



Post-konus kontrol

Forfattere

Lone Kjeld Petersen, Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling, Skejby
Ligita Frøding, Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling, Roskilde
Marianne Lidang, Patologiafdelingen, Herlev Hospital
Louise Arenholt, Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling, Skejby

Korrespondance

Louise Arenholt
Gynækologisk og obstetrisk afdeling, Skejby
Sygehus
E-mail: arenholt@dadlnet.dk

Status

Første udkast:	Juni 2007
Diskuteret på Hindsgavl mødet:	sep 2007
Korrigeret udkast:	
Endelig guideline:	dec 2007
Guidelines skal revideres senest:	2010

Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 3
	side 4
	side 5
	side 6
	side 7
	side 8
Referencer	side 9
Appendiks	side 12

Indledning

Baggrund

I Danmark foretages ca. 6.000 konisatio årligt. Hyppigheden af persisterende dysplasi eller recidiv af samme angives i litteraturen meget varieret, men anses generelt at være omkring 10 % (1). Risikoen for senere udvikling af cervix cancer anses øget med en faktor 5 (2). Derfor anbefales danske patienter øget kontrol i (5)-10 år efter konus.

Kontrol er en balance mellem at diagnosticere patienter med behov for yderligere behandling og undgå sygeliggørelse/ressourcespild hos majoriteten af koniserede patienter. Mange studier har forsøgt at udpege faktorer, der kan være medbestemmende for kontrolforløbets varighed. Af mulige risikofaktorer, der kan berettige et tættere follow-up efter konus er faktorer som alder, positiv test for humant papillomvirus (HPV), grad af forandringer, og status af resektionsrandene.

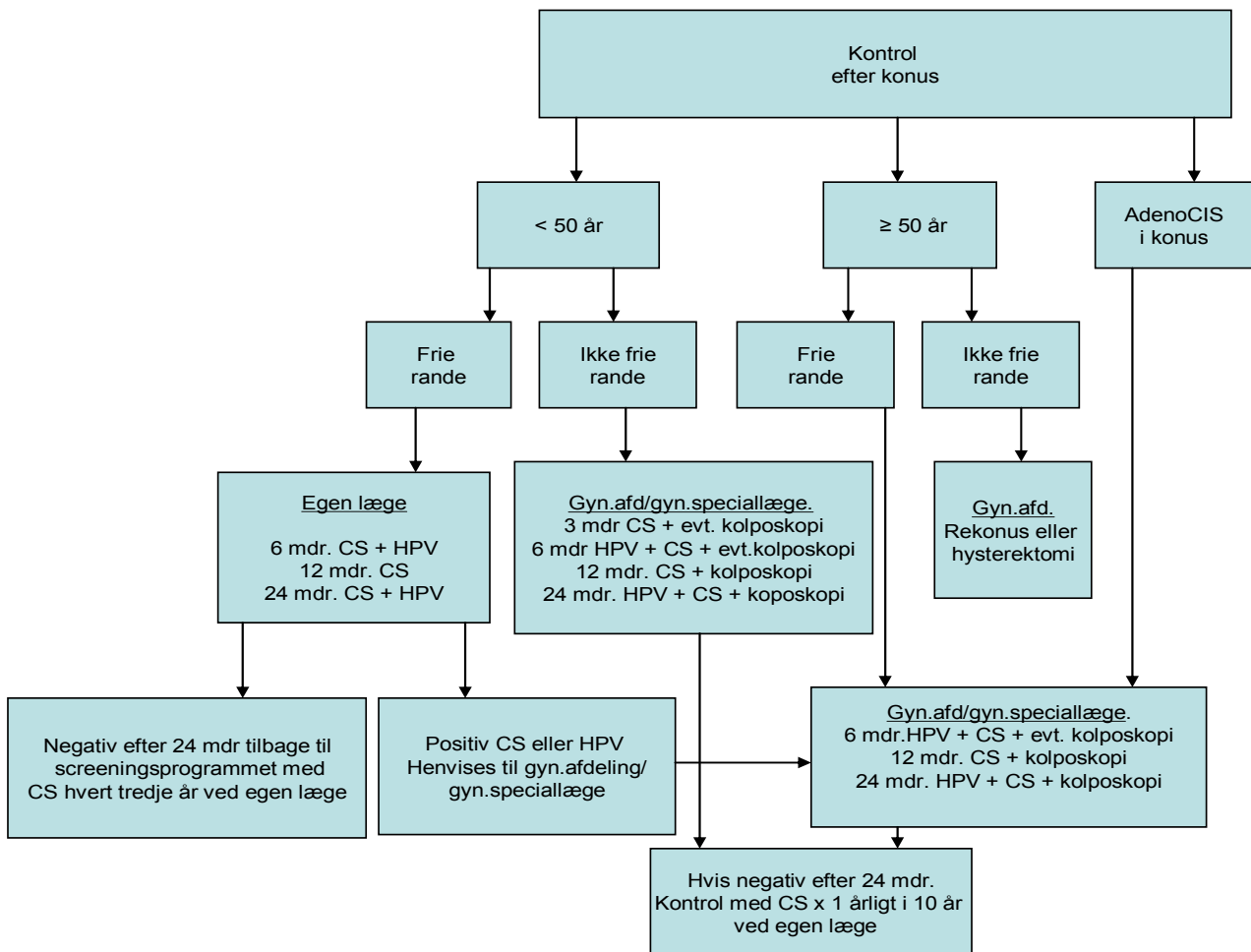
Det ideelle kontrolprogram er vanskeligt at opstille, men HPV test og dermed påvisning af persisterende HPV infektion efter konus giver nye muligheder for nuanceret tilpasning af kontrolprogrammet. Enhver ændring af kontrolprogram bør overvåges nationalt for at sikre effektivitet af programmet

