

Livmoderhals- cancer och vaginalcancer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25 Version: 2.2

Innehållsförteckning

Kapitel 1	12
Sammanfattning.....	12
 Kapitel 2	 17
Inledning.....	17
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	17
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	18
2.3 Standardiserat vårdförlopp	18
2.4 Lagstöd	19
2.5 Evidensgradering	19
2.6 Förkortningar och begreppsförklaringar.....	20
 Kapitel 3	 24
Mål med vårdprogrammet	24
 Kapitel 4	 25
Bakgrund, orsaker och prevention.....	25
4.1 Epidemiologi och screening för förstadier.....	25
4.2 Infektion med HPV	28
4.3 Utveckling av förstadier till livmoderhalscancer och invasiv cancer	29
4.4 Användning av HPV-testning i screeningprogrammet.....	30
4.5 Profylaktisk HPV-vaccination och annan primärprevention.....	31
4.6 Terapeutiska vacciner.....	33
 Kapitel 5	 34
Symtom	34
5.1 Blödning	34
5.2 Flytning	34
5.3 Smärtor	34
5.4 Övriga symtom.....	34



Kapitel 6	35
Utredning.....	35
6.1 Primärutredning.....	35
6.2 Handläggning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF)	37
6.3 Palpation i narkos (PIN)	39
6.4 Bilddiagnostik.....	40
6.4.1 Magnetresonanstomografi (MRT)	41
6.4.2 Transvaginalt ultraljud (TVS)	44
6.4.3 Datortomografi (DT).....	45
6.4.4 Positronemissionstomografi-datortomografi (PET-DT) med FDG	45
6.4.5 Primärutredning av diagnostiserad livmoderhalscancer	48
Kapitel 7	52
Kategorisering av tumören	52
7.1 Stadiindelning.....	52
7.1.1 Stadiindelning av livmoderhalscancer enligt TNM och FIGO år 2018.....	52
7.1.2 Stadiindelning av invasiv vaginalcancer enligt AJCC*, TNM och FIGO- klassifikationen fr.o.m. 2023-01-01	54
7.1.3 Patologi.....	54
7.1.4 Patologins roll i den diagnostiska processen	55
7.1.5 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	55
7.1.6 Anamnestisk remissinformation	56
7.1.7 Skivepitelförändringar i cervix.....	57
7.1.8 Glandulär neoplas i cervix.....	59
7.1.9 Övriga epiteliala tumörer.....	61
7.2 Patologi vid vaginalcancer.....	61
7.2.1 Vid operation	61
7.2.2 Skivepitelcancer	61
7.2.3 Klarcellscancer	62
7.2.4 Övriga adenokarcinom.....	62
7.2.5 Övriga	63
Kapitel 8	64
Multidisciplinär konferens	64
8.1 Nationell MDK trakelektomi	65
Kapitel 9	67
Prognos.....	67
9.1 Överlevnad i olika stadier	67
9.2 Prognostiska faktorer	70
9.2.1 Spridning till lymfkörtlar.....	71
9.2.2 Spridning av cancer till lymf- och blodkärl (LVI, LVSI).....	71
9.2.3 Histologi.....	72

9.2.4	Tumörstorlek.....	72
9.2.5	Ålder	73
9.2.6	Marginaler.....	73
9.2.7	Infiltrationsdjup	74
9.2.8	Parametrieinväxt.....	74
9.2.9	HPV-status.....	75

Kapitel 10..... 76

Primär behandling 76

10.1	Översikt.....	76
10.2	Kirurgi	77
10.2.1	Kirurgiska metoder.....	78
10.2.2	Kirurgiska principer.....	80
10.2.3	Kirurgisk lymfkörteldiagnostik	85
10.2.4	Fertilitetsbevarande kirurgi	90
10.2.5	Komplikationer efter primär kirurgi	92
10.2.6	Kirurgi vid lokalt avancerad sjukdom	94
10.2.7	Hysterektomi vid resttumör efter primär strålbehandling.....	94
10.2.8	Kirurgisk lymfkörtelutrymning inför definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling	95
10.2.9	Kirurgisk behandling efter incidentellt fynd av livmoderhalscancer (ockult livmoderhalscancer).....	96
10.2.10	Stumpcancer	97
10.2.11	Neoadjuvant cytostatikabehandling (NACT).....	98
10.2.12	Väntetid till kirurgi	100
10.3	Strålbehandling	100
10.3.1	Definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling	100
10.3.2	Postoperativ adjuvant behandling.....	120
10.4	Spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall	124
10.5	Adjuvant cytostatikabehandling efter kombinerad cytostatika- och strålbehandling.....	128
10.6	NACT innan strålbehandling.....	129
10.7	Neuroendokrin livmoderhalscancer (NEC)	129
10.7.1	Differentialdiagnostik, klinik och utredning.....	131
10.7.2	Prognostiska faktorer.....	132
10.7.3	Handläggning	132
10.7.4	Kirurgi	132
10.7.5	Kombinerad cytostatika- och strålbehandling	132
10.7.6	Cytostatikabehandling	133
10.7.7	Strålbehandling.....	133
10.7.8	Brachyterapi vid lokalt avancerad sjukdom.....	134
10.7.9	Behandling vid avancerad sjukdom och återfall.....	134
10.7.10	Målriktad och immunmodulerande terapi nytt forskningsfält	134



Kapitel 11.....	136
Primär vaginalcancer.....	136
11.1 Epidemiologi	136
11.2 Etiologi och riskfaktorer	136
11.3 Patologi och hantering av operationspreparat	138
11.4 Prognostiska faktorer	138
11.5 Klassifikation och stadieindelning	139
11.6 Spridningsvägar	140
11.7 Symtom.....	141
11.8 Diagnostik	141
11.9 Behandling	142
11.9.1 Allmänna synpunkter	142
11.9.2 Behandling stadium I	145
11.9.3 Behandling stadium II	146
11.9.4 Behandling stadium III–IVA.....	147
11.9.5 Behandling stadium IVB	147
11.10 Uppföljning	148
11.11 Behandlingskomplikationer och seneffekter av behandling.....	148
11.12 Prognos och återfall	148
Kapitel 12.....	150
Graviditet och livmoderhalscancer	150
12.1 Graviditetslängd	151
12.2 Klinisk, cytologisk och histopatologisk utredning	152
12.2.1 Stadieindelning och bildiagnostik.....	152
12.2.2 Laparoskopisk lymfkörtelutrymning	152
12.2.3 Histologisk typ	153
12.3 Behandling	153
12.3.1 Behandling om kvinnan inte önskar fortsätta graviditeten.....	153
12.3.2 Behandling om kvinnan önskar behålla graviditeten.....	153
12.4 Neoadjuvant cytostatikabehandling	156
12.5 Antiemetika	156
12.6 Graviditetsavslut.....	156
Kapitel 13.....	158
Omvårdnad och rehabilitering	158
13.1 Kontaktsjuksköterska	158

13.2	Min vårdplan	159
13.3	Aktiva överlämningar	159
13.4	Löpande cancerrehabilitering	160
13.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	160
13.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	160
13.5	Omvårdnad i samband med diagnos	161
13.5.1	Information i samband med diagnos och behandling	161
13.5.2	Diagnosbesked	161
13.6	Omvårdnad vid kirurgisk behandling	164
13.6.1	Preoperativ omvårdnad	164
13.6.2	Postoperativ omvårdnad	164
13.6.3	Utskrivningssamtal	165
13.6.4	Uppföljningssamtal	166
13.7	Omvårdnad i samband med strålbehandling	166
13.7.1	Gastrointestinala symtom	167
13.7.2	Urinvägar	167
13.7.3	Genitala slemhinnor och påverkan på sexualitet	167
13.7.4	Alopeci, håravfall	168
13.7.5	Hudpåverkan	168
13.7.6	Lymfödem	168
13.7.7	Rökning	168
13.7.8	Benmärg	168
13.8	Omvårdnad i samband med brachyterapi	168
13.9	Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling	170
13.9.1	Illamående	170
13.9.2	Förstopning	171
13.9.3	Nutritionsproblem	171
13.9.4	Slemhinnor	172
13.9.5	Benmärg	172
13.9.6	Alopeci, håravfall	173
13.9.7	Neuropatier	173
13.9.8	Muskel- och ledvärk	173
13.9.9	Tarmpåverkan	174
13.9.10	Fatigue	174
13.9.11	Kognitiv påverkan	175
13.9.12	Hudbesvär	175
13.10	Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling vid återfall	176
13.11	Omvårdnad vid återfallskirurgi	176
13.11.1	Stomier	177
13.12	Sexualitet i samband med livmoderhalscancer och vaginalcancer	178
13.12.1	Efter kirurgi	179
13.12.2	Efter strålbehandling	179
13.12.3	Efter cytostatikabehandling	179
13.12.4	Råd, hjälpmedel och behandling vid sexuell dysfunktion	180
13.13	Infertilitet	181



13.14 MHT (menopausal hormonerapi) och lokal östrogenbehandling ..	182
13.15 Råd vid övriga fysiska biverkningar efter livmoderhalscancer	184
13.15.1 Tarmbesvär efter kirurgi	184
13.15.2 Tarmbesvär vid och efter strålbehandling	184
13.15.3 Behandling av tarmbesvär	185
13.15.4 Symtom från urinblåsan	188
13.16 Hyperbar oxygenbehandling (HBO), tryckkammarbehandling	190
13.17 Mikrofrakturer	190
13.17.1 Behandling av smärtor från bäckenskelettet efter strålbehandling	190
13.18 Lymfödem	191
13.19 Krisreaktion, stödinsatser	192
Kapitel 14.....	194
Uppföljning.....	194
14.1 Klinisk uppföljning	195
14.1.1 Uppföljning efter kirurgi.....	195
14.1.2 Uppföljning efter strålbehandling	196
14.1.3 Uppföljningsduration och syfte.....	196
14.1.4 Bilddiagnostik	198
14.1.5 Återfall	198
14.2 Utredning vid återfall	199
Kapitel 15.....	200
Behandling av återfall.....	200
15.1 Prognos.....	200
15.2 Efter primäroperation, tidigare ej strålbehandling	200
15.3 Efter strålbehandling	200
15.4 Vid spridd sjukdom	201
15.5 Kirurgisk behandling av återfall	201
15.5.1 Prognos efter kirurgisk behandling	201
15.5.2 Palliativ exenteration.....	202
Kapitel 16.....	203
Palliativ vård och insatser.....	203
16.1 Blödning	203
16.2 Skelettmetastaser	203
16.3 Smärta	203
16.4 Hydronefros, nefrostomi	204

16.5	Tarm- och urinvägshinder, fistlar	204
16.5.1	Fistlar, omvårdnad	206
16.6	Cancersår	206
Kapitel 17	207
Underlag för nivåstrukturer	207
17.1	Sakkunniggruppens förslag	207
17.2	RCC i samverkans beslut	209
Kapitel 18	210
Kvalitetsregister	210
18.1	Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer (SQRGC)	210
18.2	MIQA	211
18.3	Palliativregistret	211
18.4	Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx)	211
18.5	Cancerregistret	211
Kapitel 19	213
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	213
Kapitel 20	214
Referenser	214
Kapitel 21	254
Vårdprogramgruppen	254
21.1	Vårdprogramgruppens sammansättning	254
21.2	Adjungerade författare	255
21.3	Stödteam, verksamma vid RCC Väst	255
21.4	Jäv och andra bindningar	256
21.5	Vårdprogrammets förankring	256
Bilaga 1	257
Riktlinjer för bestämning av CTV vid IMRT/rapid arc/VMAT vid definitiv strålbehandling vid livmoderhalscancer	257
Referenser	258



Bilaga 2.....	259
Behandlingsteknik vid brachyterapi.....	259
Behandlingsteknik.....	259
Applikatorer	260
3D-bildunderlag	260
Targetinritning brachyterapi.....	261
Doser vid brachyterapi.....	261
Dosplanering	262
Dosoptimering vid brachyterapi	262
Dosberäkningar vid brachyterapi	263
Kvalitetssäkring av behandling vid brachyterapi.....	263
Verifikation av strålbehandlingsplan.....	263
Kontroller innan behandling	263
Registrering och rapportering vid brachyterapi	263
Referenser	264
Bilaga 3.....	266
Targetdefinitioner vid BT.....	266
Referens.....	268
Bilaga 4.....	269
Riktlinjer för bestämning av ctvn vid imrt/vmat vid postoperativ radioterapi av cervixcancer	269
Bilaga 5.....	271
Extern radioterapi	271
Bildunderlag för volymsdefinitioner och dosberäkning	271
Volymsdefinition.....	271
Dosberäkning	271
Specifikation av behandlingsordination	272
Utritning av volymer.....	272
Targetvolymer	272
Riskorgan	273
Ordinerad dos och behandlingstid	275
Kompensation för oundvikliga avbrott i planerad behandling inkl. extra helgdagar	276
Relation till andra behandlingar.....	276

Dosplanering och behandling	276
Behandlingsteknik.....	276
Bildbaserad och adaptiv behandling	277
Kvalitetssäkring	277
Referenser	277
Bilaga 6.....	280
Checklista uppföljning cervixcancer.....	280
Bilaga 7.....	282
Stadieindelning av vaginalcancer enligt TNM och FIGO år 2002–	
2022	282
Stadieindelning av vaginalcancer enligt TNM [1] och FIGO år 2002 [2]...	282
Referenser	282
Bilaga 8.....	284
Cervix histopatologi	284
1. Förkortningar	284
2. Patologins roll i den diagnosiska processen.....	284
3. Anvisningar till kirurgen	284
3.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	284
3.2 Anamnestic remissinformation	285
4. Klassificering av tumören	286
4.1 Icke-invasiva skivepitelförändringar	286
4.2 Adenocarcinom in-situ	291
4.3 Mätning och bedömning av tidig invasion	292
4.4 Invasiv skivepitelcancer	297
4.5 Invasiva adenocarcinom – subtyper	297
5. Utskriftningsanvisningar.....	302
6. Analyser	306
6.1 Rekommenderade rutin- och specialfärgningar	306
6.2 Rekommenderad immunhistokemi	306
6.3 Antal snitt	310
7. Information i remissens svarsdelen.....	310
7.1 Allmänna kommentar kring rapportering	310
7.2 Rapportering beroende av preparat.....	310
8. Koder och beteckningar	313
8.1 SNOMED	313
8.2 T-koder.....	313
8.3 Cervix M-koder	313



9. Kvalitetsindikatorer	314
10. KVASt-grupp gynekologisk patologi 2016	314
Referenser	315
Bilaga 9.....	317
Förändringar jämfört med tidigare versioner	317

KAPITEL 1

Sammanfattning

Livmoderhalscancer (cervixcancer) orsakas till nästan 100 % av persisterande (kvarvarande) HPV-infektion och utvecklas från dysplasier (cellförändringar). Sedan 2014 har antalet fall av livmoderhalscancer ökat med cirka 17 %, motsvarande cirka 100 fall, jämfört med åren 2002–2013 [1] men har därefter sjunkit något.

Drygt 500 kvinnor insjuknar årligen i Sverige och prognosen är generellt god, med en total 5-årsöverlevnad på 73 % rapporterad 2014 [2]. I tidiga stadier är 5-årsöverlevnaden över 90 %, och sjunker som förväntat med högre stadium. Majoriteten av livmoderhalscancerfallen diagnostiseras i ett tidigt stadium (cirka 60 %). Medianåldern vid insjuknandet är knappt 50 år, med en spridning från 20 år till över 85 år, fördelat i en 2-pucklig incidenskurva [3]. Livmoderhalscancer stadielindelas enligt FIGO (La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) samt enligt TNM-systemet.

Utredning inför behandlingsbeslut (undantaget stadium IA1) består av

- PAD-verifiering (provexcision/px alternativt konisering) (alla stadier, dvs. även IA1)
- klinisk undersökning under anestesi av tumörkirurg och gynekologisk onkolog (ej nödvändigt vid stadium IA)
- MRT (magnetresonanstomografi) av lilla bäckenet
- DT (datortomografi) buk och thorax.
- PET-DT inför definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling och vid småcellig neuroendokrin livmoderhalscancer.

Stadieindelningen enligt FIGO:s klassifikation baseras på en kombination av bilddiagnostik, kliniska fynd samt histopatologi. Parallell stadielindelning enligt TNM rekommenderas.

Kirurgisk behandling utgörs som regel av radikal hysterektomi vid stadium IB1–2, IIA1 med bevarande av ovarier, samt bäckenlymfkörtelutrymning. Vid stadium IB1 med stromainvasion < 10 mm eller < 50 % invasionsdjup på MRT är enkel hysterektomi med bäckenlymfkörtelutrymning adekvat behandling. Vid adenokarcinom kan ooforektomi övervägas, och vid



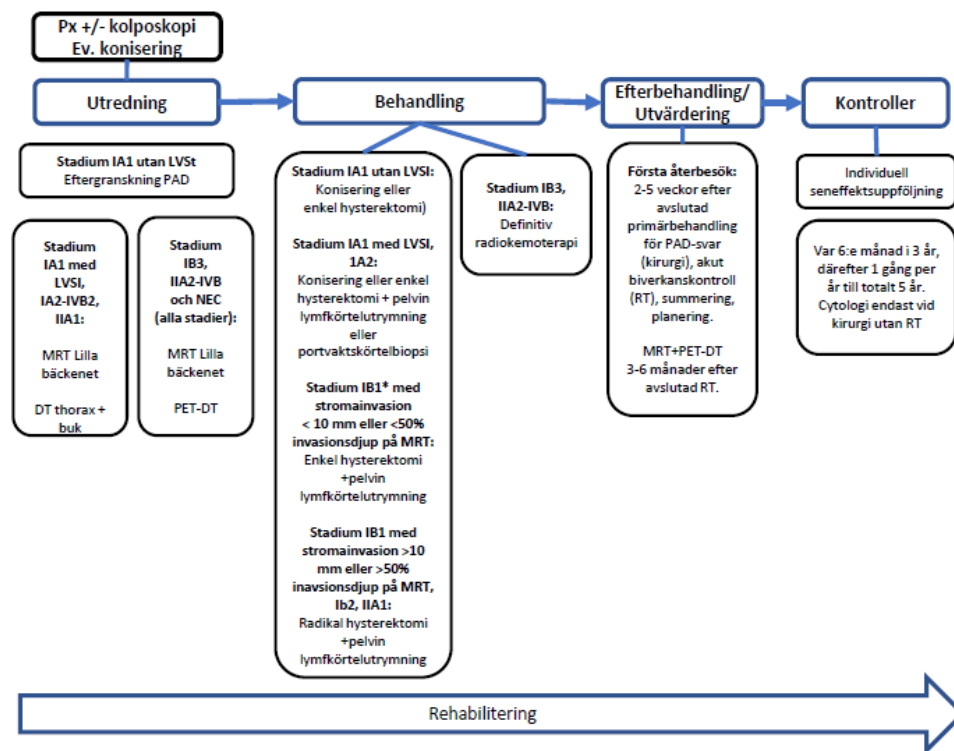
högmaligna tumörer (främst småcellig neuroendokrin cancer) rekommenderas ooforektomi. Vid konstaterat stadium IA1–2 räcker rekonisering eller enkel hysterektomi, med kompletterande lymfkörteldiagnostik om det föreligger LVSI (lymfkärlinväxt). Fertilitetsbevarande kirurgi i form av trakelektomi och bäckenlymfkörteldiagnostik kan övervägas vid stadium IB1 med frånvaro av högmalign histologi.

Vid stadium IB3, IIA2–IVB ges definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling som en kombination av extern strålbehandling (EBRT) mot bäckenlymfkörtlar, uterus, övre vagina och parametrier med VMAT- eller IMRT-teknik 45–50 Gy, intrakavitär brachyterapi x 3–4 (HDR/PDR) och konkomitant veckovis cisplatin x 6. Vid spridning till iliacala eller paraaortala lymfkörtlar ges EBRT till ett utökat fält ("extended field") paraaortalt.

Vid lymfkörtelmetastaser, snäva eller positiva kirurgiska marginaler, tumörstorlek ≥ 4 cm, parametriespridning eller högmalign histologi rekommenderas postoperativ adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling ≥ 45 Gy (EQD₂) EBRT med VMAT- eller IMRT-teknik och konkomitant veckovis cisplatin x 5. Dubbla behandlingsmodaliteter (kirurgi och strålbehandling) bör undvikas, p.g.a. ökad risk för sjuklighet, dvs. behandlingsorsakade akuta och sena effekter.

