IIa), och man bedömer att risken för recidiv och död ökar 1,4 gånger per cm av tumörstorleken. I stadium I och IIa är överlevnaden 93% vid storlek <1 cm men 60% vid tumörer större än 3 cm. I de flesta studierna sätter man gränsen för kraftig försämrad prognos vid antingen 3 eller oftast 4 cm. Risken för recidiv är 16% om storleken inte överskrider 4 cm och 33% vid tumörer större än 4 cm (Ib2).

LYMFKÖRTELMETASTASER

Preoperativ bedömning av lymfkörtlar är svår. Lymfangiografi är överlägset dator-tomografi, särskilt vad gäller paraaortala lymfkörtlar som är en stark prognostisk faktor. Engagemang av lymfkörtlar i bäckenet har prognostisk betydelse enbart om paraaortala körtlar är fria. Förekomst av lymfkörtelmetastaser (vid lymfangiografi) i bäckenet stiger från 20% i stadium I till nästan 40% i stadium IV. Paraaortala lymfkörtlar upptäcks vid lymfangiografi i 4% i stadium I och 40% i stadium IV. Femårsöverlevnaden i stadium I-II vid fria körtlar är 92% och recidivrisken 7%. Vid positiva körtlar sjunker 5-års överlevnaden till 53% och recidivrisken femdubblas.

KÄRLINVÄXT

Förekomst av kärlinväxt ligger mellan 25 och 50%, men i senare studier anges något högre siffror. Kärlinväxt har stor betydelse i

tidiga stadier och samvarierar med andra faktorer. I stadium Ia utan kärlinväxt är risken för lymfkörtelmetastaser 0,8% men med kärlinväxt 3%. I stadium Ia2 utan kärlinväxt finns lymfkörtelmetastaser i 2% men med kärlinväxt i 10%. Risken för recidiv i stadium Ib utan kärlinväxt är 9% men tredubblas om kärlinväxt förekommer, samtidigt som tiden fram till recidiv är signifikant kortare. I flera studier har visats att kärlinväxt är starkt relaterad till lymfkörtelmetastaser och risk för detta fördubblas vid fokal inväxt och fyrdubblas vid extensiv växt. Intressant är att kärlinväxt kan finnas även vid tumörer med invasionsdjup under 1 mm.

HISTOPATOLOGI

Enligt de flesta studier är prognosen bäst för skivepitelcancer och gradvis sämre för adenocarcinom, adenoskvamös cancer och sämst för klarcellscancer, småcellig cancer och odifferentierad cancer.

DIFFERENTIERINGSGRAD

Låg differentieringsgrad försämrar prognosen men förekommer i få studier som oberoende prognostisk faktor. I stadium Ia-IIa är 10 års sjukdomsfri överlevnad 70% vid högt differentierad tumör och sjunker till drygt 35% vid lågt differentierad.

RESEKTIONSFRÅGOR

Det finns studier som visar att fria resektionsfrågor efter kirurgi är den enda oberoende prognostiska faktorn för recidiv och överlevnad. De flesta författare anser dock att den samvarierar med andra faktorer. I stadium Ia-IIa och fria resek-

tionsränder är 5-årsöverlevnaden ungefär 80%, men med ej fria resektionsränder sjunker den till hälften. I några studier visades att även fria resektionsränder, men mindre än 0,5 cm (oftast mätt vid vaginalresektionsranden), var förknippade med signifikant sämre överlevnad.

PARAMETRIEVÄXT

Tumörväxt i parametrier försämrar signifikant prognosen, och konstateras efter operation i ungefär 20% i stadium Ib, 35% i stadium IIa samt 80% i stadium IIb. Vid tumörer större än 4 cm i stadium Ib - IIa är 5-års överlevnaden 80% om växt i parametrier inte förekommer men sjunker till drygt hälften med mikroskopiskt påvisat parametrieengagemang. Bilateral växt för-

sämrar prognosen ytterligare. Växt i parametrier är en viktig prognostisk faktor och oberoende av samtidigt förekommande lymfkörtelmetastasering.

RECIDIV

Av alla recidiv kommer 65% inom första året, 75% inom 2 år och 85% inom 3 år efter behandling. Sjuttio procent är lokaliserade till lilla bäckenet och 30% kommer som fjärrmetastaser. Risken för recidiv beror på stadium, lymfkörtelmetastaser, tumörstorlek, histopatologi, invasionsdjup, kärlinväxt och positiva resektionsränder. Ju tidigare efter avslutad behandling recidiv kommer desto sämre är prognosen.

HPV

De flesta studierna visar ingen skillnad i överlevnaden mellan HPV positiv och HPV negativ cervixcancer. I några studier har man dock visat ökad risk för lymfkörtelmetastaser vid HPV positiva tumörer. Bland HPV positiva tumörer är HPV18 kopplad till större andel anaplastiska tumörer och adenocarcinom.

Tumörvolym

I flera studier har visats prognostiskt värde av tumörvolym, men volym är svårt att beräkna. Denna är en funktion av tumörens horisontella utbredning (storlek) och invasionsdjup och bidrar inte med mer information än dessa två faktorer.

Cytologi från peritoneum

Cancerceller i vätska från fossa Douglasi (eller i sköljvätska) förekommer hos ungefär 2 % av patienter med skivepitelcancer och upp till 12% vid adenocarcinom eller adenoskvamos cancer. Positiv cytologi försämrar prognosen, men är inte oberoende av andra faktorer.

Ålder

I många studier har visats sämre femårsöverlevnad hos patienter under 50 och över 69 år, men i endast få studier var dessa skillnader signifikanta.

Hb och transfusion

Det råder stor enighet om effekten av lågt ingångs Hb för överlevnad och recidiv. Ju lägre Hb desto sämre femårsöverlevnad. I många studier betraktas blodtransfusion under pågående behandling som en stark negativ prognostisk faktor.

Angiogenes

Intensiv angiogenes och hög kärldätthet i tumörvävnader har kopplats till ökad risk för metastaser och försämrad prognos av olika maligna sjukdomar. Vid cervixcancer har i en del studier visats klart försämrad prognos i takt med ökande kärldätthet, men andra studier har visat motsatsen.

Mitosfrekvens

Frekvensen av celler som befinner sig i mitos betraktas som indikator för biologisk tumöraktivitet, men kan knappast användas som oberoende prognostisk faktor. Oftast samvarierar den med andra faktorer, som invasionsdjup och kärlinväxt.

Natural Killer Cell Activity

NKCA betraktas som index för immunologiskt status och används än så länge endast i forskning. I många studier konstaterades samband med stadium - ju högre stadium desto lägre NKCA. I stadium I - II korrelerar låg NKCA med ökad incidens av lymfkörtelmetastaser.

Tumöröxygenation

Några studier har visat korrelation mellan pO₂ i tumörvävnader och prognos. Tumörer med pO₂ >10 mmHg hade bättre prognos.

Andra faktorer

Oncoprotein bcl-2 hämmar apoptosen och förekommer alltid i normalt epitel. Andelen av bcl-2 sjunker från 90% i stadium Ia till 25% i stadium IVb. Det finns även ett samband mellan bcl-2 och differentieringsgraden samt kärlinväxten. Minskad expression av nm23-H1 protein och positiv expression av c-erbB-2 är förenad med högre incidens av lymfkörtelmetastaser och sämre prognos vid adenocarcinom, men inte vid skivepitelcancer.

KIRURGISK BEHANDLING

STADIUM Ia1 SKIVEPITELCANCER

Normal behandling är enkel hysterektomi antingen vaginalt, abdominellt eller laparoskopiskt med 1 cm:s vaginalmanschett för att undvika vaginaltoppsrecidiv. Risken för parametrimetastas och lymfkörtelspridning är låg. Hos yngre kvinnor som vill bevara sin fertilitet, där man inte har någon kärlinväxt och en kon med fria resektionsytor, kan enbart konisering vara ett alternativ. Vid kärlinväxt utförs modifierad radikal hysterektomi (Piver II, se tabell 6, sid 44) med lymfkörtelutrymning även vid stadium Ia1.

STADIUM Ia2 SKIVEPITELCANCER

Modifierad radikal hysterektomi (Piver II) med lymfkörtelutrymning rekommenderas p.g.a. ökad risk för lymfkörtelmetastaser och parametrimetastaser. I framtiden skulle man kunna dela upp denna grupp relaterat till fall med och utan kärlinväxt. Utan kärlinväxt skulle laparoskopisk körtelutrymning kompletterad med vaginal hysterektomi med vaginalmanschett kunna vara tillräcklig. Fall med kärlinväxt behandlas med modifierad radikal hysterektomi med lymfkörtelutrymning.