Definitioner

Afgrænsning af emnet

Emnet er afgrænset til at omhandle de, efter gennemgang af nyere litteratur, anbefalede kontroller efter konus afhængig af en række risikofaktorer – histologisk diagnose, cytologi (CS) status, HPV status, alder og frie/ikke frie resektionsrande. Desuden er der kort gennemgået typen af HPV samt virus load som udtryk for risikofaktorer, der i fremtiden kunne få en betydning for, hvordan post-konus kontrol tilrettelægges. Der foretages endnu ikke i Danmark rutinemæssig måling af virusload.

Resumé af kliniske rekommandationer



Litteratursøgningsmetode

Der er søgt i pubmed med sidste søgningsdato 01.06.2007. Der er søgt på engelsksproget litteratur og vi har søgt på ordene CIN, conization, recurrence/residual, follow-up og til bedre afgrænsning inden for de enkelte afsnit er der også søgt på age, negative margins, resection margins, viral load og persistent HPV infection

Problemstilling

I nedenstående belyses om histologisk diagnose (plade- vs. cylinderepitel, dysplasigrad) er af betydning for risikoopsporingen og dermed, hvilket kontrolprogram der opstilles for den enkelte patient.

Resumé af evidens**Forandringer i pladeepitel**

Ørbo et al 2003 (3) og Verguts et al. 2006 (4) angiver ikke øget recidiv rate med hensyn til dysplasi grad. Lu et al 2006 (5) finder øget recidivfrekvens hos patienter koniseret for carcinoma in situ sammenlignet med patienter med svær dysplasi.

Hos patienter koniseret for let dysplasi angives recidiv raten nedsat og kontrollen hos denne gruppe anbefales reduceret til 2 år før de genoptager rutine screening hvert 3. år (6).

I Europæiske guidelines (in press) (7) angives, at \geq moderat dysplasi hyppigere persisterer eller recidiverer efter behandling. Disse guidelines foreslår tættere og længerevarende kontrolforløb for \geq moderat dysplasi end for let dysplasi. Imidlertid er det relativt få kvinder der koniseres på grund af let dysplasi.