Livmoderhalscancer och behandlingen kan leda till olika såväl fysiska som psykologiska, sociala och relationella reaktioner. Efter enbart kirurgi förekommer påverkad tarm- och urinblåsefunktion i form av nedsatt känsel och tömningsförmåga, samt lymfödem och sexuell dysfunktion. Efter strålbehandling förekommer imperativa trängningar och snabb passage från tarm och blåsa, samt lymfödem, skelettsmärter och sexuell dysfunktion. Båda behandlingsmodaliteterna leder till infertilitet (förutom vid fertilitetsbevarande kirurgi såsom trakelektomi och konisering). Alla kvinnor med livmoderhalscancer behöver därför basal information om och uppföljning av seneffekter av sjukdomen och behandlingen, och många behöver fortsatt individuellt anpassad rehabilitering.

Figur 1. Schematisk överblick över utredning, behandling och uppföljning av livmoderhalscancer



Rekommendationer för primär kirurgisk behandling av livmoderhalscancer

Stadium IA1 utan lymfkärlinväxt (LVSI)

- Enkel hysterektomi eller rekonisation
- Ingen lymfkörteldiagnostik

Stadium IA1 med LVSI, IA2 (med/utan LVSI)

- Enkel hysterektomi eller rekonisation
- Pelvin lymfkörtelutrymning eller portvaktstörkelbiopsi enbart

Stadium IB1 med stromainvasion < 10 mm eller < 50 % invasionsdjup på MRT

- Enkel hysterektomi eller enkel trakelektomi om fertilitetsönskan
- Pelvin lymfkörtelutrymning

**Stadium IB1 med stromainvasion ≥ 10 mm eller ≥ 50 % invasionsdjup på MRT, IB2, IIA1**

- Radikal hysterektomi alternativt trakelektomi vid stadium IB1
- Pelvin lymfkörtelutrymning
- Transponerande ovarier clipsmarkeras

Rekommendationer för definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling vid livmoderhalscancer**Stadium IB3, IIA2, IIB–IVA**

Definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling (även kallad primär kombinerad cytostatika- och strålbehandling)

- Extern strålbehandling mot tumör, cervix, uterus, bäckenlymfkörtlar
- Intrauterin brachyterapi
- Konkomitant cisplatin veckovis, 40 mg/m^2 , optimalt 6 cykler
- Ev. boost lymfkörtelmetastaser +/- utökat fält (paraaortalt)

Adjuvant behandling vid primär kirurgi

Adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling vid:

- Lymfkörtelmetastaser
- Operationsmarginal < 5 mm
- Tumör ≥ 4 cm
- Parametreväxt
- Neuroendokrin småcellig cancer (se [avsnitt 10.6 NACT innan strålbehandling](#))
- Individuell bedömning vid kombination av snäva marginaler, djupväxt i cervix, LVSI, tumörstorlek, histologi

Innefattar:

- Extern strålbehandling mot bäckenlymfkörtlar, parametrier, övre vagina
- Konkomitant cisplatin veckovis, 40 mg/m^2 , optimalt 5 cykler
- Ev. boost lymfkörtelmetastaser +/- utökat fält (paraaortalt)

Spridd sjukdom (stadium IVB), återfall, fjärrmetastaser

Individuell behandling

- Cisplatin 50 mg/m² + paklitaxel 175 mg/m², q3w
- Cisplatin 50 mg/m² alt. karboplatin AUC 5 vid nedsatt allmäntillstånd, q3–4w
- Paklitaxel 80 mg/m² vid platinumresistens, q1w
- Ställningstagande till strålbehandling
- Ställningstagande till individuellt anpassad kirurgi
- Ställningstagande till tillägg bevacizumab till cytostatikabehandling

Även vaginalcancer (cancer i slidan) orsakas i stor utsträckning av persisterande HPV-infektion, men här förefaller även annan bakgrund kunna förekomma, i analogi med vulvacancer (kronisk inflammation). Stadiindelningen är även här klinisk enligt FIGO. Cirka 30–40 kvinnor insjuknar årligen i Sverige. Utredning och behandlingsprinciper följer livmoderhalscancer, men som primärbehandling rekommenderas strålbehandling eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling i första hand. Kirurgi kan övervägas i vissa fall vid stadium I.



KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet omfattar utredning, behandling och uppföljning av livmoderhalscancer (cervixcancer) och vaginalcancer. Däremot omfattar vårdprogrammet inte cervixdysplasier (cellförändringar, förstadier) mer än översiktligt och för en bakgrund. Livmoderhals- och vaginalcancer diagnostiseras vanligtvis inom öppenvårdsgynekologin, men utreds och behandlas centraliserat, huvudsakligen på universitetssjukhuset, med undantag av tidiga stadier (stadium IA1 utan lymfkärlinväxt). Behandlingen utförs på specialiserade enheter för gynekologisk tumörkirurgi och gynekologisk onkologi.

Merparten av vårdprogrammet avhandlar huvudsakligen livmoderhalscancer men är i stora delar även tillämpligt för vaginalcancer, eftersom dessa sjukdomar till stor del är varianter av samma sjukdom. [Kapitel 11](#) avhandlar specifikt vaginalcancer.

Kapitel 13 innehåller i [avsnitt 13.1–13.11](#) information om understödjande behandling, omvårdnad och information under huvudsakligen primärbehandling riktad till både läkare, sjuksköterskor och andra vårdgivare. [Avsnitt 13.12–13.19](#) är en omfattande genomgång av seneffekter och behandling av dessa, riktad till läkare, sjuksköterskor och andra vårdgivare som kommer i kontakt med patienter med livmoderhals- och vaginalcancer. Hela kapitel 13 är i tillämpliga delar också riktad till patienter som stöd för egenvård.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-06-25. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2017-06-14	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-16	Version 2.0 fastställd av RCC samverkan, se kapitel 2.2
2022-06-14	Version 2.1 fastställd av RCC i samverkan

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Tidigare versioner, se [bilaga 9](#).

Version 2.2 2024-06-25

- Kapitel 4 – Uppdaterad text kring HPV, screening samt rekommendation gällande vaccination efter behandling.
- Kapitel 10 – Immunterapi och kirurgi uppdaterad.
 - 10.2.2 samt 10.2.4 Mindre omfattande kirurgi vid stadium IB1 (under vissa förutsättningar).
 - 10.4 Singel cemiplimab kan övervägas vid progress efter platinumbaserad behandling.
- Kapitel 14 – Uppföljning efter kirurgi uppdaterad.
- Kapitel 19 – Kvalitetsindikatorer uppdaterad.
- Referenser uppdaterade i berörda kapitel ovan.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För livmoderhalscancer finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2017.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också [laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats](#).



2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap. 1–2 § patientlagen).

Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till en ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k.

patientrörlighetsdirektivet ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** (9 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet. Utredning och behandling baseras i stor utsträckning på praxis, medan randomiserade studier med starkt vetenskapligt underlag är få.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

[Läs mer om systemet här.](#)

2.6 Förkortningar och begreppsförklaringar

Förkortning/begrepp	Förklaring
Accuracy	Diagnostisk tillförlitlighet
Adjuvant	Tilläggsbehandling till den huvudsakliga behandlingen
AIS	Adenokarcinom in situ
ART	Abdominell radikal trakelektomi
AUC	Area under the curve
Boost	Ökad strålbehandlingsdos inom strålfält
BT	Brachyterapi, närbestrålning
CI	Confidence interval, konfidensintervall
CIN	Cervikal intraepitelial neoplasi
CTV	Clinical target volume
D₉₀ %, D₉₈ %	90 % resp. 98 % av ordinerad stråldos
Dosrat	Strålbehandlingsdos per tidsenhet, doshastighet
DT	Datortomografi
DWI	Diffusionsviktad bilddiagnostik (diffusion weighed imaging)

Förkortning/begrepp	Förklaring
EBRT	External beam radiotherapy, extern strålbehandling
EF	Extended field, utökat (paraaortalt) strålfält
EMBRACE	European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQD₂	Ekvivalent stråldos i 2 Gy-fraktioner
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FDA	Food and Drug Administration
FDG	18-fluorodeoxyglukos
FIGO	La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GCC	Glassy cell carcinoma
GCF	GynCancerFöreningen (patientförening)
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie-ESTRO
GOG	Gynecologic Oncology Group
GTV	Gross tumour volume
Gy	Gray, strålbehandlingsenhet absorberad dos
HDR	Högdosrat
HPV	Humant papillomvirus. HrHPV: Högrisk-HPV.
HR	Hazard ratio
HR-CTV	High risk CTV = resttumör vid 1:a brachyterapien
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion, höggradig dysplasi
ICRU	International Committee for Radiological Units
IGABT, IGBT	Image-guided adaptive brachytherapy, image-guided brachytherapy
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
INCA	Informationsnätverk för cancervården
IR-CTV	Intermediate risk CTV = tumörutbredning vid strålstart

Förkortning/begrepp	Förklaring
KAD	Cathéter à demeure, kvarliggande urinkateter
Konkomitant	Samtidig, dvs. parallellt given behandling
LCNEC	Storcellig neuroendokrin cancer
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion, låggradig dysplasi
LVI/LVSI	Lymfovaskulär invasion, lympho-vascular space invasion
MDK	Multidisciplinär konferens
nMDK	Nationell Multidisciplär konferens
MHT	Menopausal hormonterapi, hormonsubstitution
MRT	Magnetresonanstomografi
NACT	Neoadjuvant cytostatikabehandling
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Neuroendokrin
NEC	Neuroendokrin cancer
Negativt prediktivt värde	Andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska
NSAID	Non-steroid antiinflammatory drugs, cyklooxygenashämmare
OAR	Organs at risk, riskorgan
OS	Overall survival, total överlevnad
OTT	Overall treatment time, total behandlingstid
PA	Paraaortal
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAD	Patologisk anatomisk diagnos
PDR	Pulsad dosrat
PET-DT	Positronemissionstomografi med datortomografi
PFS	Progressionsfri överlevnad
PIN	Palpation i narkos
Positivt prediktivt värde	Andelen av dem som testats positivt som verkligen har en sjukdom
Precision	Hur nära upprepade mätningar under oförändrade förhållanden är till varandra

Förkortning/begrepp	Förklaring
PTV	Planning target volume
PVC	Primär vaginalcancer
Px	Provexcision
q1w, q3w	Kurintervall 1 vecka, kurintervall 3 veckor
RCC	Regionalt cancercentrum
Relativ överlevnad	Kvoten mellan den observerade överlevnaden för cancerpatienterna och den förväntade överlevnaden hos en jämförbar grupp i den allmänna befolkningen
RH	Radikal hysterektomi
RR	Relativ risk
RRT	Robotassisterad Radikal Trakelektomi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Sensitivitet	Andelen sjuka som identifieras med ett test (positivt test)
SFOG	Svensk förening för obstetrik och gynekologi
SIB	Simultan integrerad boost
SOE	Salpingo-ooforektomi, bortoperation av äggstockar och äggledare
Specificitet	Andelen friska som friskförklaras med ett test (negativt test). Ett test med hög specificitet friskförklarar den individ som är frisk.
SSM	Strålskyddsmyndigheten
STI	Sexuellt överförd infektion (sexually transmitted infection)
SUV	Standardized uptake value
TNM	Tumour-node-metastases, klassifikationssystem
TRIAGE	Process för att sortera och prioritera
UNS	Utan närmare specifikation
VaIN	Vaginal intraepitelial neoplasi
VIN	Vulva-intraepitelial neoplasi
VLP	Viruslika partiklar
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
VRT	Vaginal radikal trakelektomi

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att utveckla och bedriva en god vård av kvinnor med livmoderhalscancer och vaginalcancer. En god vård innefattar att vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid. Detta innebär att alla patienter med livmoderhalscancer och vaginalcancer ska få likvärdig utredning, behandling, uppföljning och information som leder till delaktighet. Det är också ett mål att handläggningen ska vara ändamålsenlig, väl samordnad och effektiv.



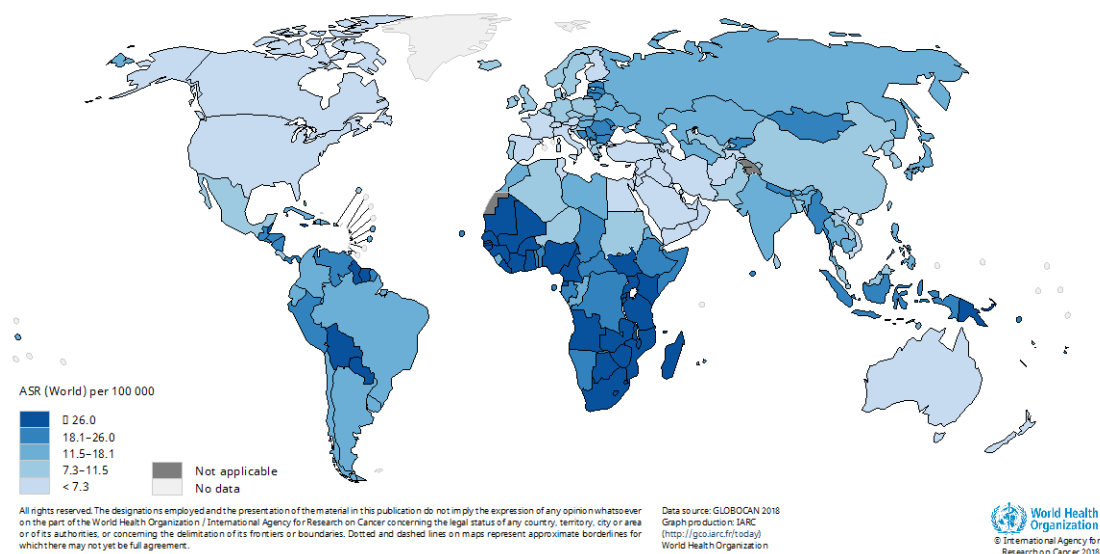
KAPITEL 4

Bakgrund, orsaker och prevention

4.1 Epidemiologi och screening för förstadier

Livmoderhalscancer är den fjärde vanligaste cancersjukdomen bland kvinnor i världen. Cirka 530 000 kvinnor får varje år sjukdomen varav mer än hälften dör, och den utgör därmed den andra vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken. Antalet fall varierar stort i olika delar av världen. Mer än 85 % av fallen drabbar kvinnor i låginkomstländer. Flest fall inträffar i Öst- och Västafrika (34/100 000) där sjukdomen också samvarierar med den utbredda hivepidemin. I västra Asien/Mellanöstern är antalet fall få (4,5/100 000) liksom i de länder som sedan decennier haft screeningprogram för att upptäcka och behandla sjukdomens förstadier. Samtidigt finns det verktyg som gör det möjligt att utrota livmoderhalscancer inom en snar framtid. Med screeningprogram baserat på HPV-analys och vaccination av unga flickor och pojkar mot HPV har Australien hösten 2018 annonserat möjligheten att utrota sjukdomen i landet senast år 2035. Andra forskare har kalkylerat möjligheten att göra detsamma i höginkomstländer före år 2060 genom hög täckningsgrad (> 80 %) i HPV-vaccinationsprogrammet för flickor och att erbjuda kvinnor HPV-testning minst 2 ggr/individ [4]. I Sverige pågår sedan 2022 en studie med målet att till 2027 ”utrota” livmoderhalscancer, definierat som en incidens av 4,0 fall/100 000 kvinnor (2022 var incidensen ca 10/100 000.) Studien innebär att HPV-vaccination erbjuds till kvinnor födda mellan 1994–1999 i anslutning till första cellprovet och vid uppföljning. Dessutom skickas HPV-självprov till högriskgrupper för cervixcancer t.ex. körtelcellsatypier, långtidsuteblivare, otillräckligt behandlade och uppföljda för fortsatt utredning av vårdgivare av de som är HPV-positiva.

WHO:s generaldirektör Tedros Adhanom Ghebreyesus uppmanade 2019 alla länder att agera kraftfullt för att avsluta allt lidande som orsakas av HPV, genom att implementera vaccination mot HPV, screening och behandling. Se [WHO Reproductive Health](#).

Figur 2. Global incidens av livmoderhalscancer

I Sverige började screening med cellprov för cytologi att införas 1966 och sedan 1977 finns en fungerande verksamhet i alla regioner. Incidensen i Sverige sjönk från 25 fall/100 000 (973 fall) 1965 till 8,4/100 000 (484 fall) 2012. Antalet fall av livmoderhalscancer har sedan ökat nationellt med cirka 2,5 % årligen under perioden 2008–2017, motsvarande cirka 100 fall år 2014. Ökningen är kraftigare för adenokarcinom än för skivepitelcancer. De regionala variationerna är stora med spridning från minskad incidens till en ökning på upp till 80 % [1]. Den genomsnittliga incidensen 2015–2017 är 11,4/100 000, se [Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention Analys](#). Incidensen lågt stabilt fram till 2018 då man kunde ana en nedåtgående trend. År 2022 var incidensen ca 10/100 000.

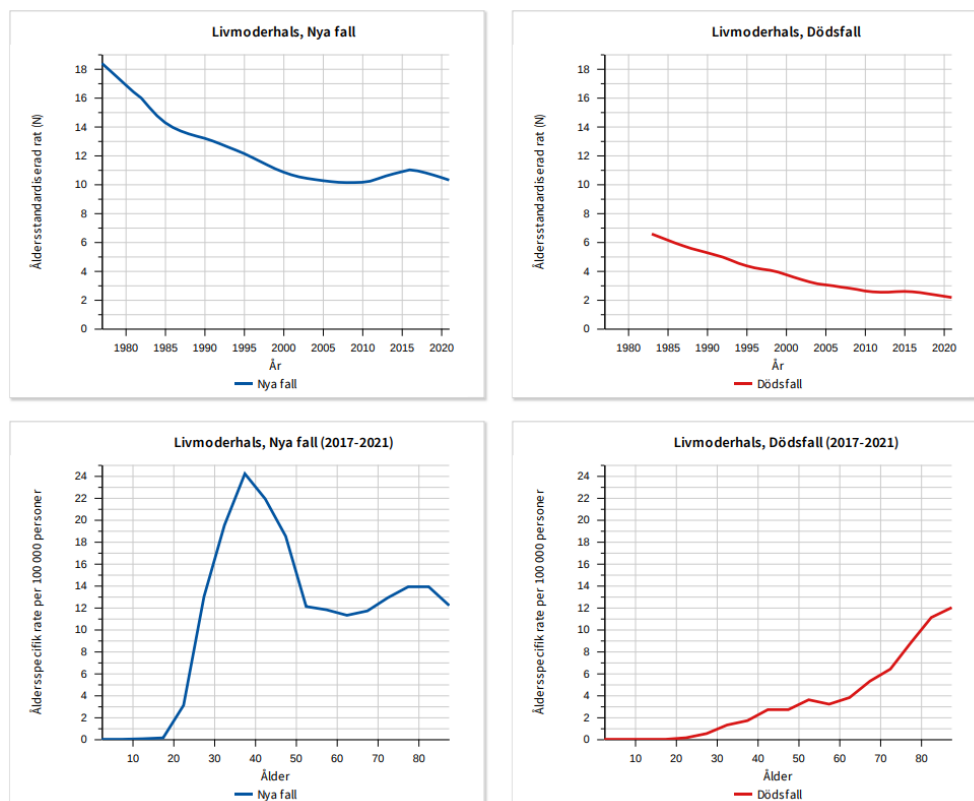
Ungefär 75 % av fallen utgörs av skivepitelcancer medan cirka 25 % utgörs av körtelcellscancer (adenokarcinom), men andra histopatologiska diagnoser såsom adenoskvamös cancer, klarcellscancer och neuroendokrina tumörer förekommer. Persisterande infektion med HPV är en nödvändig förutsättning för utveckling av livmoderhalscancer, med undantag av vissa mycket ovanliga typer av adenokarcinom.

Livmoderhalscancer utgör cirka 1,9 % av all cancer för kvinnor i Sverige. Nästan två tredjedelar av cancerfallen inträffar hos kvinnor som inte deltagit i screeningprogrammet alls eller endast lämnat cellprov sporadiskt. Drygt en tredjedel upptäcks hos kvinnor under 40 år och då ofta i tidigt stadium. En fjärdedel av fallen upptäcks efter avslutad screeningålder och då oftast i avancerat stadium.

Vaginalcancer är mycket ovanligt och årligen insjuknar 30–40 kvinnor. Cirka en tredjedel av dessa har tidigare haft cervixdysplasier.

Prognosen är generellt god, med en relativ 5-årsöverlevnad på 81 % rapporterat 2021 [3]. I tidiga stadier är 5-årsöverlevnaden över 90 %, medan den sjunker i högre stadier.

Figur 3. Övre raden: Incidens och dödlighet över tid. Nedre raden: Åldersstandardiserad incidens och dödlighet 2017–2021.