STADIUM Ia ADENOCARCINOM

Adenocarcinom med invasionsdjup ≤ 3 mm och horisontell utbredning ≤ 7 mm samt utan kärlinväxt behandlas enligt stadium Ia1 skivepitelcancer. Det krävs att diagnosen grundar sig på en kon med fria marginaler. Konen skall vara histologiskt undersökt i hela sin utbredning. Suspekta avsnitt bör seriesnittas för säker diagnos. Övriga adenocarcinom stadium Ia skall behandlas som stadium Ib.

STADIUM Ib OCH STADIUM IIa

Både skivepitelcancer och adenocarcinom behandlas antingen med radikal hysterektomi med lymfkörtelutrymning eller strålbehandling, båda med lika goda resultat vad gäller överlevnad. Val av behandling får ske

utifrån patientens riskfaktorer; ålder, obesitas, kroniska sjukdomar o.s.v. Kombinerad behandling med preoperativ radiologisk behandling följd av kirurgisk skall undvikas på grund av ökad komplikationsfrekvens utan att säkert ge en bättre tumörkontroll.

Kirurgisk teknik

Olika typer av radikal abdominal hysterektomi finns och är tekniska förbättringar och modifieringar på radikal hysterektomi enligt Wertheim-Meigs. Radikal hysterektomi indelas i fem olika typer enligt Piver. Typ III utgör den klassiska Wertheim-Meigsoperationen där kardinalligamenten delas i nivå med bäcken väggen och sacrouterin-ligamenten delas lateralt om rectum och där uretärerna är helt dissekerade från uretärtunnlarna förutom vid inträdet till blåsan. Uterinakärlen ligeras lateralt om uretärerna vid avgången från arteria iliaca interna.

Lymfkörtelutrymningen innebär att lymfkörtelstationerna runt arteria iliaca externa, arteria iliaca communis och i obturatorlogerna utryms. Minimum 20 körtlar bör finnas i preparatet någorlunda jämnt fördelat mellan de olika stationerna.

Fria resektionsränder med god marginal till tumören är av stor betydelse för prognos efter kirurgisk primärbehandling. Att kvarlämna ovarierna vid stadium I skivepitelcancer hos premenopausala kvinnor utan peroperativa metastassuspekta lymfkörtlar är inte kontroversiellt. Ovariernas placering kan diskuteras. Lämnas ovarierna kvar i lilla bäckenet är de lätta att övervaka med palpation och vaginalt ultraljud, dessutom blir ovarierna kvar i strålfältet ifall bedömningen av eventuell lymfkörtelmetastaser visar sig felaktig och patienten behöver postoperativ strålbehandling. Vid transposition av ovarierna upp i de paracoliska rännorna kommer de utanför strålfältet men en viss stråleffekt drabbar ändå ovarierna. Hos 15-30% av

patienterna slås ovarialfunktionen ut. Vid transposition får icke radiologiskt behandlade patienter symtomatiska cystor i 25%. Cystorna måste undersökas med abdominellt ultraljud eller CT vid transposition. Cystorna blir större, mer persisterande än om ovarierna kvarlämnas i lilla bäckenet och patienten har mer oklara smärtor och högre andel ovarialinsufficiens. Kvarlämnandet av ovarierna vid adenocarcinom stadium I är mer kontroversiellt, men i princip gäller samma regler. En undersökning visar att incidensen ovarialmetastaser är 1,8% vid adenocarcinom cervixcancer stadium I. Alla patienter med ovarialmetastaser hade också minst en av följande karakteristika: postmenopaus, annan adnexpatologi och/eller lymfkörtelmetastaser. Tjugo procent av patienter med kvarlämnade ovarier vid radikal hysterektomi utvecklar ovarialinsufficiens tidigare än förväntat.

Ovarierna kvarlämnas vid stadium I och IIa hos yngre kvinnor. Vi rekommenderar ej transposition av ovarierna ovan bäckeningången.

Postoperativt anläggs en suprapubisk blåskateter, som är öppen i 4-5 dagar. Eventuellt drän avvecklas inom 2-4 dagar.

KIRURGI EFTER NEOADJUVANT KEMOTERAPI

Det finns för närvarande två indikationer för kirurgi efter neoadjuvant kemoterapi. Den första indikationen är stadium Ib och IIa stora tumörer >4 cm i diameter. Tumörstorlek är en viktig prognosfaktor för stadium Ib vid kirurgisk behandling. En tumördiameter >4 cm försämrar den lokala tumörkontrollen i bäckenet. Risken för centrala recidiv ökar från cirka 10% vid tumördiameter ≤4 cm och till 45% vid tumördiameter >4 cm. För stadium Ib och IIa med tumörstorlek >4 cm finns nu en hel del som talar för att radikal hysterektomi med lymfkörtelutrymning efter neoadjuvant kemoterapi skulle förbättra inte bara den lokala kontrollen utan även femårsöverlevnaden. En randomiserad studie med totalt 151 patienter stadium Ib >4 cm visade ökad

överlevnad och mindre recidiv i lilla bäckenet vid kirurgi efter neoadjuvant kemoterapi jämfört med primär kirurgi. I behandlingsgruppen gavs 3 kurer VBP (Vincristine, Bleomycin, Platinol) var 10:e dag, (76 patienter). Resultatet var 40% komplett och 51% partiell remission.

Den andra indikationen för kirurgi efter neoadjuvant kemoterapi är stadium IIb. I en studie, randomiserades 295 patienter med stadium IIb till fyra likstora behandlingsgrupper. En kontrollgrupp fick extern strålbehandling plus brachyterapi. Den andra kontrollgruppen fick primärkirurgi enligt Wertheim-Meigs plus extern strålbehandling. Den tredje gruppen fick neoadjuvant kemoterapi (3 kurer VBP var 10:e dag) plus extern strålbehandling. Den fjärde gruppen fick neoadjuvant kemoterapi plus kirurgi enligt Wertheim-Meigs plus extern strålbehandling. Efter sju års uppföljning var såväl sjukdomsfri överlevnad som total överlevnad högre i gruppen, som fått kemoterapi + kirurgi (65% total överlevnad) jämfört med enbart radiologi (48%) och kirurgi + radiologi (41%). Jämfört med kemoterapi plus radiologi (54% total överlevnad) var skillnaden ej signifikant. Ingen signifikant skillnad kunde heller ses i överlevnad mellan kemoterapi plus radiologi (54%) och gruppen som fick enbart radiologi (48%). Möjligheten till kirurgi med tumörresektabilitet ökade från 56% i gruppen som opererades utan kemoterapi till 80% resektabilitet i den grupp som fick neoadjuvant kemoterapi före kirurgi. Patologiska högriskfaktorer minskade i den grupp som fick neoadjuvant kemoterapi före kirurgi jämfört med primärkirurgi (lymfkörtelmetastaser, parametrieveväxt och kärlväxt). Lokala recidiv hos non-responders var signifikant mindre hos gruppen med kemoterapi och kirurgi jämfört med gruppen kemoterapi och radiologi.

Indikationer finns således för preoperativ neoadjuvant kemoterapi för stadium Ib-IIa med tumörstorlek >4 cm och stadium IIb (se kapitel Kemoterapi).

SPECIFIKA POSTOPERATIVA KOMPLIKATIONER

Urinvägsfistlar

Cirka 1-2% av patienter med radikal hysterektomi utvecklar uretär-fistlar. Risken minimeras genom att man är försiktig med uretär-advetitian och därmed den longitudinella blodförsörjningen för uretären. Dragandet i uretärerna skall undvikas och dessa skall hanteras med stor försiktighet. Skarp dissektion skall användas. De sista två cm av uretären innan den går in i blåsan skall inte skeletteras alltför radikalt. Vesicovaginala fistlar är vanligast hos patienter som har fått preoperativ strålbehandling, då fistlar uppträder i cirka 5%.

