

CERVIKAL DYSPLASI. Udredning, behandling og kontrol.

Erik Søgaard Andersen, Susanne Christau, Ulla Jeppesen, Kirsten Jochumsen, Niels Lund, Lene Lundvall, Ellen Merete Madsen, Ole Mogensen, Berit Mosgaard, Dorte Nielsen, Connie Palle, Danny Svane, Edith Ingerslev Svare (tovholder), Ingrid Thranov.
Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC): Berit Hølund og Karsten Nielsen.

Indledning og afgrænsning

Der findes ikke noget nationalt dansk program for cervix cancer screening, men Sundhedsstyrelsens retningslinier fra 1986, der anbefaler kvinder fra 23 år til 59 år at få taget smear hvert 3. år og 60-74-årige en enkelt gang. Hvert enkelt amt fastlægger sine egne retningslinier for screeningen og det er forskelligt, hvilke aldersgrupper de enkelte amter tilbyder screening (Biggaard 2000). Der er tillige regionale forskelle på praksis for opfølgningen af kvinder med lettere abnorme smear (atypi og let dysplasi) og dermed for, hvornår disse kvinder bliver henvist til gynækologisk speciallæge. Dertil kommer, at patologi-afdelinger rundt om i landet anvender forskellig nomenklatur for cervix-cytologi og histologi selvom DSPAC i 2000 fremkom med retningslinier for ensartet nomenklatur (DSPAC 2000). Endelig er der også stor variation i gynækologiske speciallægers udredning og behandling af kvinder med cervikal dysplasi. Formålet med disse guidelines er derfor at udforme fælles overordnede retningslinier for gynækologers håndtering af kvinder med cervikal dysplasi blandt andet for at åbne mulighed at fastlægge nationale mål for - og kontrollere kvaliteten af - behandlingen af kvinder med cervikal dysplasi.

Cervix cancer formodes forudgået af et præ-invasivt stadium af intraepithelial neoplasi eller dysplasi af gradvist tiltagende sværhedsgrad. Det er nu fastslået, at det initiale trin i denne udvikling er en persisterende infektion med en af de oncogene typer af human papillomavirus (HPV) (IARC 1995). På grund af den tætte relation mellem HPV og cervikal dysplasi er det nærliggende, at HPV-diagnostik på en eller anden måde kan anvendes ved screening samt til udredning og kontrol af kvinder med cervix dysplasi. En arbejdsgruppe (*HPV Guidelines Gruppen*) bestående af bl.a. gynækologer, patologer, mikrobiologer, alment praktiserende læger og epidemiologer er i gang med at vurdere netop dette spørgsmål.

DSOG's dysplasi guidelines omhandler således udredning, behandling og kontrol af kvinder henvist til gynækologisk speciallæge til nærmere udredning for cervikal neoplasi p.gr.a. abnorm smear. Nationale retningslinier for, *hvilke* kvinder med abnorm smear der skal henvises til gynækologisk speciallæge, er også ønskelige, men udenfor dette arbejdes rammer. Anvendelse af HPV-diagnostik er heller ikke berørt i denne udgave af guidelines, men vil blive tilføjet når HPV Guidelines Gruppens resultater foreligger. Retningslinier for udredning og behandling af invasiv cervixcancer er under udarbejdelse af DGC's cervixgruppe.

GUIDELINES

Alle kvinder, der er henvist til speciallæge p.gr.a. abnorm smear:

1. Udredes med Kolposkopi, kolposkopisk vejledte Biopsier til histologisk verificering og Cervix abrasio (eller Cytobrush) (KBC).

a. Kolposkopi: Ved kolposkopien undersøges om hele transformations zonen (TZ) er overskuelig (det vil sige at hele *squamous-coloumna* junction kan ses) og udbredelse og graden af eventuelle forandringer vurderes ud fra overflade, karmønster, interkapillærafstand, demarkering, farve inkl. ændring efter applikation af 3% eddikesyre.

b. Kolposkopisk vejledte biopsier: Portiobiopsier til histologisk vurdering tages centralt i de områder, hvor forandringerne er mest udtalte.

c. Cervix curretage eller cytobrush: Der suppleres altid med diagnostik fra cervikalkanalen. Dette gøres ved cervikal curretage eller med cytobrush.

Da dysplasi opstår i TZ er de nævnte undersøgelser kun sufficente hvis hele TZ kan ses ved kolposkopi og TZ er repræsenteret i de histologiske prøver.

2. Konsekvens af den histologiske dysplasi diagnose

a. Nomenklatur: WHO klassifikationen anvendes, det vil sige: let dysplasi, moderat dysplasi, svær dysplasi og carcinoma in situ samt adenocarcinoma in situ.

b. Let dysplasi: Histologisk verificeret let dysplasi behandles ikke umiddelbart. Der kontrolleres igen med KBC efter 6 måneder. Ved persisterende let dysplasi, dvs. af ≥ 12 (18) måneders varighed tilbydes fjernelse heraf, primært for at kvinden skal slippe for de gentagne kontroller.

c. \geq Moderat dysplasi: Der er indikation for behandling af histologisk verificeret cervikal dysplasi, der er \geq moderat. Behandlingen er kolposkopisk vejledt excision af TZ med loop-metoden (se nedenfor). Adenocarcinoma in situ: se nedenfor.

3. Behandling

a. Loop konisatio: Til indgrebet vælges en slynge af passende størrelse og form. Ved fuldt synlig TZ udhentes en flad konus omfattende hele TZ og en højde på ca. 10 mm centralt og 5-8 mm i periferien. Ved endocervikal dysplasi og/eller i tilfælde hvor TZ ikke kan overskues helt ved kolposkopi, fjernes først de ectocervikale forandringer og derefter udhentes med en mindre slynge (typisk 1 cm i diameter) de endocervikale i en cylinderformer "tophat" som sendes separat til mikroskopi. Specielt hos yngre kvinder med fertilitetsønske tilstræbes, at der fjernes så lidt som muligt af collums substans. Hos postmenopausale kvinder når TZ langt op i cervikalkanalen, hvorfor konus skal være høj (minimum 15-20 mm). Er der dysplastiske forandringer ud på vaginalvæggene evaporeres disse med laser. Efter excisionen kolposkoperes igen for at sikre, at alle forandringer er fjernet. Der brændes altid med kuglebrænder, undtagen de centrale 3-4 mm. Det fjernede væv

behandles efter aftale med den lokale patologiske afdeling: enten *in toto* i formalin eller udspændes på korkplade med slimhinden ud af og markering af opklipningssted og cervikale og vaginale rande med nåle.

