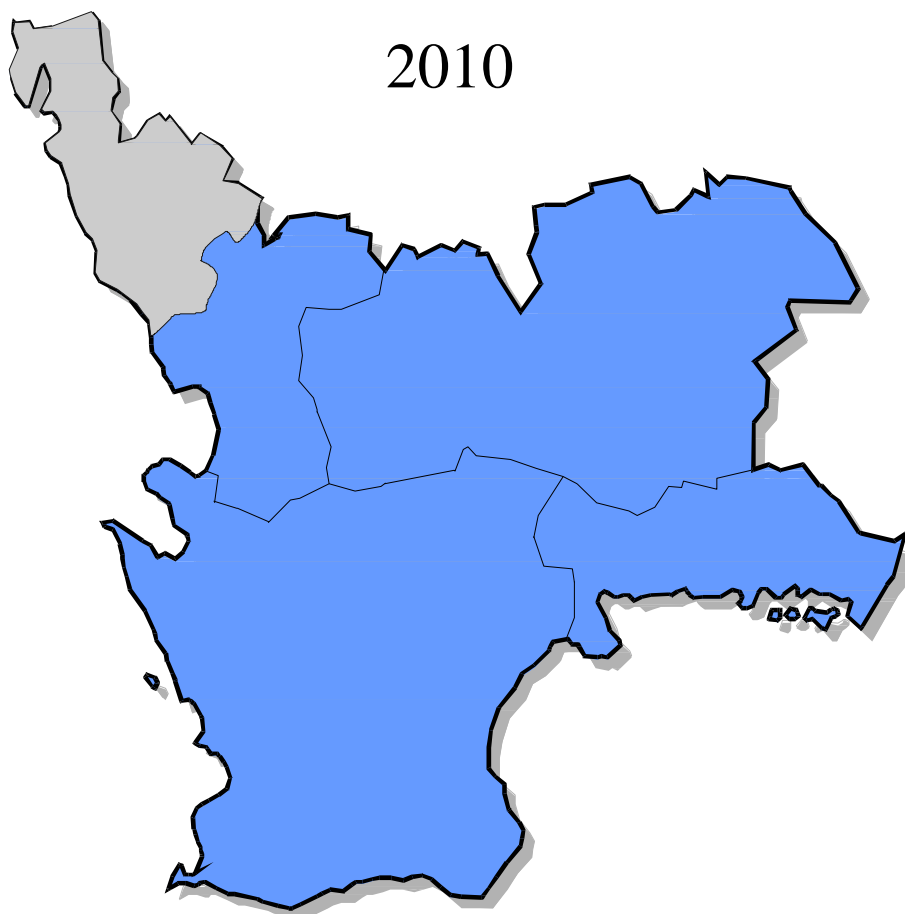


ONKOLOGISKT CENTRUM
Södra sjukvårdsregionen

Vårdprogram för cervix-, och vaginalcancer

2010



Vårdprogrammets giltighetstid: 2010 01 01–2012 01 01

www.skane.se/rcc

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
130516	Uppföljningsintervallen justerade i enlighet med beslut på Regionmöte 120413
140408	Vulva-delen till eget vårdprogram

ISBN 91-85738-85-9 (pdf)
Onkologiskt centrum, Lund 2010

Vårdprogrammets syfte

Vårdprogrammet för cervix-, och vaginalcancer har utarbetats av nedanstående personer i samarbete med Onkologiskt Centrum i Lund. Vårdprogrammet skall vara ett arbets- redskap för gynekologerna på respektive kvinnoklinik i regionen, för gynonkologerna vid Onkologiska kliniken i Lund, för tumörkirurgerna vid Kvinnokliniken i Lund samt för patologerna i södra sjukvårdsregionen. Vårdprogrammet skall regelbundet uppdateras och revideras.

Vårdprogrammet utgör basen för all behandling vid gynekologisk tumörsjukdom. Därför bör alla patienter ingå i vårdprogrammet. Ett undantag kan dock vara, att inkludera patienter i kliniska studier, vilket bör särskilt uppmuntras.

Vårdprogrammet har godkänts av Regionala medicinska rådet för tumörsjukdomar och finns tillgängligt på Onkologiskt Centrums hemsida, www.skane.se/rcc . En uppdatering programmet beräknas ske med två års intervall. Vårdprogrammets giltighetstid är 2010 01 01 – 2012 01 01.

Arbetsgrupp

Maria Bjurberg	Sektionen för gynekologisk onkologi, Onkologiska Kliniken, Lund, Skånes Universitetssjukhus (SUS)
Jessica Wihl	Sektionen för gynekologisk onkologi, Onkologiska Kliniken, Lund, Skånes Universitetssjukhus (SUS)
Inger-Lena Lamm	Radiofysik, Lund, Skånes Universitetssjukhus (SUS)
Eva Rundqvist	Kvinnokliniken, Karlskrona
Barbara Schülke	Kvinnokliniken, Helsingborgs lasarett
Anna Måsbäck	Patologkliniken, Lund, Region Skåne
Nils-Olof Wallengren	Bild- och funktionsdiagnostiskt centrum, Lund, Skånes Universitetssjukhus (SUS)
Jan Persson	Kvinnosjukvård, Lund, Skånes Universitetssjukhus (SUS)
Päivi Kannisto	Kvinnosjukvård, Lund, Skånes Universitetssjukhus (SUS)

Andra vårdprogram

Vårdprogram för övriga tumörsjukdomar samt Palliativ Vård och för Omvårdnad vid Gynekologiska Tumörsjukdomar finns tillgängliga via Onkologiskt Centrums hemsida, www.skane.se/rcc.

Innehållsförteckning

1. Cervixcancer

1.1	Stadieindelning.....	5
1.2	Process och patientflöden.....	6
1.3	Incidens	7
1.4	Etiologi	7
1.5	Utredning	7
1.6	Patologi	8
1.7	Prognos	12
1.8	Kirurgisk behandling	13
1.9	Radioterapi	18
1.10	Uppföljning	23
1.11	Recidivbehandling.....	23

2. Vaginalcancer

2.1	Stadieindelning	25
2.2	Incidens och etiologi	25
2.3	Utredning.....	26
2.4	Patologi	26
2.5	Prognos	27
2.6	Behandling och prognos	27
2.7	Uppföljning	28

3. Referenser	29
---------------------	----

5. Appendix I Strålbehandlingsschema	33
--	----

6. Appendix II Information till dig som behandlas med dilatator	34
---	----

1. Cervixcancer

1.1 Stadiindelning

Stadieindelning av cervixcancer enligt FIGO (Pecorelli et al 2009)

Stadium I	Tumören begränsad till cervix. Ingen hänsyn skall tagas till utbredning i corpus.
Stadium IA	Endast mikroskopiskt identifierad stromainvasion.
Stadium IA1	Invasionsdjup ≤ 3 mm. Utbredning ≤ 7 mm.
Stadium IA2	Invasionsdjup ≤ 5 mm. Utbredning ≤ 7 mm.
Stadium IB	Mikroskopiska lesioner större än stadium IA eller makroskopiska lesioner begränsade till cervix.
Stadium IB1	Makroskopiska lesioner ≤ 4 cm i utbredning.
Stadium IB2	Makroskopiska lesioner >4 cm i utbredning.
Stadium II	Utbredning utanför cervix/corpus, men har ej nått bäckenväggen eller nedre 1/3 av vagina.
Stadium IIA	Växt i övre 2/3 av vagina men ej i parametrier.
Stadium IIA1	Klinisk tumör med störst diameter ≤ 4 cm.
Stadium IIA2	Klinisk tumör med diameter >4 cm.
Stadium IIB	Utväxt i parametrier.
Stadium III	Utbredning till bäckenvägg eller nedre 1/3 av vagina. Hydronefros eller tyst njure utan annan känd orsak.
Stadium IIIA	Nått nedre 1/3 av vagina men ej bäckenväggen.
Stadium IIIB	Nått bäckenvägg och/eller hydronefros och/eller tyst njure.
Stadium IV	Tumöret utbredning utanför lilla bäckenet och/eller klinisk överväxt på blås- eller rektalslemhinnan.
Stadium IVA	Överväxt på intilliggande organ.
Stadium IVB	Fjärrmetastasering.

Stadieindelning av cervixcancer enligt TNM-klassifikationen

(Sobin och Wittekind 2002)

TX	Primärtumör kan ej bedömas
T0	Inga hållpunkter för primärtumör
Tis	Carcinoma in situ = FIGO stadium 0
T1–T3	Motsvarar samma siffra och bokstav som FIGO-klassifikationen
T4	= FIGO IVA
M1	= FIGO IVB