Ansträngningsinkontinens

Ansträngningsinkontinens är ett inte ovanligt sequele efter radikal hysterektomi. Den är ofta inte av den svårighetsgraden att man behöver operera. Det är viktigt att avvakta med eventuell kirurgisk behandling då blåsfunktionen kan förbättras spontant under det första postoperativa året. Risken med en retropubisk inkontinensoperation och höjning av miktionsmotståndet är att patienten får kronisk urinstämning p.g.a. neurogen blåsdysfunktion. De får då självkateterisera sig för att tömma blåsan och tillståndet kan bli permanent.

Urinblåsedysfunktion

Radikaliteten av dissektionen, framför allt i relation till parametriet och sacrouterinligamenten och längden på vaginalmanschetten, ger olika grader av neurogen blåsrubbing efter radikal hysterektomi. Den kan variera från en minskad känsla av blåsfyllnad till en komplett förlust av blåsfyllnadskänsla. Successiv förbättring sker inom första året men knappast därefter. Det är viktigt att undvika överfyllnad av blåsan. Patienter med problem rekommenderas blåstömning var 4:e timme under dagen. Överfyllnad kan resultera i blåsatoni som kräver intermitterande självkateterisering.

Tarmdysfunktion

Tarmobstruktion är ovanlig och förekommer hos mindre än 1% av patienterna. Tarmfistlar är sällsynta och är associerade med peroperativ skada av rectum eller med adherenser hos tidigare strålbehandlade patienter. En del patienter har obstipation postoperativt och kräver olika former av bulkmedel, laxativ eller dietförändringar.

Lymfocele

Det finns flera studier som visar att om man lämnar peritoneum öppet och inte lägger något drän alls eller ett vanligt passivt drän ökar inte frekvensen av lymfocele. Om ett lymfocele utvecklas och inte ger symptom eller uretärpåverkan behövs ingen kirurgisk åtgärd. Har man symptom eller påverkan på uretären eller infektion bör man dränera lymfocelet. Percutant dränage kan prövas inkluderande instillation av skleroserande ämnen. Detta fungerar dock sällan. En permanent lösning kräver tyvärr ofta kirurgi och i så fall fenestrerar man lymfocelet antingen via laparotomi eller laparoskopi.

Bensvullnad

Lymfödem kan uppstå efter lymfkörtelutrymning och kan ge svullnad, tyngdkänsla, värk och i vissa fall rörelseinskränkningar. Behandling är i lätta fall högläge och rörelseövningar. I mer uttalade fall krävs kompressionsstrumpa dagtid och högläge nattetid. Detta är relativt ovanligt. Remiss till sjukgymnast med kunskap inom området lymfdränageterapi kan erbjudas.

PALLIATIV KIRURGI

Olika typer av avlastning vid fistlar kan göras. Sigmoidostomi görs vid rektovaginal fistel. Vid engagemang av urinblåsan, vid stadium IVa, kan ibland urindeviation i någon form av urostomi vara nödvändig.

KIRURGI VID RECIDIV

Olika typer av excentrationsförfarande kräver noggrann individuell planering och multidisciplinärt samarbete.

FERTILITETSBEVARANDE KIRURGI

Stadium Ia1 skivepitelcancer

Detta tumörstadium utan kärlinväxt är färdigbehandlad med enbart konisering.

Stadium Ia2 skivepitelcancer

Vid detta stadium utan kärlinväxt (80%) görs först körtelutrymning. Vid positiva körtlar, vilket kan förväntas i 8-10%, görs en Wertheim-Meigs operation på sedvanligt sätt. Vid negativa körtlar görs en bedömning om rekonisering behövs. Vid negativt PAD på konen sker fortsatta kontroller och eventuell kompletterande hysterektomi efter avslutat barnafödande. Vid positivt PAD på den kompletterande konen, blir åtgärden beroende på PAD-svar.

Stadium Ia adenocarcinom

Om invasionsdjupet är ≤ 3 mm, horisontell utbredning ≤ 7 mm och utan kärlinväxt behandlas med konisering enligt stadium Ia1 skivepitelcancer.

Stadium Ib skivepitelcancer

Är tumörstorleken < 2 cm, ingen kärlinväxt och där man på MR ej sett någon suspekt växt i parametrier är trachelektomi aktuellt. Man börjar med en körtelutrymning. I de fall man har positiva körtlar utförs en Wertheim-Meigs operation. I de fall man har negativa körtlar utförs trachelektomi.

Detta innebär att man sparar blodförsörjningen till ovarierna, utför en parametriedissektion och vaginalmanschett som vid en vanlig Wertheim-Meigs operation. Härfter delas cervix från corpus och vaginaltoppen sutureras mot uterus. Kravet skall vara att man kan få 1 cm fri marginal till tumör. Hittills i litteraturen är cirka 150 fall publicerade. Man har haft 5 recidiv och dessa recidiv har antingen varit tumörer > 1 cm, haft kärlinväxt eller varit felklassificerade. I materialet finns 30-40 graviditeter.

I mer avancerade stadier anses för närvarande inte fertilitetsbevarande kirurgi vara möjlig.

FRAMTIDSPERSPEKTIV

Vid skivepitelcancer stadium Ia2 utan kärlinväxt kan laparoskopisk körtelutrymning tillämpas. Vid negativa körtlar kombineras denna med laparoskopisk eller vaginal hysterektomi eller vid fertilitetsönskan konisering.

Vissa rekommenderar även laparoskopisk körtelutrymning i lilla bäckenet vid Ib och IIa, följt av radikal hysterektomi vid negativa körtlar. Vid positiva körtlar avstår man från operation och istället ges kemo-terapi och radiologi.

Tabell 6. Radikal hysterektomi enligt Pivers klassifikation

| Typ | Indikation | Arteria uterina | Uretär | Vagina | Sakro-uterin ligament | Kardinal ligament | A. Vesicalis superior | Resultat |
|-----|---|--|---|----------------------------|---|----------------------------------|--|---|
| I | Cancer colli uteri 0 + Cancer colli uteri Ia1 | Delas vid cervix | Lateraliseras, frias ej | Liten (1cm) manschett | Delas vid cervix | Delas vid cervix | Sparas | Säkerställa att hela cervix extirperas. |
| II | Cancer colli uteri Ia2 | Delas vid uretären | Frias men ej det pubovesicala ligamentet | Översta 1/3 tas med prep. | Delas halvvägs mellan uterus och sacrum | Mediala 1/2 tas med i preparatet | Sparas | Extirpera mer parametral vävnad men säkerställa blodförsörjning av uretär och blåsa. Körtelutrymning vid Ia2, ej vid tidigare stadier. |
| III | Cancer colli uteri Ib + Cancer colli uteri II a Cancer colli uteri II b (med CR/PR efter neoadjuvant kemoterapi) (Klassisk Wertheim-Meigs) | Delas vid avgången från iliaca interna | Frias hela vägen till ingången i blåsan, även från delar av det pubovesicala ligamentet | 1/2 vaginatas med prep. | Delas från infästningen till sacrum | Delas mot bäckenväggen | Sparas | Radikal excision av parametral och paravaginal vävnad samt alltid körtelutrymning i pelvis. |
| IV | Centrala recidiv (när blåsan kan sparas) Cancer colli uteri II b (med kvarstående metastaser efter neo-adjutant kemoterapi). | Delas vid avgången från iliaca interna | Uretären frias helt även från det pubovesicala ligamentet | 3/4 av vaginatas med prep. | Delas från infästningen till sacrum | Delas mot bäckenväggen | A. vesicalis superior delas och en mer extensiv excision av perivaginal vävnad kan ske | Komplett borttagande av periuretär vävnad, mer extensiv excision och när indicerat excision av iliaca interna kärlen utefter bäckenväggen. En nackdel är att risken för urinvägsfistlar ökar. |
| V | Centrala recidiv omfattande distala uretär eller blåsan | Delas vid avgången från iliaca interna | Den inblandade delen av uretär eller blåsa excideras. Reimplantation av uretär. | Som IV | Som IV | Som IV | Delas som IV i övrigt | Vid recidiv omfattande uretär och del av blåsa är främre excentration vanligare. |

STRÅLBEHANDLING

GRUNDPRINCIPER FÖR STRÅLBEHANDLING

Önskan har varit att hitta en grundmodell med några variationer för strålbehandling av cervixcancer som täcker in de flesta stadier och kombinationer av olika terapimodaliteter. Indelning har gjorts i endast fyra olika grupper. Detta medför att antalet individer i de olika behandlingsgrupperna blir relativt stort, vilket gör att man snabbare kan utvärdera verkningar och biverkningar.