Socialstyrelsens riktlinjer från 1998 [5] har reviderats 2015, 2018 samt 2022 avseende testmetod, åldersgränser och intervall. De nya rekommendationerna är riskbaserade och grundar sig på risk att utveckla livmoderhalscancer utifrån HPV-genotypning i tre olika kategorier (högonkogen-, medelkonkogen- respektive lågonkogen HPV-typ) med cytologitriage i alla åldersgrupper 23–70 år. Uppföljningen skiljer sig beroende på genotyp och åldersgrupp [5].

Riktlinjer för gynekologens roll i utredning och behandling av kvinnor med förstadium till livmoderhalscancer har tidigare utarbetats av SFOG:s arbetsgrupp i ämnet (C-ARG), senast 2010 [6]. I det nationella vårdprogrammets senaste uppdatering från 2022 har gynekologens roll i screeningprogrammet förtydligats. Kvalitetskrav ställs på mottagningens bemanning och utrustning och man har för första gången infört en certifiering

i kolposkopi och cervixcancerprevention för specialister i obstetrik och gynekologi. Vårdprogrammet ska underlätta för regionerna att göra screeningen för livmoderhalscancer säkrare, effektivare och mer jämlik i landet.

Cervixscreening med cellprovtagning, gynekologisk cellprovskontroll (GCK), medförde en minskning med 60–70 % av incidensen och en kraftig minskning av dödligheten under de första 50 åren. Om antalet fall år 1965 extrapoleras till dagens befolkning skulle det sannolikt motsvara 1 500–2 000 fall/år. Antalet kvinnor som genom screeningen de senaste 50 åren undvikit att utveckla livmoderhalscancer motsvarar befolkningen i en större svensk stad. Stora ansträngningar görs av den nationella organisationen och kvalitetsregistret för cervixcancerprevention för att analysera de olika delarna av den komplicerade screeningkedjan och vidta åtgärder.

Den organiserade screeningen minskar även risken för adenokarcinom och ovanliga cancertyper [7] och har även medfört en stadieförskjutning mot lägre stadium i de invasiva cancerfallen samt minskad dödlighet. 2021 var dödligheten 2,21/100 000, se [NKCx Nationellt kvalitetsregister för Cervixcancerprevention, Årsrapport 2023](#). Se [statistik om dödsorsaker på Socialstyrelsens hemsida](#) [8, 9]. Enligt [Cancerfondens statistik för livmoderhalscancer](#) dog 151 kvinnor i sjukdomen 2022. De kvinnor som får sin diagnos i screeningprogrammet har bättre prognos än de som upptäcks utanför programmet [9].

4.2 Infektion med HPV

I det nya riskbaserade vårdprogrammet från nov 2022 (NVP 4.0) delas de onkogen HPV typerna in i tre kategorier beroende på deras risk att utveckla cancer hos individen. Högonkogen (HPV 16, 18 och 45) är de HPV-typer som har den största risken att utveckla cancer. Drygt 80 % av alla livmoderhalscancer beror på dessa. Medelonkogen (HPV 31, 33, 52, 58.) De har lägre risk än de högonkogen att utveckla cancer och står vardera för ca 1–2 % av alla livmoderhalscancerfall. Lågonkogen (HPV 35, 39, 51, 56, 59, 66, 68) står vardera för < 0,5 % av alla livmoderhalscancerfall. Persisterande infektion med humant papillomvirus (HPV) är en nödvändig förutsättning för utveckling av livmoderhalscancer [10]. Undantagna är vissa adenokarcinom (se [bilaga 8, KVASt-dokument, Cervix histopatologi](#)) [Nationellt vårdprogram livmoderhalscancerprevention](#). HrHPV 16, 18 och 45 återfinns i 94 % av alla adenokarcinom [11].



HPV:s karcinogena egenskaper är framför allt relaterade till två virala proteiner, E6 och E7, som genom bindning till p53 och Rb i cellen förhindrar celldöd och leder till oreglerad cellproliferation. För en schematisk bild, se [figur 6 i avsnitt 7.1.7.1 Icke-invasiva skivepitelförändringar i cervix](#).

HPV är världens vanligaste sexuellt överförda infektion. Vertikal transmission (vid graviditet eller förlossning) är däremot mycket ovanlig [\[12\]](#). Man räknar med att knappt 80 % av alla sexuellt aktiva någon gång kommer att träffa på HPV [\[13\]](#). De allra flesta fall, cirka 90 %, läker spontant inom 1–2 år [\[14–16\]](#).

Utveckling till cancer på grund av en persisterande HPV-infektion kan sägas vara en sällsynt komplikation till infektionen. För att en persisterande infektion ska utvecklas och epitelet omvandlas till precancerösa förändringar (HSIL) krävs samverkan med andra s.k. co-faktorer vilka inte är fullständigt kända. Några av dem är rökning, samtidig infektion med annan STI, långvarigt p-pillerbruk (> 5 år), immunosuppression samt ärftliga faktorer (t.ex. Peutz-Jeghers syndrom). Ung ålder vid första samlag, högt antal sexualpartner hos kvinnan och hennes manliga partner samt upprepade förlossningar är associerade med ökad risk för livmoderhalscancer [\[17–20\]](#). HPV-vaccination ger ett gott skydd mot infektion med HPV och cancerutveckling men även kondom användning ger ett visst skydd [\[17, 21, 22\]](#).

4.3 Utveckling av förstadier till livmoderhalscancer och invasiv cancer

Utvecklingen från persisterande HPV-infektion till höggradig förändring (HSIL) kan vara så kort som 1–3 år. En vidare utveckling från HSIL/CIN3 till invasiv cancer anses ta längre tid, oftast mer än 10 år [\[23\]](#). LSIL läker ut i de flesta fall [\[24\]](#) och även HSIL/CIN 2 läker ut i nästan hälften av fallen, särskilt i yngre åldrar [\[25, 26\]](#).

Progressionsrisken för HSIL/CIN 3 till skivepitelcancer varierar mellan 12 och 30 % och ökar med storleken på lesionen och kvinnans ålder [\[24, 27, 28\]](#). Den är även beroende av immunologiska faktorer med ökad risk för persisterande hrHPV-infektioner t.ex. hos kvinnor med immunsuppressiv behandling, exempelvis transplanterade, eller kvinnor med hivinfektion [\[29, 30\]](#).

Tidigare behandlad stark cellförändring (HSIL) ökar risken för att utveckla livmoderhalscancer under resten av livet. Risken ökar med stigande ålder. Även risken för vaginalcancer följer samma mönster [\[31\]](#).

För en schematisk bild av dysplasiutveckling och vidare till cancer, se [figur 6](#), avsnitt [7.1.7.1 Icke-invasiva skivepitelförändringar i cervix](#).

4.4 Användning av HPV-testning i screeningprogrammet

Det nationella vårdprogrammet för livmoderhalscancerprevention 4.0 från nov 2022 rekommenderar efter Socialstyrelsen ändrade riktlinjer primär HPV testning med cytologitriage i alla åldrar i screeningprogrammet. De med HPV pos och neg triage läggs in i sk kontrollfil HPV och återkallas beroende på HPV genotyp med ett visst tidsintervall. I Stockholm remitteras HPV 16 och 18 positiva direkt till kolposkopi utan persistent i kontrollfil sedan feb 2024. Diskussioner pågår f.n. i vårdprogramgruppen för livmoderhalscancerprevention om en nationell rekommendation angående dessa kvinnor. De randomiserade studier som ligger till grund för Socialstyrelsens rekommendation om cervixscreening från 2015 och det Nationella vårdprogrammet för cervixcancerprevention från 2017 baserar sig på primär HPV-testning med cytologisk screening som triage [32]. Den svenska Swedescreen-studien har som en av fyra studier bidragit med viktigt underlag [33]. Helt nyligen har påvisats att svensk cytologi under senaste åren har uppvisat en försämrad tillförlitlighet i att detektera förstadium till livmoderhalscancer, med en incidensökning som följd. Antalet kvinnor som har haft normalt cytologiskt prov den senaste screeningomgången och ändå utvecklat cancer har ökat med 30 % [1]. Cytologisk diagnostik spelar en avgörande roll också efter det nya vårdprogrammets övergång till primär HPV-screening i de åldrar där cancer är vanligast.

Det nationella vårdprogrammet för livmoderhalscancerprevention rekommenderar laboratorierna att använda HPV-analys med så kallad utvidgad genotypning, vilket innebär att analysen bör kunna separera de olika HPV-typerna i minst de 5 olika typerna eller typ-grupperna HPV 16, HPV 18, HPV 45, HPV 31, 33, 52, 58 samt HPV 35, 39, 51, 56, 59, 68.

Vid uppföljning av tidigare behandlade/koniserade kvinnor används HPV-analys i kombination med cytologi som s.k. test of cure. Under pandemin gav SoS särskilda instruktioner om att kunna använda HPV självprovtagning som screeningtest och flera regioner har fortsatt att använda självprovtagning av HPV som primär screeningtest med uppföljande vårdgivartaget prov för cytologitriage hos de som är positiva för HPV [34].

Se [kapitel 19 i Nationellt vårdprogram livmoderhalscancerprevention](#).



4.5 Profylaktisk HPV-vaccination och annan primärprevention

HPV-infektioner kan förebyggas med till exempel hälsoupplysning, kondomanvändning eller HPV-vaccination.

De vaccin som använts i Sverige är baserade på s.k. viruslika partiklar (VLP). Dessa innehåller inget av virusets arvsmassa utan utgörs av ett av virusets ytprotein L1, vilket inducerar antikroppsskydd mot den specifika typ de liknar. Det förekommer ett visst s.k. korsskydd mot andra typer än den viruslika partikel som ingår. Alla HPV-vaccin innehåller HPV 16 och 18 VLP (Gardasil®, Gardasil 9®, Cervarix®). De två Gardasil-vaccinen innehåller ytterligare två VLP av HPV-typer som orsakar kondylom och larynxpapillom (HPV 6 och 11). Gardasil 9® innehåller även VLP motsvarande 31, 33, 45, 52 och 58. Effekt är redovisad mot förstadier till livmoderhalscancer, vulva- och vaginalcancer (VIN, VaIN) [35-39] samt mot livmoderhalscancer [40], liksom hos män mot kondylom och förstadier till analcancer.

Alla tillgängliga HPV-vaccin är profylaktiska och förebygger HPV-infektion och utveckling av förstadier till livmoderhalscancer och har också potentialen att förebygga en stor andel av HPV-relaterad sjukdom i vulva och vagina [41]. För bästa effekt bör vaccinet ges innan individen exponerats för HPV. Enligt beräkningar som gjordes inför introduktionen av HPV-vaccinationen framkommer att skyddet i befolkningen mot livmoderhalscancer uppnås fortare om vaccinationen även ges till äldre åldersgrupper än 11–12-åringar. Effekten av den s.k. catch up-vaccinationen sjunker dock gradvis med stigande ålder. T.ex. är effekten av vaccination vid 24 års ålder hälften av den vid 18 års ålder [42]. Skyddet mot livmoderhalscancer är också starkare om vaccinet ges före 17 år jämfört med mellan 17–30 år [40].

Kostnadseffektiviteten är beroende av vaccinpriset och med det upphandlade vaccinet kan man på goda grunder anta att vaccination i högre åldrar är kostnadseffektiv.

Den icke-organiserade vaccinationen i Sverige 2007–2011 där cirka 25 % av flickorna i relevanta åldrar vaccinerades uppvisade en kraftig social snedfördelning. Det var cirka 15 ggr vanligare att en flicka med universitetsutbildade föräldrar fick vaccin [43].

HPV-vaccination erbjuds sedan 2012 flickor födda 1999 och senare i 11–12 års ålder, med ett catch up-program för flickor/unga kvinnor födda 1993–1998. Möjligheten att vaccineras upp till 18 års ålder kvarstår.

Deltagandet i vaccinationsprogrammet för flickor har under åren varit relativt stabilt ca 90 % (i catch up-programmet 55–63 %).

Med dagens vaccin och en god täckningsgrad före sexuell debut räknar man med att kunna förhindra cirka 70–90 % av livmoderhalscancerfallen, 80 % av förstadierna och > 90 % av kondylomfallen (för kondylom gällande Gardasil®, Gardasil 9®). Detta under förutsättning att täckningsgraden för vaccinationen är hög. I en nyligen publicerad populationsbaserad studie från Sverige, undersöktes sambandet mellan HPV vaccinering 2006–2017 och utveckling av livmoderhalscancer. För kvinnor vaccinerade före 17 års ålder noterades en riskminskning på 88 % vilket i stor utsträckning bekräftar vaccinetts effekt på cancerutvecklingen [40].

HPV vaccination och screening med HPV-test för att hitta och behandla förstadierna till cervixcancer är så effektiva instrument att man runt om i världen med starkt stöd av WHO diskuterar att kunna utrota livmoderhalscancer (definierat som <4 fall/100 000 kvinnor) inom en överskådlig framtid. I april 2021 tog Sveriges riksdag ett s.k. intentionsbeslut i frågan. Studien för att erbjuda vaccination till de unga kvinnor som kommer på sin första cellprovskontroll pågår sedan 2022 i flera regioner samtidigt som kvinnor med hög risk i screeningprogrammet identifieras och kallas till särskild provtagning. Detta s.k. Utrotningsprojektet drivs av Centrum för cervixcancerprevention på Karolinska Universitetslaboratoriet i samarbete med RCC/NACx, och stöd av Cancerfonden, Nätverket mot gynekologisk cancer och SFOG. Preliminärt räknar man med att uppnå gränsen för utrotning (4 fall/100 000) senast 2027.

Flera studier på senare år har visat att män är utsatta för HPV-infektion och dess komplikationer under en stor del av sina liv och förefaller ha svårare än kvinnor att läka ut infektionen på egen hand [44–46]. Vaccination av pojkar är således av stort värde för att förebygga sjukdom hos män och sexuell spridning av HPV till andra individer. Sedan hösten 2020 ges HPV vaccination i skolhälsovården även till pojkar födda 2009 och senare. Eventuellt catch up-program för pojkar. Utredds under våren 2024 av Folkhälsomyndigheten.

Ett antal meta-analyser av tillgängliga studier av det bivalenta och det fyrvalenta vaccinen givna på indikationen att förhindra recidiv efter excisionsbehandling av HSIL har publicerats [47–49]. I flertalet studier har man funnit en sänkning av risken att utveckla recidiv av HSIL efter kirurgisk excision i gruppen som fick HPV vaccin. Den optimala tidpunkten att ge vaccinet är fortfarande oklar men bäst effekt förefaller uppnås om det ges innan eller i samband med den kirurgiska behandlingen.



Med stöd av data i litteraturen som refereras ovan rekommenderar SFOG genom sin arbetsgrupp C-ARG sedan april 2022 att vaccination i samband med kirurgisk excisionsbehandling bör diskuteras med kvinnan och att vaccination kan rekommenderas. Även det nationella vårdprogrammet 4.0 ger sedan nov 2022 samma rekommendation.

Prospektiva randomiserade studier pågår för tillfället med användning av det profylaktiska 9 valenta vaccinet (Gardasil 9) på denna indikation, resultaten har fördröjts p.g.a. pandemin och väntas tidigast under 2025.

Vartefter individer i de vaccinerade åldersgrupperna diagnostiseras med livmoderhalscancer behövs en systematisk HPV-typning vid livmoderhalscancer, för att kunna bedöma effekten av vaccinerna och eventuella förändringar i förekomsten av olika HPV-stammar. Trots avsaknad av evidens är det i dagsläget rimligt att rekommendera HPV-vaccination till de kvinnor som har genomgått hög excisionsbehandling eller trakelektomi p.g.a. livmoderhalscancer i analogi med rekommendationen för kvinnor som genomgått excisionsbehandling p.g.a. HSIL.

4.6 Terapeutiska vacciner

Man har försökt att immunisera mot de onkogen proteinerna E6 och E7 för att därigenom inducera en cellmedierad immunrespons och få lesionerna att gå i regress. En del studier har varit lovande, men fortfarande lär det dröja flera år innan dessa vacciner finns allmänt tillgängliga [\[50\]](#).

KAPITEL 5

Symtom

Förstadier och tidiga invasiva stadier har ofta inga symtom utan upptäcks i screening.

5.1 Blödning

Blödningar är ofta ett första symtom. De orsakas av att tumörens yta är skör och lättblödande. Kontaktblödning i form av coitusblödning eller ansträngningsblödning är typisk.

5.2 Flytning

Långvarig, tunn, vattnig flytning eller blodig flytning kan vara symtom på livmoderhalscancer. Nekroser på ytan av en stor tumör ger ofta illaluktande flytning på grund av anaerob infektion.

5.3 Smärtor

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

5.4 Övriga symtom

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



KAPITEL 6

Utredning

Sammanfattning

Diagnos verifieras alltid histologiskt med

- biopsi för lokalt synlig eller avancerad tumör
- konisering och cervixabrasio för mikroskopiska tumörer.

Utredning*

- Stadium IA1: Ingen bilddiagnostisk utredning.
- Stadium \geq IA2 och vid stadium IA1 med lymfkärlinväxt (LVSI): DT thorax-buk och MRT av lilla bäckenet samt v.b. komplettera med högkvalificerat ultraljud av lilla bäckenet.
- För patienter som primärt ska erhålla kurativt syftande strålbehandling kompletteras utredningen med PET-DT thorax-buk och MRT om det inte gjorts tidigare.
- PET-DT utförs alltid vid småcellig neuroendokrin histologi.
- Grundprincipen är PIN (palpation i narkos) för klinisk bedömning.
- Vid stadium \leq IA2 kan man avstå från PIN.

*För neuroendokrina tumörer (NEC), se [avsnitt 10.7 Neuroendokrin livmoderhalscancer \(NEC\)](#).

6.1 Primärutredning

Vid misstanke om livmoderhalscancer är det nödvändigt att ta vävnadsprov för att ställa diagnos, dvs. cytologi räcker inte. Vid synlig eller lokalt avancerad tumör tas biopsi. För diagnosen mikroskopisk cancer krävs PAD-svar på konpreparat. För att kunna fastslå att det är stadium IA1 eller IA2 krävs att tumören är radikalt avlägsnad avseende infiltrationsdjup och materialet granskat av en referenspatolog.

Remiss för bilddiagnostisk utredning skrivs så snart det finns information nog för att kunna ta ställning och patienten informerats om att det kommer att ske.

Vid stark klinisk misstanke, vid stadium IA1 med lymfkärlinväxt (LVSI) och vid stadium IA2 och högre görs DT av buk och thorax samt MRT av

lilla bäckenet. På de kliniker där det finns tillgång till högspecialiserat ultraljud kan denna undersökning komplettera MRT vid tidiga tumörer som led i utredningen inför eventuell kirurgi, eller ersätta MRT vid kontraindikationer mot undersökning i magnetfält. PET-DT utförs på patienter som primärt ska erhålla definitiv strålbehandling, och vid neuroendokrin småcellig histologi.

Det går inte att uteslutande på stadium bestämma primär behandlingsmodalitet, även om grundprincipen är att patienter med stadium IB3, IIA2–IVA primärt erhåller kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Det är inte ovanligt att patienter med tidigare stadium primärt erhåller definitiv strålbehandling på grund av att man bedömer att de inte är lämpliga för radikal kirurgi (patientkaraktäristika eller tumörkaraktäristika). Det är i så fall viktigt att komplettera med PET-DT samt MRT om detta inte gjorts tidigare.

Stadieindelning enligt FIGO 2018 utgörs av en kombination av kliniska undersökningsfynd, bilddiagnostik samt histopatologi innan eventuell behandling [51]. Det reviderade FIGO 2018 uttrycker en intention att överbrygga gapet mellan den globalt nödvändiga formalistiska stadieindelningen och pågående klinisk praxis i resursstarka sjukvårdsenheter att använda avancerad bilddiagnostik.

Patienter som diagnostiserats med livmoderhalscancer bör erbjudas hivtest då aids visserligen är en ovanlig underliggande faktor, men som är viktig att känna till då patienterna annars får en bristfällig och felaktig behandling [52]. Livmoderhalscancer i kombination med hivsmitta medför aidsdiagnos.