N - Regionala lymfkörtelmetastaser

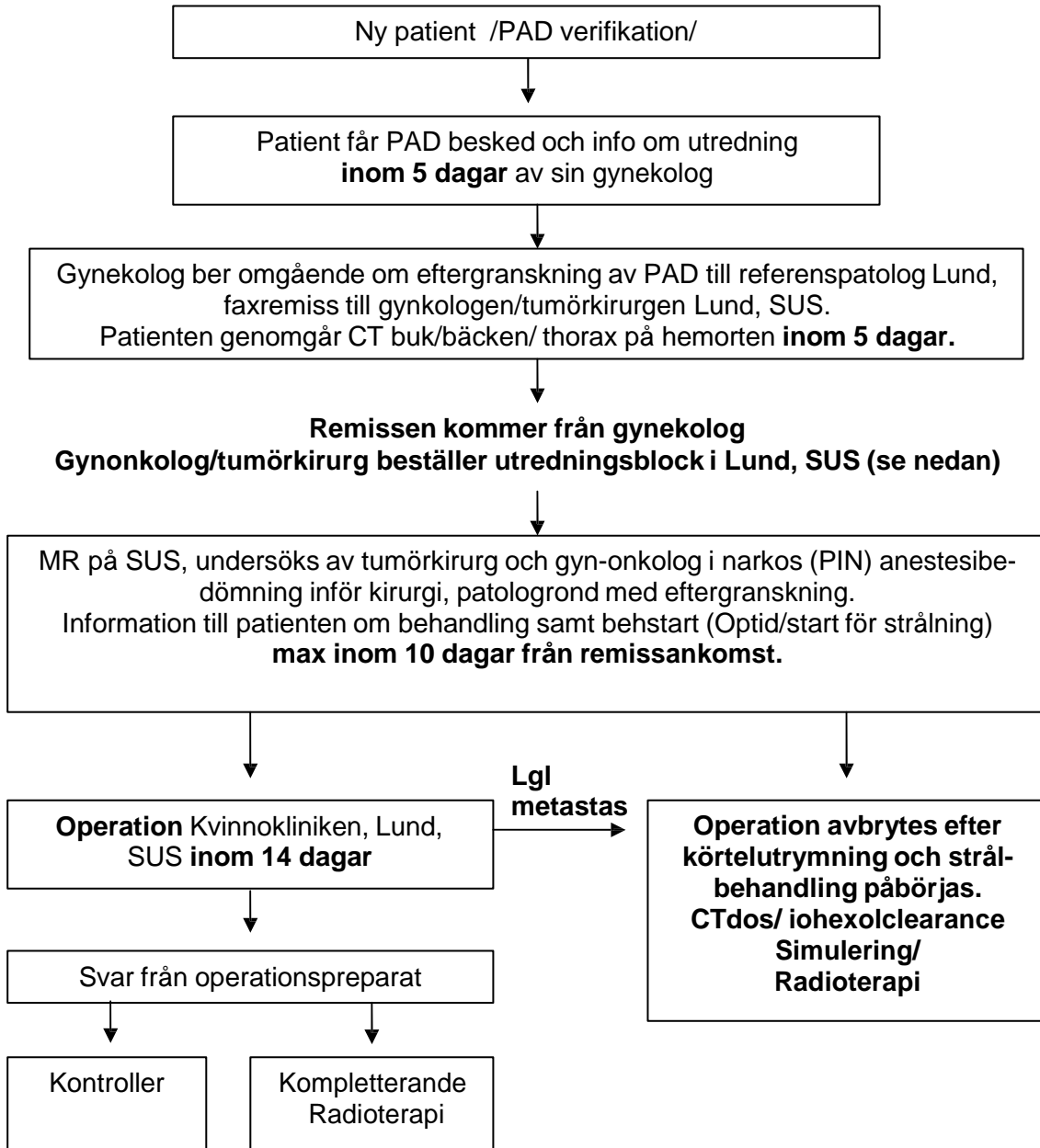
NX	Regionala lymfkörtelmetastaser kan ej bedömas
N0	Regionala lymfkörtelmetastaser finns ej
N1	Regionala lymfkörtelmetastaser

M - Fjärrmetastaser

MX	Fjärrmetastaser kan ej bedömas
M0	Fjärrmetastaser finns ej
M1	Fjärrmetastaser

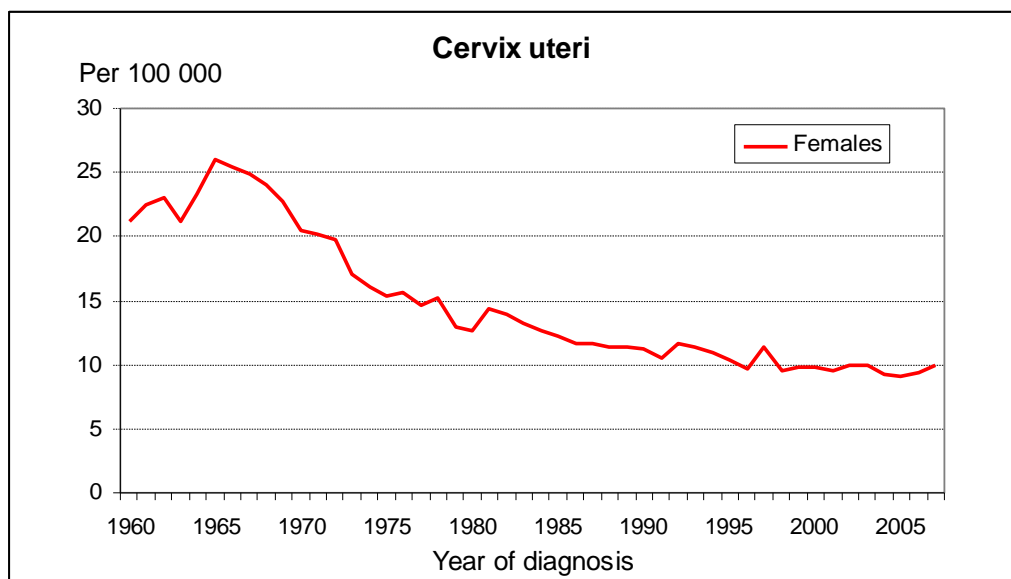
Vidare rekommenderar gruppen att MR bäcken bör utföras som en del i utredningen och att förekomsten av LVSI skall rapporteras.

1.2 Process och patientflöden – Cervixcancer



1.3 Incidens

Incidensen av cervixcancer i Sverige har i det närmaste halverats de senaste trettio åren, vilket anses bero på screeningverksamheten. Minskning av antalet nya fall har dock avstannat sedan mitten av 1990-talet och incidensen har nu stabiliserats runt 10/100 000 (Cancer Incidence in Sweden 2007). Eventuella effekter av vaccination mot HPV kommer inte att påverka incidensen förrän tidigast om 10-15 år. Internationellt sett är cervixcancer fortfarande en av de vanligaste cancerformerna och den vanligaste orsaken till cancerrelaterad död hos kvinnor i utvecklingsländerna (Franco et al Cancer J. 2003;9:348-3359). 2006 diagnostiserades 466 nya fall i Sverige, varav 92 i Södra Sjukvårdsregionen (Cancer Incidence in Sweden 2007). Samma år dog 125 kvinnor i Sverige till följd av cervixcancer (Dödsorsaksregistret 2007).



Antal fall av cervixcancer per 100 000 invånare och år.

Källa: SoS, Cancer incidence in Sweden 2007

1.4 Etiologi

Det finns ett klart etiologiskt samband mellan cervixcancer och humant papillomvirus (HPV). Ett flertal högrisktyper av HPV existerar men typ 16 och 18 är mest studerade. HPV-DNA kan detekteras i minst 95 % av alla skivepitelcarcinom och adenocarcinom utgående från cervix uteri (Chen 2005). HPV inducerar onkogen transformation genom att inaktivera tumörsuppressorgenerna p53 och Rb. Det finns ett klart etiologiskt samband mellan cervixcancer och HPV. Profylaktisk vaccination mot HPV typ 16 och 18 (och även mot kondylom-associerade typ 6 och 11) har införts i barnvaccinationsprogram i flera länder och även i Sverige. Vaccinationen skyddar mot måttlig och grav cervixdysplasi som anses vara förstadier till cervixcancer.

1.5 Utredning

Cervixdysplasier utreds och behandlas vid kvinnokliniker och behandlas ej i detta vårdprogram. Se aktuella regionala vårdprogram alternativt nationella vårdprogram.

Vid misstänkt cancer skall rejäla provexcisioner eller kon utföras, följt av cervixabrasio. Invasionsdjup är avgörande för fortsatt handläggning och skall efterfrågas på PAD-remissen.

Alla patienter med invasiv cervixcancer skall remitteras till Gyn Onkologen för gemensam bedömning av gynonkolog och gynekologisk tumörkirurg. Utredningen syftar till att kartlägga tumörens storlek och utbredning (parametrieinfiltration, överväxt tarm/blåsa), förekomst av körtelmetastaser, påverkan på urinvägar (hydronefros, hydrouretär) samt förekomst av fjärrmetastaser. Utredningen skall även ge histopatologisk diagnos, se separat kapitel.

Positron emissions tomografi (PET) har en högre sensitivitet och specificitet än både CT och MR när det gäller att detektera lymfkörtelmetastasering och tumörspridning utanför lilla bäckenet (Grigsby et al JCO 2001; 19:2028-38, Havrilesky et al Gynecol Oncol 2005; 97:183-91, Wood et al Clinical Oncology 2007; 19:237-255).

Vaginalt ultraljud kan tillföra information i tumörutredningen med hänsyn till tumörstorlek, parametrieinfiltration och lokalisering av äggstockar och lymfkörtlar. Remissförfarandet är standardiserat och syftar till ett snabbt och högkvalitativt omhändertagande (se process och patientflöden)

Följande moment ingår i utredning av cervixcancer:

- Cervixbiopsi och cervixabrasio, ev konisering
- MR bäcken (utom vid mikroinvasiv cancer) utförs i Lund. Vid konisering skall detta alltid anges på remissen, eftersom koniseringen kan skapa artefakter.
- CT thorax, buk och bäcken. Även vid undersökning på hemorten skall CT göras enligt standardiserat protokoll. Protokollet kan rekvireras från CT Röntgen 1, BFC, Lund, SUS. Klinisk undersökning i narkos med cystoskopi och provtagning för HPV-typning. Undersökningen utförs av gynonkolog och gynekologisk tumörkirurg.
- PET/CT bör erbjudas patienter med lokalt avancerad sjukdom inför strålbehandling
- MR bäcken bör också göras så nära inpå första brachybehandlingen som möjligt. Även denna utförs i Lund.
- Vaginalt ultraljud kan tillföra information i tumörutredningen med hänsyn till tumörstorlek, parametrieinfiltration och vaskularisering. Den kan lokalisera och differentiera äggstockar från patologiska lymfkörtlar i bäckenet.

Alla PAD eftergranskas på referenspatologen i Lund. Inremitterande skall via sin lokala patologiklinik ombesörja att preparat skickas till referenspatologen i Lund.