4. Kontrol efter konisatio for planocellulær dysplasi:

Kontrollen afhænger af, om der er involvering af randene eller ej

a. Frie rande. Er både cervikale og vaginale rand uden dysplasi overgår pt. til efterkontrol hos egen læge med smear efter 6 måneder og derefter årligt i mindst 5 år. Herefter smear-kontrol hvert 3. år.

b. Ikke-frie rande. Hvis randene ikke er frie kontrolleres med smear og kolposkopi (og biopsi ved suspekterede fund og evt cervikal curretage) 1-2 gange det første år (tidligst efter 3-4 måneder for at undgå falsk positiv smear p.gr.a. reperate forandringer).

5. Specielle forhold

a. Kvinder henvist p.gr.a. atypiske celler: Kvinder henvist p.gr.a. atypiske celler gennemgår samme udredningsforløb som kvinder henvist med smeardiagnosen dysplasi. Findes der ikke dysplasi, saneres eventuel infektion eller eventuel atrofi behandles før kontrolsmear.

b. Diskrepans mellem smear diagnose og histologisk diagnose: Diagnostisk konisatio er indiceret, hvis gentagne smear viser dysplasi og dette ikke kan bekræftes histologisk. Først bør dysplastiske forandringer i vagina og vulva udelukkes koloskopisk. Er der tale om suspekterede cylinderepithelceller og cervix-histologien er uden tilsvarende dysplasi bør andre maligne tilstande udelukkes (endometrie-histologi efter ultralyd mhp. endometrie, ovarier og tubae).

c. Suspekt smear i graviditeten: Kolposkopien suppleres med portiobiopsi(er) på samme indikation som hos ikke-gravide (giver kun meget lille risiko for blødning og ikke øget abortrisiko). Cervixskrab frarådes dog på grund af risiko for læsion af graviditeten. Smear foretages som hos ikke-gravide med spatel/vatpind og cytobrush. Den gravide følges med kolposkopi og smear 1-2 gange i graviditeten afhængigt af dysplasiens sværhedsgrad og udbredelse og ny biopsi tages ved mistanke om progression. Konisation udføres kun ved mistanke om invasion. Ved mikroinvasivt/invasivt carcinom konfereres med landsdelsafdeling og behandlingen afhænger da af læsionens udbredelse, invasionsdybde og gestationsalderen. Alle med histologisk påvist præcancrose eller suspekt smear i graviditeten tilbydes KBC 8 uger postpartum.

d. AdenoCIS (AIS): AIS kan behandles alene med konisatio under forudsætning af frie resektionsrande, en ikke for udbredt læsion og tæt post-operativ opfølgning. Der foretages en cylinderformet høj konus med loop eller kniv. Hysterectomi bør overvejes ved ikke frie resektionsrande; men er der fertilitetsønske kan man foretage re-konisation. I efterforløbet kontrolleres med skiftevis smear og cervixskrab hver 4. måned det første år og herefter årligt livslangt eller indtil hysterectomi.

e. Immunsupprimerede kvinder: HIV-positive kvinder bør have taget smear årligt og konisation overvejes allerede ved CIN 1 på grund af risikoen for hurtig progression. Kvinder med sværere grader af dysplasi og

carcinoma in situ skal koniseres. Hyppig efterkontrol anbefales f.eks. hver 3.-4. måned det 1. år og herefter hver 6. måned.

f. See and treat: Specielt i UK er den såkaldte *see and treat* metode udbredt. Denne indebærer loop-konisation uden forudgående histologisk verificering, hvis kolposkopi viser \geq moderat dysplasi i en fuldt overskuelig TZ og den initiale smear i øvrigt svarer hertil. På grund af risiko for overbehandling kan metoden ikke anbefales indført herhjemme.

6. Information til patienten

a. Om dysplasi, udredning og behandling. Kvinder, der får påvist abnorm smear og /eller dysplasi er belastede af frygt for ukendte, måske smertefulde undersøgelser og muligheden for at fejle en livstruende sygdom. Grundig og gentagen information kan afhjælpe dette. Informationen bør være både mundtlig og skriftlig og indeholde 1) beskrivelse af, hvad dysplasi er og 2) hvordan udredning og behandling foregår 3) oplysning om den forventelige ventetid på prøvesvar og 4) mulige konsekvenser af prøvesvar. Desuden skal kvinder, der skal koniseres have information om 5) selve indgrebet og forholdsregler bagefter. På et tidspunkt overgår kvinden til kontrol via egen læge – en kontrol hun selv skal tage initiativ til. Det skal pointeres, at hun IKKE bliver indkaldt til disse konsultationer. Et eksempel på patientvejledning er vedlagt som Bilag 2.

b. Om resultater og konsekvens af prøver. Den gynækolog, der foretager prøverne har pligt til at sørge for, at kvinden får svar herpå. En aftale om "intet nyt er godt nyt" er ikke acceptabel, heller ikke når det drejer sig om smear-svar. Det mest hensigtsmæssige er allerede ved første undersøgelse at informere om mulige konsekvenser af prøvesvarene og aftale skriftligt eller telefonisk svar. Ved kommunikationsproblemer eller mistanke om malignitet aftales svar ved fremmøde.