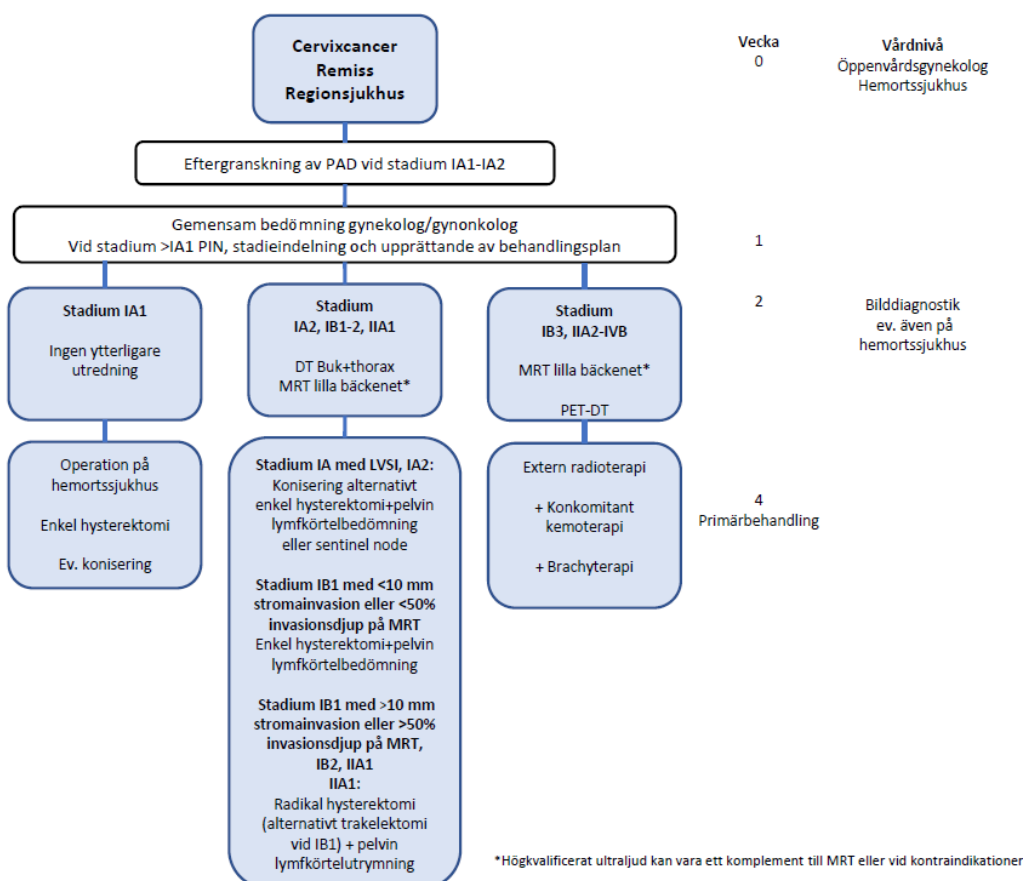
Det finns inga tumörmarkörer i blod eller serum som kan rekommenderas vid utredning eller uppföljning av livmoderhalscancer, p.g.a. bristande specificitet och sensitivitet. Studier pågår angående t.ex. SCC-Ag (squamous cell cancer antigen) med undergrupper för skivepitelcancer och MICA (Major Histocompatibility Complex (MHC) class I chain-related gene A) för adenokarcinom.

6.2 Handläggning enligt standardiserat vårdförlopp (SVF)

Rekommendationer

- Om den gynekologiska undersökningen visar en synlig tumör på livmoderhalsen ska biopsier tas och SVF startas utan att PAD-svaret inväntas.
- Vid kolposkopisk misstanke om mikroinvasiv livmoderhalscancer bör snabbsvar begäras på histopatologisk undersökning av biopsi eller excisionspreparat.
- När histopatologisk undersökning på biopsi eller excisionspreparat visar invasiv livmoderhalscancer startas SVF.

Figur 4. Översikt över vårdkedja, utredning och behandling av livmoderhalscancer, inklusive målnivåer och ledtider



Vid stark klinisk misstanke om livmoderhalscancer vid gynekologisk undersökning startas SVF. Biopsi tas och remissen till histopatologisk undersökning märks SVF. MRT lilla bäckenet beställs och remissen märks

SVF. Det kan lokalt vara så att det är den regionala enheten för gynekologisk cancer som skriver remissen. B-Hb, S-kreatinin, längd och vikt mäts. Remiss utfärdas till regional enhet för gynekologisk cancer med sådan rutin att remissen är mottagen senast nästföljande dag. Remissen bör innehålla alla uppgifter enligt SVF. Kvinnan ges information enligt riktlinjerna för SVF och kontaktsjuksköterska.

Vid kolposkopisk misstanke om mikroinvasiv livmoderhalscancer bör snabbsvar begäras på histopatologisk undersökning av biopsi eller excisionspreparat.

När histopatologisk undersökning på biopsi eller excisionspreparat visar invasiv livmoderhalscancer bör SVF startas enligt ovan, med undantaget att vid stadium IA1 beställs ingen bilddiagnostik, såvida inte lymfkärlinväxt (LVSI) eller högmalign histopatologi föreligger. För stadium IA1–A2 begärs eftergranskning av den histopatologiska undersökningen av referenspatolog. Remittering för eftergranskning görs enligt regionala riktlinjer.

Vid utredning av screeningfynd kan livmoderhalscancer upptäckas vid kolposkopi, i biopsi eller i excisionspreparat. Enligt statistik från NKCx diagnostiserades 29 % av all livmoderhalscancer i Sverige 2002–2011 vid utredning av screeningfynd. Hos kvinnor under 35 år var 54 % av all livmoderhalscancer screeningupptäckt. Screeningupptäckt livmoderhalscancer utgjorde 85 % av de fall som behandlades fertilitetsbevarande med konisering eller trakelektomi.

Kolposkopisten bör därför ha god kunskap om det nationella vårdprogrammet för livmoderhalscancer och det standardiserade vårdförlopp för livmoderhalscancer som är framtaget och fastställt. Ovanstående rekommendationer sammanfattar vad kolposkopisten bör göra enligt SVF vid välgrundad misstanke om livmoderhalscancer.

Enligt SVF bör patienten få en namngiven kontaktsjuksköterska senast i samband med att tid ges för utredning på en regional enhet för gynekologisk cancer. Många enheter som handlägger utredning av screeningprover har en dysplasisjuksköterska. Denna bör ha goda kunskaper om livmoderhalscancer och bör kunna fungera som kontaktsjuksköterska från start av SVF tills ansvaret överlämnas till en kontaktsjuksköterska på en regional enhet för gynekologisk cancer.

6.3 Palpation i narkos (PIN)

Vid palpation i narkos undersöker en gynonkolog och gynekolog tillsammans patienten för stadiaindelning och för att bilda sig en uppfattning av om patienten primärt ska behandlas med strålbehandling eller kirurgi.

Undersökningen är viktig för att fatta beslut om rätt behandling. Vid undersökningen inspekteras portio och vagina, och tumörens utbredning makroskopiskt både på portio och till parametrier anges, samt om den växer över på vagina och i så fall hur långt ner i vagina respektive hur utbredd i parametrier. Med bimanuell palpation bedöms cervix storlek, och största tumörbredd anges i centimeter. Det är viktigt att palpera både rektalt och vaginalt då det ger en möjlighet att bedöma växt i parametrier och om tumören växer ut mot bäckenväggen.



På de patienter som ska erhålla strålbehandling sätts optimalt två markörer (anterior/posterior, guldstift) i tumören och vid vaginal utbredning även vid nedre begränsningen av tumören i vagina. För att kunna värdera effekten av den externa strålbehandlingen inför brachyterapi är det viktigt att ange tumörstorlek enligt mallen i EMBRACE-protokollet. Se vidare avsnitt [10.3.1.5 Brachyterapi \(BT\)](#) och [bilaga 2](#).



Figur 5. Klinisk teckningsmall från EMBRACE. Finns även som bilaga för nedladdning.


Patient: _____



Clinical Drawing

Infiltrative Exophytic

Cervix  

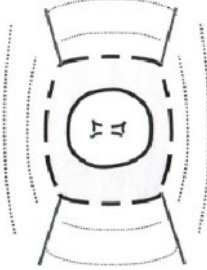
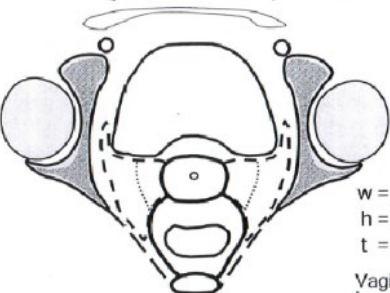

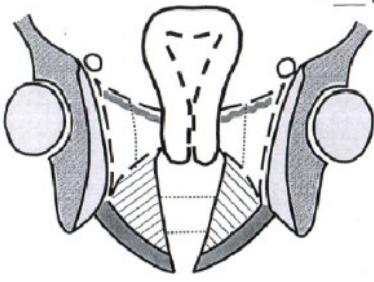
Vagina  

Parametria 

Rectum or Bladder  

dd/mm/yy
____/____/____

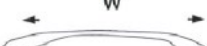
Signature _____

At Diagnosis ☐

At Brachytherapy ☐

EBRT ____ Gy

W 

w = ____ cm

h = ____ cm

t = ____ cm

Vagina Involvement = ____ cm

FIGO anger att en grundlig gynekologisk undersökning är obligatorisk, men inte att den måste göras i narkos. Cystoskopi och rektoskopi rekommenderas om patienten har symtom från blåsa eller rektum. Eventuell spridning till dessa lokaler måste verifieras histopatologiskt för att ett högre stadium kan sättas [53].

PIN är inte nödvändigt vid stadium IA.

Cystoskopi har ett begränsat diagnostiskt värde i sig och har ersatts av MRT. Se vidare angående sensitivitet i [avsnitt 6.4 Bilddiagnostik](#). De patienter som har misstanke om blåsengagemang vid MRT remitteras till en urolog för att där göra cystoskopi med möjlighet till biopsi. Likaså bör MRT-misstänkta fynd i rektum-sigmoideum föranleda rektoskopi med biopsi.

6.4 Bilddiagnostik

Rekommendationer vid nyupptäckt livmoderhalscancer

- Ingen bilddiagnostik vid stadium IA1 utan lymfkärlinväxt (LVSI).
- För övriga tumörer utförs MRT av lilla bäckenet.
- Vid tumörer < 4 cm utan misstanke om parametrieinväxt utförs DT thorax-buk.
- Vid tumörer ≥ 4 cm eller vid misstänkt parametrieinväxt utförs FDG-PET-DT thorax-buk.
- Vid småcellig neuroendokrin livmoderhalscancer utförs FDG-PET-DT thorax-buk oavsett tumörstorlek.
- Högkvalificerat gynekologiskt ultraljud kan vara ett komplement till MRT vid stadium upp till IB, i synnerhet inför trakelektomi och tumörer < 1 cm som kan vara svåra att visualisera med MRT.
- Vid kontraindikationer mot MRT kan undersökningen ersättas av högkvalificerat ultraljud.

Bild- och funktionsdiagnostiska metoder kan ge värdefull information som del i beslutsunderlaget till den kliniska handläggningen av patienter med konstaterad livmoderhalscancer. Exempel på metoder är magnetresonanstomografi (MRT), transvaginalt ultraljud (TVS), datortomografi (DT) och positronemissionstomografi-DT (PET-DT). Med dessa metoder kan man påvisa prognostiskt viktiga faktorer såsom tumörstorlek, inväxt i närliggande strukturer/organ samt lymfkörtelmetastaser.



Enligt FIGO 2009 uppmuntrades användning av DT och MRT för att bedöma tumörvolym och parametrieinvasion, om metoderna fanns tillgängliga [54].

I den reviderade versionen av FIGO 2018 har stadiindelningen ändrats och bilddiagnostik implementerats [51].

6.4.1 Magnetresonanstomografi (MRT)

Av de olika metoderna inom bild- och funktionsmedicin är MRT den som med högst vävnadsdistinktion och specificitet avbildar lilla bäckenet med organ och därmed ger mest komplett bild av den lokala tumörutbredningen. MRT har en god potential att påvisa överväxt till corpus uteri, urinblåsa, tarm eller bäckenväggar (bäckenmuskulatur eller iliacakärl, ofta med dilaterade uretärer).

Frånvaro av urinblåse- eller tarmengagemang kan med hög tillförlitlighet avgöras, vilket gör att cystoskopi eller endoskopi kan undvaras [55-57]. Om vaginal kontrast (10–20 ml steril ultraljudsgel) appliceras inför undersökningen ger MRT även en god visualisering av vaginal nedväxt av tumören [58].

MRT kan med hög säkerhet bedöma tumörväxt i den nedre tredjedelen av vagina, men är sämre än klinisk undersökning på att identifiera tumörväxt i fornix [59]. Förstorade lymfkörtlar (korta axeln i transaxialplanet > 1 cm) kan identifieras och lokaliseras [60, 61]. MRT ger en detaljerad kartbild av lokal tumörväxt och förstorade lymfkörtlar vid planering av riktad extern strålbehandling [62].

MRT är bättre än DT samt klinisk undersökning för att bedöma tumörstorlek samt engagemang av corpus uteri. Däremot är MRT inte tillfredsställande för att bedöma intracervikal utbredning av tumörer som är < 1 cm [63, 64].

Tumörmått kan med hög precision anges med MRT, med mindre än 5 mm skillnad i största diameter mätt med MRT jämfört med det patologiska preparatet i 93 % av fallen [59]. Avståndet till inre modermunnen kan anges [65] och definieras som den nivå där uterinaartärerna går in i uterus.

Den för behandlingsbeslut viktiga skiljelinjen mellan tumörväxt begränsad till cervix (stadium IB) och invasion till angränsande parametrium (stadium IIB) bedöms för stadiindelning i enlighet med FIGO:s regler via klinisk undersökning, alltså inspektion och palpation i narkos (PIN). Dock kan MRT-fynd påverka valet av primär behandling, t.ex. om MRT påvisar parametrieinväxt som inte palperats. Cervixtumörer > 1 cm är väl synliga på MRT och det går att visualisera lokal spridning.

En systematisk litteraturgranskning och metaanalys som belyser den diagnostiska tillförlitligheten av klinisk undersökning och MRT, inkluderande 3 254 patienter, har genomförts av Thomeer et al. [66]. MRT visade sig vara

mer tillförlitligt för stadiindelning än klinisk undersökning trots att studier med äldre och i dag suboptimal undersökningsteknik var inkluderade.

Resultatet kan sammanfattas i följande punkter:

- MRT har högre sensitivitet (84 %) jämfört med klinisk undersökning (40 %) att bedöma parametrieinväxt och avancerad sjukdom (79 versus 53 %).
- MRT och klinisk undersökning har jämförbar hög specificitet (över 90 %) för ovanstående bedömningar.
- Användandet av nyare MRT-teknik (såsom utvecklade sekvenser, starkare magnetfält, extra ytspolar) och snitt-tjocklek 5 mm eller mindre har ett positivt inflytande på studieresultatet (högre diagnostisk tillförlitlighet).

En systematisk litteraturgranskning och metaanalys om MRT-detektion av parametrieinväxt vid livmoderhalscancer, som innefattar litteratur mellan 2012 och 2016 om sammanlagt 1 028 patienter [67]. Analysen visar att MRT har en hög tillförlitlighet att påvisa/utesluta parametrieinväxt med sensitivitet 76 % och specificitet 94 %, med data som talar för att hög magnetfältstyrka (3 Tesla) och diffusion förbättrar resultaten.

Positivt prediktiva värden avseende parametrieinväxt spretar mellan 37 och 89 %, vilket speglar en viss risk att misstolka en reaktion med ödem i tumörperiferin som invasion [68-77]. Negativt prediktiva värden är höga, 94–95 % [59, 78]. Ett MRT-utlåtande om att parametrieinväxt inte föreligger, d.v.s. att det kvarstår en intakt perifer ring av cervixstroma, har således mycket hög tillförlitlighet. Sammantaget har MRT en hög tillförlitlighet (80–97 %) vid bedömning av parametriell infiltration [59, 78].

Tillförlitligheten att diagnostisera lymfkörtelmetastaser med MRT är enligt en systematisk metaanalys jämförbar med DT, med en sensitivitet på endast 56 % och en specificitet på 91 % [61].

I Stockholm bedrevs en retrospektiv studie för att undersöka betydelsen av att addera MRT till den kliniska stadiindelningen av livmoderhalscancer. 183 kvinnor inkluderades under åren 2003–2006. Slutsatserna var att MRT både påverkar behandlingsplanering och i vissa fall stadiindelning enligt FIGO, men att betydelsen är mer uppenbar vid mer avancerade stadier och för patienter där den kliniska undersökningen försvåras av exempelvis obesitas. Därtill identifierades också värdet av MRT som en del av beslutsunderlaget när fertilitetsbevarande kirurgi övervägs för yngre kvinnor [79].



Nuförtiden används diffusionsviktad avbildning (DWI) som rutin vid MRT-undersökningar av gynekologiska tumörsjukdomar. DWI bygger på detektion av signaler från vattenmolekyler som varierande restriktion i rörlighet, beroende av bland annat celltäthet och cellmembraners funktion. Solida expansiviteter som uppvisar inskränkt diffusion är med hög sannolikhet maligna om det inte finns kliniska hållpunkter för infektiös eller inflammatorisk process [80, 81].

Dessvärre gäller detta inte lymfkörtlar, som vanligen uppvisar hög DWI-signal oavsett om de är normala eller metastaser. För livmoderhalscancer kan DWI, i kombination med morfologiska MRT-bilder, öka den diagnostiska tillförlitligheten avseende att bedöma lokal växt av primärtumören och detektera resttumör eller återfall [82].

6.4.1.1 MRT vid utvärdering av behandling

Avseende MRT som utvärdering är den viktigaste prognostiska faktorn under kombinerad cytostatika- och strålbehandling hur fort tumörens volym minskar [83]. Det har visats att 5-årig återfallsfrihet uppnås i 84–100 % av fallen om tumörstorleken minskar med 80 % under strålbehandling (36–50 Gy) [84, 85]. Bildtagning har då skett 4–5 veckor in i behandlingen.

Att bedöma resttumörer efter kombinerad cytostatika- och strålbehandling är svårt med MRT, men det har påvisats en sensitivitet för detta på 78 % vid undersökning 4–6 veckor efter strålbehandling [86]. Dock såg man i EMBRACE-I 2023 att 74 % (60/81) av patienterna med möjlig resttumör 3 månader efter behandling uppnådde lokal kontroll efter 6–9 månader utan att ha fått ytterligare behandling, och man drog slutsatsen att man kan överväga att följa dessa patienter med gynekologisk undersökning och MRT [87]. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) har inte uppnått konsensus om den optimala tidpunkten för första uppföljande undersökning, men majoriteten av författarna rekommenderade en första uppföljning efter 3–6 månader [60, 82].

En holländsk multicenterstudie av lokalstatus hos 107 patienter efter kombinerad cytostatika- och strålbehandling visar att MRT med DWI ger jämförbar/kompletterande information till klinisk undersökning och att DWI bör ingå (men kvantitativ mätning av så kallade ADC-värden vid DWI under den tidiga post-terapeutiska perioden har begränsat värde) [88].

Det pågår forskning som pekar på att graden av diffusionsinskränkning i tumören under behandling kan ha prognostisk värde och därmed underlätta beslut om intensifierad behandling [83].

6.4.2 Transvaginalt ultraljud (TVS)

I förhållande till MRT är ultraljud en snabb, kostnadseffektiv (ca 1/3 av kostnaden) och lättillgänglig metod som inte kräver någon förberedelse för patienten, men som liksom vid MRT kräver hög kompetens av utföraren/bedömaren.

Vid definitiv strålbehandling är det nödvändigt att få reproducerbar och överförbar bilddiagnostik för targetritning, varför ultraljud har begränsat värde.

Med transvaginalt ultraljud kommer man mycket nära tumören. Med dagens moderna högupplösta givare får man därmed en mycket god bild av tumören. Med power-Doppler-ultraljud kan man direkt se tumörens kärlrikedom. Studier har visat att de flesta cervixtumörer är mycket välvaskulariserade, vilket kan vara en hjälp vid diagnostiken eftersom vissa tumörer, framför allt adenokarcinom, kan vara svåra att avgränsa med enbart gråskaleultraljud [89].

Ultraljudsdiagnostik erbjuder dessutom specifika möjligheter då det är en dynamisk teknik. Cervixtumörer är hårda och genom att trycka med givaren mot cervix kan man få en ytterligare uppfattning om tumörens begränsning. Även när man bedömer överväxt på blåsa, tarm och parametrier använder man sig av ”the sliding organ sign” för att avgöra om det föreligger överväxt (vävnaden är fixerad till tumören) eller inte (vävnaden glider undan). Vid stora lättblödande tumörer kan det vara en fördel att undersöka transrektalt för att inte orsaka stor blödning. Det krävs god vana för att kunna bedöma tumörutbredningen med ultraljud. Vid större tumörcentrum med specialiserade second opinion-ultraljudsmottagningar finns denna kompetens. För att upprätthålla kompetensen är det dock av högsta vikt att regelbundet undersöka patienter med livmoderhalscancer och att systematiskt kvalitetssäkra verksamheten. Högkvalificerat ultraljud definieras som den verksamhet som bedrivs vid dessa centrum.