1.6 Patologi

Fixering

Preparat för histologi fixeras i formalinmängd (4–6% buffrad formalin) motsvarande 7–10 ggr preparatvikten. Fixeras i 1–2 dygn.

Biopsier

Orienteras om möjligt (tusch, sutur), för att kunna identifiera yta resp. djup och mäta den viktiga parametern infiltrationsdjup (i mm under basala epitelet) inför vidare operationsplanering.

Koniseringspreparat

PAD-svar

Preparatstorlek: Längd, bredd, djup (mm).

Tumörens ytstorlek: Viktigt för stadiindelningen är om utbredningen av den invasiva komponenten är >7 mm.

Utbredning: Vilka kvadranter som är engagerade.

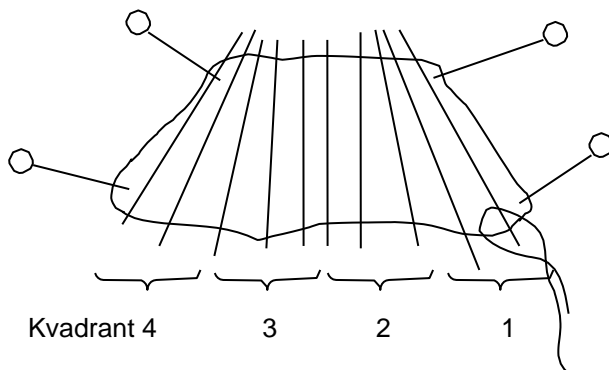
Invasionsdjup: Viktiga gränser 3 och 5 mm, mätes från basen av epitelet som tumören utgår ifrån.

Resektionsmarginal: Uttryckt i mm endo- och ektocervikalt från invasiv respektive in-situ komponent. Mot cirkumferent resektionskant från invasiv komponent.

Kärlinväxt, LVSI (lymphovascular space invasion): Nämnas om det påträffas samt eftersökes vid frågeställning ffa inför planerad trachelektomi.

Typ: Skivepitel, adenocarcinom alternativt ovanligare typer som klarcellscancer, småcellig cancer eller neuroendokrin cancer.

Cervixskrap: Benigt = räknas som radikalt mot endocervix.

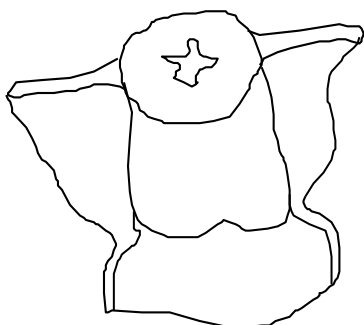


För radikalitetsbedömningen är det viktigt att konen tas ut hel och inte i flera småbitar. Konen mätes och kan med fördel klippas upp före fixering och spännas upp på korkplatta med slemhinnan uppåt (inte mot plattan).

För orientering i klockslag/kvadranter skall preparatet markeras t.ex. med sutur el dyl, ex mot portio kl 12.

För endo-exocervikal orientering på snitten rekommenderas speciellt tusch i endocervikal resektionskant innan utskärning.

Hela konen bäddas i skivor cirkumferent, vinkelrätt mot lumen ("tårtbitar") alternativt kan ett tvärsnitt från endocervikala änden (toppsnitt) göras innan resten av konen delas. Indelning i kvadranter underlättar för klinikerna att modifiera ev utvidgad kon. .



Trakelektomi-preparat består i princip av nedre delen av ett hysterektomipreparat. Besvaras enligt mallen för hysterektomipreparat. Resektionsmarginalen proximalt (mot uterus) tillkommer.

Hysterektomipreparat

PAD-svar

Preparatstorlek: Uterus respektive vaginalmanschettens längd.

Invasionsdjup: Mäts i mm.

Tumörstorlek: Tjocklek samt ytlig utbredning.

Tumörtyp

Radikalitet: Nedåt vagina (även in-situ) och mot cirkumferent resektionskant, i mm.

Spridning: För stadiindelning, växt i vaginalmanschett (vaginas övre 2/3 eller nedre 1/3), parametrier, bäckenvägg, blåsa eller rektum.

Lymfkörtelmetastaser: Antal metastaser samt totala antalet lymfkörtlar per station.

Vid hysterektomi mätes preparatet och cervix delas som vid konisering om tumören ej är avgränsbar.

Vid synlig tumör mätes tumören på längs och tvärs och bitar tages som representerar:

-Övergång mellan slemhinna och tumör distalt och proximalt.

-Maximalt invasionsdjup.

-Minsta marginal mot resektionskanter a) cirkumferent och b) ned mot vagina.

-Representativa snitt från corpus, parametrier, ev adnexa och övriga organ.

Lymfkörtlar

Minst en skiva bäddas från varje lymfkörtel. Totalt antal lymfkörtlar respektive antal med metastas per lymfkörtelstation skall framgå i svaret.

Maligna tumörtyper i cervix

(mer detaljerad uppdelning finns i WHO-boken)

Epiteliala tumörer

- Skivepitelcancer
- Adenocarcinom
- Adenoskvamös cancer
- Adenoidcystisk cancer
- ”Adenoid basal carcinoma”

- Neuroendokrina tumörer, bl a småcellig cancer.
- Odifferentierad cancer

Därutöver finns

- Mesenkymala tumörer
- Blandade epiteliala-mesenkymala tumörer
- Melanom
- Könncellstumörer
- Maligna lymfom
- Leukemier
- Metastaser

Kommentarer

Differentieringsgrad är ej prognostiskt och behöver ej anges.

Tumördjupet räknas från ytepitelets basala begränsning. Vid mikroinvasiv cancer utgående från cervixkörtlar kan infiltration mätas från basalskiktet i körteln. (Se Blaustein sid 330, AFIP sid 62).

Mikroinvasiv skivepitelcancer (synonym: ”Early invasive SCC”) motsvarar stadium IA1–2 och definieras som invasion <3 respektive 5 mm. Brukar ses med extensiv CIN3, utbredda expansiva och ofta djupt belägna tumörområden i de endocervikala körtlarna, luminala nekroser och intraepitelial utmognad av skivepitelet. De invasiva härdarna brukar te sig högre differentierade än det överliggande dysplastiska epitelet och är omgivna av desmo-plastiskt, ödematöst stroma och lymfocytärt infiltrat.

Immunfärgning med p16 är en indirekt markör för högrisk HPV kan underlätta bedömningen av dysplasi, framför allt gentemot atrofi och inflammatoriska, reaktiva cellförändringar (Klaes et al 2001). P16 är även positiv i de flesta cervixadenocarcinom men har ingen eller svagare infärgning i corpus eller ovarium, se dock upp med ospecifik positivitet mer fläckvis infärgning (Conner et al 2002, Ansari-Lari 2004, Elishaev 2005, McCluggage WG 2003).

Vid differentiering mellan tubar metaplasi och adenocarcinom in situ kan man ha nytta av p16, Ki67 (MIB1) och BCL2-färgningar (Cameron 2002).

Immunfärgning med CD31 eller CD34 kan underlätta bedömningen vid misstänkt kärlinväxt.

Negativitet för CEA (carcinoembryonalt antigen), ingen eller fläckvis positivitet p16 och positivitet för vimentin och ER (östrogenreceptor) kan tala för ursprung i corpus (Pathology 2007; 9 (1):97-111, Immunohistochemistry as diagnostic aid in cervical pathology. McCluggage).

Speciella typer med avvikande prognos

Skivepitelcancer och adenocarcinom

Behandlingsmässigt skiljer det något mellan skivepitelcancer, adenoskvamös cancer och adenocarcinom. Dessa behöver dock inte subgrupperas vidare.

Klarcellig cancer

Växer i solida, tubulära/tubulocystiska och papillära formationer. Dessa tumörer innehåller celler som är rika på glykogen. Positivitet ses i PAS och negativitet i PAS-diasitas i form av multipla små granulae i cytoplasman. Dock sköljs glykogenet bort av formalinet vilket accentueras vid lång fixeringstid (se även avsnittet för Vaginalcancer).

Småcellig cancer (neuroendokrin)

En typ som skall identifieras är småcellig cancer. Denna ses i 0,5–1 (-6)% av cervikala cancrar och har sämre prognos än övriga icke-skivepitelcancer. Termen småcellig bör endast användas om denna neuroendokrina typ av tumör. Småcelliga cancrar har små till medelstora kärnor med sparsam cytoplasma i ett växtmönster, mönster med kärnor som formar sig efter varandra (nuclear moulding kotkroppsformationer) och områden med krossartefakter samt infiltrerar stromat diffust, i trabekler eller dåligt avgränsade nästen, medan skivepitelcancer infiltrerar i ”diskreta” nästen. Hög mitosaktivitet och encellsnekroser brukar ses. Små områden med adenocarcinom eller skivepitelcancer kan existera i småcellig cancer (Abeler 1994, Albores-Saavedra 1997).

Storcellig neuroendokrin cancer kan förekomma som ett begränsat område i en småcellig cancer, denna typ är sällsynt i sin rena form och har enligt WHO lika dålig prognos som småcellig cancer.

Immunhistokemi (NSE-Neuron Specifikt Enolas, Chromgranin A, Synaptofysin samt C56) kan användas men är begränsat värde, då småcellig endokrin cancer inte alltid är positiv i neuroendokrina markörer och i 40% är positiv i keratinfärgning, medan den främsta differentialdiagnosen, icke-keratiniserande skivepitelcancer med basaloida celler är positiv i neuroendokrina markörer i 40% (Int J Gynecol Pathol 2005, 24(2):113-7 CD56 reactivity in small cell carcinoma of the uterine cervix, Albores-Saavedra J, Latif S, Carrick KS, Alvaro-Cabrero I, Fowler MR).

Övriga differentialdiagnoser: Lymfom, granulocytsarkom, embryonalt rhabdomyosarkom, stromasarkom och metastas från endokrina tumörer.