Behandlingstidens längd

Denna begränsas till mellan 5 och 6 veckor då det finns studier som visar att patienter med längre behandlingstid löper mätbart större risk för lokalrecidiv för var dag som behandlingstiden överskrider 30 dagar. Detta uppnås genom att vid vissa tillfällen ge 2 behandlingar per dag och att brachyterapi är tidsmässigt integrerad med den externa behandlingen.

Hyperfraktionering

Strålbehandlingen ges i form av 2 fraktioner/dag efter 4 1/2 veckors behandling, dels för att förkorta den totala behandlingstidens längd, dels för att motverka den eventuella accelererade tumörproliferationen.

Uppdelning i två behandlingsetapper

Behandlingen genomförs i 2 etapper, där under etapp 1 strålbehandling ges till hela bäckenet inklusive tumör och körtelstationer (Target II). Härefter, under etapp 2, minskas strålfältet till att omfatta ursprunglig tumör med marginaler (Target I).

Fyrfältsteknik

Fyrfältsteknik med targetanpassad form används i båda etapperna för att minska oönskad strålning till frisk vävnad.

INDIKATION FÖR STRÅLBEHANDLING

Huvudindikationen är avancerad cervixcancer, där operation ej är möjlig:

Stadium Ib >4 cm (ej opererade) - IIa >4 cm (ej opererade) - IIb (ej opererade) - IIIa - IIIb - IVa -IVb

Primär strålbehandling med eller utan neoadjuvant kemoterapi.

Primär strålbehandling ges också vid:

Stadium Ib - IIa, ej operabla patienter (t.ex. dåligt allmäntillstånd, hjärt/lungsjukdom eller betydande adipositas).

Postoperativ strålbehandling ges vid

Stadium Ib - IIa om:

- * ≥ 4 positiva lymfkörtlar
- * ej radikal excision eller osäkra marginaler
- * ej körtelutrymd

Postoperativ strålbehandling ges även vid

Stadium Ib - IIa - IIb, som fått neoadjuvant kemoterapi följt av operation om:

- * positiva körtlar (oavsett antal)
- * ej radikal excision eller osäkra marginaler
- * ej körtelutrymd

OLIKA TYPER AV STRÅLBEHANDLING

Extern högvoltsterapi

Strålkälla: Linjäraccelerator.
Fotonenergi 11 - 15 MV.

Indikation:

Postoperativt stadium Ib - IIa - IIb

Stadium Ib - IIa \leq 4 cm, ej operabla

Totaldos: 46 Gy, ges i fraktioner om 2,0 Gy 5 dagar/vecka.

Stadium Ib - IIa >4 cm, ej operabla

Totaldos: 55 Gy. Ges i fraktioner om 2,0 Gy 5 dagar/vecka upp till 46 Gy, därefter 1,5 Gy 2 gånger dagligen.

Stadium IIb - IIIa - IIIb - IVa - IVb

Totaldos: 55 alt. 67 Gy (beroende på om intrakavitär behandling ges). Ges i fraktioner om 2,0 Gy 5 dagar/vecka upp till 46 Gy, därefter 1,5 Gy 2 ggr dagligen till slutdos.

Brachyterapi

Strålkällan appliceras i eller nära target. Med denna typ av strålbehandling ger man en hög dos lokalt. Dosen avtar med kvadraten på avståndet och dosen till omgivande organ blir därför låg.

1. Intrakavitär strålbehandling

Strålkälla: Iridium 192, HDR (högdosrat, 370 GBq).

Indikation:

Postoperativt stadium Ib - IIa - IIb

Vaginaltoppsbehandling. Totaldos: 12 Gy, fördelat på 3 tillfällen med en veckas mellanrum (3 x 4 Gy), integrerat med den externa strålbehandlingen.

Ej operabla stadium Ib - IIa

Behandling i cervix och vaginaltopp. Totaldos: 15 Gy (3 x 5 Gy), integrerat med den externa strålbehandlingen.

Stadium IIb - IIIa - IIIb - IVa - IVb

Behandling i cervix och vaginaltopp om god tumörregress på kemoterapi och/eller initial extern strålbehandling. Totaldos: 12 Gy, fördelat på 3 tillfällen med en veckas mellanrum

(3 x 4 Gy), integrerat med den externa strålbehandlingen.

Biverkningar vid intrakavitär behandling är få och lokala. Urinträngningar under något dygn eller vaginala flytningar kan förekomma under några veckor. Vid behandling i cervix är blodig flytning vanlig under de närmast följande dagarna.

2. Interstitiell strålbehandling

Strålkälla: Iridium 192 (37 GBq)

Indikation:

Recidiv i vulva eller vagina

Biverkningar i form av lokala strålreaktioner med smärta, rodnad och svullnad kommer vanligtvis efter en vecka. Lindras av analgetika per os eller lokalanestetika.

BIVERKNINGAR VID STRÅLBEHANDLING

Kombinationsbehandling av tumörer i form av kirurgi, strålbehandling och/eller kemo-terapi leder ofta till ökad risk för både akuta och sena komplikationer. Vanligast är strål-inducerade förändringar på tarmen. Den akuta strålreaktionen beror på utarmning av stamceller i tarmkryptorna, medan den sena reaktionen orsakas av kärlförändringar, som leder till atrofi av mucosan och fibros i muskellagret. Tunntarmsslyngor som är fixerade av postoperativa sammanväxningar är mer känsliga för strålning. Tunntarmen är känsligast, tjocktarmen tolererar strålning något bättre medan rectum är tåligast. Man har också kunnat uppmäta olika strål-känslighet för normalvävnad mellan olika individer.

AKUTA BIVERKNINGAR

Gastrointestinala besvär

Diarré är tillsammans med uppkördhet och gasbildning de vanligaste förekommande biverkningarna. Tarmslemhinnan är känslig för strålning men graden av besvär är individuell. Loperamid ges, 1-2 tabletter åt gången, upp till 8/dygn. Enstaka gånger kan opiumdroppar hjälpa. Vid anala besvär

lindrar t.ex. Xyloproct. Diarrén avtar oftast inom ett par veckor efter avslutad behandling. Kostråd ges i form av minskat fettintag, minskat intag av mjölksocker, undvikande av fiberrik föda samt gärna tillägg av Dofilus eller liknande. Dessutom rekommenderas rikligt med vätska och gärna flera små måltider.

Illamående kan ibland uppstå. Detta lindras genom att äta flera små måltider samt gärna salt mat. Vid behov ges antiemetika t.ex. metoclopramid eller prochlorperazin alternativt 5-HT3-blockerare.

Eventuell inläggning på vårdavdelning kan bli aktuell om kraftig diarré, illamående eller uttalad trötthet uppstår. Dietistkonsult görs vid behov. I undantagsfall kan parenteral nutrition behövas.

Trötthet under strålbehandlingen är vanligt förekommande. Patienterna uppmanas vila och ta det lugnt.

Blåsbesvär

Besvär från urinblåsan och urinröret kan förekomma i form av trängningar och sveda. Symtomen liknar dem vid urinvägsinfektion. Urinodling bör göras frikostigt. Mot besvärande trängningar kan tolterodin (Detrusitol) provas.

SENA BIVERKNINGAR

Med sena biverkningar avses de som uppkommer senare än tre månader efter avslutad strålbehandling. Huvuddelen av dessa utvecklas inom loppet av tre år och endast enstaka fall efter fem år. Det förefaller som om komplikationer från tarmen kommer något tidigare än komplikationer från blåsan.

Tarmbesvär

Vanligast är besvär från rectum – sigmoideum i form av proktit, tenesmer och diarré. Ospecifika buksmärter är också vanligt. Även ulcerationer och stenoser kan förekomma. Hämorrhagisk proktit kan periodvis behandlas med kortisonlavemang.

Förändringar i tunntarmen kan ge upphov till inflammation och även subileustillstånd. Förutom diarré kan man se steathorré samt ibland malnutrition. Skada i tarmmucosan kan orsaka laktosintolerans, gallsyremalabsorption, bakterieöverväxt i tunntarmen p.g.a. ändrad tarmmotorik samt fettmalabsorption.