Flera studier har visat att gynekologiskt ultraljud har jämförbar diagnostisk tillförlitlighet med MRT för att bedöma lokal tumörutbredning [76, 90-93]. Några studier har visat att ultraljud är bättre än MRT på att hitta små (< 1 cm) tumörer [76, 94] och en stor multicenterstudie visade att ultraljud har en signifikant högre specificitet än MRT för att bedöma parametrieinväxt (agreement för ultraljud 97 %, MRT 90 %, $p = 0,001$), framför allt beroende på en lägre andel falskt positiva fall (ultraljud 2 %, MRT 8 %, $p < 0,001$) [94]. En brist med denna studie är att den bara inkluderade patienter med mindre tumörer som genomgick kirurgi.



I multicenterstudien tittade man även på möjligheten att detektera lymfkörtelmetastaser. Kvinnor med uppenbart ”bulky nodes” hade redan exkluderats eftersom de inte kunde bli föremål för kirurgi.

Bland de resterande hade 27 % LNM (lymfkörtelmetastas), och sensitiviteten för detektion av LNM var 43 % och specificiteten 96 % [95]. En förklaring till den relativt låga sensitiviteten var att de allra flesta metastaserna var mikrometastaser i till synes normalstora lymfkörtlar. Ultraljudsledd transvaginal eller transrektal mellannålsbiopsi är också en värdefull teknik vid misstanke om återfall eller inkomplett svar vid kombinerad cytostatika- och strålbehandling.

6.4.3 Datortomografi (DT)

I Sverige finns DT tillgängligt på alla röntgenavdelningar och metoden har helt ersatt traditionell urografi. Hydronefros och urinvägsanomalier kan påvisas även utan intravenös tillförsel av kontrastmedel, men om kontrastmedel administreras enligt protokoll som genererar bilder med kontrast i utsöndringsfas (så kallad DT-urografi) visualiseras urinvägarna bättre. Förstorade lymfkörtlar (korta axeln i transaxialplanet >1 cm) kan lokaliseras. Storlekskriteriet ger låg sensitivitet, 50 %, men god specificitet på 92 % [61]. Metastatisk fjärrspridning till exempelvis lever och lungor är ovanligt när livmoderhalscancer upptäckts, men det är av stor vikt att påvisa om så ändå skulle vara fallet och därför bör DT-undersökningen innefatta hela levern och thorax. Tumörigenomväxt i tarmen kan i viss mån påvisas med DT enligt rutin, men vid mer specifik frågeställning om rektum-sigmoideumöversväxt bör man i första hand utföra MRT av lilla bäckenet [57].

6.4.4 Positronemissionstomografi-datortomografi (PET-DT) med FDG

Dagens generation av PET-DT-utrustningar har en DT-del i klass med standard-DT-maskiner både vad gäller bildkvalitet och strålningsreducerande funktioner. Om PET-DT-undersökningen utförs med diagnostisk kvalitet (stråldos) och intravenöst kontrastmedel kan den ersätta en separat DT-undersökning och ger samtidigt värdefull information vid tolkningen av undersökningens PET-del beträffande upptaget av 18-fluorodeoxyglukos (FDG). Genom att protokollenligt utföra PET-DT direkt kan dubbelundersökningar (DT + PET-DT) undvikas, vilket både reducerar stråldos och utredningstid (förutsatt att tillgången på PET-DT är tillgodosedd).

Utöver visuell bedömning kan man även mäta FDG-upptaget kvantitativt (SUV, standardized uptake value), vilket kan användas vid uppföljning efter behandling (behandlingssvar).

Livmoderhalscancer uppvisar generellt ett kraftigt FDG-upptag men detektionssäkerheten minskar om tumörerna är små. Var den gränsen går är avhängigt PET-DT-systemets prestanda.

Ett lågt (eller lägre) FDG-upptag ses hos tumörer med låg celltäthet eller glukosmetabolism [83].

PET-DT med FDG vid neuroendokrin cancer (NEC) i cervix rekommenderas, p.g.a. denna tumörforms spridningsmönster med hög risk för fjärrmetastaser även vid begränsad storlek på primärtumören. Observera att ordinarie FDG-PET avses och inte 5-HTP-PET eller somatostatinreceptor PET (DOTATOC, DOTATATE eller DOTANOC), dessa PET-farmaka används vid NET, neuroendokrina tumörer, i framför allt GI-kanal och pankreas. PET/MR används ännu inte i klinisk praxis, men flera studier pågår och metoden kan med fördel användas hos gravida kvinnor för att minska stråldosen till fostret.

6.4.4.1 Stadieindelning före behandling

Det finns inga data som stödjer användande av FDG-PET-DT för att bedöma primärtumörens utbredning (T-stadium).

PET-DT har rapporterats kunna detektera metastasering i normalstora lymfkörtlar i storleksintervallet 5–9 mm, vilket konventionell DT och MRT inte klarar, men mikrometastasering till lymfkörtlar kan inte uteslutas trots avsaknad av FDG-upptag. PET-DT har således en högre diagnostisk tillförlitlighet avseende att påvisa lymfkörtelmetastasering vid livmoderhalscancer än både DT och MRT, med en sensitivitet på 75–82 % och en specificitet på 95–99 % enligt tre metaanalyser [61, 96, 97]. I en dansk prospektiv multicenterstudie genomgick sammanlagt 103 kvinnor med tidiga stadier av livmoderhalscancer (<4 cm tumördiameter) PET-DT kombinerat med portvakttskörtelprovtagning för att påvisa eventuella lymfkörtelmetastaser [98]. Studien visade en mycket låg sensitivitet för PET-DT (14,8 %) och författarna konkluderade att modaliteten inte tillför diagnostiskt värde för denna patientgrupp. Det finns en ny studie som visar att [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/MR har ett signifikant högre diagnostiskt värde än [¹⁸F]FDG PET/CT avseende lymfkörtelmetastaser hos patienter med stadium ≤ 2a2 ([European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging \(2024\) 51:1163–1172](#)).



6.4.4.2 Planering inför strålbehandling

I en systematisk översikt visades att PET-DT i tillägg till MRT eller DT ledde till förändrat strålområde hos 11–19 % av patienterna [99]. Författarna påpekar att fler studier behövs för att identifiera vilka patienter som har mest nytta av metoden.

I en prospektiv studie som inkluderade 452 patienter med livmoderhalscancer, där 135 erhöll PET-DT-guidad intensitetsmodulerad strålbehandling och övriga konventionell strålbehandling, visades att PET-DT-intensitetsmodulerad strålbehandling gav bättre överlevnad och mindre strålningsrelaterad sjuklighet än kontrollgruppen [100].

6.4.4.3 Utvärdering av behandling

Tumörens FDG-upptag före behandling korrelerar väl med överlevnaden [83, 101]. Kidd et al. visade att 5-årsöverlevnaden var 95 % hos patienter med primärtumörer vars upptag understeg 5,2 i SUV-max. Tumörer med SUV-max mellan 5,2 och 13,3 hade en 5-årsöverlevnad på 70 %. SUV-max i primärtumören på > 13,3 var associerat med 44 % 5-årsöverlevnad. Detta oberoende av behandlingsstrategi eller övriga riskfaktorer. En metaanalys med 1 854 patienter konkluderade att FDG-upptag, både före och efter behandling, kan ge information om prognos och identifiera patienter som behöver mer aggressiv behandling. I dag används inte detta i klinisk verksamhet.

Komplett FDG-upptagsreduktion (dvs komplett metabol respons) under strålbehandling är starkt associerat med sjukdomsfri överlevnad [102]. Partiell metabol respons är mer svårbedömbart, men kan indicera behov av utökad eller förlängd behandling.

Chung et al. har funnit att en kontroll med PET-DT efter avslutad behandling kan ge värdefull prognostisk information [103]. Patienter som 10–16 veckor efter strålbehandling uppvisar en komplett metabol respons enligt PET-DT har i en retrospektiv studie av 173 patienter visats ha en återfallsfri 5-årsöverlevnad på 73 % [104].

PET-DT har enligt fyra systematiska översikter en sensitivitet att påvisa kliniskt misstänkt lokalt eller regionalt återfall på 82–96 % och en specificitet på 81–98 % [96, 105–107]. PET-DT anges dock som ej säkert kostnadseffektivt för att bedöma återfall [106].

6.4.5 Primärutredning av diagnostiserad livmoderhalscancer

Vid nyupptäckt livmoderhalscancer (undantaget stadium IA1 utan LVSI) utförs MRT av lilla bäckenet för att kartlägga den lokala tumörutbredningen och kompletteras med DT thorax-buk för att påvisa eventuell fjärrspridning. Högkvalificerat gynekologiskt ultraljud kan vara ett komplement vid tumörer upp till stadium IB alternativt ersätta MRT om kontraindikationer finns. Vid tumörer som palperas större än 4 cm (\geq IB3) eller kliniskt misstänks ha spridits utanför cervix (\geq IIA2) utförs MRT kombinerat med PET-DT som underlag för stråldosplanering.

Av remissen bör det framgå om och när patienten är koniserad, då detta kan ge artefakter. Det bör även framgå om det föreligger högrisk-histologi, om patienten tidigare är opererad i buk eller bäcken eller har genomgått strålbehandling, om och var det finns tidigare bilddiagnostiska undersökningar samt om det finns kontraindikationer för de olika undersökningarna, t.ex. kontrastmedelsallergi, njursvikt eller vissa typer av pacemaker eller andra implantat.

Den bilddiagnostiska utredningen av patienter med diagnostiserad livmoderhalscancer bör i första hand utföras på det sjukhus där patienten behandlas för sin tumörsjukdom. Där måste finnas högkvalitativ teknisk utrustning i kombination med radiologisk kompetens inom gynekologisk onkologi eller gynekologer med second opinion-kompetens inom högkvalificerat gynekologiskt ultraljud. Det är nödvändigt att det finns möjligheter för bilddiagnostiker att föra en dialog med den behandlande läkaren. Alla undersökningar bör lagras digitalt i PACS så att eftergranskning är möjlig. Ultraljundsundersökningar bör lagras både som stillbilder, videoklipp och vid behov även 3D-volymer. Bildmaterial behöver kunna demonstreras på multidisciplinära konferenser där den sammanlagda bedömningen inför behandlingsbeslut görs.

6.4.5.1 Lokal tumörutbredning

MRT av lilla bäckenet är standardundersökning vid bedömning av lokal tumörutbredning.

Eftersom patienter med avancerade tumörer inte genomgår kirurgi finns det otillräcklig evidens för hur tillförlitlig imaging egentligen är hos dessa patienter. Det är emellertid inte hos dessa patienter som tumören kan vara svår att se eller bedöma eftersom stora tumörer ofta syns väldigt väl med både ultraljud



och MRT. Det finns studier som talar för att ultraljud inte är speciellt bra på att detektera lymfkörtelmetastaser även om specificiteten är mycket hög [94, 108].

MRT av små tumörer (< IB1) har begränsningar, eftersom tumören inte säkert kan påvisas, medan ultraljud även kan visualisera tumörer < 1 cm [94].

Ultraljud är också bättre vid bedömning av stromainvasionsdjup än MRT.

Ultraljud har högre positivt prediktivt värde än MRT (ultraljud 77 %, MRT 39 %) medan båda metoderna har ett högt negativt prediktivt värde (ultraljud 98 %, MRT 97 %) för bedömning av parametrieveväxt, enligt en stor multicenterstudie [76]. Således kan båda metoderna med stor säkerhet utesluta parametrieveväxt, men det finns en risk för att tumörutbredningen överdiagnostiseras, vilket sannolikt beror på ödem eller stromareaktion vid tumörperiferin.

Utlåtandet bör innehålla följande (oavsett undersökningsmetod):

- Tumörstorlek (diameter i 3 plan).
- Gradering av stromainvasionen <> 50%
- Parametrieveväxt
- Engagemang av corpus uteri.
- Överväxt på vagina, urinblåsa, tarm och bäckenväggar.
- Hydrouretär eller hydronefros.
- Förekomst och läge av metastasmissänkta lymfkörtlar.
- Vid fertilitetsbevarande kirurgi anges även avståndet från tumören till inre modernunnen.

6.4.5.1.1 MRT

Utgående från ESUR:s riktlinjer (European Society of Urogenital Radiology) [60, 82] bör MRT-undersökningen av lilla bäckenet inkludera följande:

1. Patienten bör vara fastande minst fyra timmar före undersökningen samt erhålla tarmmotorikhämmande medel (t.ex. skopolamin, buscopan eller glukagon) i samband med undersökningen för att undvika störande rörelseartefakter i bilderna.
2. Fältstyrka minst 1,5T.
3. Ytspolar (phased array coils).
4. Axial T1-viktad sekvens.
5. T2-viktade högupplösta sekvenser axiellt och sagittellt med litet FOV (bildfält 20–25 cm) och 3–5 mm snitt-tjocklek.
6. Axial oblique T2-viktad sekvens vinkelrätt mot cervixkanalen.

7. Coronal T2-viktad sekvens parallell med cervixkanalen (för optimal framställning av parametrieinväxt)

Idealiskt används 512 x 512 matris, dock minst 400 x 400.

Kontrastförstärkning är också valfritt, eftersom det inte förbättrar bedömningen av tumörutbredningen [60, 109]. Vaginal kontrast (10–20 ml steril ultraljudsgel) kan appliceras inför undersökningen för att öka möjligheten till radiologisk värdering av tumörnedväxt i vagina.

Detaljerad rekommendation för MR-protokoll för undersökning av cervixcancer med ett appendix för vinklade MR-bilder finner man på [Metodböcker – Svensk Förening för Medicinsk Radiologi \(slf.se\)](http://Metodböcker – Svensk Förening för Medicinsk Radiologi (slf.se)).

6.4.5.1.2 Transvaginalt ultraljud (TVS)

Vid en systematisk bedömning med ultraljud mäts tumören i 3 dimensioner och man anger hur djupt tumören invaderar stromat ($< 1/3$, $1/3$ – $2/3$ eller $> 2/3$) och parametrieinväxt (ja/nej). Undersökningen utförs transvaginalt eller transrektalt. Transrektal undersökning kan vara en fördel vid stora lättblödande tumörer. Man letar även efter uppenbart förstörade lymfkörtlar, både vaginalt eller transrektalt och abdominellt.

Vid små tumörer (< 2 cm) där det kan bli aktuellt med fertilitetsbevarande behandling anger man även avståndet från tumörens övre begränsning till inre modernunnen. Den fria marginalen bör vara åtminstone 1 cm. Inre modernunnen bedöms enklast med 3D-ultraljud, men kan även göras genom att framställa ett lätt oblikt plan där man ser både tumörens kraniala begränsning och uterusartären. Parametrieinväxt klassificeras och graderas enligt Fischerova [110].

6.4.5.2 Tumörspridning

DT av thorax och buk med intravenöst kontrastmedel alternativt PET-DT utförs för bedömning av retroperitoneala lymfkörtelmetastaser och förekomst av fjärrmetastaser, och inkluderar bedömning av uretäranatomi och urinavflöde inför behandlingsplanering. Vid bildtolkningen behövs kännedom om tumörens histologi och lokala utbredning, varför denna information bör anges i remissen eller på annat sätt finnas tillgänglig. I de fall kontrastmedel inte kan användas vid DT kan PET-DT utföras utan kontrastmedel och då ge en god bedömning av retroperitoneala körtlar, hydronefros etc.



I utlåtandet ingår bedömning av retroperitoneala lymfkörtlar med nivåbestämning i förhållande till de större kärlen eller andra välkända anatomiska landmärken, såsom kotkroppar, samt om patologiska lymfkörtlar finns ovan njurvsnivå. Enligt ESUR:s riktlinjer bedöms lymfkörtlar som patologiskt förstörda om den korta axeln i transaxiala planet överstiger 10 mm, men enligt en aktuell amerikansk översiktsartikel kan motsvarande gränsmått skärpas till 8 mm för pelvina lymfkörtlar [60, 111]. Som komplement till storlekskriteriet bedöms även lymfkörtlars form och struktur. Hydronefros samt avvikande uretär- eller kärlanatomi anges, liksom eventuell fjärrspridning till lever, lungor och skelett.

KAPITEL 7

Kategorisering av tumören

7.1 Stadieindelning

7.1.1 Stadieindelning av livmoderhalscancer enligt TNM och FIGO år 2018 [\[51\]](#)

TNM	FIGO	
T1	Stadium I	Tumör begränsad till cervix. Ingen hänsyn tas till utbredning i corpus.
T1a	Stadium IA	Endast mikroskopiskt identifierad stromainvasion. ^a
T1a1	Stadium IA1	Invasionsdjup ≤ 3 mm.
T1a2	Stadium IA2	Invasionsdjup > 3 mm och ≤ 5 mm.
T1b	Stadium IB	Mikroskopiska lesioner större än stadium IA eller makroskopiska lesioner begränsade till cervix.
T1b1	Stadium IB1	Makroskopiska lesioner med invasionsdjup > 5 mm och/eller synlig tumör ≤ 2 cm i största dimension.
T1b2	Stadium IB2	Makroskopiska lesioner > 2 cm och ≤ 4 cm i största dimension.
T1b3	Stadium IB3	Makroskopiska lesioner > 4 cm
T2	Stadium II	Utbredning utanför cervix/corpus, men har inte nått bäckenväggen eller nedre 1/3 av vagina.
T2a	Stadium IIA	Växt i övre 2/3 av vagina men inte i parametrier.
T2a1	Stadium IIA1	Klinisk tumör med största diameter ≤ 4 cm.
T2a2	Stadium IIA2	Klinisk tumör med diameter > 4 cm.
T2b	Stadium IIB	Utväxt i parametrier.
T3	Stadium III	Utbredning till bäckenväggen eller nedre 1/3 av vagina. Hydronefros eller tyst njure utan annan känd orsak. Pelvina och/eller paraaortala lymfkörtelmetastaser. ^b
T3a	Stadium IIIA	Tumör har nått nedre 1/3 av vagina men inte bäckenväggen.

T3b	Stadium IIIB	Tumör har nått bäckenväggen och/eller hydronefros och/eller tyst njure.
	Stadium IIIC	Tumör med metastas i pelvina/paraaortala lymfkörtlar (inklusive mikrometastaser) ^c oavsett tumörstorlek och utbredning.
TX ^d N1 ^e	Stadium IIIC1	Enbart pelvina lymfkörtelmetastaser.
TXN2	Stadium IIIC2	Paraaortala lymfkörtelmetastaser.
T4	Stadium IV	Tumörutbredning utanför lilla bäckenet och/eller klinisk överväxt på blås- eller rektalslemhinna.
T4	Stadium IVA	Överväxt på intilliggande organ.
TXNXM1 ^f	Stadium IVB	Fjärrmetastasering.

^a Bilddiagnostik och histopatologiska fynd får användas som komplement till kliniska undersökningsfynd i alla stadier. Histopatologi ersätter alltid kliniska fynd och/eller bilddiagnostik.

^b Tillägg av r (för radiologi) eller p (för patologi) beskriver hur stadium IIIC fastställts (t.ex. anger IIIC1r att radiologi använts för stadiindelningen och IIIC2p patologi).

^c Förekomst av isolerade tumörceller ändrar inte stadiet men ska registreras.

^d X refererar här till alla substadier för både T och N.

^e Tillägg med "mi" kan göras för mikrometastaser (> 0,2–≤ 2 mm) eller "sn" för metastas upptäckt genom portvaktstörtelbiopsi.

^f Exkluderar metastaser till vagina, pelvin serosa och adnexa.

Ockult livmoderhalscancer (oväntad diagnos av livmoderhalscancer vid kirurgi med annan indikation) kan inte stadiindelns enligt FIGO, i stället används TNM-klassifikationen (t.ex. pT1b1) för adekvat informationsöverföring mellan vårdgivare, men registreras som okänt stadium.

7.1.2 Stadiindelning av invasiv vaginalcancer enligt AJCC*, TNM och FIGO-klassifikationen fr.o.m. 2023-01-01 [112]

*Tidigare FIGO klassifikation, se [bilaga 7](#).

AJCC	TNM	FIGO	
	TX		Primärtumör kan ej bedömas
	T0		Inga hållpunkter för primärtumör
	Tis	0	Cancer in situ, intraepitelial neoplasia grad III (VAIN III)
IA	T1a	I	Tumören begränsad till vaginalväggen ≤2.0cm (infiltrationsdjup ≥2,5mm) Mikroinvasiv cancer infiltrationsdjup <2,5mm)
IB	T1b	I	Tumören begränsad till vaginalväggen >2.0cm
IIA	T2a	II	Tumören engagerar subvaginal vävnad, men når inte bäckenväggen tumörstorlek ≤2.0cm
IIB	T2b	II	Tumören engagerar subvaginal vävnad, men når inte bäckenväggen tumörstorlek >2.0cm
III	T1-T3 N1 M0	III	Tumören växer ut på bäckenväggen och/eller nedväxt i nedre 1/3 av vagina och/eller hydronefros. Spridning till lymfkörtlar i bäckenet eller ljumskar (N1)
III	T3 N0 M0	III	Tumören växer ut på bäckenväggen och/eller nedväxt i nedre 1/3 av vagina och/eller hydronefros. Ingen spridning till lymfkörtlar
		IV	Tumören har spridit sig utanför bäckenet eller involverar angränsande organ (blåsa och tarm)
IVA	T4 N0-1 M0	IVA	Tumören växer över på närliggande organ (blåsa och/eller tarm)
IVB	T1-T4 N0-1 M1	IVB	Fjärrmetastaser föreligger

*American Joint Committee on Cancer

Gäller fr.o.m. 2023-01-01 (även för registrering i kvalitetsregistret).