Forandringer i cylinderepitel

Risiko for recidiv efter behandling for adenokarcinom in situ sammenlignet med \geq moderat pladeepitel dysplasi er let øget (8,9,10), Costa et al.(11) påviste recidiv hos 17 af 42 kvinder (40%) koniseret for adenoCIS.

Kliniske rekommandationer

Alle kvinder behandlet med konus for dysplasi, uanset grad, bør følges i kontrolprogram. Patienter over fertil alder med adenoCIS bør vejledes med henblik på eventuel profylaktisk hysterektomi.

Problemstilling

I tidligere screeningsprogrammer er cytologisk undersøgelse evt. i kombination med kolposkopi blevet benyttet som eneste metode til at opspore recidiv/høj risiko patienter. Med dette afsnit ønsket belyst om kombinationen af CS, HPV test og evt. kolposkopi kan anvendes som led i opsporing af høj risiko patienter samt sandsynliggøre kontrolprogrammer bygget på ovenstående oplysninger.

Resumé af evidens**Cytologi (CS)**

Cytologi anvendes traditionelt i kontrol efter konus. Imidlertid findes kun henholdsvis 60, 82, 63 % af recidiverne ved ren cytologisk kontrol (12,13,14).

Sensitiviteten ved kun at udføre én cytologisk undersøgelse post konus varierer fra 48,4 % (3 mdr. post konus (15)) til 83,3 % (6 mdr. post konus (16)). Specificiteten findes 6 mdr. post konus til 92,2 %. (16). Udføres gentagne cytologiske undersøgelser stiger sensitiviteten til omkring 94 % (15,16), hvorimod specificiteten er 82,6-90,9 % (16).

Cytologi (CS) og kolposkopi

Kombination af kolposkopi og CS øger sensitiviteten for påvisning af recidiv efter konus fra 64-97 %, men specificiteten falder. Anvendes kombinationen i højrisiko grupper (her defineret som patienter, hvor konusrandende ikke var frie) øges sensitiviteten, mens specificiteten bevares (1, 17)

Cytologi (CS) og HPV testning

Som alternativ eller supplement til cytologi efter konisatio er HPV testning i flere studier blevet undersøgt med henblik på tidlig og effektiv opsporing af recidiv efter konus. Dette specielt med henblik på at kunne afkorte den periode, der går fra konisatio til returnering til det 3-årige screeningsprogram.

HPV testning (i de fleste studier udført både efter 3 og 6 mdr. post konus) viser en sensitivitet på mellem 90-100 % i de fleste studier (4,15,16,18,19,20) dog med enkelte undtagelser hvor sensitiviteten er lav på 44,7- 74,6 % (15), men karakteristisk for disse studier er også at HPV testningen kun er udført 3 mdr. post konus. Specificitet for HPV testning er 77,3-100 % dog med overvægt af lidt lavere specificitet end for gentagne cytologier.

Følges sensitiviteten over tid post konus ses en udvikling for HPV testning på 74,6 (3 mdr.)-93,1(24 mdr.) og for cytologi på 48,4(3 mdr.)-93,1(24 mdr.) (15).

Specificiteten for kombineret cytologi og HPV test er 70,2 (kun 3 mdr. post konus) til 100 % (3 og 6 mdr. post konus) og specificiteten er 76,6 %. (15,16).

Kliniske rekommandationer

Det må anbefales at bruge cytologisk undersøgelse ved hvert kontrolbesøg som led i opsporingen af recidiv (evidensgrad Ia), samtidig må det overvejes at kolposkopere koniserede patienter ved kontrol efter 6, 12 og 24 måneder (evidensgrad IIa).

Det må anbefales at udføre HPV test på alle kvinder 6, 12 og 24 mdr. post konus til opsporing af patienter i høj risiko for at udvikle recidiv. Hvis disse tre tests er normale kan patienten overgå til normalt screeningsprogram (evidensgrad 1a)

Problemstilling

Alder er i flere studier påvist som risikofaktor for udvikling af recidiv efter konus. I nedenstående belyses alders betydning i forhold til risikoopsporing.