VURDERING OG DISKUSSION

1. Udredning og behandling

a. Kolposkopi (evidensgrad III og rekommandation c)

Kolposkopi indebærer en subjektiv vurdering og derfor underlagt stor interindividuel variation. En undersøgelse af kolposkopi-eksperter valg af det mest atypiske område, hvorfra der skulle tages biopsi fandt en overensstemmelse på 77%. En gennemgang af litteraturen fra 1960 til 1996 fandt, at den positive prediktive værdi (PPV) af den *kolposkopiske diagnose* steg med sværhedsgraden af dysplasi (fra 42,8% for CIN I til 78,3% for CIN III); men PPV var relativt lav for mikroinvasiv cancer og cancer (henholdsvis 55,6% og 62,5%) (Hopman 1998). I en meta-analyse baseret på 86 artikler var sensitiviteten 96% og specificiteten 48% for kolposkopisk at skelne mellem normalt væv og abnormt væv (i en hvilken som helst grad) (Mitchell 1998) og for effektiviteten til at skelne mellem svære forandringer (inklusive cancer) og lette forandringer/normalt væv var sensitiviteten 85% og specificiteten 69%.

b. Kolposkopivejledte biopsier (evidensgrad III og rekommandation c)

Kolposkopivejledte biopsier har større sensitivitet og specificitet end "random" eller kvadrat biopsier. Hopman et al. fandt at PPV af kolposkopisk vejledte biopsier var 85,6% for CINIII og 82,8% for cancer; men lavere for CIN I (15.9%) og mikroinvasiv vækst (59%) (Hopman 1998).

c. Cervixcurretage eller cytobrush (evidensgrad IV og rekommandation d)

Litteraturen om emnet er vanskelig at tolke p.gr.a. store forskelle i design og i de parametre der vurderes. Der er dog enighed om, at cytobrush giver færre falsk negative svar end curretage (3.6 – 8.4% vs. 2.1 - 45%) men flere falsk positive (28-63% vs. 25 – 28.6%). Konkluderende kan den ene metode ikke overbevisende anbefales frem for den anden, hvorfor lokal tradition og erfaring, inklusive på den lokale patologiske afdeling, må være afgørende for valget.

2. Konsekvens af histologisk diagnose

a. Nomenklatur (evidens IV, rekommandation d)

I Danmark er der betydelig variation i hvilken nomenklatur der anvendes på de forskellige patologiske afdelinger. Brug af et ensartet klassifikationssystem er at foretrække både for cytologiske og histologiske diagnoser. Dette vil åbne muligheder for sammenlignende undersøgelser af screenings – og behandlingsresultater og skabe mulighed for ensartet kontrol og behandling af patienterne. Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi anbefaler, at de danske patologi-afdelinger bruger WHO klassifikationen for cervix cytologiske smear: uegnet, normal, atypi, let dysplasi, moderat dysplasi, svær dysplasi, carcinoma in situ og planocellulært carcinom (DSPAC 2000). Vi anbefaler, at DSOG støtter denne mulighed for fælles nomenklatur på landsplan. Desuden vil det også være hensigtsmæssigt at holde sig til WHO klassifikationen, når det gælder den histologiske diagnose. Denne klassifikation er derfor anvendt i disse guidelines med mindre der refereres til studier, der anvender anden terminologi. Bilag 3 viser en oversigt over de forskellige klassifikationer anvendt herhjemme.

b. Let dysplasi behandles ikke primært (evidens III, rekommandation c).

Let dysplasi forsvinder spontant i ca. 57% af tilfældene (Östör 1993), hvorfor der ikke er indikation for behandling umiddelbart (Tabel 1). Let dysplasi er formentlig det samme som produktiv HPV infektion. Infektionen er oftest forbigående med median varighed af en ny infektion på 8 måneder (range 7-10) og infektionen er forsvundet hos 70% efter 12 måneder og hos 81% efter 24 måneder (Ho 1998). Der er således ikke grund til behandling af let dysplasi før efter tidligst 12 måneder og da er det primært for, at patienten skal undgå gentagne kontroller. En KBC kontrol midtvejs, dvs. efter 6 måneder, anbefales.

Tabel 1. CIN's naturhistorie

	% regression	% persistens	% progression til CIS	% progression til invasion
CIN I	57	32	11	1
CIN II	43	35	22	5
CIN III	32	<56	-	>12

Fra: Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int Jour Gynaecol Path.12:186-192.1993.

c. ≥Moderat dysplasi behandles (evidens III, rekommandation c)

Der er internationalt enighed om, at grænsen for behandling er histologisk verificeret moderat dysplasi. Denne grænse er sat p.gr.a. en ikke negligibel forekomst (op til $\geq 30\%$) af sværere grad af neoplasi (incl. invasion) i konus, selvom de præoperative histologiske prøver kun påviste moderat dysplasi. (Soegaard 1995).

3. Anbefalede behandling er loop-konisatio (evidens I, rekommandation a).

I et stort Cochrane-review (Martin-Hirsch 2001) blev de forskellige metoder til fjernelse af dysplasi sammenlignet, deriblandt loop-konisatio, kniv-konisatio, laser-konisatio, kryo-behandling og laser-evaporatio. De fleste kirurgiske metoder havde en succesrate på omkring 90%, hvorfor det vil kræve studier med adskillige tusinde kvinder for at påvise eventuelle forskelle metoderne imellem. Konklusionen var, at der ikke var én metode, der var åbenlyst bedre end de andre til at fjerne dysplasi; men at *loop-excision* synes at give det mest pålidelige materiale til histologisk vurdering med den mindst mulige morbiditet.

Loop-metoden er let at lære, kan udføres ambulant og muligheden for at bruge slynger af forskellig størrelse og form giver mulighed for individuel tilpasning. Udstyret er billigt at anskaffe og at anvende. Faren ved loop-metoden er, at der fjernes for meget substans, hvis der anvendes for stor en slynge og skæres for bredt og for dybt (Ferenczy 1996). Dette kan undgås, hvis indgrebet gøres kolposkopisk vejledt og man anvender en loop af en hensigtsmæssig størrelse og form. Et nyere arbejde peger på større sandsynlighed for, at neoportio får en synlig squamous columnar junction (og dermed en lettere efterkontrol med kolposkopi), hvis koagulation af de centrale 3-4 mm undlades (Paraskevaidis 2001).

Laserkonisatio blev indført som et mindre traumatisk alternativ til knivkonus; men metodens popularitet er aftaget med indførslen af loop-metoden. Fordelen er, at en meget præcis afgrænsning af konus kan foretages; mens ulemper er mere udtalte termiske skader på præparatet (også sammenlignet med loop-konisatio), flere bivirkninger end ved loop-metoden og store anskaffelsesomkostninger (Martin-Hirsch 2001).