Förutom åtgärder som vid akuta tarmbesvär (se ovan) kan fettreducerad kost provas (dietistkonsult). Eventuell laktosintolerans kan lindras med diet. Hos patienter med svåra tarmbesvär kan följande riktlinjer ges för utredning av kronisk diarré:

1. Gastroskopi och koloskopi med biopsier för att kartlägga makroskopiska och mikroskopiska förändringar.
2. SeHCAT test för eventuell gallsalt malabsorption. Behandlas med kolestyramin.
3. Vätgastest (andningstest) med glukos eller odling på duodenalinspirat som test på bakteriell överväxt. Behandlas med antibiotika.
4. Eventuell tunntarmsröntgen för att granska det som ej går att se med gastroskop - koloskop.
5. Eventuell tunntarmsmanometri som test på nervskada i enteriska nervsystemet. Görs på Magtarmlab GEA, SU/Sahlgrenska.
6. Eventuellt fett i feces bestäms, inklusive fecesvikt.
7. Kontroll av vitamin B12.

Tarmbesvären behandlas så långt som möjligt konservativt. Kirurgi utförs endast i undantagsfall (obstruktion, perforation och fistlar), då bestrålad tarm ofta är fixerad och skör samt läker sämre.

Blåsbesvär

Trängningar och ökad miktionsfrekvens är vanliga.

Vaginala besvär

Förändringar i form av minskad vävnadselasticitet, atrofi, torra slemhinnor, synnekier och eventuell fibrosutveckling leder ofta till sexuell dysfunktion.

Vad beträffar de vaginala besvären är profylaktiska åtgärder meningsfulla. Ett aktivt sexuellt samliv motverkar fibrosutveckling och det är därför bra att komma igång med samlivet så snart man återhämtat sig. I övrigt se kapitel om psykosocialt omhändertagande.

Fibrosutveckling i bäckenet

Detta förekommer relativt ofta, även om patienten inte har så mycket subjektiva besvär.

Fistlar

Numera ser vi fistlar oftare vid recidiv än som behandlingskomplikation. Vesikovaginala fistlar är vanligast.

Skelettförändringar

Lågt sittande rygg- och höftsmärtor orsakade av insufficiensfrakturer kan uppträda 1-2 år efter avslutad strålbehandling. Vanligaste lokaliseringen är sacroiliaca-lederna, ibland även os pubis. Skelettscintigrafi visar onormalt upptag och diagnosen bekräftas av datortomografi eller MR. Behandlingen består av vila, NSAID, sjukgymnastik och eventuellt bisfosfonater. Läkningförloppet är långdraget. Predisponerande faktorer är postmenopausal osteoporos och steroidbehandling i kombination med strålbehandling. Symtomen kan förväxlas med dem vid skelettmetastaser.

Sekundära tumörer

I studier har visats en något ökad risk hos långtidsöverlevande (>10 år) att utveckla sekundär malignitet i urinblåsa, endometrium, ovarier och rektum (ej colon). Strålningen anses vara en orsak men även andra predisponerande faktorer finns såsom HPV-infektion och rökning. Även icke strålbehandlade patienter med cervix neoplasi, inklusive cancer in situ förändring, löper en viss ökad risk att få tumörer i dessa organ jämfört med normalbefolkningen.

UPPFÖLJNING

Sedan maj 1996 pågår en prospektiv registrering på JK av strålrelaterade biverkningar hos patienter som behandlats för cervixcancer. Uppföljning sker enligt särskilt schema. Detta gör det möjligt att följa hur eventuella komplikationer utvecklas över tiden. Patienten fyller även i ett livskvalitetsformulär vid varje återbesök.

Strålbehandlade patienter följs med polikliniska kontroller var tredje månad under första och andra året samt var sjätte månad under tredje, fjärde och femte året. Dessa patienter följes på JK så länge studien pågår.

KEMOTERAPI

Kemoterapi har haft en begränsad plats i behandlingen av cervixcancer, vilket har flera orsaker. Man har uppnått mycket goda resultat med kirurgi och/eller strålbehandling åtminstone i tidiga stadier. Kemoterapi har främst kommit till användning vid recidiv i tidigare strålbehandlad vävnad, där blodförsörjningen är försämrad, vilket ger låg vävnadskoncentration. Vid lokalrecidiv finns det ofta en påverkan på uretärerna med försämrad njurfunktion som begränsar behandlingsmöjligheterna för dessa patienter. Bättre effekt har erhållits vid metastaser i obestrålad vävnad, framför allt i lunga, men kompletta remissioner är ovanliga och effekten på överlevnad är obetydlig. Ett fåtal preparat har i fas II studier haft en tillfredsställande effekt. Platinol, som är det mest använda, har haft 20-50% responsfrekvens. En randomiserad studie har visat att optimal dos sannolikt är 50 mg/m². En fördubbling av denna har en något bättre tumöreffekt, men överlevnaden förlängs ej. Andra preparat som kommit till användning är 5-FU, Holoxan, Bleomycin, Metotrexat, Adriamycin och Mitomycin med en responsfrekvens av 10-30%, oftast i studier med få patienter. Hydroxurea har uteslutande använts tillsammans med strålbehandling men är ej registrerat i Sverige. Av de nyare preparaten har Taxol visat effekt vid cervixcancer.

Olika kemoterapikombinationer har använts, i regel med Platinol som bas. En mycket använd kombination är Platinol och 5-FU. Effekten på cervixcancer är dock inte lika god som vid skivepitelcancer i huvud och halsområdet. Andra kombinationer är Platinol + Bleomycin + Oncovin och Platinol + Holoxan. Kombinationsbehandling ger högre responsfrekvens än enbart Platinol, men det finns inga randomiserade studier, som visar att överlevnaden förlängs.

Adenocarcinom har i regel behandlats som skivepitelcancer men det är möjligt att det är bättre att behandla dessa med Platinol och ett anthracyclinpreparat. (Adriamycin eller

Farmorubicin) d.v.s samma regim som används vid corpuscancer.

KEMOTERAPI I KOMBINATION MED STRÅLBEHANDLING

Kemoterapi har getts samtidigt med strålbehandling för att öka den lokala tumörkontrollen samt minska förekomsten av fjärrmetastaser. Mekanismen bakom en interaktion mellan läkemedel och strålbehandling är ej klarlagd. Man kan tänka sig, att den förbättrade effekten beror på ändrad cellkinetik, minskad förmåga för cellen att reparera DNA-skador och en minskad tumörvolym. Detta leder till förbättrad blodförsörjning och därav följande förbättrad syrsättning och ökad strålkänslighet. Nya publicerade studier har visat en förlängd överlevnad efter samtidigt given kemoterapi och strålbehandling. Det mest använda preparatet är Platinol, antingen ensamt eller tillsammans med 5-FU. Hydroxurea, som uteslutande använts tillsammans med strålbehandling har i jämförande randomiserade studier gett en förbättrad överlevnad trots att preparatet inte har någon egen effekt på skivepitelcancer. Biverkningarna är betydande och Hydroxurea har inte kommit att användas i någon större utsträckning. Man har försökt finna ämnen som sensibiliserar hypoxiska celler för strålbehandling. Misonidazole, nära besläktat med metronidazole har prövats med tveksam effekt och besvärande toxicitet.

NEOADJUVANT KEMOTERAPI

Denna behandlingsform innebär, att man ger kemoterapi före strålbehandling eller kirurgi. Fördelen är att tumören kan minska och därigenom bli mer tillgänglig för strålbehandling eller kirurgi. Mikrometastaser kan elimineras. Kemoterapi har bättre effekt i icke strålbehandlad, väl vaskulariserad vävnad och toxiciteten är möjligen mindre jämfört med om samma behandling ges efter strålbehandling. Nackdelen är att strålbehandlingen eller kirurgen fördröjs och att kemoterapi skulle kunna ge en ökad resistens för strålbehandling. Platinol i

kombination med andra preparat (5-FU, Bleomycin, Mitomycin, Oncovin, Velbe, Holoxan) har använts i mer eller mindre intensiva behandlingsregimer. Effekten har i de flesta studier, där kemoterapi getts före strålbehandling varit god med 60-90 % responsfrekvens, varav en del kompletta remissioner. I de randomiserade studier, bl.a. en från Norden, som genomförts har man dock inte kunna påvisa någon förlängd överlevnad med neoadjuvant kemoterapi. Det finns även randomiserade studier i vilka man jämfört kirurgi med neoadjuvant kemoterapi + kirurgi och funnit att den kombinerade behandlingen ger en förlängd sjukdomsfri och total överlevnad (se kap. Kirurgi).