1.7 Prognos

Prognostiska faktorer för recidiv och överlevnad har identifierats i många studier. Stadium vid diagnos är den viktigaste prognostiska faktorn.

Övriga etablerade prognostiska faktorer är invasionsdjup, tumörstorlek (såväl vid tidiga som avancerade stadier), lymfkörtelmetastasering och histopatologi. Skivepitelcancer har enligt de flesta studier bäst prognos. Prognosen är sämst för klarcellscancer, småcellig cancer och odifferentierad cancer. Differentieringsgrad förekommer i få studier som oberoende riskfaktor, men låg differentieringsgrad försämrar prognosen. LVSI har i en del studier visats vara starkt relaterad till förekomst av lymfkörtelmetastasering. Något konsensus finns

inte huruvida LVSI är en oberoende prognostisk faktor. (Delgado et al Gynecol Oncol 1990;38:352-7, Creasman et al Gynecol Oncol 2004;92:525-9).

HPV typning; man har inte kunnat påvisa någon skillnad i överlevnad mellan HPV-positiv resp. HPV-negativ cervixcancer. Några studier har visat ökad risk för lymfkörtelmetastasering vid HPV-positiva tumörer.

DNA ploidi, nya molekyärbiologiska faktorer såsom till exempel uttryck av cykliner och cyklinberoende kinasinhibitorer har ej visat sig ha prognostisk betydelse.

Vid avancerad cervixcancer är bilateral tumörväxt till bäckenväggarna, nekros, infektioner och anemi samtliga negativa prognostiska faktorer.

I FIGO Annual Report 2006 rapporterades 15 081 patienter behandlade världen över mellan 1999 och 2001. Den totala femårsöverlevnaden är enligt denna rapport 70% och för stadium IB1:90,5%, stadium IB2: 79,5, stadium IIA: 74,8%, IIB: 67,4%, stadium IIIA: 40,5%, stadium IIIB: 44%, stadium IVA: 22,3% och stadium IVB: 9,3%. Vid tidig cervixcancer (Stadium I–IIA) anses spridning till de regionala lymfkörtlarna i lilla bäckenet vara en viktig prognostisk faktor. Incidensen av lymfkörtelmetastasering vid stadium IB är i genomsnitt 17 % medan den hos stadium IIA är 32%.

1.8 Kirurgisk behandling

Årligen diagnostiseras 80–90 nya fall av cervixcancer i Södra Sjukvårdsregionen. Cirka hälften av patienterna har en så tidig cancer att de lämpar sig för primär kirurgisk behandling. För att säkerställa ett adekvat patientomhändertagande, återväxt av tumörkirurgisk kompetens och fortsatt kirurgisk utveckling har den kirurgiska behandlingen i Skåne, sedan januari 2007, centraliserats till Kvinnokliniken i Lund, SUS.

Internationell går trenden mot en ökad andel laparoskopisk kirurgi vid tidig livmoderhalscancer. Laparoskopisk radikal hysterektomi och bäckenkörtelutrymning, jämfört med samma operation vid öppen bukkirurgi, medför färre komplikationer och kortare vårdtid utan att negativt påverka överlevnadsdata i sjukdomen (Magrina et al 2008). Tillgängliga data tyder på att samma operation utförd med robotassisterad laparoskopi har fördelar i form av kortare operationstid och mindre blödning jämfört med traditionell laparoskopisk metod (Magrina et al 2008, Boggess et al 2008).

Robotassisterad laparoskopisk radikal hysterektomi och bäckenlymfkörtelutrymning är sedan 2006 kirurgiskt förstahandsval vid Kvinnokliniken i Lund, SUS och utförs på 95% av kvinnor med tidig livmoderhalscancer (Persson et al 2008) Metoden innebär en god möjlighet att skräddarsy omfattningen av radikalitet och är väl ägnad att anpassa till ny klassifikation av radikal hysterektomi (se nedan).

En ny klassning av radikaliteten vid hysterektomi och omfattning av lymfkörtelutrymning har publicerats (Querleu and Morrow 2008). Den nya klassningen är mer flexibel och är mera väldefinierad i omfattningen av såväl radikaliteten vid hysterektomin som körtelutrymningen. Detta är till fördel vid jämförelse med andra centra och gentemot Piver's klassifikation vilket alltmer upplevs som föråldrad.

Hysterektomin indelas i fyra grupper (A-D, Tabell 1) beroende på omfattning av den laterala, posteriora och distala målsättningen för marginaler och den kirurgiska dissektionen.

Lymfkörtelutrymning klassas efter anatomiska landmärken i fyra stadier, se Tabell 2.

Generella principer för körtelutrymning.

Omfattning och anatomiska landmärken/ gränser för körtelutrymningen anges i tabell 1 och 2 och under respektive tumörstadium. Körtelutrymning i bäcken och paraaortalt kan med fördel utföras laparoskopiskt. Körtlar skall extraheras i endopåse, stationsvis, enligt Tabell 2 för undvikande av spill. Sentinel node teknik (SNT) användas för att peroperativt identifiera de körtlar som har störst risk för spridning. SNT kan även användas för att identifiera lymfkörtlar utanför de definierade utrymningsområdena (t.ex presacralt, högt i communislogen och paraaortalt). SNT används ännu inte ”skarpt”, dvs vid metastasfria SN skall full körtelutrymning enligt nedan utföras. Likaledes skall full körtelutrymning utföras om SN saknas. Vid planerad trachelektomi eller hysterektomi där körtelmetastisering konstateras vid fryssnitt, bör uterus lämnas intakt med bibehållen cirkulation till förmån för snar strålbehandling.

I denna situation skall den översta (kraniala) metastasfria körtelstationen definieras vilket alltid innebär en noggrann utrymning i a.i.communis området (nivå 2) och om lymfkörtelmetastas vid denna station även en paraaortal utrymning till minst nivå a.mesenterica inferior (nivå 3). Plats för metastatiska körtlar skall utmärkas med röntgentäta, MRkompatibla clips liksom den kraniala gränser för körtelutrymningen, lämpligen med olika storlek på clips vilket skall anges i operationsberättelse.

Om postoperativ strålbehandling förefaller trolig, kan i normalfallet ovarierna hos premenopausala patienter transpositioneras till respektive paracoliskt rum utanför det förmådde strålfältet. En transpositionering kan även utföras som ett andra laparoskopiskt ingrepp vid senare beslut om adjuvant radioterapi, till de paracoliska rummen. Läget av ovarierna skall utmärkas med MR-kompatibla och röntgentäta clips.

Skivepitelcancer

Stadium IA1

Opereras enligt hysterektomi A, ingen regelrätt körtelutrymning men skarp sentinel node kan övervägas.

Stadium IA2

Opereras enligt hysterektomi B med körtelutrymning 2.

Stadium IB1

Operation enligt hysterektomi B-C beroende på tumörstorlek, invasionsdjup och kärlväxt. Omfattning av körtelutrymning enligt generell princip, dvs ev innefattande paraaortal körtelutrymning/sampling.

Stadium 1B2

Förutom exofytiska tumörer utan intracervikal komponent (hysterektomi C), bör alla 1B2 cancrar strålbehandlas primärt (se avsnitt 8, radioterapi).

Vid enstaka bulky nodes (>eller = 1.5 cm) kan dessa hämtas ut samtidigt som man hänger upp äggstockarna före planerad strålbehandling. I detta sammanhang kan det vara av värde att sampla lymfkörtlar två stationer proximalt om metastasen för att begränsa strålfältet.

Stadium IIA

Primär radioterapi (se avsnitt 1.9).

Hysterektomi enligt C enbart efter noggrant övervägande att radikalitet kan uppnås. Eventuellt kan hysterektomin föregås av laparoskopisk pelvin och para-aortal körtelutrymning i en tidigare seans för att utesluta tumörspridning. Om tumörspridning till lymfkörtlarna, avbrytes hysterektomi till förmån för strålbehandling och eventuellt upphängning av äggstockar.

Stadium IIB och högre

I utvalda fall kan laparoskopisk staging för etablering av craniell metastasfri station utföras i syfte att minska omfattning av radioterapi. Likaledes kan förstörade lymfkörtlar (bulky nodes) avlägsnas laparoskopiskt.

Adenocarcinom

Stadium IA

Vid adenocarcinom i tidiga stadier bör diagnos alltid baseras på en radikal konisering på grund av risk för multifokal tumör eller snittning genom körtelkryptor. Hysterektomi rekommenderas vid mikroinvasion men konisering/trachelektomi med täta kontroller kan vara ett alternativ vid önskan om bevarad fertilitet. Alla övriga fall av stadium IA skall opereras enligt hysterektomi B. Risken för körtelmetastasering vid invasionsdjup ≤ 3 mm är 0.3% i stora material, där hänsyn till LVSI inte togs (Hasumi et al 1980, Maiman et al 1988, Sevin 1999).

Vid stromainvasion >3.1 mm och <5.0 mm är risken för körtelmetastasering drygt 7%, vilket föranleder pelvin lymfkörtelutrymning för dessa fall (Sevin 1999).

Övriga stadier behandlas som skivepitelcancer i motsvarande stadium.

Cancer med neuroendokrin differentiering (stor- eller småcellig) samt klarcellig cancer

Snar individuell bedömning tillsammans med gynekolog och patolog. Generellt är dessa tumörer mer aggressiva, och modifierade ingrepp med mindre radikalitet eller fertilitetsbevarande kirurgi bör endast utföras efter särskilt övervägande.

Fertilitetsbevarande kirurgi

Vid stadium IA1 utan LVSI kan enbart en stor konisering övervägas. Vid icke skivepitelcancer och/eller LVSI rekommenderas särskild försiktighet angående fertilitetsbevarande kirurgi. Omfattning av vaginalmanchett klass 2.

Radikal trachelektomi skall normalt förbehållas cancer med största tumörutbredning på 2 cm (MR, Ultraljud) och med djupinfiltration <10 mm vid preoperativ undersökning (stadium 1A2–1B1).