Knivkonisatio er forbundet med en signifikant større morbiditet (blødning peri- og post operativt, infektion og cervikal stenose) end de andre konisatiometoder og anvendes ikke længere som rutinemetode. Knivkonisatio bør p.gr.a. komplikationerne kun udføres af operatører, der har erfaring heri, hvilket bliver stadigt færre, da mange nuværende og kommende gynækologer ikke er/bliver oplært i metoden. Nogle forfattere anbefaler knivkonus i særlige tilfælde som AIS og ved mistanke om invasion. Vi anbefaler, at man i særdeleshed i disse særligt vanskelige tilfælde anvender den metode, man er mest fortrolig med.

Destruktiv behandling (kryobehandling, laserevaporation) kan ikke anbefales som alternativ til konisatio, da det er problematisk, at der ikke udhentes et vævsstykke til histologisk vurdering. Graden af neoplasi (specielt invasion eller mikroinvasion) er således ikke kendt og det samme gælder for randenes involvering og dermed for prognosen. Kryoterapi havde tidligere en plads som et skånsomt alternativ til knivkonisatio; men i takt med introduktion af loop-konus er metoden blevet obsolet. Metoderne kræver tæt opfølgning af patienten, der dermed bliver fastholdt længere i "patientrollen", før hun kan erklæres rask. (Hvis kryobehandling eller laser-evaporation alligevel anvendes, skal følgende forudsætninger overholdes: hele transformationszonen er synlig, læsionen er mindre end fryseproben, der er ikke mistanke om mikroinvasiv eller invasiv sygdom eller kirtelinvolvering, der er overensstemmelse mellem cytologi og histologi, biopsiverificeret dysplasi er maksimalt moderat

og for kryo-terapi at der anvendes dobbelt-fryse metode (d.v.s. 3 min.'s frysning, 5 min.'s optøning, 3 min.'s frysning. Under disse forudsætninger har man ikke kunnet påvise signifikant forskel i recidiv risiko i forhold til andre behandlingsmetoder (Martin-Hirsch 2001)).

Komplikationer til konisatio

Loop-konisatio indebærer få eller ingen kort- eller langsigtede bivirkninger. Metoden giver mindre blødning og færre smerter perioperativ end laser-konisatio (Martin-Hirsch 2001). Blødning under og efter indgrebet forekommer i 1-8% og kan limiteres med aftagende dybde af konus (Bigrigg 1990). Cervikal stenose forekommer hos omkring 1% afhængig af blandt andet dybde og tidligere cervikalkirurgi. Efter confounderkontrol influerer hverken laser- eller loop-konisatio på postoperativ mulighed for konception, på abortrisiko, på sandsynligheden for at gennemføre graviditet (Cruickshank 1995; Ferenczy 1995). Risiko for præterm fødsel er højere efter laserkonisatio end efter loop. Højden af excisionen og den totale endocervikale læsion er relateret til risikoen for cervikal stenose. Da loop-koni er lavere (15 +/-5 mm) end laser-koni (20 +/- 6 mm) kan dette forklare, at der ses færre stenoser efter loop-konisatio. Paritet, menopause, tidligere konisatio, histologisk diagnose, læsionens størrelse og bredden af excisionen influerer ikke på risikoen for stenose (Baldauf 1996).

4. Kontrol efter konisatio for planocellulær dysplasi (evidensgrad III-IV, rekommandation c-d)

Kvinder, der er behandlet for cervikal dysplasi har en 6-14 gange større risiko for en ny dysplasi diagnose og en ca. 5 gange større risiko end baggrundsbefolkningen for invasiv cervix cancer (Soutter 1997). Risiko for ny cervical neoplasi blandt koniserede kvinder er større, hvis der ikke var frie resektionsrande ved konisatio.

- a. Det overordnede princip i efterkontrollen er, at "lav-risiko" patienten med **frie rande** straks overgår til vide-rekontrol i almen praksis med første smear kontrol efter 6 måneder. Påvises der igen abnorm smear skal kvinden – uanset grad af forandringerne i smear– straks til henvises til speciallæge mhp nærmere udredning.
- b. Derimod foretages kontrollen af "høj-risiko-patienten" med **ikke-frie rande** primært af speciallæge og overgår først senere til almen praksis. Der er ikke umiddelbart indikation for re-konisatio (bortset fra cancer) ved ikke-frie rande, før der er foretaget efterkontrol. Der kontrolleres med cytologi og kolposkopi evt. supplereret med biopsi og cervix skrab 1-2 gange det første år. Negativ cytologi men positiv kolposkopi og positiv histologi diagnose er beskrevet hos op til 48% hvorfor smear-kontrol alene ikke er tilstrækkelig. Indikationen for re-konisatio er den samme som for konisatio dvs. histologisk verificeret \geq moderat dysplasi). Persistierende/ rest /ny dysplasi konstateres hyppigst inden for de første 2 år.

Efter et recidiv-frit første år efter konisatio er efterkontrollen af de to grupper kvinder den samme. Der er enighed om, at cervikal smear (med cytobrush) kan anvendes som kontrolmetode og de fleste anbefaler kontrol en gang om året. Derimod er litteraturen er ikke entydig med hensyn til, hvor længe efterkontrollen skal foregå idet anbefalingerne går lige fra 2 år over 10 år til livslangt (Skjellestad 1997, Morris 1997)) og der er uenighed om, hvorvidt observationstiden skal være afhængigt af sværhedsgraden og/eller af kvindens alder på behandlingstidspunktet (Gornall 2000). Denne usikkerhed afspejles også i den spredning, der er i anbefalingerne for årlig kontrol efter konisatio i de forskellige danske amter nemlig fra 4 år til 10 år (Tabel 2). Kun

et enkelt amt angiver at den lange observationsperiode på 10 år er forbeholdt kvinder behandlet for "sværere grader af dysplasi". Der er ikke sikker evidens for at anbefale en præcis observationstid; men den bør formentlig være minimum 5 år især efter behandling for \geq svær dysplasi.

De foreslåede efterkontroller i "FLOWET" (Bilag 1) er et kompromis baseret på retningslinierne i de 15 amter.