Vid JK Gyn har vi sedan några år gett neoadjuvant kemoterapi till en relativ stor andel av patienter med cervixcancer stadium IIB-IVA. Vi har använt en regim bestående av Paraplatin, Platinol och Holoxan givet som 3 tredagars kurer med fyra veckors intervall. Flertalet patienter har därefter fått extern och om möjligt även intrakavitär strålbehandling. Några har istället genomgått radikal kirurgi. Resultatet är åtminstone på kort sikt gott och toxiciteten är acceptabel.

Adjuvant kemoterapi efter radikal hysterektomi

För att om möjligt minska risken för tumöråterfall efter radikaloperation kan postoperativ kemoterapi ges, antingen ensamt eller tillsammans med strålbehandling. Tilläggsbehandling är aktuell vid bristande radikalitet, lymfkörtelmetastaser, stor primär tumörvolym eller djup stromainfiltration. Det finns endast ett fåtal studier av adjuvant kemoterapi och värdet är svårbedömt. En europeisk studie, i vilken högriskpatienter randomiseras till antingen strålbehandling eller strålbehandling + kemoterapi har nyligen startat.

BEHANDLINGSSCHEMA

Neoadjuvant behandling

Ges till patienter med stadium IIB – IVA. Till patienter under 70 år med normalt serumkreatinin ges neoadjuvant kemoterapi i form av 3 kurer med Platinol, Paraplatin och Holoxan. Detta gäller patienter med såväl skivepitel- som körtelcancer. Efter kemoterapi ges strålbehandling enligt schema. I vissa fall med liten tumörvolym primärt (stad IIB) och god effekt av den givna kemoterapi kan i stället kirurgi övervägas. För äldre patienter eller patienter med lätt nedsatt njurfunktion kan behandling med 3 kurer med Platinol, Bleomycin, Oncovin med 10 dagars intervall övervägas.

Till patienter i stadium Ib2 – IIA och med stor primärtumör (>4 cm) ges neoadjuvant kemoterapi enligt ovan följt av radikal kirurgi.

Postoperativ behandling

Ges vid stadium Ib-IIA opererade, högriskfall, som ej fått neoadjuvant kemoterapi (primärtumör >4 cm, lymfkörtelmetastaser, ej radikal operation). Vid skivepitelcancer ges 3 kurer med Platinol, Bleomycin, Oncovin med 10 dagars intervall. Vid adenocarcinom och adenoskvamös cancer ges istället 4 kurer med Platinol och Farmorubicin med 4 veckors intervall. Kur 2 och 3 kan ges på hemorten.

Recidivbehandling

Vid recidiv där ytterligare kirurgi och/eller strålbehandling ej är aktuell ges Platinol 50 mg/m², i första hand 6 kurer med 4 veckors intervall såvida tumören ej progredierar dessförinnan. Denna behandling är endast palliativ. Första kuren ges på JK-Gyn men kemoterapi kan därefter i regel ges på hemorten. Om patienten tidigare inte fått neoadjuvant kemoterapi kan i enstaka fall behandling med Paraplatin, Platinol och Holoxan övervägas.

REMISSVÄGAR, KONTAKTER OCH UPPFÖLJNING

När diagnosen invasiv cancer ställts remitteras patienten till JK Gyn. Följande undersökningar skall vara utförda innan patienten tas in där:

- * rtg pulm (gäller alla)
- * urografi (gäller alla)
- * CT buk (vid stadium Ib-IIa med primär tumör >4 cm samt stadium IIb-IV)

Om infiltrationsdjupet är osäkert eftergranskas preparatet. Det kan därefter vara aktuellt med en diagnostisk konisering. Denna görs i första hand på hemortskliniken. Vid stadium Ia1 opereras patienten där enligt anvisningar i kirugiavsnittet.

OM PATIENTEN SANNOLIKT SKALL PRIMÄROPERERAS

Remissen vidarebefordras till Kvinnokliniken SU/Sahlgrenska, där patienten tas in snarast möjligt och bedöms av tumörkirurg och gynecolog gemensamt. Postoperativt återremitteras patienten till JK för ställningstagande till kompletterande behandling.

OM PATIENTEN SANNOLIKT SKALL FÅ PRIMÄR STRÅLBEHANDLING ELLER NEOADJUVANT KEMOTERAPI

Patienten läggs in på JK, där sambedömning görs av tumörkirurg och gynecolog.

UPPFÖLJNING

Efter avslutad behandling kontrolleras patienten under 5 år. Under första året var 3:e månad, andra och tredje året var 6:e månad

och därefter en gång om året. Om patienten primäropererats och ej fått någon ytterligare behandling kontrolleras hon under första året på KK-SU och därefter på hemorten. Övriga patienter följs på JK under första året och därefter på hemortssjukhuset. Så länge aktuell biverkningsstudie pågår följs alla patienter som fått strålbehandling på JK. Så sker under hela kontrolltiden enligt ett speciellt uppföljningsschemat.

Cytologprov tas från vaginaltoppen var 6:e månad under de första tre åren och därefter en gång om året. I motsats till vid dysplasi-kontroll är det inte motiverat med fortsatta cytologprovskontroller efter 5 år. Patienter med stadium Ia, som endast koniserats, kontrolleras som vid cancer in situ. Vid recidiv återremitteras patienten till JK Gyn.

Strålbehandling av cervix kan ibland ge en betydande cellpåverkan, som kan kvarstå många år. Dessa strålförändringar kan ibland ge tolkningsproblem vid cytologisk undersökning och leda till överdiagnostik. Strålförändringar yttrar sig som stora celler med elongerat cytoplasma och kärna. Flerkärnighet kan förekomma och kärnorna kan vara hyperkromatiska. Kärn/cytoplasmförhållandet är emellertid inte förändrat, vilket gäller för dysplasier. Det är mycket angeläget att cytologlaboratoriet inte rapporterar dessa förändringar som atypi eller dysplasi utan visar återhållsamhet med att besvara ett sådant prov som atypiskt. Dysplasier hos tidigare strålbehandlade kvinnor skiljer sig inte från dysplasier i en icke strålad slemhinna och ska besvaras enligt samma kriterier.

SYMTOMLINDRING OCH OMVÅRDNAD

Livskvaliteten är den enda meningsfulla indikatorn på effekterna av insatta palliativa åtgärder. I takt med att fysiska funktioner försämras blir existentiella frågor allt mer betydelsefulla.

FARMAKOLOGISK SMÄRTBEHANDLING

Vid en nyligen genomförd revision vid tre sjukhus i Stockholm har man påvisat att smärtan i samband med cancer ofta är underbehandlad och att morfin användes för lite och felaktigt. Det tycks finnas oklarhet kring ansvarsfördelningen mellan läkare och sjuksköterskor. Den mest angelägna åtgärden bedöms vara utbildning riktad mot läkarna. Vid samtliga tre reviderade kliniker framfördes från sjuksköterskor åsikten att en del läkare är omotiverat restriktiva med dosering av morfingruppens läkemedel. De reviderade klinikernas handläggning av patienter med svåra smärtproblem visade sinsemellan mycket likartade brister. Analgetikainjektion "vid behov" till patienter med långvarig cancerrelaterad smärta tycks mer vara en regel än ett undantag.

Vid smärtlindring i livets slutskede är huvudregeln att morfindosen ökas tills man uppnår god smärtlindring. Om svårigheter föreligger för patienten att ta tabletter kan man ge morfin via kontinuerlig infusion, antingen intravenöst eller subcutant. Dygnsdosen för intravenös/subcutan administrering ligger mellan hälften och en tredjedel av den perorala dygnsdosen. Är smärtlindringen trots detta otillräcklig kan man ge morfin via epiduralkateter. Vid morfinutlöst illamående som ej svarar tillräckligt bra på cyklizin (Marziné) kan man lägga till proklorperazin (Stemetil), haloperidol (Haldol) eller metoklopramid (Primperan). Hallucinationer eller mardrömmar på grund av hög morfidos kan behandlas med tillägg av Haldol peroralt, 0,5 mg x 2 alt. Haldol 1 mg sc/dygn. En rosslande andning i terminalt skede kan lindras med injektion av morfinskopo-

lamin (10 mg morfin + 0,4 mg skopolamin/ml) i doser om 0,5 - 1 ml sc x 3.