Vid exofytiskt växande tumörer begränsade till portio, kan något större tumörer accepteras för radikal trachelektomi.

Vid proximalt och intracervikalt växande tumörer eller adenocarcinom bör radikal trachelektomi utföras först efter särskilt övervägande.

Generellt vid fertilitetsbevarande kirurgi där radikal trachelektomi tillämpas skall det föregås av laparoskopisk körtelutrymning med SLN teknik och bör endast utföras vid metastasfria körtlar. I samband med operationen rekommenderas ett fryssnitt av proximala partiet från preparatet till patologen för att utesluta tumör i resektionsranden.

Cervixcancer under graviditet

Beslut om behandling bör alltid föregås av noggrann genomgång av tumörstadium, histologi, fertilitetssituation, och patientens gestationsålder. Tidpunkten för planerad behandling, vilken oftast är kirurgisk, bör fattas i samråd med tumörkirurgisk expertis, gynecolog, anestesilog, pediater och obstetriker.

Vid stadium IA1 utan LVSI är konisering tillräcklig. Vid behov av radikal kirurgi avgör stadium, histologisk typ och gestationsålder. Om graviditeten anses kunna fortgå, bör sectio göras, omedelbart efterföljd av radikal kirurgi. Om tumören påträffas först efter vaginal förlossning, har långtidsstudier visat betydligt sämre prognos än om kejsarsnitt kunnat tillgripas pga tumören.

Abdominell radikal trachelektomi under pågående graviditet är beskrivet, men kan endast anses vara ett alternativ under speciella omständigheter. Vid mer avancerade stadier (IIB och över) bör graviditeten avslutas till förmån för radioterapi alternativt kemoradioterapi. Även här måste en individuell bedömning tillämpas. Misstanke om cervixcancer under graviditet bör bekräftas före förlossningen. Om en invasiv cancer föreligger bör förlossningen avslutas med kejsarsnitt för att minimera risken för spridning. Prognosen för patienter där tumören upptäckts före förlossning är signifikant bättre än för dem som fått diagnosen postpartum (Sood et al 2000).

Stumpcancer

Skall följa riktlinjerna för stadier enligt ovan.

Dock skall noteras, att överväxt till blåsa eller till cervix adherenta bukorgan relativt sett oftare sker, och att det därför kan var svårare att uppnå radikalitet.

Överraskningsfynd av cervixcancer efter enkel hysterektomi

Bör diskuteras individuellt med gynecolog, huruvida komplettering skall ske med strålning eller kompletterande kirurgi skall utföras. Laparoskopisk robotassisterad parametrikektomi med körtelutrymning kan vara ett alternativ till strålbehandling vid överraskningsfynd av stadium 1A2–1B1. Resektion av vaginaltopp bör utföras om marginalen mot vagina vid det primära ingreppet är ≤ 8 mm.

Nervsparande kirurgi

Med nervsparande teknik vid radikal hysterektomi kan blåsfunktion och sexuell funktion bättre bevaras. Metoden är applicerbar vid mindre tumörer i cervix (< 2 cm) då nervsparande kirurgi inte är förenlig med utvidgad posterior och distal/lateral radikalitet. Robotassisterad laparoskopisk kirurgi är speciellt lämpad för nervsparande dissektion. Studier pågår för att ytterligare utvärdera effekter av och applikationer för nervsparande tekniker.

Tabell 1. Klassifikation av radikal hysterektomi (Querleu and Morrow 2008)

Typ	Paracervikal vävnad	Sakro- och vesikouterin lig	Nervsparande	Lgl Parametrium	Vaginalresektion
A	Minimal mellan cervix och ureter.	-	-	-	<10 mm, ej parakolpiet
B1/B2	Delas i nivå med uretertunnel, som öppnas. Ureter rullas lateralt.	Måttlig dissektion.	Djup posterior del av parametriet röres ej; gräns vid djup v uterina.	Paracervikala lgl tages till nervus obturatorius (B1). Ytteligare bäcken lgl tages (B2).	≥10 mm
C1/C2	Ureter mobiliseras helt.	Sakrouterin ligamet delas vid rectum, vesicouterin delas vid blåsa.	Görs vid C1: Sakrouterina lig delas efter sep från nervus hypogastricus, blåsgrenar sparas i lateralt, om kaudal del av parametrium skall bort måste blåsnerverna identifieras. Görs ej vid C2.		15–20 mm samt parakolpiet med
D1/D2	D1: hela paracervix tas bort och man exponerar ischiadicus vis excenteration. D2: D1 + paracervix och a och v hypogastrica samt fascia och muskelstruktur (LEER).	D1: alla kärl kommande fr a iliaca interna recesseras (inferior gluteal, internal pudendal, obturator vessels).			

LEER operation: laterally extended endopelvic resection

Paracervikal och iliakal vävnad: paracervikal finnes medialt och kaudalt om obturatorius nerven medan vävnad kranialt och lateralt om obturatorius nerven ligger iliakalt

Tabell 2. Klassifikation av lymfkörtelutrymning nivå 1–4 (Querleu and Morrow 2008)

1. Körtelutrymning omfattande områden vid arteria iliaca externa och interna
2. Körtelutrymning omfattande området runt a iliaca communis
3. Körteutrymning paraaortalt tom a mesenterica inferior
4. Körtelutrymning paraaortalt tom a renalis

1.9 Radioterapi

Indikationer

Radioterapi vid cervixcancer ges på följande indikationer:

Postoperativ, adjuvant syftande strålbehandling: stadium IA–IIA om lymfkörtelmetastaser eller om tumörstorlek postoperativt visar sig vara >4 cm (observera att kliniskt stadium IB2, dvs tumörstorlek >4 cm, är indikation för primär radioterapi).

Förekomst av LVSI kan i vissa fall vara indikation för adjuvant radioterapi. Med detta menas att om övriga riskfaktorer anses vara gränfall för adjuvant behandling och LVSI ses i tumören, utgör den sammanlagda riskbilden för patienten indikation för adjuvant behandling.

Det saknas belägg för att ge högre stråldoser mot områden där man funnit periglandulär tumörväxt i radikalt exciderade lymfkörtlar.

Postoperativ, kurativt syftande strålbehandling: om ej radikalt opererad eller om de kirurgiska marginalerna är bristfälliga, <8 mm i fixerat material, enligt PAD.

Primär, radikal, kurativt syftande strålbehandling: stadium IB2 och IIB–IVA samt till inoperabla IA–IIA. I stadium >IIA är radikal radioterapi den enda kurativa behandlingsmodaliteten. Behandlingen ges som en kombination av extern strålbehandling (ESB) och brachyterapi (BT), se nedan ”Strålbehandlingsteknik”.

Palliativ strålbehandling: vid primärt stadium IVB, fjärrmetastaserande sjukdom.

Anemi – hypoxi

Under behandling skall Hb hållas ≥ 120 g/L. Hb kontrolleras varje vecka.

Radiokemoterapi

Radiokemoterapi kallas även konkomittant radio- och kemoterapi. I engelskspråkig litteratur används begreppen chemoradiation, concomitant therapy eller concurrent therapy.

Principen är att kemoterapi administreras under pågående strålbehandling för att verka som ”radiosensitizer”. På basen av totalt sex stora randomiserade studier, publicerade 1999–2000, har radiokemoterapi med cisplatin etablerats som ”Golden Standard” vid kurativt syftande radikal strålbehandling.

Indikationer för radiokemoterapi

- Opererad patient med lymfkörtelmetastaser eller kirurgiska marginaler <8 mm i fixerat material.
- Har beslut om postoperativ radioterapi fattats pga förekomst av LVSI (se ovan) skall radioterapi kombineras med kemoterapi.
- Primärbehandling vid stadium IB2–IVA samt stadium IB:1 där operationen avbrutits pga påvisad lymfkörtelmetastasering.

För samtliga grupper gäller att behandlingen måste ha en kurativ intention och patienten vara i ett gott allmäntillstånd.

Riktlinjer för behandlingen

Cykel 1 av kemoterapi ges i samband med fraktion 1 eller 2 i form av cisplatin 40 mg/m² iv en gång per vecka i max sex cykler. Maximal veckodos cisplatin = 70 mg. Extern strålbehandling ges samma dag, och cytostatikainfusionen skall vara avslutad en timme innan strålbehandling. Kemoterapi ges **ej** samma dag som brachyterapi. Konkomittant kemoterapi ges **ej** om GFR <50 ml/min, **ej** heller om LPK <2.5 × 10⁹/L.

Strålbehandlingsteknik

För detaljer, se även NSGO-ABRT och Swedish Working Group: Guidelines for Radiotherapy of Advanced Cervical Cancer.

A. Extern strålbehandling (ESB)

Targetdefinitioner:

- GTV "Gross Tumour Volume" är makroskopisk tumör. Denna definieras i första hand med MR. Ytterligare information fås genom klinisk undersökning.
- CTV "Clinical Target Volume" utgörs av GTV plus marginal för mikroskopisk ("sub-klinisk") sjukdom.
- ITV "Internal Target Volume" utgörs av CTV plus marginal för inre rörelser (vanligtvis 0.5 cm marginal).
- PTV "Planning Target Volume" utgörs av ITV plus marginal för "set-up" (vanligtvis 0.5 cm).
- T Primärtumören (i cervix).
- N_p Makroskopiskt patologisk pelvin lymfkörtel.
- N_{pa} Makroskopiskt patologisk paraaortal lymfkörtel.
- N_s (Suspekt) mikroskopisk tumör i lymfkörtel.

Vid adjuvant behandling av pelvina lymfkörtlar inkluderas följande körtelstationer i targetvolymen (PTV-N_s): parametrier, iliaca interna/obturatoria, iliaca externa (ovan inguinalligamentet), iliaca communis till L4/L5 nivån samt sakrala körtlar. Den kaudala gränsen för targetvolymen definieras 2 cm nedom GTV i vagina.