Resumé af evidens

Især kvinder over 40 år er udsat for persisterende eller recidiverende dysplasi efter konisatio (4,6,21). Flannelly et al (6) viste at kvinder over 50 år med ikke frie resektionsrande er i en højrisiko gruppe for recidiv ($p < 0,015$), som burde rekoniseres i stedet for kontrol.

En større retrospektiv undersøgelse af Lu et al (5) viste, at en alder over 50 er det eneste preoperative prædikator med odds ratio 3,070 (95 % CI 1.421-6.630, $p=0.004$).

Dette bekræftes i et studie af Castle et al (22) som viser at persisterende HPV infektion (som forklaring for persisterende dysplasi) øges med alderen.

I Europæiske guidelines (7) angives, at alle kvinder i alderen over 50 år som har svær dysplasi /CIS i endocervical resektionsrand, hvor man ikke kan garantere tilfredsstillende cytologi og kolposkopi skal have gentaget konus for at få frie resektionsrande.

Kliniske rekommandationer

Kvinder over 50 år med mindre grader af dysplasi bør uanset frie rande eller ej følges hvert år i 10 år (evidensgrad III). Kvinder >50 år med ikke frie rande anbefales rekonisatio eller hysterektomi. Kvinder > 50 år med frie rande anbefales under alle omstændigheder kontrol på gynækologisk afdeling eller gynækologisk specialafdeling.

Problemstilling

I nedenstående belyses om frie resektionsrande/ikke frie resektionsrande er af betydning for risikoen for recidiv efter konus.

Resumé af evidens

Flere retrospektive studier har vist at frie resektionsrande er forbundet med lavere risiko for recidiv. Ikke fri endocervical resektionsrand øger risiko for persisterende sygdom i forhold til ikke fri ektocervical resektionsrand (Europæiske guidelines (7)).

En litteraturgennemgang giver indtryk af, at efter at muligheden for HPV test er blevet tilgængelig, er det ikke nok at bruge status vedrørende resektionsrande i kontrolforløbet.

Ikke frie resektionsrande var statistisk signifikant forbundet med risiko for recidiv efter konus i Alonso et al studiet (16). Men 63,6 % af kvinder med ikke frie resektionsrande har ikke recidiveret. Derfor kan resektionsrandestatus ikke alene være afgørende i kontrolforløbet.

Patienter med ikke-frie resektionsrande har mere tendens til persisterende sygdom end dem med frie resektionsrande ($p < 0,0001$), men der er ingen signifikant forskel på resektionsrande status og recidiv (19). Selvom resektionsrande er frie, kan recidiv ses i 2-10 % (19). Derfor kan patientkontrol ikke kun baseres på denne parameter, da en lille, men signifikant gruppe af patienter dermed vil blive underbehandlet.

Flere studier sammenligner effektiviteten af HPV DNA test og status af resektionsrande.

Paraskevaidis et al (23) viser, at positiv HPV test efter konus er bedre til at forudse recidiv end cytologi eller ikke frie resektionsrande.

I Verguts et al studiet (4) er status vedrørende resektionsrande ikke så effektive til at afsløre recidiv, som HPV test med sensitivitet og negativ prædiktiv værdi (NPV) på 100 %.

Hvis mikroskopisvar viser ikke fri endocervical resektionsrand, anbefaler Europæiske guidelines (7) endocervical cytologi.

Zielinski et al (20) (evidensgrad Ia) viser NPV af resektionsrande er lavere end NPV af HPV test. Cytologi kombineret med HPV test er mere effektiv end HPV alene eller status af resektionsrande (Tabel 1).

Kliniske rekommandationer

Resektionsrandsforhold (frie rande/ikke frie rande) kan ikke "stå alene" ved inddeling i lavrisiko og højrisiko grupper, når kontrolforløb efter konus planlægges (evidensgrad Ia).