7.1.3 Patologi

Klassifikationen inom histopatologi för livmoderhals- och vaginalcancer grundar sig på World Health Organization Classification of Tumours of the Female Genital Tract, 2014 [113]. För utförlig information, se vidare [bilaga 8 KVASt-dokument, Cervix histopatologi](#).



7.1.4 Patologins roll i den diagnostiska processen

Patologens uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som klinikerna kan använda till att bedöma prognos och därmed vidare handläggning av patienten. Patologen gör en sammantagen morfologisk bedömning av förändringarnas utbredning och gradering som förutsätter kliniska data på remissen samt tillräcklig mängd och kvalitet på det insända materialet. I den diagnostiska processen är därför kommunikation mellan klinikerna och patologen av största vikt.

7.1.5 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

7.1.5.1 Biopsi

- Biopsier och skrapmaterial fixeras i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd).
- Biopsier fästa på papper kan underlätta orientering på laboratoriet.
- Mycket små biopsier är svåra att orientera och omhänderta optimalt.

7.1.5.2 Koniseringsmaterial

- Slyngexcisioner bör öppnas och nålas upp på korkplatta med den epitelbeklädda ytan uppåt. Även små och tunna excisionspreparat samt preparat i flera delar nålas upp.
- Excisionens endocervikala preparatkant bör markeras, om preparatet kan orienteras.
- Preparat som av någon anledning inte kan öppnas nålas även dessa upp på korkskiva.

7.1.5.3 Slyngkon

Det är optimalt om en ”hel” slyngkon öppnas vid kl. 12 i färskt tillstånd och nålas på korkplatta. Om detta görs av operatören eller på labb beror på om konen kan skickas färsk till labb inom tillräckligt kort tid för att inte riskera autolys. Hantering av en oöppnad och fixerad kon är mindre optimalt. Om konen går sönder eller tas ut i flera delar är ändå montering av värde, för att underlätta orienteringen av preparatstyckena. I så fall anges orienteringen av de uppnålade fragmenten av inremitterande läkare.

Små och tunna slyng- eller laserpreparat uppvisar ofta termiska skador i resektionsytorna. Slemhinnan och underliggande stroma krymper olika mycket vid fixering vilket leder till att preparatet kan deformeras. Preparatet blir då svårt att orientera vid hanteringen på laboratoriet, och detta kan inverka

negativt på bedömlbarheten, i synnerhet avseende HSIL/AIS-relation till resektionsytorna.

I en ”hel” kon orienterad enligt remiss och uppnålad på kork, kan resektionsytorna oftast bedömas och orienteras på ett bra och säkert sätt.

7.1.5.4 Hysterektomi

Det är optimalt om rutiner finns för transport av färskt operationspreparat från operationssalen till patolog-labb, och att labbet får resurser och utrymme för säkert omhändertagande av färska preparat. Om transporten kan ske under samma dag kan preparatet skickas direkt. Om labbet är stängt kan preparatet förvaras i kylskåp i +4° C under natten och sedan transporteras till nästa dag.

Det är viktigt att ett preparat inte står ofixerat i rumstemperatur. Ett preparat bör inte heller stå i +4° C mer än 24 timmar. Uterus bör öppnas för att möjliggöra bra fixering med formalin. Det finns flera sätt att öppna en uterus och i bästa fall utvecklas lokala rutiner för detta.

7.1.6 Anamnestisk remissinformation

Informationen på remissen bör vara läslig och rätt placerad i enligt med lokala bestämmelser.

För optimal morfologisk bedömning krävs i anamnesdelen:

- Klinisk frågeställning och indikation för åtgärden.
- Ev. tidigare behandling
- Relevanta tidigare PAD och relevanta uppgifter om cervikal screening-sjukhistoria (om tillgänglig).
- Ev. graviditet, smittsamma sjukdomar, amningsatrofi, gestagenbehandling.
- Klinisk beskrivning av förändringen/förändringarna.
- Kolposkopiskt fynd (ev. SWEDE-score), alt “blinda” biopsier och eventuell kolposkopisk misstanke om invasivitet.
- Vid biopsier: om patienten är 27 år eller yngre och det behövs indelning i HSIL (CIN2) och HSIL (CIN3) anges det med fördel i anamnesen.

I PAD-svaret bör anges:

- Tumörtyp
- Tumörstorlek
- Invasionsdjup
- Eventuell kärlinvasion



- Tumörfria marginaler mot djupet och sidoresektionskanterna.
- Antal lymfkörtlar totalt resp. med metastas, från respektive lymfkörtelstation.

7.1.6.1 Portvaktskörtelbiopsi

Sentinel node: Det saknas evidens för att rekommendera ett specifikt protokoll för snittning av sentinel node. Här följer ett förslag på hantering: Sentinel node snittas i minst 3 nivåer, förslagsvis med 200 µm mellan snittnivåerna och ett snitt färgas med bred cytokeratinfärgning (till exempel CKAE1/AE3 eller MNF116).

Möjligheten att identifiera mikrometastaser förbättras om flera snittnivåer undersöks och IHC för cytokeratin (Diaz 2011). Förekomst av metastas eller isolerade tumörceller ($\leq 0,2$ mm eller < 200 tumörceller) rapporteras.

7.1.6.2 PDL1-analys

Inför ställningstagande till behandling med Pembrolizumab ska invasiv tumörvävnad analyseras avseende PD-L1 uttryck med combined positive score (CPS) [114]. CPS definieras som antalet infärgade viabla tumörceller och tumörassocierade immunceller (lymfocyter/makrofager) dividerat med antalet viabla tumörceller på snittet. Kvoten multipliceras sedan med 100 för att få CPS-värdet. Positiva tumörceller har komplett eller partiell membranös infärgning medan positiva immunceller har membranös eller cytoplasmatisk infärgning. Resultatet bör rapporteras som PD-L1 positiv (CPS > 1), eller PD-L1 negativ (CPS < 1).

7.1.7 Skivepitelförändringar i cervix

7.1.7.1 Icke-invasiva skivepitelförändringar i cervix

Klassifikationen inom histopatologi grundar sig på World Health Organization Classification of Tumours of the Female Genital Tract, 2020, som rekommenderar indelning i låggradiga och höggradiga skivepitellesioner alltså LSIL och HSIL.

Vid LSIL ses i de ytliga delarna av epitelet HPV-påverkan i form av koilocytos (stora, multinukleära och viruspåverkade celler). Histomorfologiskt kan man se en proliferation av basala och parabasala celler som kan vara minimal, men som även kan sträcka sig upp till en tredjedel av epitelets tjocklek (Fig PAT-2). Mitoser ses mest inom de mer parabasala delarna av epitelet. LSIL kan orsakas

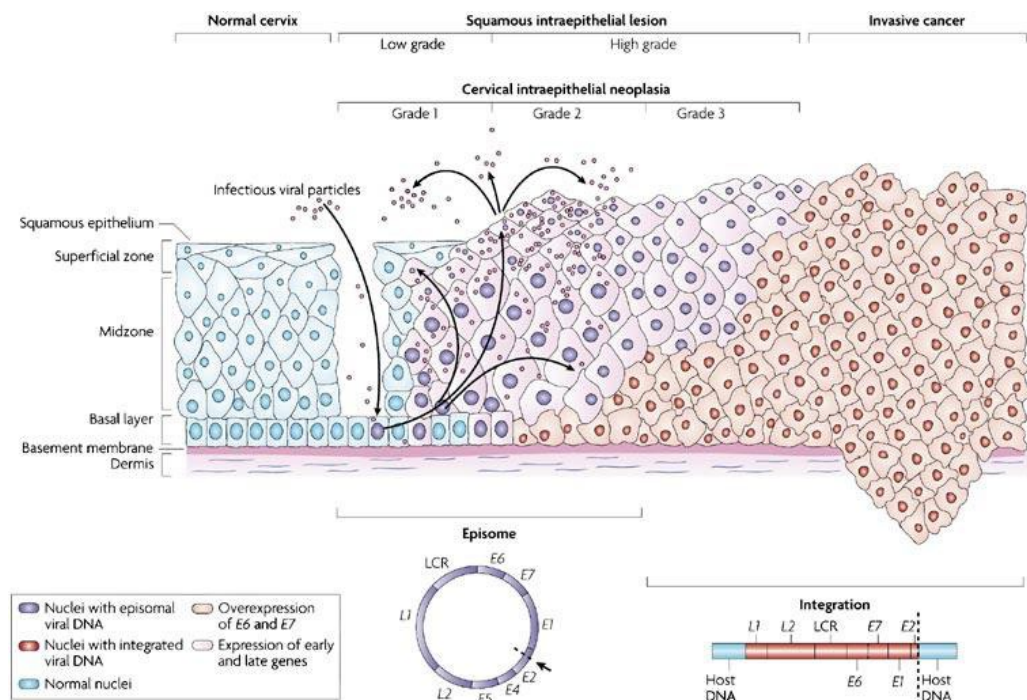
av infektion med alla typer av HPV. Cirka 60% är negativa eller fläckvis positiva vid immunfärgning för p16, men cirka 40% är positiva.

Skivepitelförändringar som inte uppfyller kriterierna för LSIL är icke-diagnostiska för HPV-infektion, och bör diagnostiseras som normalt skivepitel eller med beskrivande diagnos (t ex "normalt/icke dysplastiskt skivepitel").

Morfologin vid HSIL ses som en proliferation av atypiska, ofta hyperkromatiska, keratinocyter, med ökad kärn-cytoplasma-ratio, och oregelbundna kärnmembran samt förekomst av mitoser, även atypiska. Vid HSIL, tidigare CIN2, finns atypiska basaloida celler i högst 2/3 av skivepitelet med koilocyter mot ytan och vid HSIL, tidigare CIN3, finns atypiska celler upp i översta tredjedelen av skivepitelet. Mitoser ses ofta i mellersta och/eller ytliga tredjedelen av epitelet. HSIL är oftast positiv vid immunfärgning för p16, dock finns enstaka undantag, varför färgning av uppenbart HSIL(CIN3) inte rekommenderas.

Vid diagnos av HSIL på biopsi hos en patient som är 27 år eller yngre, där morfologin motsvarar det som i det tidigare klassifikationssystemet kallas "CIN2", kan benämningen HSIL(CIN2) vara relevant. Beroende på samlade kliniska och patologiska faktorer kan kvinnan följas med expectans.

Figur 6. Cervixepitel med olika dysplasi-graden och övergång i cancer [115]





7.1.7.2 Invasiv skivepitelcancer i cervix

Skivepitelcancer, HPV-associerad
Skivepitelcancer, HPV-oberoende

Majoriteten (95 %) av skivepitelcancerfallen i cervix är HPV-orsakade; p16-färgning och/eller molekylär subtypning av HPV rekommenderas för att avgöra om ett fall är HPV-associerat eller inte.

Histologiskt växtmönster, HPV-typ eller tumörgrad förefaller ej ha prognostisk betydelse, däremot diagnosticeras ofta HPV-oberoende skivepitelcancer i avancerat stadium vilket medför sämre överlevnad.

7.1.8 Glandulär neoplasi i cervix

7.1.8.1 Adenokarcinom in situ (AIS)

Merparten av cervikala adenocarcinom, minst 94 %, är HPV-relaterade, vanligast är typerna 16 och 18. HPV-typ 18 är vanligare i den glandulära neoplastiska processen än typ 16. Det finns dessutom varianter med intestinal, gastrisk m.fl. differentiering som ofta är HPV-negativa.

7.1.8.2 Invasivt adenocarcinom, HPV-associerat

Adenocarcinom, HPV-associerat, vanlig typ
Adenocarcinom, HPV-associerat, mucinös typ

Majoriteten av alla endocervikala adenocarcinom orsakas av HPV 16, 18 eller 45. De HPV-associerade adenocarcinomen delas in i vanlig- och mucinös typ.

Växtmönster

HPV-associerade adenocarcinom klassificeras enligt WHO 2020 i tre grupper baserat på växtmönster (Silvasystemet). Destruktiv invasion har visat sig vara kopplat till högre risk för lymfkörtelmetastaser, högre återfallsrisk och sämre överlevnad (Diaz 2013, Roma 2015).

Mönster A (icke destruktiv invasion)

Detta mönster karaktäriseras av välavgränsade, rundade körtlar samt avsaknad av LVSI och solid växt. Inne i körtlarna kan mönstret vara komplext (kribriformt eller papillärt). Gränsdragningen mellan AIS och invasivt adenocarcinom med mönster A kan vara mycket svår, den är också dåligt

reproducerbar. Svårvärderade fall kan svaras ut som ”möjlig invasion” med måttangivelse.

Mönster B (tidig/fokal destruktiv invasion)

Foci av cellgrupper eller enskilda celler ligger i desmoplastiskt eller inflammerat stroma skilda från de rundade körtlarna. Dessa foci kan vara enstaka eller multipla. Kärlinväxt kan förekomma, men inte solid tumörväxt.

Mönster C (diffus destruktiv invasion)

Diffus invasion med utbredd desmoplastisk reaktion. Körtlarna är ofta spretiga. Konfluerande växt av körtlar/papiller eller mucinsjöar som upptar mer än ett 5 mm stort område räknas också som typ C mönster.

7.1.8.3 Adenocarcinom, HPV-oberoende

Adenocarcinom, HPV-oberoende, gastrisk typ
Adenocarcinom, HPV-oberoende, klarcellig typ
Adenocarcinom, HPV-oberoende, mesonefrisk typ
Endometrioid cancer
Adenocarcinom, HPV-oberoende, UNS

Endocervikalt adenokarcinom, vanlig typ
Mucinös cancer, UNS
Mucinös cancer, gastrisk typ
Mucinös cancer, intestinal typ
Mucinös cancer, signetringscell-typ
Villoglandulär cancer
Endometrioid cancer
Klarcellig cancer
Serös cancer
Mesonefrisk cancer



7.1.9 Övriga epiteliala tumörer

Adenoskvamös cancer
Adenoidcystisk cancer
Neuroendokrina tumörer
Adenoid basalcellscancer

7.2 Patologi vid vaginalcancer

För övrig text om vaginalcancer, se [kapitel 11 Primär vaginalcancer](#).

7.2.1 Vid operation

Preparatet nålas upp på en korkskiva för att minska deformation. (Obs! Använd inte frigolitplatta som inte släpper fram formalinet och inte håller nålarna på plats.) Bifoga en skiss över orienteringen. Preparatet fixeras i formalinmängd (4–6 % buffrad formalin) motsvarande 10 ggr volymen (sedvanlig metod).

Vid utskärning:

Mät preparat och tumör samt minsta avståndet till resektionskanterna. Bitar tas från djupaste tumörväxten, största tumörutbredningen samt minsta resektionskanterna mot sidokanterna och mot djupet.

I PAD-svaret bör anges:

- Tumörtyp och differentieringsgrad.
- Yt-utbredning.
- Invasionsdjup.
- Tumörfria marginaler mot djupet och sidoresektionskanterna.
- Antal lymfkörtlar totalt resp. med metastas, från respektive lymfkörtelstation.

7.2.2 Skivepitelcancer

Skivepitelcancer i vagina delas på samma sätt som i cervix in i HPV-associerad och HPV-oberoende tumör [116]. Majoriteten av fallen är HPV-orsakade.

För diagnos krävs frånvaro av samtidig cancer i vulva eller cervix, samt minst 5 års marginal till tidigare cervix- eller vulvacancer.

Olika subtyper finns, t.ex. verrukös, vårtig, papillär och basaloid. Den mest frekventa tumörtypen är medelhögt differentierad icke keratiniserande skivepitelcancer.

Prognos:

Kliniskt stadium är viktigast. HPV-associerade tumörer har bättre prognos än HPV-oberoende.

7.2.3 Klarcellscancer

Vaginal klarcellscancer är mycket sällsynt. Två tredjedelar av patienterna är yngre än 40 år. Viss koppling finns till DES-påverkan in utero (diethylstilbestrol).

Tumörer utvecklas vanligen anteriort och i övre tredjedelen av vagina.

Oftast tubulocystiskt alternativt solitt eller blandat växtsätt. Den dominerande celltypen är vanligen celler med ljus/klar cytoplasma som innehåller riklig mängd intracytoplasmiskt glykogen eller ”hobnail-celler” med sparsam cytoplasma, men flata celler. Vakuoler eller eosinofil, granulär cytoplasma finns också. Cellkärnan visar varierande grad av atypi. Låg mitotisk aktivitet.

Slem kan ses i lumen men inte intracytoplasmiskt.

Differentialdiagnoser: Mikroglandulär hyperplasi, Arias-Stellas fenomen, endodermal sinustumör, metastatisk njurcancer.

Immunhistokemi: Positiv för CK7, CAM5.2, 34beta E12, CEA, CA-125 och HNF-1b med varierande positivitet för ER och negativitet för CK20 och PR.

7.2.4 Övriga adenokarcinom

Övriga adenokarcinom i vagina är ovanliga:

- Endometrioid cancer
- Mucinös cancer
- Mesonefrisk cancer
- Adenoskvamös cancer
- Höggradig neuroendokrin cancer



7.2.5 Övriga

Övriga tumörer i vagina är mycket ovanliga.

7.2.5.1 Mesenkymala tumörer

- Leiomyosarkom
- Rabdomyosarkom
- Embryonalt rabdomyosarkom
- Odifferentierat sarkom

7.2.5.2 Bifasiska tumörer

- Adenosarkom
- Karcinosarkom

7.2.5.3 Malignt melanom

Ovanlig tumör i vagina (ca 4 % av maligna tumörer i vagina).

Hanteras som motsvarande hudtumör.

KAPITEL 8

Multidisciplinär konferens

Följande fall bör diskuteras på en multidisciplinär konferens:

- Alla patienter som genomgått kirurgisk primärbehandling och där adjuvant behandling kan komma i fråga.
- Alla gravida kvinnor med invasiv livmoderhalscancer.
- Ovanliga histologiska typer.
- Då slutgiltigt PAD under primärutredning föranleder ställningstagande till ändrad handläggning.
- Ockult livmoderhalscancer och stumpcancer för ställningstagande till vidare handläggning.
- Alla fall där exenterationskirurgi övervägs.
- Patienter med ett första återfall. (Första återfall: Komplett remission efter primärbehandling, som detekterats kliniskt minst 6 månader efter avslutad primärbehandling.)
- Alla kvinnor som kan bli aktuella för trakelektomi, fertilitetsbevarande kirurgi ska remitteras för nationell MDK.

Med multidisciplinär konferens (MDK) menas att läkare från minst 3 olika medicinska specialiteter gemensamt bedömer patientens tillstånd. Det finns skäl att tro att ett samarbete över specialitetsgränserna och en gemensam bedömning av patienterna och tumorsjukdomarna ger ett bättre grundat behandlingsbeslut för den enskilda patienten, ger förutsättningar för effektivare vårdkedjor med minskande ledtider och ökar deltagandet i kliniska studier [117]. Denna typ av konferenser är även viktiga ur utbildningssynpunkt. Även kontaktsjuksköterskor bör med fördel delta vid MDK. Vissa patientkategorier, där tillstånd och behandling är väldefinierade och överenskomna, behöver inte tas upp vid MDK för att få ett optimalt omhändertagande.

Resultaten från flera retrospektiva studier och en prospektiv studie visar att den kliniska handläggningen av patienter med gynekologisk cancer ändras efter MDK i 20–30 % av fallen [118, 119]. I majoriteten av fallen beror detta på



en ändrad histologisk bedömning. I dessa studier hade dock endast 12 respektive 37 % livmoderhalscancer. I en studie rapporteras att den radiologiska bedömningen ändrades i 10 % av fallen [118], men man behöver beakta att i denna studie hade endast 12 % livmoderhalscancer. Effekter på överlevnad har inte studerats vid gynekologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats bland annat vid kolorektal cancer [117].