Ett benzodiazepinpreparat med kraftigt sederande egenskaper och anxiolytisk effekt är midazolam (Dormicum). Medlet ger även amnesi men har ingen analgetisk effekt. Detta kan användas i den palliativa vården, både i samband med oro/ångest och terminal agitation. Man rekommenderar subkutan administration via intermittenta injektioner eller kontinuerlig infusion. Den effektiva dosen varierar kraftigt, och en individuell dositering mot bakgrund av patientens symtom och önskad effekt måste alltid göras. Midazolam bör om möjligt doseras så att oro och ångest kontrolleras med patienten i vaket och kommunicerbart tillstånd. Rekommendationen är att starta behandlingen med en bolusinjektion på 2,5-5 mg midazolam subkutant, och att därefter inleda den kontinuerliga infusionen med en dos på mellan 0,5 och 1,0 mg/timme. Dosen kan sedan justeras. Man skall ha andningsfunktionen i speciell åtanke. Flumazenil (Lanexat), som är en specifik antagonist, bör finnas tillgängligt för att häva en eventuellt andningsdepression. Man bör även ha möjligheter till assisterad andning. Ordination av midazolam och dositering bör göras av läkare med erfarenhet av palliativ vård.

MORFIN

Jämförelse administrationssätt

| | |
|----------------|------|
| s.c./i.m./i.v. | = 1 |
| per os | 2-3 |
| epiduralt | 1/10 |
| spinalt | 1/50 |

PALLIATIV STRÅLBEHANDLING

Bäst effekt av palliativ strålbehandling kan förväntas mot symtom som blödning och flytning. Smärtor associerade med skelettmetastaser och cancerinfiltration längs nerver och nervrötter pallieras bra med strålbehandling.

Extern strålbehandling

Strålbehandling med ett fåtal fraktioner ger mycket goda resultat med symtomlindring och förbättrad livskvalitet för många patienter. Överlevnaden efter denna palliativa behandling skiljer sig inte väsentligt från den som uppnås med konventionell strålbehandling vid avancerad cervixcancer och kuration som mål. Vid hög ålder, reducerat allmäntillstånd och förväntad relativt kort livslängd kan palliativ strålbehandling vara ett förnuftigt behandlingsalternativ. Detta innebär

- * kort behandlingstid
- * god och bestående symtomlindring samt
- * få biverkningar.

Brachyterapi

Denna form av strålbehandling i palliativt syfte är indicerad vid små tumörer i området cervix/vagina/vulva/uretra. Vid recidiv i tidigare strålbehandlat område kan man överväga att använda brachyterapi dock med hänsynstagande till tidigare given dos och dess effekt samt tidpunkt då den gavs.

Skelettmetastaser

Skelettscintigrafi är en undersökning med hög sensitivitet och låg specificitet. Det är isotopupptagning i osteoplasterna som syns på scintigrammen. Detta medför att scintigrafisk upptagning inte är specifik för skelettmetastaser. Vid akuta trauma eller tidigare frakturer kan man ofta notera ökat upptag vid scintigrafi. Stora metastaser med hotande frakturrisk kan förbises scintigrafiskt om metastaserna är rent osteolytiska.

Datortomografi kan påvisa skelettmetastaser ner till 3-5 mm och ger även information om graden av affektion av omgivande mjukvävnad. MR-undersökningar av skelett kan ge ytterligare diagnostisk information som kanske dock ej är nödvändig vid palliativ behandling.

Närmare 80% av patienter som får strålbehandling mot smärtsamma skelettmetastaser blir smärtfria.

Risken för hyperkalcemi bör beaktas vid symtom såsom konfusion och aggressivitet.

Hjärnmetastaser

Vid konstaterade hjärnmetastaser insättes dexametason (Decadron) 8 mg x 2 med senare övergång till 4 mg x 2. Om man uppnår symtomlindring med kortison är det normalt ett tecken på att effekt även uppnås med strålbehandling. Hela hjärnan bestrålas. Strålbehandlingens effekt uppträder ofta 1-2 veckor efter avslutad behandling. Kortison ges under strålbehandlingstiden. De flesta patienter har nytta av behandlingen. Vid starka smärtor som förorsakas av ökat intrakraniellt tryck och där steroider inte ger tillfredsställande effekt, kan man ge mannitol 150 mg/ml, 100-250 ml intravenöst var 4-8:e timme.

Upprepad strålbehandling

Det har varit en utbredd uppfattning att patienter som tidigare bestrålats inte ånyo bör bestrålas. Denna uppfattning har delvis baserats på att man tidigare använde konventionell röntgen där hudtoleransen var den begränsande faktorn. Beroende på tidigare given dos kan man från fall till fall ev ge ytterligare palliativ strålbehandling.

Utbildningsbehov

ONKOLOGISJUKSKÖTERS KOR

I nuläget finns en brist på onkologisjuksköterskor i Västra Götalandsregionen. Man har planer på att utöka antalet strålbehandlingsapparater med tre, de närmaste åren i Västra Götalandsregionen, vilket innebär ett behov av ytterligare cirka 24 st onkologisjuksköterskor. Ett ökat behov föreligger även på onkologisk vårdavdelning och på kvinnoklinikernas gynekologiska avdelningar i regionen.

I Göteborg har funnits en 40 poängs-utbildning i onkologisk omvårdnad med inriktning mot palliativ vård eller strålbehandling. Under åren 1996-1998 utexaminerades från denna utbildning endast 6 st onkologisjuksköterskor i Göteborg och sedan hösten 1999 pågår där ingen sådan utbildning. Det finns även en 5 poängskurs i medicinsk antitumoral behandling men det är en tillfällig uppdragsutbildning. Vid högskolan i Borås finns en vidareutbildning i palliativ vård för sjuksköterskor på 40-50 poäng. Utbildning för sjuksköterskor i onkologisk omvårdnad 20-40 poäng finns vid Hälsohögskolan Väst, Vänersborg. Kortare utbildningar på 5 poängsnivå i palliativ vård erbjuds såväl vid högskolan i Borås som i Vänersborg. Dessa utbildningar är lämpliga för de sjuksköterskor i regionen som vårdar cancerpatienter och det är viktigt att denna typ av kompetenshöjning uppmuntras.

Väntetiderna för strålbehandling inom regionen är för närvarande alltför långa beroende såväl på personalbrist, som på apparatbrist. För att möta det framtida behovet av personal, bör förutom ökat antal utbildningsplatser även andra rekryteringsbefrämjande åtgärder vidtas, t.ex. förutsättningslösa diskussioner angående arbetstider, löner, utvecklingsmöjligheter inklusive forskning och vidareutbildning.

KOLPOSKOPI OCH DYSPLASIBEHANDLING FÖR LÄKARE

I regionen finns kolposkopisk expertis representerad vid alla kvinnokliniker men fler kolposkopister behöver utbildas. Svensk förening för gynekologi och obstetrik har i sitt vidareutbildningsprogram prioriterat kurser inom detta område för såväl blivande som färdiga specialister. Således har kurser i kolposkopi och dysplasibehandling de senaste åren hållits vart eller vartannat år, huvudsakligen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Av kursdeltagarna har mer än en tredjedel varit från regionen. Dessa kurser beräknas fortsätta inom regionen och anordnas även i Stockholmsregionen på ett likartat sätt. Båda välkomnar deltagare från hela landet. Detta torde täcka behovet av nyutbildning och fortbildning av kolposkopister inom regionen – förutsatt att huvudmännen prioriterar deltagande för sina anställda helst i en någon ökad omfattning. Enstaka specialister kan ibland behöva auskultera någon dag vid centra där verksamheten är koncentrerad. Detta har hittills skett på ett informellt sätt.

Utöver ovanstående torde det fortlöpande utbildnings- och kvalitetssäkringsarbetet vara tillfyllest såsom detta sker inom mödrahälsovårdsorganisationen och kvinnoklinikernas ordinare verksamhet. Det vill säga lämpligen i form av kortare konferenser terminsvis där representanter för cytopatolog/kliniker och personal inom screeningverksamheten träffas och värderar rutinerna.

EKONOMISKA KONSEKVENSER

Någon total hälsoekonomisk analys av vårdprogrammet har inte gjorts. Vad som har gjorts är en genomgång av vilka kostnadsförändringar jämfört med dagens kostnadsnivå ett införande av vårdprogrammet innebär för utförarna på årsbasis.