Problemstilling

Resumé af evidens

HPV virus mængde (load) og type

Højt HPV load forud for konisatio synes at være en risikofaktor for udvikling af recidiv efter konus (16,24). Et højt HPV load er især observeret i cervikale forandringer, der kan progredierte og i \geq moderat dysplasi (25,26). Dalstein et al. (27) anførte dog at en lavere virusmængde ikke nødvendigvis udelukker at sygdom kan progredierte.

Almog et al. (28) undersøgte HPV load ved planlægning af follow-up af kvinder koniseret for \geq moderat dysplasi. De fandt at tilføjelse af HPV test for virusload kunne anvendes til at forudsige residual sygdom, når kontrolprøve viste lette celleforandringer (LSIL). Når kun LSIL valgtes skyldes det, at cytologisk påvist HSIL i kontrolprøve i sig selv havde en høj sensitivitet og specificitet. Forfatterne anbefalede dog yderligere undersøgelser på større population inden der kunne gives kliniske anbefalinger. Bae et al 2007 (29) beskrev, at den eneste signifikante risikofaktor for recidiverende dysplasi efter konus var persisterende infektion med samme HPV type og at kvinder med recidiv havde højere HPV load ved 6 måneders follow-up undersøgelsen. I et større randomiseret studie (30) af 5060 kvinder med lette celleforandringer havde 610 kvinder histologisk \geq moderat dysplasi. Forud for konus var 89,9 % positive for højrisiko HPV, mens 36,9 % var positive efter konus. Kvinder der testede positive for carcinogene HPV typer, især type 16, havde høj risiko for \geq moderat dysplasi. I modsætning hertil udviklede kvinder, der var HPV negative efter konus ikke recidiv i en 2 års follow-up periode. Ylitalo et al 2000 (31) undersøgte 2081 smears fra 478 cases og 1754 smears fra 608 fra kontrolgruppe for HPV 16 load i multiple smears og fandt, at 25% af disse kvinder inficeret med et højt virusload udviklede carcinoma in situ i løbet af 15 år. Ylitalo (31) anbefalede anvendelse af en kvantitativ HPV test til bestemmelse af virus load og kombinere med CS til at udpege høj risiko kvinder.

Undersøgelser af HPV load ved benyttelse af en semikvantitativ metode, Hybrid Capture 2 metoden, der påviser virus DNA, angives af Dahlstein V et al (25) mindre konklusiv end studier, der anvender nye real-time PCR teknikker til undersøgelse af virus DNA mængde. Disse nye teknikker benytter en tærskel for positivitet, der har klinisk signifikans, på omkring 10^5 HPV kopier, som giver en bedre specificitet og mindre tab af sensitivitet for high-grade CIN (32). Da ekspression af E6/E7 virale onkogener er essentiel for udvikling af cervikale forandringer kan en ny metode der påviser E6/E7 transcripts (mRNA) fra HR-HPV typerne 16, 18, 31, 33 og 45 vise sig mere effektiv end DNA baserede HPV tests til at forudsige tilstedeværelse af forandringer med risiko for videreudvikling til cervixcancer (33).

Kliniske rekommandationer

Når patologiafdelingerne skal udføre HPV test, anbefales anvendelse af en klinisk valideret metode, optimalt med HPV type bestemmelse og angivelse af virus load (evidensgrad III)

Referencer

1. Soutter WE, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer* 2006, 118: 2048-2055
2. Soutter WE, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevoidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349:978-80.
3. Ørbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2003;93:479-483
4. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. 2006, 113(11):1303-7.
5. Lu CH, Liu F, Kuo C, Chang C, Ho ES. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(4):830-5.
6. Flannely G, Bolger B, Fawzi H, De Barros Lopes A, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG*. 2001, 108, 1025-1030
7. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Arbyn M, Antilla A, Jordan J, Segnan N, Ronco G, Wiener H (eds.). Luxembourg: office of official publ EU; 2007 (in press).
8. Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in Situ of the cervix: A prospective study of conization and definitive treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 365-69
9. Shin CH, Schorge JO, Kenneth RL, Sheets EE. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 6-10
10. Soutter WE, Haidopoulos D, Gornall RJ, McIndoe GA, Fox J, Mason WP, Flanagan A, Nicholas N, Barker F, Abrahams J, Lampert I, Sarhanis P. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:1184-89
11. Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S, Pelusi C, Syrjanen S, Syrjanen K, Pelusi G. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;106:170-176.
12. Arena B, Valentine BH. Evaluation of cytology and colposcopy in the follow up of laser ablation for cervical intra-epithelial neoplasia. *J Obstet Gynecol* 1991; 11:290-1
13. Paraskevoidis E, Jandial L, Mann EM, Fisher PM, Kitchener HC. Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: Implications for follow-up protocol. *Obstet Gynecol* 1991;78:80-3
14. Flannely G, Langan H, Jandial L, Mann E, Campbell M, Kitchener H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:718-22