Formatet vid en MDK bör bestå av en presentation av patientens sjukdomshistoria, tidigare sjukdomar, allmäntillstånd, status och relevanta laborativa värden. Bild- och funktionsmedicinska bilder demonstreras av en radiolog med kompetens inom gynekologisk bilddiagnostik. Histologiska och cytologiska preparat bör demonstreras av en patolog/cytolog med kompetens inom gynekologisk patologi/cytologi. Därutöver ska specialister med kompetens inom gynekologisk onkologi och gynekologisk tumörkirurgi medverka för att försäkra kompetens inom kirurgi, strålbehandling och medikamentell cancerbehandling. Handläggnings- och behandlingsrekommendationer dokumenteras i patientens medicinska journal och patienten informeras.

Det är värdefullt ur utbildningssynpunkt att även ta upp de fall där det kirurgiska utfallet avviker från den preoperativa bedömningen.

I remissen till MDK ska tydligt framgå frågeställning, vilka undersökningar som önskas demonstrerade (bilddiagnostik och PAD) och relevanta anamnestiska data som kan påverka bedömningen, t.ex. histologi, stadium vid PIN, tumörutbredning vid operation, genomförda ingrepp såsom operation/konisering inklusive när, tidigare onkologisk behandling, samt samsjuklighet.

8.1 Nationell MDK trakelektomi

Från och med 2022-10-01 tillhör trakelektomi, fertilitetsbevarande kirurgi vid cervixcancer, nationell högspecialiserad vård (NHV) och bedrivs vid Karolinska Universitetssjukhuset och Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Rekommendationen är att de kvinnor i fertil ålder som önskar fertilitetsbevarande kirurgi ska anmälas till nationell MDK (nMDK) trakelektomi. Syftet är att ge en jämlik multidisciplinär bedömning och en individuellt anpassad behandlingsrekommendation.

Ansvaret för nationell MDK alternerar mellan de två NHV enheterna med ett års intervall. Oktober 2022–2023 ansvarar Sahlgrenska Universitetssjukhuset

och 2024 tar Karolinska Universitetssjukhuset över. Kontaktuppgifter till nationella koordinatörerna, de två NHV enheterna samt remiss till nMDK finns på [RCC:s webbsida Nationellt vårduppdrag vulvacancer](#).

Vårdprogramgruppen rekommenderar att följande patienter bör diskuteras på nMDK före behandlingsbeslut:

- Alla patienter i fertil ålder med nydiagnosticerad cervixcancer stadium IB och där det föreligger indikation/önskemål om fertilitetsbevarande behandling.
- Andra frågor rörande fertilitetsbevarande behandling vid cervixcancer såsom mikroskopisk cancer där upprepade slyngkoniseringar genomförts tidigare.
- Postoperativa behandlings- eller uppföljningsrekommendationer vid t ex liten marginal till frisk vävnad, ITC, komplikationer mm.



KAPITEL 9

Prognos

FIGO-rapporten från 2006 redovisar data från 37 länder och 93 olika centrum, och omfattar mer än 15 000 kvinnor som behandlats 1999–2001 på grund av livmoderhalscancer. Metaanalysen omfattar alla stadier och behandlingsmodaliteter [120]. De patienter som är inkluderade har behandlats vid många centrum med olika resurser, men styrkan i rapporten är det stora antalet. Siffrorna behöver dock tolkas med viss försiktighet p.g.a. selektion och ofullständig täckning, att data delvis kommer från innan kombinerad cytostatika- och strålbehandling infördes generellt och innan de senaste 10–15 årens utveckling av adaptiv bildbaserad brachyterapi. Därutöver anger siffrorna total överlevnad (overall survival, OS) och inte cancerspecifik överlevnad.

9.1 Överlevnad i olika stadier

Siffrorna anger andelen i procent.

Stadium	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
IA1	100	99	98	98	98
IA2	99	97	95	95	95
IB1	98	95	93	91	90
IB2	96	88	82	79	76
IIA	96	88	82	77	73
IIB	92	80	73	70	66
IIIA	77	60	54	45	40
IIIB	80	60	51	46	42
IVA	52	35	28	23	22
IVB	42	23	16	13	9

Stadium är den viktigaste faktorn för att kunna förutsäga överlevnad och speglar väl sjukdomens aggressivitet och utbredning. Risker för att dö i livmoderhalscancer jämfört med stadium IB är nästan 3 gånger högre

för stadium IIB, 5 gånger högre för stadium III och 10–20 gånger högre för stadium IV.

Överlevnad i olika stadier som primäropererats där lymfkörtlarna var negativa (siffrorna anger andelen i procent)

Stadium	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
IA1	100	100	99	99	99
IA2	99	99	99	99	99
IB1	99	98	97	95	95
IB2	98	95	91	90	88
IIA	98	96	94	91	87
IIB	96	91	88	84	77

Tillsammans med stadium är lymfkörtelstatus viktigast för prognos. Negativa lymfkörtlar innebär bättre överlevnad i alla stadier. Se vidare avsnitt [9.2.2 Spridning av cancer till lymf- och blodkärl \(LVI, LVST\)](#).

Överlevnad i olika stadier som primäropererats där lymfkörtlarna var positiva (siffrorna anger andelen i procent)

Stadium	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
IA1	90	90	69	69	69
IA2	100	100	85	85	85
IB1	98	91	88	85	78
IB2	97	88	74	70	61
IIA	97	87	79	70	70
IIB	91	78	71	71	67

Siffrorna i de tidigaste stadierna (främst IA1) måste tolkas med försiktighet p.g.a. få fall (1,5 % av alla i stadium IA1). Vid stadium IB1 är risken för att dö tre gånger så stor om körtlarna är positiva.



5-årsöverlevnad i olika stadier som primäropererats uppdelat på lymfkörtelstatus (siffrorna anger andelen i procent)

Stadium	Totalt	LN-negativa	LN-metastaser
IA1	97	99	69
IA2	96	99	85
IB1	89	95	78
IB2	74	88	61
IIA	79	87	70
IIB	72	77	67

Överlevnad i alla stadier vid olika histologi efter 1 till 5 år (siffrorna anger andelen i procent)

Histologi	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Skivepitel	91	81	76	73	71
Adenokarcinom	91	82	77	72	69
Adenoskvamös	86	75	69	67	64
Klarcellig	83	71	70	66	56

Stadium för stadium ses ingen större skillnad i överlevnad mellan patienter som har skivepitelcancer eller adenokarcinom, men totalt har adenokarcinom ändå en något sämre överlevnad än skivepitelcancer, vilket kan hänga samman med den ökade risken för (lokoregional) lymfkörtelmetastasering vilket inte framgår av stadium. Se vidare avsnitt [9.2.3 Histologi](#).

Överlevnad i olika åldersgrupper för stadium I (siffrorna anger andelen i procent)

Ålder	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
15–29	96	91	88	86	85
30–39	98	95	92	90	89
40–49	99	96	94	93	91
50–59	96	95	92	89	87
60–69	97	94	89	87	86
70–79	95	89	86	83	81
80 +	89	80	70	68	57

Kvinnor över 80 år har en klart sämre prognos vilket överensstämmer med de flesta maligniteter, men däremot ser man inte att yngre har en bättre överlevnad än medelålders, vilket författarna tolkar som att livmoderhalscancer har samma biologi oavsett ålder. Siffrorna för kvinnor < 30 år är baserade på få individer, varför försiktighet uppmanas vid tolkning. En tolkning av den sämre överlevnaden i den högsta åldersgruppen är att dessa inte kan erbjudas lika omfattande behandling som de yngre åldersgrupperna och ofta diagnostiseras i ett mer avancerat stadium än i de yngre ålderskategorierna.

Data från Sverige (Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer 2011–2015), relativ överlevnad enligt FIGO 2009 [121]:

Stadium enligt FIGO 2009	Relativ överlevnad
IA1	98 %
IA2	98 %
IB1	92 %
IB2	75 %
IIA1	72 %
IIA2	73 %
IIB	66 %
IIIA	24 %
IIIB	32 %
IVA	24 %
IVB	7 %

9.2 Prognostiska faktorer

Oberoende prognostiska faktorer är stadium och spridning till lymfkörtlar, samt neuroendokrin småcellig cancer, där den histologiska diagnosen i sig medför sämre överlevnad. Femårsöverlevnaden minskar stadium för stadium från nästan 100 % för stadium IA1 till knappt 10 % för stadium IVB [120].

Även andra faktorer såsom LVSI, tumörstorlek och invasionsdjup förefaller ha betydelse för prognosen. I en stor europeisk, retrospektiv multicenterstudie (SCCAN) som omfattade drygt 4000 kvinnor med tidiga stadier av livmoderhalscancer, konstruerades en riskprediktionsmodell baserat på kända faktorer. Utifrån modellen poängsattes olika faktorer där bland andra LVSI och tumörstorlek hade stor betydelse för återfallsrisken [122].



9.2.1 Spridning till lymfkörtlar

Spridning till lymfkörtlar är en etablerad prognostisk riskfaktor [123-125], se [NCCN: s riktlinjer för livmoders neoplasmer \(National Comprehensive Cancer Network\)](#). Förekomsten av lymfkörtelmetastaser ökar med stadium, och rapporteras vid systematisk kirurgisk kartläggning vara 12–22 % i stadium IB, 10–27 % i stadium IIA och 34–46 % i stadium IIB [126] och ökar vid ökad tumörstorlek [127-129]. Överlevnaden efter 5 år i förhållande till antalet positiva lymfkörtlar (opererade stadier) är 91 % och 69 % vid 0 respektive 1–2 positiva körtlar [130]. Fler körtlar [130-133], lokalisation (avseende längre avstånd till primärtumören; communis, paraaortalt) [134, 135] och extrakapsulär spridning [136] försämrar prognosen ytterligare. Se även avsnitt [9.2.4 Tumörstorlek](#).

Utvecklingen av portvaktskörtelbiopsien medger förfinad histopatologisk diagnostik av ett fåtal avlägsnade lymfkörtlar. Med så kallad ”ultrastaging” kan mindre metastaser upptäckas där storlek 0,2–2 mm benämns som mikrometastaser, och tumörförband om högst 200 celler understigande < 0,2 mm anges som isolerade tumörceller (ITC). Mikrometastaser förefaller ha samma ogynnsamma prognostiska valör som makrometastaser (> 2 mm) men betydelsen av ITC för prognosen är väsentligen okänd. I en större retrospektiv multicenterstudie som omfattade 645 kvinnor varav 29 med ITC sågs ingen inverkan på vare sig återfallsrisk eller överlevnad [137]. Huruvida förekomst av ITC som enda riskfaktor ska föranleda adjuvant behandling eller inte bör diskuteras på MDK. Det är av stor vikt att följa kvinnor med ITC (särskilt de som inte får adjuvant behandling) och i det nya gynekologiska kvalitetsregistret kan förekomst av ITC särskilt anges.

9.2.2 Spridning av cancer till lymf- och blodkärl (LVI, LVSI)

LVSI (lymph vascular space involvement) är en omdiskuterad riskfaktor som i vissa studier har inneburit en sämre överlevnad [138]. Förekomst av LVSI i en kon ökar med invasionsdjup och då ökar även sannolikheten för att det finns lymfkörtelmetastaser. I denna studie (n = 81) hade ingen i stadium IA1 metastaser i lymfkörtlarna [139].

LVSI-frekvensen ökar med större infiltrationsdjup, men är väl beskrivet även vid stadium IA1 där förekomsten av LVSI anges till 16 % samtidigt som förekomsten av lymfkörtelmetastaser utan LVSI är mindre än 1 % och med LVSI 8 % [140]. Det finns en stor översiktsartikel där bara 3 av 25 artiklar beskrev LVSI som en oberoende riskfaktor och slutsatsen blir

att det är tveksamt att ge adjuvant behandling enbart utifrån förekomsten av LVSI [141]. Se vidare avsnitt [10.3.2 Postoperativ adjuvant behandling](#).

I en studie (n = 842, stadium IA1–IB1) där frekvensen av LVSI var 47 %, sågs i gruppen bestående av tumörer med invasionsdjup högst 10 mm, storlek högst 2 cm samt negativa körtlar, att 96 % var återfallsfria efter 5 år oavsett LVSI-status. I denna grupp som opererades radikalt hade 0,6 % cancer i parametriet [142].

9.2.3 Histologi

Adenokarcinom och adenoskvamös cancer betraktas ofta som prognostiskt mer ogynnsamma histologiska typer än skivepitelcancertyp [120]. Detta är dock svårvärderat då även andra negativa prognostiska faktorer inverkar, t.ex. tumörstorlek och lymfkörtelmetastaser. Förekomsten av lymfkörtelmetastaser och fjärrmetastaser är högre vid adenokarcinom än skivepitelcancer [143] och lokoregional lymfkörtelmetastasering påverkar numera FIGO-stadiet. Vid jämförelser då man försökt justera för detta ses ingen skillnad mellan skivepitel- och adenokarcinom i tidiga stadier [144–146]. I en registerstudie med mer än 4 500 fall, fann man att kvinnor med adenokarcinom som inte spridit sig till lymfkörtlarna hade bättre överlevnad än kvinnor med skivepitelcancer. Däremot fann man att om spridning skett, så var överlevnaden bättre hos kvinnor med skivepitelcancer [132]. Från Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer har data nyligen publicerats där ingen överlevnadsskillnad observerats mellan de vanliga histologiska typerna (inkl. adenoskvamös cancer), oavsett stadium [121].

NEC (neuroendokrin småcellig cancer) utgör en högmalign tumör med signifikant sämre prognos; se avsnitt [10.7 Neuroendokrin livmoderhalscancer \(NEC\)](#). Även andra, ovanliga typer som t.ex. klarcellscancer och odifferentierade tumörer har sannolikt sämre prognos.

9.2.4 Tumörstorlek

Tumörstorlek i sig är korrelerat till FIGO-stadium, men har också beskrivits som en oberoende prognostisk faktor [127, 129, 147, 148]. Betydelsen av tumörstorlek avspeglas i att FIGO ändrade stadiindelningen 1995 för stadium IB till uppdelning i stadium IB1 (≤ 4 cm) och IB2 (> 4 cm) och 2009 delades stadium IIA på samma sätt i stadium IIA1 (≤ 4 cm) och IIA2 (> 4 cm). I senaste revisionen (FIGO 2018) har ytterligare uppdelning av stadium IB skett då ett flertal studier starkt talar för att det finns en prognostisk skillnad vid tumörstorlek ≤ 2 cm eller > 2 cm [129, 149]. Detta styrks även av den klart



bättre överlevnaden som noterats efter fertilitetsbevarande kirurgi som till övervägande del utförs vid tumörstorlek < 2 cm [150, 151].

Risken för lymfkörtelspridning är hög vid en tumörstorlek på 4 cm eller större [127, 129, 148]. I studien av Horn och medarbetare [129] inkluderande 366 patienter med livmoderhalscancer i stadium IB, sågs en signifikant högre förekomst av lymfkörtelmetastaser och återfall vid ökande tumörstorlek: lymfkörtelmetastaser 13,3 % vs. 23,4 % vs. 43,5 %, och återfall 6,7 % vs. 18,8 % vs. 29,4 %, vid tumörstorlek ≤ 2 cm, 2,1–4 cm respektive > 4 cm. 5-årsöverlevnaden (OS) minskade signifikant med ökande tumörstorlek (94,0 %, 85,1 % resp. 69,9 % vid tumörstorlek enligt ovan). Pelvina lymfkörtelmetastaser och tumörstorlek var oberoende prognostiska faktorer för både PFS och OS.

I den andra studien av Horn och medarbetare [148] inkluderande 245 patienter med stadium IIA–IIB (primäropererade) hade 42,4 % lymfkörtelmetastaser vid tumörstorlek ≤ 4 cm och 60,2 % vid tumörstorlek > 4 cm. Vid tumörstorlek > 4 cm ökade återfallsrisken (RR 1,97 med 95 % CI 1,3–3,0). 5-årig OS var 67,7 % vid tumörstorlek ≤ 4 cm och 49,5 % vid tumörstorlek > 4 cm, trots adjuvant behandling.

9.2.5 Ålder

Kvinnor över 80 år har en klart sämre prognos vilket överensstämmer med de flesta maligniteter, men däremot ser man inte att yngre har en bättre överlevnad än medelålders kvinnor [120]. Äldre kvinnor har ofta ett högre stadium vid diagnos vilket inverkar på prognosen. Högre ålder med samtidig samsjuklighet kan medföra ändrad behandling med betydelse för behandlingsresultatet.

9.2.6 Marginaler

Snäva kirurgiska marginaler är associerat till sämre överlevnad, men rekommenderad marginal är inte definierad utan varierar mellan olika studier. Inte heller i NCCN:s och ESGO:s riktlinjer finns definitioner av kirurgiska marginaler.

I en studie av kirurgisk marginal mot vagina efter radikal hysterektomi noterades att en marginal < 5 mm var förenad med stor risk för återfall [152]. I en annan studie fann man att < 5 mm marginal var associerat med andra riskfaktorer och det var först vid < 2 mm som den dåliga marginalen i sig var förenad med ökning av återfall [153]. I avsaknad av starkt vetenskapligt stöd

rekommenderas i Sverige en kirurgisk marginal mot vagina på 5 mm. Beträffande andra marginaler (särskilt den så kallat cirkumferentiella) finns inget vetenskapligt stöd och några rekommendationer kan inte anges. Se vidare avsnitt [10.3.2 Postoperativ adjuvant behandling](#).

9.2.7 Infiltrationsdjup

Vid ett infiltrationsdjup på upp till 3 mm är risken för lymfkörtelmetastaser liten (1,5 % i FIGO Annual Report 2006 [[120](#)]) och lymfkörtelutrymning rekommenderas inte annat än vid samtidig förekomst av växt i lymf- och blodkärl (LVSI). Vid mer avancerade stadier än stadium IA bedömer man ofta infiltrationsdjupet i relation till cervix storlek och då i termer som växt i inre tredjedelen, mellersta tredjedelen av cervix eller växt även i yttre tredjedelen, det vill säga nära ytan/lateralt.

Tumörväxt i yttre tredjedelen av cervixstromat vid stadium IB utan lymfkörtelmetastaser är tillsammans med lymfkärlnväxt och/eller palpatorisk (klinisk) tumördiameter > 4 cm rapporterade som riskfaktorer för återfall efter operation med radikal hysterektomi och pelvin lymfkörtelutrymning [[154](#)]. Se vidare avsnitt [10.3.2 Postoperativ adjuvant behandling](#).

Risken för växt i parametriet är 0,2 % om tumören är mindre än 2 cm, infiltrationen är mindre än 10 mm samt om LVSI saknas, enligt en review-artikel [[155](#)].

9.2.8 Parametrieinväxt

Tumörspridning utanför cervix, dvs., är en etablerad riskfaktor för återfall [[123](#), [124](#), [156](#)], se även [NCCN Guidelines för Uterine Neoplasma](#). I en studie av 498 kvinnor med livmoderhalscancer i stadium IA1–IIA (varav 79 % i stadium IB1) sågs 11 % parametrieinväxt och hos dessa fick 22 % återfall jämfört med 5 % hos dem som inte hade parametrieinväxt [[157](#)]. Risken för död var 28 % vid parametrieinväxt, jämfört med 6 % utan. Vid parametrieinväxt hade 48 % lymfkörtelmetastaser, jämfört med 6 % utan (7 gångers riskökning pelvint, 12 gångers riskökning paraaortalt). Risk för parametrieinväxt var korrelerat till histologi, djupväxt i cervixstromat, LVSI, stor tumör, högre stadium, engagemang av uterus/vagina och lymfkörtelmetastaser. Andra studier har visat förekomst av parametrieinväxt hos 4–39 % vid stadium IA1–IIA, vilket ytterligare understryker vikten av korrekt utredning inför val av primärbehandling för att undvika dubbla behandlingsmodaliteter.



9.2.9 HPV-status

Betydelsen av HPV-status efter både fertilitetsbevarande och radikal kirurgi har belysts i flera studier. Från en svensk registerbaserad studie som omfattade 2845 kvinnor under åren 2002–2011 rapporterades påtagligt sämre 5-årsöverlevnad för kvinnor med HPV-negativa tumörer (HR 0.57) och man konkluderade att HPV-status i livmoderhalstumörer utgör en viktig prognostisk faktor [\[158\]](#). I en holländsk populationsbaserad studie analyserades data efter fertilitetsbevarande kirurgi vid tidig livmoderhalscancer från nationella register. Studien visade en stark korrelation mellan postoperativt HPV-status och onkologiskt utfall där inga återfall noterades i gruppen av kvinnor med negativt HPV-status i kombination med normal cytologi vid 12 månader efter operation [\[159\]](#).