Tabel 2: Anbefalet varigheden af efterkontrol af koniserede kvinder i danske amter

	Antal år	Antal amter
Årlig kontrol med smear	4	2
	5	3
	10	8*
	Livslangt	1
	Uoplyst	1

*) I et amt kun kvinder behandlet for "sværere grader" af dysplasi

5. Specielle forhold

a. Kvinder henvist p.gr.a. atypiske celler (evidens III-IV, rekommandation c-d)

For den enkelte kvinde er en behandlingskrævende dysplasi mindre sandsynlig, hvis henvisningsdiagnosen er *atypi* i smear end ved *dysplasi* i smear. Alligevel findes sværere grader af dysplasi oftere på baggrund af netop en smear med atypiske celler end på grund af en smear med \geq dysplasi (Kinney 1998,) fordi den førstnævnte diagnose er så meget mere prævalent. Derfor skelnes der ikke i guidelines mellem udredning for "atypi" og for "dysplasi" i smear.

b. Diagnostisk konus ved diskrepans mellem smear diagnose og histologisk diagnose (evidens III-IV, rekommandation c-d).

Er der gentagen smear med dysplasi, er der stor risiko for en underliggende dysplasi, selvom den ikke umiddelbart kan verificeres histologisk. For eksempel fandt man "high-grade" dysplasi i den diagnostiske loop-konus hos 40% (Ehsani 1998) af kvinder, der havde "high-grade" smear; men negativ eller "low-grade" kolposkopi og portobiopsier.

c. Suspekt smear i graviditeten: (evidens III-IV, rekommandation c-d)

Incidensen af cervikal prækanecrose er den samme hos gravide som hos ikke gravide. Da alle fertile kvinder i Danmark må formodes at deltage i screeningsprogrammet og på grund af risiko for inkonklusivt eller falsk positivt resultat, anbefaler Sundhedsstyrelsen ikke rutinemæssig smear i graviditeten. Derimod bør gravide med såvel subjektive symptomer som objektive forandringer på portio udredes hos gynækologisk speciallæge. Ligeledes bør kvinder, som ved graviditetens indtrædelse allerede følges for cervikal prækanecrose, fortsætte denne kontrol graviditeten igennem. De normale fysiologiske ændringer af den gravide cervix i form af øget vaskularitet, eversion af endocervix og decidualreaktion vanskeliggør kolposkopi og kan give anledning

til såvel over- som underdiagnosticering. Såvel kniv- som loopkonus i graviditeten er forbundet med betydelig morbiditet for både mor og foster i form af blødning, abort og præmatur fødsel og bør kun foretages ved kolposkopisk eller histologisk mistanke om invasion. Ved gentagen omhyggelig kolposkopi eventuelt suppleret med portiobiopsier, som udelukker mikroinvasivt eller invasivt carcinom, kan man således tillade sig at udskyde behandlingen til efter fødslen. Follow-up med fuld udredning i form af kolposkopi, cervixabrasio og portiobiopsier 8 uger postpartum er på denne baggrund særdeles vigtig. Omkring halvdelen af gravide med suspekt smear er vist at have behandlingskrævende cervikal præcancer ved undersøgelse postpartum (Palle 2000).

d. AdenoCIS (AIS) (evidensgrad III og rekommandation c)

Behandling af adenocarcinoma in situ cervicis uteri (AIS) har været kontroversiel, fordi tidligere studier tydede på, at AIS skulle være en multifokal læsion og frie rande ved konisation derfor kun havde en begrænset prædiktiv værdi. På grund af skræmmende tal med oversete tilfælde af cancer trods frie rande og en høj risiko for rest AIS ved efterfølgende hysterectomi trods frie resektionsrande ved konisation, konkluderedes det, at behandling med konisation alene ikke med sikkerhed var kurativ selv ved frie resektionsrande.

Der er andre specielle forhold, der gør sig gældende ved AIS. Cervix cytologisk smear har en lav sensitivitet for påvisning af AIS (38-50%) (Muntz 1992) og i op til 50% bliver AIS fundet p.gr.a. dysplasi i smear stammende fra en samtidig planocellulær dysplasi. Alligevel findes stort set alle AIS p.gr.a. en abnorm smear (Table 3). Dertil kommer at de kolposkopiske fund ukarakteristiske og oftest manglende, da læsionen er intra-cervikal. Ved mistanke om AIS bør der altid gøres diagnostisk konisation.

Gennem de sidste ti år er der publiceret 12 retrospektive arbejder fra større centre i USA, Australien og England over resultaterne af behandling af AIS (Shin 2000, Östör 2000, Tay 1999, Azodi 1998, Deheny 1997, Houghton 1997, Wolf 1996, Wildrich 1996, Im 1994, Poynor 1994, Cullimor 1992 og Muntz 1992). Summeres tallene fra disse opgørelser findes følgende:

Tablet 3: Recidiv og rest-tumor ved konisation for AIS

Pos. smear v. diagn. tidspkt [§] %	Konisation metode N (% ikke frie rande) I alt 570 kvinder	Rekonus N (%)	Konus + hysterct. N (%)	Resttumor ved fri rande [#] N (%)	Resttumor ved ikke fri rande [#] N (%)	Recidiv ved fri rande* N (%)	Recidiv ved ikke fri rande N (%)
91-100%	Kniv: 300 (11-38%) Loop: 101 (50-69%) Laser: 32 (0-75%) Ukendt konus type: 137	44 (8%)	228 (40%)	110 (34%)	144 (58%)	311 (6%)	13 (30%)

[§]Smear viste forandringer, men ikke nødvendigvis AIS. [#] Resttumor fundet i re-konus eller hysterectomi-præparatet ved indgreb umiddelbart efter 1. konisation. *Opfølgning 4-84 mdr., 2/18 recidiver var adenocarcinom

Det bemærkelsesværdige ved disse tal er, at de ikke afviger meget fra tilsvarende undersøgelser af planocellulær dysplasi. Forekomsten af resterende AIS ved re-konisation eller hysterektomi ved frie såvel som ikke frie resektionsrande svarer til fundene efter konisation for planocellulær dysplasi/CIS (Schiffer 1965, Phelps 1994). Tilsvarende er de 6% recidiv af AIS efter konisation med frie resektionsrande i niveau med forekomsten af ny planocellulær dysplasi efter loop konisation for planocellulær dysplasi/CIS som er 5,6-15% (Pren-diville 1989, Biggrig 1994, Hulman 1998, Livasy 1999). På baggrund af disse resultater må man konkludere, at konisation med frie resektionsrande må være sufficient behandling ved AIS. Ved ikke-frie resektionsrande må man med vor nuværende viden indtil videre foretage re-konisation eller hysterektomi afhængig af kvindens fertilitets ønske.