Dosplanering baseras på en tredimensionell CT-studie och ett 3-dimensionellt dosplaneringssystem. Tumörens distala begränsning markeras med metallmarkör inför dosplanerings-CT. Stabilitet och reproducerbarhet av patientuppläggningsen är av yttersta betydelse, och patientens bäcken skall immobiliseras på samma sätt under hela strålbehandlingsproceduren, t ex med knäkuddar och benstöd. Urinblåsan skall vara tömd.

Den traditionella konforma behandlingstekniken, en isocentrisk boxteknik, baseras på framfält, bakfält och sidofält. Ytterligare anpassning av högdosvolymen till targetvolymen kan erhållas med hjälp av IMRT, intensity modulated radiotherapy. Denna teknik innebär för enkelt att ett stort antal strålfält ges från olika vinklar. Anpassningen till targetvolymen medför också att man minskar dosen till riskorgan. Vid cervixcancer är denna teknik framför allt aktuell vid paraaortal strålbehandling men kan även vara ett alternativ som tumörboost för de patienter där brachyterapi inte är genomförbar. Paraaortal körtelbestrålning är behäftad med avsevärda risker för biverkningar och såväl dos som fraktionering och förhållande i tid till övrig behandling måste individualiseras.

B. Brachyterapi (BT)

Högdosrat brachyterapi (HDR BT) ges med efterladdningsteknik och en stegande ^{192}Ir -strålkälla. Patienten är sövd eller i spinalanestesi vid applikation. Targetvolymen för brachyterapi definieras utgående från tillgänglig diagnostisk information och palpation vid applikationstillfället. Targetvolymen utgörs av känd tumör, hela cervix, delar av corpus, övre delen av vaginalslemhinnan och parametrier.

För bildbaserad brachyterapi, IGBT (Image Guided Brachytherapy), med bestämning av tumörutbredning, tillhörande targetvolym och riskorgan och optimering av dosfördelningen i tre dimensioner, krävs MR-undersökning med applikatorn på plats i princip för varje fraktion (Haie-Meder 2005).

Diagnostisk MR (T2W) före första BT för utvärdering av tumörutbredning bör göras.

Huvudsakligen används två behandlingstekniker med individuellt anpassade applikatorer används huvudsakligen tillsammans med standardiserade dosfördelningar.

1. Intrauterin sond och vaginal ringapplikator. Används vid tumörutbredning i parametrier (stadium IIB, IIB). Specifikationsdos 5 Gy per fraktion.
2. Intrauterin sond och vaginalcylinder (HCVB = Högdosrat Cervikal Vaginal Brachyterapi). Används vid tumörutbredning vaginalt (stadium IIIA). Dosen specificeras i vagina 5 mm lateralt om cylinderytan, i cervix beroende på tumörutbredningen. Specifikationsdos ofta 4 Gy per fraktion.

C. Doser och fraktionering

Total behandlingstid och total dos

Maximalt accepterad total behandlingstid vid kurativ strålbehandling är 50 dagar (7 veckor). Två dagliga fraktioner extern strålbehandling, med minst sex timmars intervall, kan användas för att kompensera för oplanerade behandlingsavbrott. Den ackumulerade externa stråldosen skall ej överstiga 12 Gy per vecka.

Brachyterapi och extern strålbehandling ges samma dag, om möjligt, med minst sex timmars intervall. Brachyterapi skall ges under den senare delen av den externa strålbehandlingen, när tumörens storlek har krympt.

Slutdosen för brachyterapin, antal BT-fraktioner och dos per fraktion, bestäms utifrån totala dosen (den radiobiologiska effekten) till riskorganen; urinblåsa och rektum, från både extern strålterapi och brachyterapi. Radiobiologisk effekt beräknas enligt linjärvadratiska modellen för akuta (tumören) och sena (riskorgan) effekter. Man utgår från att toleransdosen (punktdosberäkning) för urinblåsan är 78 Gy och för rektum 72 Gy, beräknat som ekvivalenta 2 Gy fraktioner. Detta svarar mot biologisk effektiv dos (BED) på 130 Gy₃ och 120 Gy₃ respektive för riskorganen.

Cervixcancer I

Radikal strålbehandling: Kombination ESB och BT med konkomittant cytostatika.

Fraktionsdos ESB: 1.8 Gy

Typ A (st IB2–IIB samt tidigare stadium vid avbruten operation pga körtelmetastasering)

Primärtumör i cervix PTV-T: $1.8 \text{ Gy} \times 28 = 50.4 \text{ Gy}$

Bäckenets lgll

Ej förstorade lgll på CT PTV-N_s: $1.8 \text{ Gy} \times 26 = 46,8 \text{ Gy}$

Förstorade lgll på CT PTV-N_p: boost till 64.8 eller 63.0 Gy
(ges ev med krympande boostteknik)

Brachyterapi start tidigast efter 20 Gy, totalt 5 fraktioner BT, fraktionsdos 5 Gy för ringapplikator, 2 fr/v.

Om BT ej kan ges fortsättes med ESB till 64.8 Gy mot PTV-T.

Typ B (st IIIA–B)

Primärtumör i cervix PTV-T: $1.8 \text{ Gy} \times 34 = 61.2 \text{ Gy}$

Bäckenets lgll

Ej förstorade lgll på CT PTV-N_s: $1.8 \text{ Gy} \times 26 = 46,8 \text{ Gy}$

Förstorade lgll på CT PTV-N_p: boost till 64,8 Gy
(ges ev med krympande boostteknik)

Brachyterapi start tidigast efter 30 Gy – totalt 3 fraktioner BT, fraktionsdos 5 Gy för ringapplikator, 1 fr/v.

Cervixcancer II

Radikal strålbehandling: Kombination ESB och BT (utan konkomittant cytostatika)

Fraktionsdos ESB: 2.0 Gy

Typ A (st IB2–IIB samt tidigare stadium vid avbruten operation)

Primärtumör i cervix PTV-T: $2.0 \text{ Gy} \times 25 = 50 \text{ Gy}$

Bäckenets lgll

Ej förstorade lgll på CT PTV-N_s: $2.0 \text{ Gy} \times 23 = 46 \text{ Gy}$

Förstorade lgll på CT PTV-N_p: boost till 64 Gy

Brachyterapi, se Cervixcancer I

Typ B (st IIIA–B)

Primärtumör i cervix PTV-T: $2.0 \text{ Gy} \times 30 = 60 \text{ Gy}$

Bäckenets lgll

Ej förstorade lgll på CT PTV-N_s: $2.0 \text{ Gy} \times 23 = 46 \text{ Gy}$

Förstorade lgll på CT PTV-N_p: boost till 64 Gy

Brachyterapi, se Cervixcancer I

Cervixcancer III

Postoperativ strålbehandling med konkomitant cytostatika

Fraktionsdos ESB: 1.8 Gy

Genitalia

Ej adekvat kirurgisk radikalitet i cervix-uterus området (**mikro**) och/eller LVSI
CTV: op-område genitalia
1.8 Gy × 26 = 46.8 Gy

Ej adekvat kirurgisk radikalitet i cervix-uterus området (**makro**) beroende på beh indikation
CTV: op-område genitalia (högre doser ges till mindre volym)
1.8 Gy × 28–36 = 50.4–64.8 Gy

Brachyterapi kan övervägas vid snäva marginaler i vaginaltoppen.

Lymfkörtlar

Lgll neg vid körtelutrymning, ej påvisad LVSI
Ingen indikation för RT

Lgll pos vid körtelutrymning
Mikro sjd i körtlar och/eller LVSI
PTV-N_s: körtelstationer
1.8 Gy × 26 = 46.8 Gy

Makro sjd i bäckenkörtlar
PTV-N_p
Paraaortala körtlar **makro**
PTV-N_{pa}
Boost mot makro sjd till 64.8 Gy
Individualiseras!

Cervixcancer IV

Postoperativ strålbehandling (utan konkomittant cytostatika)

Fraktionsdos ESB: 2.0 Gy

Genitalia

Ej adekvat kirurgisk radikalitet i cervix-uterus området (**mikro**) och/eller LVSI
CTV: op-område genitalia
2.0 Gy × 23 = 46 Gy

Ej adekvat kirurgisk radikalitet i cervix-uterus området (**makro**) beroende på beh indikation
CTV: op-område genitalia (högre doser ges till mindre volym)
2.0 Gy × 25–32 = 50–64 Gy

Brachyterapi kan övervägas vid snäva marginaler i vaginaltoppen.

Lymfkörtlar

Lgll neg vid körtelutrymning, ej påvisad LVSI
Ingen indikation för RT

Lgll pos vid körtelutrymning
Mikro sjd i körtlar och/eller LVSI
PTV-N_s: körtelstationer 2.0 Gy × 23 = 46 Gy

Makro sjd i bäckenkörtlar
PTV-N_p Boost mot makro sjd till 64 Gy
Paraaortala körtlar **makro**
PTV-N_{pa} Individualiseras!

Behandlingsschema för ESB + BT, se Appendix I.

Vaginaldilatation

Efter genomgången vaginalbehandling utvecklas luckra adherenser i vagina, som obehandlade leder till vaginalförkortning. **Alla** patienter skall därför sista behandlingsdagen erhålla information och en vaginalstav för regelbunden dilatation enligt särskild instruktion. Vaginalstavens diameter skall vara 1 cm mindre än behandlingscylinderns diameter. Se Appendix II.

1.10 Uppföljning

Patienter, som primäropererats och ej blivit föremål för ytterligare behandling, följs upp av tumöransvarig gynekolog på respektive hemsjukhus. Patienter som strålbehandlats erhåller minst ett återbesök vid gynkologisk enhet och följs därefter enligt ovan på hemsjukhuset. Vid undersökning ingår förutom en gynkologisk undersökning, en noggrann anamnesupptagning samt lymfkörtelstatus. Hos icke strålade patienter ingår även vaginalcytologi i uppföljningen. För samtliga patienter gäller att de två första två åren sker kontrollerna var 4:e månad och därefter sker kontrollerna två ggr per år tills fem år förlöpt efter behandlingen.