15. Paraskevaïdis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Makrydimas G, Tofoski J, Roukos DH. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer treatment review* 2004;30:205-211
16. Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol. Oncol.* 2006, 103: 631-636.
17. Jin L, Thompson D, Neesham D, Quinn M. Is colposcopy needed following laser ablation for dysplasia? *Austr and New Zealand J of Obstet and Gynecol* 2006;46(5):375-8
18. Arbyn M, Paraskevaïdis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. *Gynecologic Oncology* 2005;99:7-11
19. Debarge VH, Collinet P, Vinatier D, Ego A, DeWilde A, Boman F, Leroy JL. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic Oncology* 2003; 90: 587-592.
20. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RHM, Schipper FA, Snidjders PJF, Voorhorst FJ, Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJLM. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN3: Review of the literature and meta-analysis. *Obstet and Gynecol Surv* 2004; 59(7): 543-553.
21. Paraskevaïdis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol.* 2000, 95(6 Pt 1):828-31
22. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. Prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 191: 1808-1816.
23. Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, MalamouMitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5 Pt 1): 833-836.
24. Song S, Lee J, Oh M, Hur J, Na J, Park Y, Saw H. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecol. Oncol.* 2006, 101: 418-422
25. Dalstein V, Bory J, Graesslin O, Quereux C, Birembau P, Clavel C. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. In: Monsonogo J (ed): *emerging issues on HPV Infections: From science to Practice*, Karger, 2006, pp 103-119
26. Wu Y, Chen Y, Li L, Yu G, Zhang Y, He Y. Associations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China. *J. Clin. Virol.* 2006, 35: 264-269.
27. Dalstein V, Rietmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP, Kantelip B, Schaal JP, Mougïn C. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int. J. Cancer* 2003,106: 396-403.
28. Almog B, Gamzu R, Kuperminc MJ, Levin I, Fainaru O, Niv J, Bar-Am A. Human papilloma virus testing in patient follow-up post cone biopsy due to high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2003, 88: 345-350.
29. Bae JH, Kim CJ, Park TC, Namkoong SE, Park JS. Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynecol Cancer* 2007 (kun tilgængeligt på internettet).

30. Kreimer A, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE for the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15 (5)

31. Ylitalo N, Sørensen P, Josefsson AM, Magnusson PKE, Andersen PK, Ponten J, Adami H, Gyllenstein UB, Melbye M. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *The Lancet* 2000; 355:2194-98

32. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J. Pathol.* 2003, 201: 1-6.

33. Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Nygard JF, Hagmar B. Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4136 women > 30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Epidemiol. Biomarkers prev.* 2005, 14: 367-372.

Appendiks**Tabel 1.**

	Sensitivitet	Specificitet	positiv prædiktiv værdi (PPV)	negativ prædiktiv værdi (NPV)
Resektionsrande	60 (51-69)	68 (63-73)	25 (19-32)	91 (87-94)
HPV test	91 (86-95)	79 (76-82)	44 (38-49)	98 (97-99)
HPV test og resektionsrande	97 (90-99)	54 (47-61)	27 (21-36)	99 (95-100)
HPV test og cytologi	96 (89-99)	81 (77-84)	46 (38-54)	99 (98-100)