De fleste forfattere anbefaler kniv konisation for at sikre adækvat vurdering af resektionsrandene. Men såfremt man sørger for at udskære en tilstrækkelig høj konus med loop og randene er vurderbare, må dette anses for at være adækvat. Der er flere patienter med frie resektionsrande ved kniv konisation, men dette i sig selv viser ikke, om kniv konisation er bedre end evt. 2 x loop konisationer.

Da der trods frie resektionsrande på konus efterfølgende er fundet cervix carcinom anbefales tæt postoperativ opfølgning med alternerende smear og cervix skrab hver 3.- 6. måned de første to år herefter årligt livslangt eller indtil hysterektomi. (I litteraturen er der ikke enighed om sikkerhed ved – og metode til opfølgning).

e. Immunsupprimerede kvinder (evidensgrad III, rekommandation c)

HIV-positive. Relationen mellem HPV infektion, cervikal dysplasi og udviklingen af cervixcancer er mangelfuldt beskrevet og der savnes evidensbaserede retningslinier for screening, behandling og kontrol. Der er vidtgående enighed om, at HIV-positive kvinder har 1) en betydelig øget hyppighed (op til 12,5 gange) af infektion med HPV samt tilstedeværelse af CIN og CIS; 2) en høj forekomst af abnorm smear (52-63%); 3) en stor risiko for at en tilstedeværende dysplasi persisterer eller recidiverer på trods af behandling, 4) at dysplasi hos ubehandlede progredierer hurtigt samt 5) også en øget risiko for HPV infektion og intraepithelial dysplasi i vagina, vulva, perineum og anus. HIV-positive kvinder har formentlig et øget antal falsk positive prøver på grund af en ofte meget udtalt inflammation i cervix. Det er ikke muligt ud fra litteraturen at vurdere det optimale screenings interval, som dog bør være kortere end hos raske. På grund af den cervikale inflammation er det ofte vanskeligt at gradere dysplasien korrekt og desuden tenderer de dysplastiske forandringer til at progrediere hurtigere end hos raske. Derfor må det overvejes at konisere HIV-positive kvinder med let dysplasi. Moderat til svær dysplasi behandles som hos HIV-negative kvinder. Der bør kontrolleres tæt efter konisation pga. en betydelig øget risiko for recidiv. Der er ikke evidensbaserede retningslinier for, hvor ofte kvinderne bør kontrolleres.

Transplanterede kvinder. Infektion med HPV samt cervikal dysplasi og cancer optræder med øget hyppighed hos transplanterede. Litteraturen er af ældre dato og tillader ikke udarbejdelse af evidensbaserede retningslinier.

f. See and treat

Dette princip, som blev indført af Prendiville i 1989 i forbindelse med introduktion af el-loop instrumentet (Prendiville 1995) er speciel populært i UK. Det er en målsætning i det britiske screeningsprogram, at der i >90% af histologisvarene efter *see and treat*-konisatio skal være CIN. I en undersøgelse fra 1999 (Semple) var der dog kun dysplasi i gennemsnitligt 78% (range: 43%-89%) af *see and treat* histologierne. Formålet med princippet er at reducere kvindernes ængstelse og ubehag ved gentagne kontroller, at reducere antal patientkontakter og dermed udgifter og ventelister. Modstandere af *see and treat* henviser til risikoen for overbehandling, altså at man ved mikroskopi af konus ikke finder dysplasi. Dette er især beskrevet hos yngre kvinder (Ferenczy 96). Risiko for overbehandling ligger mellem 3,5-32%, hvis man inddrager kvinder med alle grader af dysplasi i henvisningssmear; men kun ca. 4% hvis man indskrænker brugen til de tilfælde, hvor henvisningssmear var \geq CIN II. Til sammenligning ses overbehandling ved loopkonus (dvs. der fandtes ikke dysplasi i konus) udført efter kolposkopisk vejledte biopsier på mellem 6-18% (Das 1998, Denny1995). På grund af 1) risiko for overbehandling og 2) der endnu ikke findes studier med tilstrækkelig styrke, der vurderer patient tilfredshed og de økonomiske aspekter ved henholdsvis *see and treat* sammenlignet med loopbehandling efter repræsentativ biopsi kan metoden ikke anbefales.

Referencer

Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Champers JT. Adenocarcinoma in Situ: Management and Outcome. *Gynecol Oncol* 1999;73:348-353.

Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J et al. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol* 1996; 88(6): 933-8.

Biggaard J, Hariri J, Lynge E. Cervical cancer screening in Denmark. *Eur Jour Cancer* 2000; 2198-2204

Bigrigg M, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single visit. *Lancet* 1990, 336:229-31.

Bigrigg A, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD. Efficacy and safety of large-loop excision of the transformation zone. *Lancet* 1994,343:32-34

Cruickshank ME, Flannelly G, Campbell DM, Kitchener HC. Fertility and pregnancy outcome following large loop excision of the cervical transformation zone. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102;6: 467-70.

Cullimor JE, Luesley DM, Rollanson TP, Byrne P, Buckley CH, Anderson, Williams DR, Waddell C, Hudson E, Shafi MI. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(4):314-18

Das E. Diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a single visit. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1998;38:3: 246-50.

Dehoney TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curretage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;90(1):1-6.

Denny, Soeters, Dehaeck, Bloch. Does colposcopically directed punch biopsy reduce the incidence of negative LLETZ? *Br J Obstet Gynecol*. 1995;102:545-48.

"DSPAC's anbefalede retningslinjer for danske patologiafdelinger vedrørende kvalitetssikring af screening mod livmoderhalskræft". Januar 2000.

Ehsane N, Golbang P, Papadakis T, Scurry J, Muldowney L, Allen D, Planner R. The use of loop excision of the transformation zone in management problems of cervical intraepithelial neoplasia. *Aust. NZ Obstet Gynaecol* 1998, 38:251-53

Ferenczy A, Choukroun D, Falcone T Franco E. The effect of cervical loop electrosurgical excision on subsequent pregnancy outcome: North American experience. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 246-50

Ferenczy A, Choukrolin D, Arseneau. Loop Electrosurgical excision procedure for squamous Intraepithelial lesions of the cervix: Advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996;3:332-6

Gornall RJ, Boyd IE, Manolitsas T, Herbert A. Interval cervical cancer following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:198-200

Houghton SJ, Shafi MI, Rollason TP, Luesley DM. Is loop excision adequate primary management of adenocarcinoma in situ of the cervix? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(3):325-329.

Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicalvaginal papillomavirus infection in young women. *N Eng J Med* 1998;338: 423-8

Hopman EH et al. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: An overview of the literature. *Obst and Gynecol Survey*, 1998;2: 97-106.

Hulman G, Pickels CJ, Gie CA, Fintan MD, Stocks PJ, Dixon R. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol* 1998;51:375-7

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.64. Human Papillomaviruses. IARC, Lyon, France. 1995

Im DD, Duska LR, Rosenhein NB. Adequacy of conization margins in adenocarcinoma in situ of the uterine cervix as a predictor of residual disease. *Gynecol Oncol* 1995;59(2):179-182.

Krane JF, Granter SR, Trask CE, Hogan CL, Lee KR. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix: a study of 49 cases. *Cancer* 2001;93(1):8-15

Kinney W Manos M, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of the minimally abnormal Papanicolaou diagnosis. *Obstet Gynecol* ,91, 973-6, 1998.

Livasy AC, Maygarden SJ, Rajaratnam C, Novotny D. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: A study of margin, endocervikal gland and quadrant involvement. *Mod Pathol* 1999; 12(3):233-8.

Lee KR, Minter LJ, Granter SR. Papanicolaou smear sensitivity for adenocarcinoma in situ of the cervix. A study of 34 cases. *Am J Clin* 1997;107(1):30-35

Martin-Hirsch PL, Paraskevaïdis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesion: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1998;91:626-31.

Morris M. Invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Lancet* 1997; 349:967

Muntz HG, Bell DA, Lage JM, Goff BA, Feldman S, Rice LW. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet and Gynecol* 1992;80(6):935-9

Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:306-310

Paraskevaïdis E et al. Effects of Ball Cauterization Following Loop Excision and Follow-Up Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2001;97:617-20

Phleps JY, Ward JA, Szigeti J, Bowland CH, Mayer AR. Cervical cone margins as predictor for residual dysplasia in post cone hysterectomy specimens. *Obstet Gynecol*:1994;84(1):128-130

Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57(2):158-64.

Prendiville. Large Loop Excision of the transformation Zone. *Clin Obstet and Gynecol* 1995;38(3):622-39.

Schiffer MA, Greene HJ, Pomerance W, Molts A. Cervical conization for diagnosis and treatment of carcinoma in situ. *Am. J Obstet Gynecol* 1965;93(6):889-95

Semple D Saha A. Colposcopy and treatment of cervical intra-epithelial neoplasia: are national standards achievable? *Br J Obstet Gynecol* 1999, 106: 351-355.

Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE Conservative Management of Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000 ;79:6-10.

Skjellestad FE et al. Residual and Recurrent Disease After Laser Conization for CIN. *Obstet Gynecol* 1997;90:428:33

Soegaard Andersen E, Nielsen K, Pedersen B. The reliability of preconization diagnostic evaluation in patients with cervical intraepithelial neoplasia and mikroinvasive carcinomas. *Gynecol Oncol*. 59, 143-47, 1995

Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349:978-80

Spitzer M, Herman J, Krumholz BA, Lesser M. The fertility of women after cervical laser surgery. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4,1): 504-8.

Tay EH, Yew WS, Ho TH. Management of adenocarcinoma in situ (ACIS) of the uterine cervix, a clinical dilemma. *Singapore Med J* 1999;40(1):36-39.

Wildrich T, Kennedy AW, Meyers TM, H WR, Wirth S. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1996;61(3):304-308.

Wolf JK, Levenbach C, Malpica A, Morris M, Burke T, Mitchell MF. Adenocarcinoma in situ of the Cervix: Significance of Cone Biopsy Margins. *Obstet Gynecol* 1996;88(1):82-86.

Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int Jour of Gynaecol Path.* 1993;12:186-192.

Östör AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in Situ of the Uterine Cervix: An Experience with 100 Cases. *Gynecol Oncol* 2000 79:207-210.