Analysen har gjorts utifrån följande åtgärds-kategorier: prevention, diagnostik, kirurgi, strålbehandling, kemoterapi, omvårdnad, uppföljning samt investeringar.

Beträffande prevention kan längre tids uppföljning efter behandling innebära en viss kostnadsökning. Denna kan dock reduceras och sannolikt helt kompenseras genom kostnadseffektiva barnmorskekontroller samt naturligtvis ett förväntat minskat antal fall av cervixcancer. Överföring av uppföljningsprover till primärvården kommer att innebära överskjutning av kostnader dit.

Vad gäller prevention, kirurgi, strålbehandling, omvårdnad, uppföljning och investeringar förväntas införande av vårdprogrammet inte medföra några ekonomiska konsekvenser för utförarna jämfört med dagsläget.

Kostnaderna för diagnostik beräknas öka marginellt vad gäller datortomografi. Totalt beräknas dock kostnaderna för diagnostik att minska på grund av förändrade rutiner inom före detta Skaraborgs län, vid lätta cellförändringar. Bedömningen görs att 375 undersökningar per år som görs i dag inte kommer att utföras till följd av riktlinjerna i vårdprogrammet. Totalt innebär detta en minskad kostnad för utförarna avseende diagnostik med ca 700 tkr/år.

Vårdprogrammet innebär att neoadjuvant kemoterapi kommer att användas istället för adjuvant kemoterapi vid vissa tumörtyper. Detta beräknas leda till ökade kostnader i form av ökat antal vårddagar och ökade medicinkostnader. Totalt görs beräkningen att tio fall per år skulle omfattas av dessa förändringar och att det i sin tur kommer att medföra en ökad kostnad på ca 330 tkr/år.

Sammanfattning

Vårdprogrammet beräknas sammantaget inom regionen leda till en kostnadsminskning med ca 370 tkr/år.

Primärbehandling av cervixcancer

Nedan följer en sammanställning av primärbehandling av cervixcancer. Den åldersgräns - 70 år - som satts för olika behandlingar skall endast ses som ett grovt riktmärke. Många andra faktorer än kronologisk ålder måste vägas in vid terapival.

Stadium Ia1:

- Uterusextirpation. Normala ovarier kvarlämnas.
- Enbart konisering vid fertilitetsönskemål.

Stadium Ia2 - Ib1 - IIa med tumör ≤4 cm

≤70 år

- Radikal hysterektomi med lymfkörtelutrymning. Normala ovarier kvarlämnas.
- Vid 1-3 lymfkörtelmetastaser, ej radikal operation eller osäkra marginaler ges adjuvant kemoterapi.
- Vid 4 eller fler lymfkörtelmetastaser, ej radikal operation eller osäkra marginaler ges dessutom extern och intrakavitär strålbehandling.
- Om lymfkörtelutrymning ej gjorts ges extern och vaginal strålbehandling.

>70 år

- Extern och intrakavitär strålbehandling.

Stadium Ib2 och IIa med tumör >4 cm

≤70 år

- Neoadjuvant kemoterapi.
- Radikal hysterektomi med lymfkörtelutrymning.
- Vid 1 eller flera lymfkörtelmetastaser eller bristande radikalitet ges extern och intrakavitär strålbehandling.

>70 år

- Extern och intrakavitär strålbehandling.

Stadium IIb

≤70 år

- Neoadjuvant kemoterapi.
- Extern och intrakavitär strålbehandling.
- Vid primärt små tumörer och mycket god effekt av den givna kemoterapin kan radikal hysterektomi med lymfkörtelutrymning övervägas i stället för primär strålbehandling.
- Postoperativt ges i så fall vid 1 eller flera lymfkörtelmetastaser eller bristande radikalitet extern och intrakavitär strålbehandling.

>70 år

- Extern och intrakavitär strålbehandling.

Stadium IIIa-IVa

≤70 år

- Neoadjuvant kemoterapi.
- Extern och intrakavitär strålbehandling.

>70 år

- Extern och intrakavitär strålbehandling.

Stadium IVb

- Individualiserad behandling med radio- och/eller kemoterapi.

BEHANDLINGSSCHEMA A1**Indikation: Postop Ib -IIa - IIb**

| | v. 1 | v. 2 | v. 3 | v. 4 | v. 5 |
|---|-------|--|------------|------------|----------|
| PIN ev. cyt SIM | XXXXX | XXXXX | XXX0X X | XXX0X X | XX0 X |
| X = 1 x 2.0 Gy x V / vecka (externt) 0 = 1 x 4.0 Gy x I / vecka (brachy) | | | | | |
| ”Brachy-target” (vaginaltopp) | | 46 Gy externt 12 Gy (3 x 4.0 Gy) brachy | | | |
| Target II (”Brachy-target” + regionala lymfkörtelstationer) | | 46 Gy externt | | | |

BEHANDLINGSSCHEMA A2**Indikation: Stadium Ib -IIa ≤4 cm, ej operabla**

| | v. 1 | v. 2 | v. 3 | v. 4 | v. 5 |
|---|-------|--|----------------------------|------------|------|
| PIN cyt SIM | XXXXX | XXXXX | XXXX0 X PIN vid 28Gy | XXXX0 X | XXX0 |
| X = 1 x 2.0 Gy x V / vecka (externt) 0 = 1 x 5.0 Gy x I / vecka (brachy) | | | | | |
| ”Brachy-target” (cervix + vaginaltopp) | | 46 Gy externt 15 Gy (3 x 5.0 Gy) brachy | | | |
| Target II (”Brachy-target” + regionala lymfkörtelstationer) | | 46 Gy externt | | | |

**Stadium Ib - IIa >4 cm, ej operabla behandlas som stadium IIb (ej opererade),
se behandlingsschema**

BEHANDLINGSSCHEMA B1

Indikation: Stadium Ib >4 cm (ej opererade) –IIb (ej opererade) –IIIa –IIIb - IVa

| | v. 1 | v. 2 | v. 3 | v. 4 | v. 5 | v. 6 |
|---|--------|--------|------------------------|-----------------------|---------------|---------|
| PIN CT cyt x 3 PIN CT-plan SIM | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX PIN vid 28Gy | 0XXXXX X | 0XXxx X xx | 0x x |
| X = 1 x 2.0 Gy x V / vecka (externt) x = 2 x 1.5 Gy x V / vecka (externt) 0 = 1 x 4.0 Gy x I / vecka (brachy) | | | | | | |
| Target I (tumör med marginal) | | | | 55 Gy externt | | |
| ”Brachy-target” (cervix + vaginaltopp) | | | | 12 Gy (3x4 Gy) brachy | | |
| Target II (Target I + regionala lymfkörtelstationer) | | | | 46 Gy | | |

BEHANDLINGSSCHEMA B2

Indikation: Stadium IIb –IIIa –IIIb –IVa intrakavitär behandling ej möjlig

| | v. 1 | v. 2 | v. 3 | v. 4 | v. 5 | v. 6 |
|--|--------|--------|--------|---------------|-------------|----------------|
| PIN CT cyt x 3 PIN CT-plan SIM | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX | XXXXXX | XXXxx xx | xxxxx xxxxx |
| X = 1 x 2.0 Gy x V / vecka (externt) x = 2 x 1.5 Gy x V / vecka (externt) | | | | | | |
| Target I (tumör med marginal) | | | | 67 Gy externt | | |
| Target II (Target I + regionala lymfkörtelstationer) | | | | 46 Gy externt | | |

Stadium 4 b -individuell behandling

CERVIXCANCER ÅRLIG RAPPORT

Personnr

Namn

Insändes till:

Onkologiskt centrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 GÖTEBORG

Läkare.....

Sjukhus/klinik.....

TUMÖRSTATUS *(Ifylles både vid kontroll och död)*

Kontrolldatum

- Tumörstatus
- 1 Tumörfri alltsedan primär- eller kompletterande behandling
 - 2 Recidiv
 - 3 Haft recidiv men nu inga tecken på tumör
 - 4 Har aldrig varit tumörfri

Recidivdatum

Verifierat 1 Kliniskt 2 Cyt/PAD

Ny annan cancer 1 Ja 0 Nej

UPPGIFTER VID DÖDSFALL

Dödsdatum

- Dödsorsak
- 1 Cervixcancer
 - 2 Annan cancer
 - 3 Annan sjukdom
 - 9 Okänd

Obduktion 1 Ja 0 Nej 9 Okänt

Kommentar:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....