1.11 Recidivbehandling

Prognosen vid recidiv av cervixcancer är mycket dålig. Vid mindre, centrala bäckenrecidiv kan kuration uppnås med endera radikal strålbehandling alternativt total eller partiell bäckenexcenteration. Vid recidiv av cervixcancer föreligger metastaser utanför bäckenet i 40% av fallen. Behandlingen är i dessa fall palliativ med kemoterapi och ibland radioterapi, t ex mot lymfkörtelmetastaser eller skelettmastaser. Misstänkt recidiv bör utredas skyndsamt där tidsintervall från PAD verifierat misstanke till beslut och behandlingsstart inte bör överstiga 4 veckor för att inte försätta möjligheten till botande behandling.

I utredningen ingår:

- Biopsi av metastaslokal.
- CT/PET beställs av inremitterande. I remissen, som ställs till klinisk fysiologi i Lund respektive Malmö eller Växjö, anges att man önskar diagnostisk CT och att svarsrapport skall skickas till gynonkologen.
- PIN + rektoskopi + cystoskopi görs av gynkologisk tumörkirurg, gynonkolog och tarmkirurg.
- MR bäcken bör göras preoperativt.
- Laparoskopi vid behov.

Kirurgi vid recidiv:

Vid centrala recidiv i strålbehandlat område kan främre eller bakre eller total bäckenexcenteration utföras. Ingreppet skall ha en kurativ intention, vilket förutsätter att spridning/metastaser utanför det centrala recidivet i bäckenet uteslutits. Ingreppet bör planeras tillsammans med kirurg, urolog, stomisjuksköterska, kurator/psykolog och i vissa fall plastikkirurg och tumörortoped.

Excenteration i palliativt syfte kan övervägas vid uttalade lokala besvär, t ex fistulering eller kloakbildning. Indikationen för detta ingrepp får ställas i relation till förväntad överlevnad och även morbiditet vid ingrepp och efterförlopp (Sharma et al, 2005).

Kemoradiation vid recidiv:

Man har sett att den grupp av patienter som tidigare fått kemoterapi, t ex konkomittant med strålbehandling, svarade sämre på singelbehandling med cisplatin i recidivsituationen. Då majoriteten av patienterna med mer avancerad sjukdom idag får radiokemoterapi i första linjen är cisplatin resistens ett växande problem. GOG-studien 179 (Moore JCO 2005) var den första studie som kunde visa att kombinationen topotecan/cisplatin hade signifikant bättre överlevnad på 9.4 månader jämfört med 6.5 månader för singelbehandling med cisplatin vid avancerad cervixcancer. Detta har nu blivit en accepterad standardbehandling för patienter i gott allmäntillstånd. Kombinationen cisplatin/paklitaxel har visat på en god respons, men har inte kunnat visa signifikant bättre överlevnad. Denna regim används i flertal studier som kontrollarm och är möjligen ett likvärdigt alternativ men med annan biverkningsprofil.

Fas II studier med nya biologiska terapier pågår och kan kanske i framtiden bidra till bättre behandlingsresultat till denna grupp patienter.

Flödesschema för patienter vid recidiv – cervixcancer

Dag 1	<p>PAD/biopsi alt Cytologi, eftergranska</p> <p>Bilddiagnostik PETCT, MR, mapping PIN cystoskopi, rektoskopi, laparoskopi</p> <p>Anmäla till tumörkonferens Potentiellt operationsdatum Typ av operation och berörda medarbetare</p> <hr/> <p>Patient/anhöriginformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> -bäckenfunktioner -sex och samlevnad -tarm och blåstömning -kurator -kontaktsköterska -anestesiolog -operatörer
Dag 30	OPERATION

2. Vaginalcancer

2.1 Stadieindelning

Stadieindelning av vaginalcancer enligt FIGO 2002

Stadium I :	Tumören begränsad till vaginalväggen
Stadium II:	Tumören når paravaginal vävnad men inte till bäckenväggarna
Stadium III:	Tumören når till bäckenväggarna
Stadium IV:	Tumörväxt utanför lilla bäckenet eller kliniskt engagemang av blåsslemhinna eller rektalslemhinna. Bullöst ödem tillåter inte att en tumör klassificeras som stadium IV.
Stadium IVA:	Spridning till intilliggande organ och/eller spridning per continuitatum utom lilla bäckenet
Stadium IVB:	Fjärrmetastasering

Stadieindelning av vaginalcancer enligt TNM-klassifikationen

TNM – Vagina

TX	Primärtumör kan ej bedömas
T0	Inga hållpunkter för primärtumör
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumör begränsad till vagina
T2	Infiltration av paravaginal vävnad men når ej bäckenväggen
T3	Infiltrationen når bäckenväggen
T4	Invasion av mucosan i blåsa eller rektum och/eller når utanför pelvis

N – Regionala lymfkörtelmetastaser

NX	Regionala lymfkörtelmetastaser kan ej bedömas
N0	Regionala lymfkörtelmetastaser finns ej
N1	Regionala lymfkörtelmetastaser

M – Fjärrmetastaser

MX	Fjärrmetastaser kan ej bedömas
M0	Fjärrmetastaser finns ej
M1	Fjärrmetastaser

2.2 Incidens och etiologi

Vaginalcancer är en ovanlig gynekologisk cancerform och omfattar 1–2% av all gynekologisk cancer (Creasman et al 1998). Medelåldern vid insjuknandet är 53 år. Exponering för Diethylstilbestrol under graviditeten, vilket framförallt skedde från 1941–1971, gav upphov till klarcelligt adenocarcinom i vagina hos döttrarna och insjuknandeåldern var endast 19 år (12–30) i median (Hacker 2000). Kvinnor med vaginalcancer har i cirka 30% av fallen haft anogenital tumör, oftast i cervix. 80% av patienterna med carcinoma in situ har HPV DNA,

medan 60% av patienterna med invasiv cancer har HPV antikroppar. Korrelationen till HPV är således stark (Daling et al 2002).

2.3 Utredning

Utredning av vaginalcancer omfattar precis som vulva och cervixcancer undersökning i narkos (PIN), cystoskopi, MR bäcken/vagina och CT buk/bäcken samt CT thorax. Nyare undersökningar indikerar att FDG-PET kan detektera primärtumör samt patologiska lymfkörtlar säkrare än vad CT undersökning kan göra (Lamoreaux et al 2005).

2.4 Patologi

Vid operation:

Preparatet uppnålas på en korkskiva för att minska deformation. (OBS! Frigolitplatta släpper ej fram formalinet och håller inte nålarna på plats.) Bifoga skiss över orienteringen. Fixeras i formalinmängd (4-6 % buffrad formalin) motsvarande 7-10 ggr preparatstorleken.

Vid utskärning:

Mät preparat och tumör samt minsta resektionskanter. Bitar tages från djupaste tumörväxten, största tumörutbredningen samt minsta resektionskanterna mot sidokanterna samt mot djupet. Minst en skiva bäddas från varje lymfkörtel.

I PAD-svaret skall det stå:

Tumörtyp och differentieringsgrad

Ytlig utbredning

Djupväxt

Marginaler mot djup och sidor

Antal lymfkörtlar totalt resp. med metastas, från respektive lymfkörtelstation.

Skivepitelcancer

Står för 90% av maligniteter i vagina. Mest i nedre 1/3, oftast i bakväggen. För diagnos krävs frånvaro av samtidig cancer i vulva eller vagina, vilket ses i 30% samt 5–10 års marginal till tidigare cervix- eller vulvacancer.

In situ komponent mindre vanlig än i cervix. Överväxt sker tidigt. Lgl-spridning sker framför allt till inguinala eller pelvina lgl. Kliniskt stadium prognostiskt. Recidiv, lokalt och inom två år vanligast.

Olika subtyper finns, ex verrukös cancer och Warty (Kondylomatös) cancer.

Klarcellscancer

Vanligen anteriort, lateralt i vaginalväggen, ibland under ett normalt skivepitel.

Histopatologi: Storleksmässigt mellanmikroskopisk och 10 cm i storlek. Oftast tubulocystiska alternativ solid eller blandat växtsätt. Ofta färre än 1 mitos/10 hpf och vanligen färre än 10/10 Hpf. Dominerande celltyp är vanligen klarceller med riklig intracytoplasmiskt glykogen eller hobnail-celler med sparsam cytoplasma men flata celler cystiska hålrum eller eosinofil, granulär cytoplasma finns också. Mycket varierad kärnbild. Slem kan ses i lumen men ej intracytoplasmiskt.

Differentialdiagnoser: Mikrogländulär hyperplasi, Aria-Stellas fenomen, endodermal sinustumör och metastatisk njurcancer, glykogenrik skivepitelcancer vilken inte bildar körtlar eller tubuli.

Immunhistokemi: Positiv för CK7, CAM5.2, 34 beta E12, CEA, vimentin, bcl-2, p53, och CA-125. Varierande positivitet för ER och negativ för CK20 and PR. Klarcellscancer har väsentligen samma immunfenotyp oavsett om ursprunget är i genitalier eller urinvägar. Övriga adenocarcinom är ovanliga, olika typer existerar.

Maligt melanom

Ovanlig tumör, hanteras som motsvarande vulvatumör.

2.5 Prognos

Stadium är den mest prognostiska faktorn.

Överlevnadsanalys hos 193 patienter visar femårsöverlevnad på 58% (alla stadier) och sjukdomsspecifik överlevnad på 75%. Överlevnaden korrelerar starkt till tumörstorlek, där tumörer <4 cm har klart bättre prognos (Frank et al 2005).