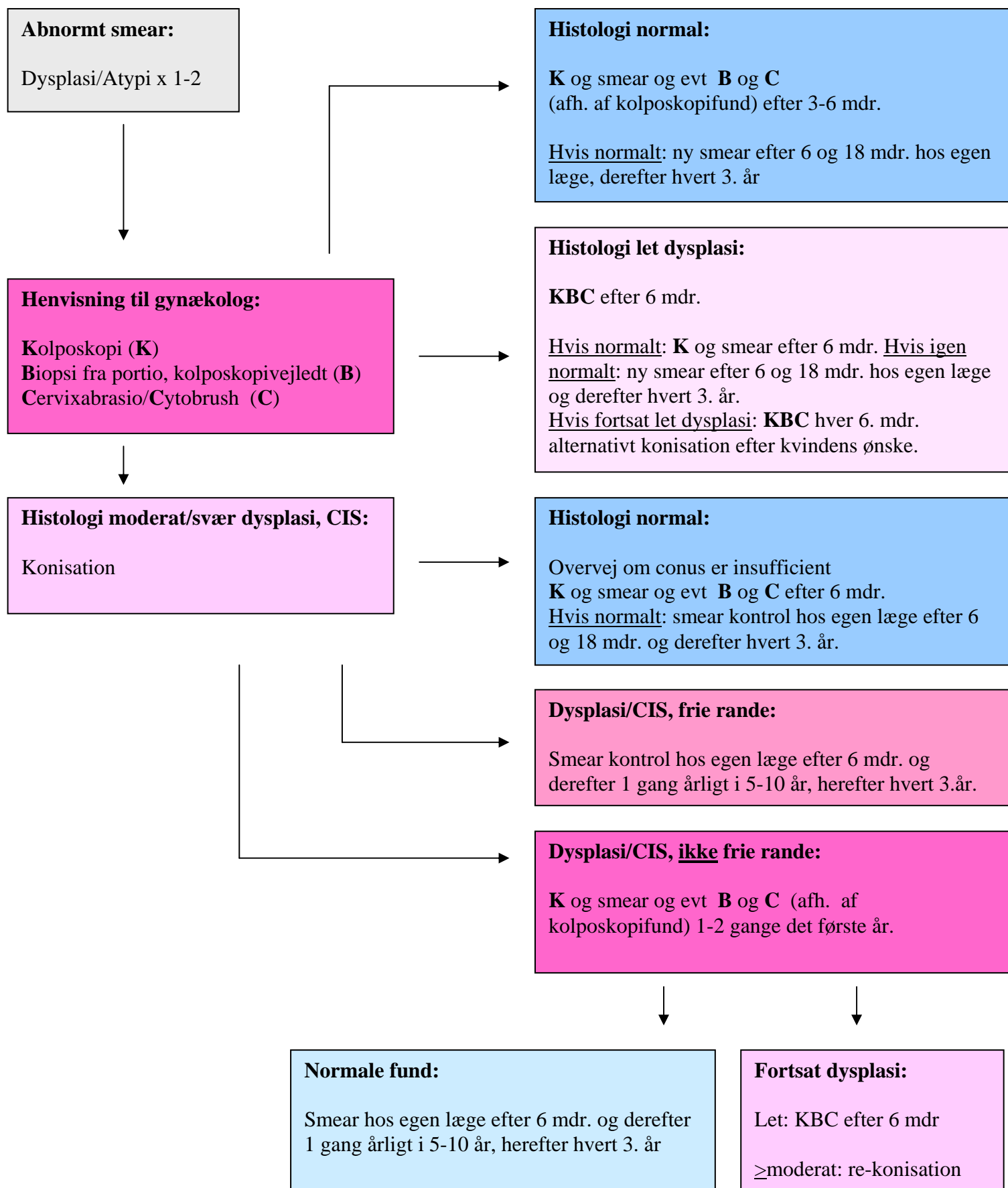
BILAG

Bilag 1: forslag til flow-skema for udredning, behandling og kontrol af planocellulær dysplasi

Bilag 2: forslag til information til patienten.

Bilag 3: de cervixcytologiske klassifikationer anvendt i DK.

Dysplasi – flow for planocellulære forandringer



Vedrørende AIS, samt dysplasi hos gravide og immunsupprimerede henvises til teksten i guidelines

Bilag 2

Patientinformation

Hvad er celleforandringer:

Den celleprøve du har fået foretaget fra livmoderhalsen giver mistanke om celleforandringer. Sådanne celleforandringer er **ikke** kræft, og stort set alle kvinder, der får konstateret celleforandringer, bliver fuldstændig helbredt. Celleforandringer opstår på baggrund af en infektion med en virus, der hedder human papillomavirus. Både virusinfektion og celleforandringer er almindeligvis symptomløse. Man ved dog, at celleforandringer over tid muligvis kan udvikle sig til livmoderhalskræft, hvorfor vi vil anbefale dig yderligere undersøgelse og eventuelt behandling.

Vi vil derfor tilbyde dig kikkertundersøgelse af livmoderhalsen (kolposkopi), kombineret med små vævsprøver (biopsier) og et lille skrab (cervixabrasio) fra livmoderhalsen. Efter ca. 2 uger har vi svar på vævsprøverne og ved derefter, hvilken grad af celleforandringer, der er tale om, og hvorvidt der er grund til behandling. Celleforandringer eller forstadier, som de også kaldes, opdeles efter, hvor udtalt de er ved undersøgelse i mikroskop. Man taler om lette, moderate og svære forandringer eller carcinoma in situ.

Behandling:

Hvis der er tale om lette forandringer, vil det i første omgang være tilstrækkeligt med kontrol efter 6 måneder. Ved mere udtalte celleforandringer vil vi tilråde dig behandling i form af en **kegleoperation**. Indgrebet kan i de allerfleste tilfælde foregå ambulant i lokalbedøvelse. Med en lille el-slynge (loop) udskæres et lille kegleformet vævsstykke medinddragende celleforandringerne på livmoderhalsen. Efter indgrebet skal du tage den med ro et par dage og undgå løb og cykling. Hvis du har tungt arbejde tilråder vi sygemelding 3-4 dage. Der vil være sparsom blødning og udflåd 2 - 3 uger efter indgrebet og i den periode bør du undgå samleje, svømmebad og karbad. Efter 3 - 5 uger er livmoderhalsen helet op og ny slimhinde dækker området, hvorfra keglen er fjernet. Indgrebet har ingen indflydelse på det seksuelle samliv og dine muligheder for at blive gravid og gennemføre en graviditet.

Kontrol:

Cirka 2 uger efter indgrebet vil du kunne forvente svar på den mikroskopiske undersøgelse af vævet. Den videre kontrol afhænger af, om der er sundt væv hele vejen rundt om forandringerne eller ej. Hvis forandringerne er fjernet i sundt væv, skal du blot kontrolleres med celleprøve (smear) hos din egen læge efter 6 måneder og herefter årligt i mindst 5 år (du skal selv aftale tid hos din egen læge til kontrol) og derefter hvert 3. år. Hvis forandringerne når ud til kanten af keglen, skal du kontrolleres hos gynækologen første gang efter ca. 4 måneder evt. med nye vævsprøver. Selv om forandringerne når kanten er det sjældent nødvendigt med yderligere behandling.

Yderligere information:

- Kræftens Bekæmpelses pjece: "Celleforandringer"
- Internetadresserne www.netdoktor.dk og www.sundhed.dk og www.cancer.dk

Bilag 3. Sammenligning af anvendt terminologi

Forventet Histologi	Ukendt	Normal	Reaktivt/ Dysplastisk/ Neoplastisk	Kondylom/ Let dysplasi	Moderat dysplasi	Svær dysplasi/CIS	Karcinom (planocellulært karcinom/ adenokarcinom)
Forventet Cytologi							
WHO Anbefalet terminologi i Danmark	Uegnet	Normale celler	Atypiske celler (pladeepitel) eller cylinderepitel, uvist om benign forandring eller dysplasi/neoplasi)	Koilocytose/ Let dysplasi (CIN I)	Moderat dysplasi (CIN II)	Svær dysplasi/CIS (CIN III)	Karcinom
Bethesda	Uegnet	Within normal limits	ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance)	Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL*)	High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)		Carcinoma
Anden anvendt terminologi i Danmark	Uegnet	Normale celler/ Ingen malignitets-suspekter celler	Atypiske celler		Malignitet-suspekter celler		