2.6 Behandling och prognos

Standardbehandlingen är radioterapi. Behandling av vaginalcancer är i hög grad individualiserad på grund av tumörens sätt att presentera sig i närheten av kritiska strukturer. Kirurgi kan komma i fråga vid små tumörer men innebär oftast att en del av vagina måste offras. Kirurgi kan sällan komma i fråga som enda behandling utan måste kompletteras med radioterapi. Hos 17 olika centra var radioterapi förstahandsbehandling och femårsöverlevnaden då var för stadium I 68%, för stadium II 48%, stadium III 34% och stadium IV 19%. I en-

bart fyra studier var kirurgi behandlingsalternativ för mer än hälften av tumörerna men femårsöverlevnader var jämförbara eller till och med bättre. Oklart om lindrigare fall reserverades för kirurgi (Davis et al 1991; Ball and Bergman 1982, Tjalma et al 2001). Vid recidiv av vaginalcancer har femårsöverlevnad på >50% rapporterats efter genomgången bäckenexenteration (Berek et al 2005).

2.7 Uppföljning

Patienter, som primäropererats och ej blivit föremål för ytterligare behandling, följs upp av tumöransvarig gynekolog på respektive hemsjukhus. Patienter som strålbehandlats erhåller minst ett återbesök vid gynokologisk enhet och följs därefter enligt ovan på hemsjukhuset. Vid undersökning ingår förutom en gynekologisk undersökning, en noggrann anamnesupptagning samt lymfkörtelstatus. Hos icke strålade patienter ingår även vaginalcytologi i uppföljningen. För samtliga patienter gäller att de två första två åren sker kontrollerna var 4:e månad och därefter sker kontrollerna två ggr per år tills fem år förlöpt efter behandlingen.

3. Referenser

Cervixcancer

STADIEINDELNING

- Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105:107-108
Pecorelli, S *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2010; 108: 176
Sobin LH, Wittekind Ch (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*, Sixth ed, Wiley-Liss, 2002

INCIDENS

- Cancer incidence in Sweden 2007.
Dödsorsaksregistret 2007.
Franco et al. *Cancer J*. 2003; 9:348-3359.
Parkin DM et al. *Global Cancer Statistics 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.

ETIOLOGI

- Cheng Y-C et al. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:45-54.

UTREDNING

- Grigsby et al *JCO* 2001; 19:2028-38.
Follen M et al. *Imaging in cervical Cancer*. *Cancer* 2003; 98(9 suppl):2028-38.
Wood et al *Clinical Oncology* 2007; 19:237-255.

PATOLOGI

- Abeler VM, Holm R, Nesland J et al *Cancer* 1994; 73:672-7.
Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks B. *Arch Patol Lab Med* 1997; 21:34-9.
Albores-Saavedra J, Latif S, Carrick KS, Alvaro-Cabrero I, Fowler MR, CD 56 reactivity in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24(2):113-7.
Ansari-Lari MA, Staebler A, Zainom RJ et al. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(2):160-167.
Cameron RI, Maxwell P, Jenkins D et al. *Histopathol* 2002; 41:313-21.
Conner MG, Richter H, Moran CA et al. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6:345-348.
Elishaev E, Gilks CB, et al. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:281-284.
Klaes R, Tibor Friedrich, Dimitry Spitkovsky et al. *Int J Cancer* 2001; 92(2):276-284.
Kurman RJ (ed). *Springer Verlag* 2002.
McCluggage WG, *Immunohistochemistry as diagnostic aid in cervical pathology* 2007; 39(1):97-111.
Rosai J, Sobin LH (Eds). *Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva*. *Armed Forces Institute of Pathology*, 1992.

PROGNOS

- Creasman et al *Gynecol Oncol* 2004; 92:525-9.
Delgado et al *Gynecol Oncol* 1990; 38:352-7.
FIGO Annual Report 2006.

KIRURGI

- Creasman WT, Kohler MF. *Gynecol Oncol* 2004; 92:525-529.

Bogges JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, Fowler WC. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2008; 357, e1-e7.
Hasumi K, Sakamoto A, Sugano H. Cancer, 1980; 45:928-931.
Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Gynecol Oncol, 2008; 109:86-91.
Maiman MA, Fruchter RG, DiMaio TM, Boyce JG. Obstet Gynecol, 1988; 72:399-403.
Querleu D and Morrow CP. Lancet Oncology, 2008; 9:297-303.
Sevin B.U. Seminars in Surgical Oncology, 1999; 16:228-231.
Sood AK, Sorosky, JI, Mayr N, Anderson B, Buyller RE, Niebyl J. Obstet Gynecol, 2000; 95:832-838.

RADIOTERAPI

Haie-Meder C et al. Radiotherapy and Oncology 2005; 74:235-245.
Monk BJ et al. J Clin Oncol, 2007; 25:2952-2965.
NSGO Guidelines for Radiotherapy in Cervical Cancer. NSGO radiotherapy working group 2006.
Pötter R et al. 2008; 47:1325-36.
Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Chemoradiotherapy for cervical cancer Meta-analysis Collaboration. J Clin Oncol 2008; 26:5802-12.

RECIDIVBEHANDLING

Long HJ. J Clin Oncol 2007; 25:2966-74.
Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. J Clin Oncol, 2004; 22:3113-3119.
Sharma S, Odunsi K, Driscoll D, Lele S. Int J Gynecol Cancer, 2005; 15:475-482.

Vaginalcancer

INCIDENS/ETIOLOGI

Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. *Cancer* 1998; 83:891-905.

Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Tamimi H. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263-270.

Hacker N. Vaginal cancer. In: McAllister L, Reter R, Verriest EW, (eds) 3rd ed New York: Lippincott, 2000.

UTREDNING

Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F, Zoberi I, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, Siegel BA. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 62:733-737.

PATOLOGI

Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Fifth edition. Springer Verlag 2002.

Rosai J, Sobin LH (Eds). *Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva*. Armed Forces Institute of Pathology, 1992.

STADIEINDELNING

Sobin LH, Wittekind Ch (Eds). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Sixth ed, Wiley-Liss, 2002.

BEHANDLING OCH PROGNOSE

Ball BG and Bergman ML. *Gynecol Oncol* 1982; 14:154-163.

Berek JS, Howe C, Lagasse C, Hacker N. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: Survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005; 99:153-159.

Davis KP, Stanhope CR, Garton GR, Atkinson EJ, O'Brien PC. *Gynecol Oncol* 1991;42:131-136.

Wiebren AA, Tjalma MD, Monaghan JM, De Barros Lopes A, Najk R, Nordin A, Weyler J. *Gynecol Oncol* 2001; 81:360-365.

6. Appendix II

Information till dig som behandlas med dilatator

Sexualitet

Sexualiteten bär vi med oss genom hela livet och den kan ge oss många glädjekällor. Samlag kan vara en del av sexualiteten men det är så mycket mer, närhet, ömhet, smek och att få bekräftelse. Sexualiteten kan se olika ut för olika individer och variera under livet.

Denna information vänder sig till dig oavsett din ålder, sexuella läggning, om du är singel eller har en partner. Sexuella behov upphör inte i och med en allvarlig sjukdom men de kan förändras, behoven kan bli mindre eller öka. Den sexuella förmågan kan förändras men det behöver inte innebära en försämring. Det är viktigt att du och din eventuella partner får information om tänkbar sexuell påverkan på grund av sjukdom och behandling.

Sexuell lust

Att få en cancerdiagnos kan påverka den sexuella lusten både för dig som är sjuk och för din eventuella partner. Om du är trött eller orolig minskar ofta lusten för sexuell aktivitet. Detta kan bero såväl på sjukdomen i sig som på den behandling som du får/fått. Däremot ökar ofta behovet av närhet och bekräftelse och därför är det åter viktigt med information till både dig och eventuell partner så att ni kan tala med varandra om vilka tankar, känslor och förväntningar ni har.

Kirurgisk behandling vid gynekologisk cancer

Vid kirurgisk behandling opereras ofta livmoder och äggstockar bort. Vid borttagande av livmodern är det vanligt att även livmodertappen tas bort och att slidan sys ihop i toppen. Oftast har detta ingen betydelse för möjligheten att kunna genomföra vaginal penetrering. Slidan är elastisk och omgiven av bäckenmuskulatur. Ibland kan operationen innebära ärrbildningar och sammanväxningar som kan ge samlagssmärta. Att använda en dilatator kan vara ett bra sätt att i din egen takt lära känna ditt underliv och hur det känns i slidan.

Strålbehandling

Vid strålbehandling mot bäckenet oavsett diagnos kan slidans slemhinna bli torr och skör och slidans elasticitet kan minska. Strålning kan ge ärrbildning i slidan vilket gör att slidan blir snävare eller att sammanväxningar sker.

Praktiska råd

Vid förkortad slida eller vid ärrbildning i slidan är det viktigt att man förebygger så att långsiktiga problem inte uppstår. Fortsätt gärna med sexuell aktivitet och penetrering av din slida samt prova med försiktiga vaginala samlag och använd dilatatorn. Detta förebygger sammanväxning av slidans fram- och bakvägg. Förutom att bibehålla möjligheten för vaginal penetrering har det även betydelse för utförande av gynekologisk undersökning.

Användning av dilatator

I början av behandling med dilatatorn bör du använda den dagligen i 5–10 minuter under 3 månader efter avslutad strålbehandling. Hur länge behandlingen ska pågå är individuellt men kan vara i 1–2 år, råd gör med ansvarig läkare. Då dilatatorn förs in bör oparfymerat glidmedel användas och om det är smärtsamt kan en lokalbedövande gél användas. Glidmedel eller lokalbedövande gél bör du även använda vid vaginal penetrering. Observera

om din partner är man och du använder lokalbedövande gel kan kondom användas för att inte minska mannens känslighet i penis.

Text: Ann Håkansson och Else-Marie Rasmusson

Granskad av Kvalitetsgruppen

Tryck: Onkologiska kliniken, Lund, Skånes Universitetssjukhus, September 2008