KAPITEL 10

Primär behandling

10.1 Översikt

Den primära behandlingen av livmoderhalscancer styrs av en kombination av stadium, histologi och samsjuklighet. Cirka 60 % av de kvinnor som erhåller primär behandling genomgår kirurgi vilket till stor del speglar stadiefördelningen (ca 50 % diagnostiseras i stadium I). Ett fåtal randomiserade studier ligger till grund för rådande nationella och internationella behandlingsrekommendationer. Valet mellan kirurgi och strålbehandling vid stadium I baseras på en italiensk studie som inte visade någon överlevnadsskillnad mellan metoderna [158]. Studien slog också fast att de kvinnor som fick adjuvant strålbehandling efter kirurgi hade högst förekomst av allvarliga biverkningar, och dubbelbehandling bör därför undvikas. Studien har kritiserats på grund av hög andel adjuvant behandling (64 %) samt den höga återfallsfrekvensen (25 %). Rekommendationerna kring adjuvant behandling efter primärkirurgi baseras till stor del på GOG92 där man påvisade bättre överlevnad efter strålbehandling vid en kombination av djup stromainfiltration, LSVI och tumörstorlek ("Sedliskriterierna") [154]. Även denna studie har kritiserats på grund av hög återfallsfrekvens (28 %). För primärt behandlingsval vid lokalt avancerad livmoderhalscancer finns inga randomiserade studier men då risken för lymfkörtelmetastaser ökar påtagligt rekommenderas definitiv strålbehandling för att undvika dubbelbehandling.



10.2 Kirurgi

Rekommendationer för primär kirurgisk behandling av livmoderhalscancer*

Stadium IA1 utan lymfkärlinväxt (LVSI)

- Enkel hysterektomi** +/- salpingooforektomi*** eller rekonisation
- Ingen lymfkörteldiagnostik

Stadium IA1 med LVSI, IA2 (med eller utan LVSI)

- Enkel hysterektomi** +/- salpingooforektomi*** eller rekonisation om fertilitetsönskan****
- Pelvin lymfkörtelutrymning eller portvaktstörtelbiopsi enbart

Stadium IB1 med invasionsdjup ≤ 10 mm eller < 50 % stromainvasion på MRT

- Enkel hysterektomi** +/- salpingooforektomi*** eller enkel trakelektomi om fertilitetsönskan****
- Pelvin lymfkörtelutrymning +/- portvaktstörtelbiopsi

Stadium IB1 med invasionsdjup > 10 mm eller ≥ 50 % stromainvasion på MRT

- Radikal hysterektomi +/- salpingooforektomi***
- Pelvin lymfkörtelutrymning +/- portvaktstörtelbiopsi
- Radikal trakelektomi om fertilitetsönskan IB1****

Stadium IB2 samt IIA1

- Radikal hysterektomi +/- salpingooforektomi***
- Pelvin lymfkörtelutrymning +/- portvaktstörtelbiopsi

* För neuroendokrina tumörer (NEC), annan högriskpatologi se [avsnitt 10.7 Neuroendokrin livmoderhalscancer \(NEC\)](#).

** Enkel hysterektomi innefattar adekvat marginal mot vagina för att få med ev kvarvarande dysplasi vid stadium IA eller vid IB1 5 mms marginal se [avsnitt 10.2.2 Kirurgiska principer](#).

*** Salpingektomi rekommenderas vid hysterektomi om ovarierna kvarlämnas.

**** Stadium IB1 med fertilitetsönskan ska remitteras och diskuteras på nMDK trakelektomi.

10.2.1 Kirurgiska metoder

Rekommendationer

- Kirurgisk behandling, förutom slyngkonisering eller enkel hysterektomi vid IA1 utan LVSI, ska utföras på tumörkirurgisk enhet på universitetssjukhus.
- Enkel hysterektomi i stadium IA kan utföras med valfri kirurgisk teknik under förutsättningar att adekvat marginal mot vagina kan uppnås.
- Enkel och radikal hysterektomi vid stadium IB1, IB2 eller IIA1 bör utföras med öppen kirurgisk teknik (laparotomi).
- Trakelektomi utförs antingen vaginalt eller robotassisterat på NHV-enhet.

Vid primär, kurativ kirurgisk behandling av livmoderhalscancer med radikal hysterektomi finns ett flertal metoder som innefattar konventionell laparotomi, konventionell laparoskopi, vaginal radikal hysterektomi (Schauta), robotassisterad kirurgi samt hybrider av dessa metoder. I Sverige används uteslutande laparotomi samt robotassisterad kirurgi och det finns inte anledning att värdera andra metoders lämplighet.

I en Cochraneanalys från 2013 analyserades evidensläget beträffande laparoskopisk radikal hysterektomi jämfört med öppen radikal hysterektomi [159]. Man fann en randomiserad studie som dock endast innefattade 15 patienter [160]. Man konkluderade att evidensläget var alltför svagt för att man skulle kunna dra några slutsatser avseende operationsmetod. Ett fåtal icke-randomiserade studier har tidigare jämfört det onkologiska utfallet mellan robotassisterad och öppen kirurgi och den sammantagna bilden talade för att återfallsfrekvens och överlevnad var jämförbara mellan metoderna [77-79, 161]. 2018 publicerades emellertid resultat från den internationella, randomiserade LACC-studien ("Laparoscopic Approach to Cervical Cancer") som startade 2008 [162]. I studien randomiserades kvinnor med operabel livmoderhalscancer till laparotomi eller minimalinvasiv kirurgi. Studien stängde i förtid hösten 2017, och 631 av 740 planerade studiepatienter hade då blivit inkluderade. Resultaten visade överraskande en överrisk för återfall (HR 3,74, 95 % CI 1,63–8,58) och död (HR 6,00, 95 % CI 1,77–20,30) i den minimalinvasiva armen. Överlevnadsresultaten från LACC-studien bekräftades av en populationsbaserad registerstudie från USA som visade en ökad risk för död bland kvinnor som opererats med minimalinvasiv teknik för livmoderhalscancer [163]. Mot dessa resultat står data från det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer (SQRGC) där ingen skillnad i vare sig



återfall eller död observerats för 862 kvinnor opererade med laparotomi eller robotteknik 2011–2017 [[164](#)]. I maj 2019 publicerade ESGO (European Society for Gynecological Oncology) ett expertuttalande där laparotomi framhålls som standardmetod vid kirurgisk behandling av livmoderhalscancer. Mot bakgrund av resultaten från LACC-studien rekommenderas inte längre minimalinvasiv kirurgi vid kirurgisk behandling av tidig livmoderhalscancer. Flera internationella multicenterstudier där kvinnor med stadium IB1–IB2 livmoderhalscancer randomiseras till laparotomi eller robotassisterad laparoskopi pågår [[160](#), [161](#)].

Avseende kirurgisk metod vid enkel hysterektomi togs i den nyligen publicerade SHAPE studien med randomisering mellan radikal och enkel hysterektomi inte hänsyn till minimalinvasiv eller öppen kirurgi. Den initierades innan LACC studiens resultat var klara och majoriteten (> 80 %) var opererade med minimalinvasiv teknik [[162](#)]. Dock bör enkel hysterektomi vid IB1, i väntan på RACC studiens resultat, endast utföras minimalinvasivt inom ramen för kliniska studier.

Vid fertilitetsbevarande ingrepp utöver konisering (trakelektomi) grundas nuvarande kunskapsläge till absolut största del på studier av vaginal radikal trakelektomi (VRT). Emellertid kan även öppen kirurgi (ART) användas liksom laparoskopisk och robotassisterad. I Sverige används vaginal och robotassisterad kirurgi. Beträffande metod för radikal trakelektomi är evidensläget svagare. Det finns ett fåtal studier som jämför öppen och vaginal trakelektomi. I en relativt stor studie från Kina som innefattade 150 patienter (73 ART och 77 VRT) tyckte man sig se ett bättre onkologiskt utfall i ART-gruppen medan det obstetriska utfallet föreföll bättre i VRT-gruppen [[166](#)]. I den retrospektiva multicenterstudien IRTA jämfördes det onkologiska utfallet mellan kvinnor som genomgått radikal trakelektomi med öppen och minimalinvasiv teknik (n=646) [[167](#)]. Resultaten visade ingen skillnad i vare sig återfallsfri eller totalöverlevnad och då möjligheten att genomföra en randomiserad studie bedöms vara mycket liten, får man betrakta metoderna som likvärdiga ur ett onkologiskt perspektiv.

10.2.2 Kirurgiska principer

Rekommendationer

- Kirurgins omfattning beror på stadium, tumörstorlek och lokalisation.
- Risken för spridning till ovarier är liten men ökar vid adenokarcinom.

10.2.2.1 Förutsättningar för behandling med enkel hysterektomi

Målet med primär kirurgisk behandling är att uppnå radikalitet avseende cervixtumören samt identifiera eventuella lymfkörtelmetastaser. Vid stadium IA är risken för metastaser i parametrierna obetydlig och radikal hysterektomi att betrakta som överbehandling. Detta bekräftades i en nyligen publicerad studie baserad på den amerikanska, nationella cancerdatabasen (n = 1530) där ingen överlevnadsskillnad sågs mellan enkel hysterektomi och radikal hysterektomi vid stadium IA2 [169]. Däremot observerades en signifikant sämre överlevnad efter enkel jämfört med radikal hysterektomi för stadium IB1 < 2 cm (92,4 % vs. 95,3 %). Studien har kritiserats för att det saknades lymfkörteldiagnostik i 19% av fallen samt data för histopatologi var inkompleta. I ConCervstudien ingick 100 patienter med tumörstorlek < 2 cm som behandlats med enkel hysterektomi eller konisering och recidivfrekvensen var 3,5 %. Dock inkluderades inte lågt differentierade adenocarcinom, tumörer med LVSI samt preoperativt icke radikala konbiopsier i studien [163].

Den nyligen publicerade SHAPE studien visade ingen skillnad i lokala bäckenrecidiv i en 3-årsuppföljning efter randomisering av 700 patienter till antingen radikal eller enkel hysterektomi (recidivfrekvens (2,17 % mot 2,56 %) vid stadium IA2 eller IB1 med eller utan LVSI [162]. Däremot sågs en lägre andel med urininkontinens och urinretention efter enkel hysterektomi. Det talar för att enkel hysterektomi är att föredra mot radikal hysterektomi vid tidig cervixcancer under förutsättning att vissa prognostiska faktorer nogsamt har beaktats:

- Endast vid skivepitelcancer, adenocarcinom, adenoskvamös cancer
- Tumörstorlek ≤ 2 cm
- Invasionsdjup < 10 mm i konpreparat eller < 50 % stromainvasion på preoperativ MRT (om ej koniserad).

Det bör uppmärksammas att SHAPE studien inkluderade få fall av lågt differentierade adenocarcinom och färre än 14% av tumörer med LVSI varför försiktighet bör beaktas vid en kombination av dessa faktorer och särskilt i stadium IB1 [162].



För diagnosen mikroskopisk cancer krävs PAD-svar på konpreparat. För att kunna fastslå att det är stadium IA1 eller IA2 krävs att tumören är radikalt avlägsnad avseende infiltrationsdjup och materialet granskat av en referenspatolog. Det är ingen nackdel om slyngkonisering har genomförts även vid stadium 1B1.

MR enligt cervixcancerprotokoll ska genomföras för bedömning av storlek och stromainvasion eller för bedömning om det finns tumör kvar efter slyngkonisering. I MR-remissen bör stromainvasion < 50 % efterfrågas. Vid tveksamhet rörande stromainvasion < 50 % ska radikal hysterektomi tillämpas.

Avseende marginal mot vagina bör det vid trolig kvarvarande tumöri cervix tillämpas en kirurgisk marginal på minst 5 mm. En hysterektomi vid stadium IA bör omfatta en vaginalmanschett för att eventuell kvarvarande dysplasi medtages och därav är det fördelaktigt att kolposkopera innan operationsstart för bedömning av hur mycket av vagina som behöver tas med.

10.2.2.2 Radikal hysterektomi

Kirurgin bör anpassas efter tumörstorlek och tumörlokalisering samt relateras till den moderna klassifikationen av kirurgin enligt Querleu-Morrow (QM) [168]. Enligt denna klassifikation utgörs nervsparande ingrepp av typ A-C1 och de mer omfattande ingreppen C2-D har ingen plats vid behandling av stadium IB1–2 och IIA1. En svaghet med QM-klassifikationen är att uppdelning i övre och nedre parametrier saknas, vg se avsnittet om lymfkörteldiagnostik.

De nedre parametrierna/paracolpierna riskerar att vara tumörinvolverade vid tumörväxt per continuitatem vilket torde vara aktuellt endast vid större tumörer (> IB1). Samtidigt är avlägsnandet av de nedre parametrierna behäftat med en risk för skada på autonoma nerver. De övre lymfovaskulära parametrierna vilka följer uterinakärnen till dess avgång och vidare ut mot körtelstationerna på bäckenväggen innehåller däremot uterusnära lymfkörtlar som riskerar att vara tumörinvolverade även vid mindre tumörer. Avlägsnandet av dessa övre, lymfovaskulära parametrier är till skillnad mot de nedre inte behäftat med risk för skada på autonoma nerver och de bör därför avlägsnas även vid mindre tumörer. Få studier har separat undersökt de övre lymfovaskulära parametrierna men en studie på trachelektomerade patienter visade isolerade körtelmetastaser i ett fall av 46 patienter [170]. Motsvarande har man i en studie på endometriecancer på fler än 400 patienter funnit lymfkörtlar i de övre parametrierna hos 40 % av patienterna varav isolerade metastaser hos 3 % av körtelpositiva patienter [171]. Avlägsnande av de övre lymfovaskulära parametrierna kan därför betraktas som en del av

körtelstagingen snarare än en del av den radikala hysterektomin. Se även avsnitt [10.2.3 Kirurgisk lymfkörteldiagnostik](#).

Operationen inleds med inspektion av buk- och bäckenorgan. Metastaser i bukhålan är mycket ovanligt och bör verifieras med fryssnitt. Vid konstaterad disseminerad sjukdom bör operationen avbrytas till förmån för onkologisk behandling vars intention avgörs av omfattningen av spridningen. Operationen inleds med lymfadenektomi (se nedan) då eventuella fynd av körtelmetastaser påverkar resten av ingreppet. I samband med lymfadenektomi öppnas de presakrala, paravesikala och pararektala spatierna sparande de övre lymfvaskulära körtlarna, och körtlarna avlägsnas stationsvis med försiktighet så att de inte skadas och vid metastaser riskerar att kontaminera bukhålan. Om portvaktstkörtelbiopsi används skickas dessa körtlar separat för ultrastaging. Den laterala och distala omfattningen av kirurgin avgörs således enligt ovan och varje operatör bör innan ingreppet ha klargjort vilken typ av QM radikal hysterektomi som planeras.

Beroende på typ av radikal hysterektomi som utförts kan avlastning av blåsan vara nödvändig under upp till 7 dagar. Oavsett tid för postoperativ avlastning bör miktionsförmågan och residualurin kontrolleras. Avlastning kan ske med KAD, RIK eller suprapubisk kateter enligt lokala rutiner.

En relativt ny kirurgisk metod, total mesometrial resektion (TMMR), beskrevs 2010 av Michael Höckel [172]. Grunden till TMMR utgörs av omfattande embryologiska studier där relationen mellan cervix och omkringliggande strukturer delas in i compartments. Hysterektomin, som i vissa avseenden är mindre radikal än traditionell RH, kombineras med synnerligen noggrann ”terapeutisk” lymfadenektomi. Oavsett lymfkörtelstatus ges ingen adjuvant strålbehandling. Trots att kvinnor med lokalt avancerade tumörer ingick i denna kohort är resultaten mycket goda med en 5-årsöverlevnad på 89 %. Det saknas emellertid jämförande studier mot nuvarande standardbehandling.



Tabell 1. Klassifikation av radikal hysterektomi enligt Querleu and Morrow (Q/M)

	Typ av hysterektomi	Uretär-mobilisering	Lateral dissektion	Vagina	Sakrouterin-ligament	Vesicouterin-ligament
A	Extrafasciell	Ingen	Nära cervix	Minimal resektion	Cervixnära dissektion	Cervixnära dissektion
B	Modifierad radikal	Partiell	Medialt om uretärtunneln	Ca 10 mm	Partiell resektion	Partiell resektion
C	Klassisk radikal	Komplett	Lateralt om uretärtunneln	15–20 mm	Rektumnära dissektion efter friläggning av plexus hypogastricus	Blåsnära resektion och sparande av nervstrukturer
D	Lateralt utvidgad resektion	Komplett	Direkt vid avgång av a. iliaca interna, friläggning av roten till n. ischiadicus			

10.2.2.3 Nervsparande kirurgi

Radikal hysterektomi är associerat med postoperativa besvär relaterade till nervpåverkan i lilla bäckenet. Dessa komplikationer utgörs främst av urinretention, obstipation samt sexuell dysfunktion. De nerver som främst löper risk att skadas är sympatiska nervfibrer från plexus hypogastricus och parasympatiska nerver från det splankniska systemet (S2–S4). Plexus hypogastricus delas i promontoriehöjd till n. hypogastricus som följer uretären förbi sakrouterinligamenten. Vid kardinalligamenten sammanflätas hypogastricusfibrerna med n. splanknicus nedom den djupa vena uterina. Skador på hypogastricus i samband med delning av sakrouterinligamenten förklarar sannolikt merparten av problemen, även om studier talar för att framförallt postoperativ urinretention orsakas av skador på splanknicusnerverna. Korrekt utförd nervsparande kirurgi förefaller dock minska risken för denna typ av postoperativ komplikation [173]. Redan på 1960-talet beskrev Kobayashi vid universitetet i Tokyo en nervsparande teknik som sedan förfinats och även anpassats till minimalinvasiva tekniker. Tillgänglig evidens tyder på att nervsparande kirurgi förbättrar objektiva utfall såsom residualurinvolym, urodynamiska parametrar och vaginalt blodflöde. Patientrapporterade data ger en mer splittrad bild där några mindre studier talar för mindre upplevda besvär efter nervsparande kirurgi. Den största studien hittills, som publicerades från Holland, kunde dock inte påvisa några

patientupplevda skillnader mellan konventionell och nervsparande kirurgi [174]. Studien har flera svagheter, såsom hög andel adjuvant strålbehandling, och författarna menade att resultaten inte talar emot nervsparande kirurgi då tekniken är så pass enkel. Ett flertal studier kring patientupplevda besvär pågår.

10.2.2.4 Salpingo-ooforektomi (SOE)

Risken för metastaser till ovarierna ökar med storleken på tumören, och metastaser är vanligare vid adenokarcinom än skivepitelcancer. Risken för metastaser till ovariet vid stadium IB1 var i en japansk studie 1,1 % för adenokarcinom och 0,4 % för skivepitelcancer (n = 578). Risken för ovarialmetastaser ökade påtagligt vid stadium IB2 [175]. Liknande resultat redovisades i en större retrospektiv studie där 3 500 kvinnor med livmoderhalscancer i stadium IB–IIA opererades med radikal hysterektomi och bilateral SOE [176]. En metaanalys av 10 artiklar där 1 204 kvinnor med adenokarcinom opererades visade att frekvensen av ovarialmetastaser vid IB var 2 %. Observera att det i denna grupp även ingår IB2 men dessa är inte redovisade för sig. Förekomst av metastaser var associerat med riskfaktorer såsom ålder > 45 år, FIGO-stadium > IB, lymfkörtelmetastaser, djup stromainvasion, tumörstorlek > 4 cm. I sex av artiklarna analyserades över 100 fall av adenokarcinom (cancer in situ-IIA) där ovarierna bevarats. Ingen fick ovarialmetastaser under uppföljningen (median 56 månader) [177].

Rekommendationen är att inte avlägsna ovarier hos premenopausala kvinnor med livmoderhalscancer. Detta är okontroversiellt vid skivepitelcancer men bör övervägas även vid adenokarcinom. Det finns inte tillräckligt med kunskap för att kunna ange att någon särskild undergrupp av adenokarcinom skulle vara oförenligt med att bevara äggstockarna. Däremot bör adenoskvamös cancer, lågt differentierad tumör eller LVSI vid adenokarcinom vägas in vid tumörer större än 2 cm. Man bör även väga in kvinnans ålder då fördelarna med att behålla ovarierna minskar vid ökande ålder och SOE rekommenderas hos postmenopausala kvinnor oavsett histologi.

Vid prematur menopaus (< 45 år) utan MHT (menopausal hormone therapy) ökar risken för långsiktiga allvarliga effekter (osteoporos, Alzheimers sjukdom, hjärt-kärlsjukdom, stroke, sexuell dysfunktion) och förtida död [178]. I en studie konstateras att SOE vid livmoderhalscancer i stadium IB (adenokarcinom) innan 45 års ålder utan MHT innebär högre risk för kardiovaskulär död än risken för död i livmoderhalscancer [179]. En registerstudie på över 5 000 kvinnor med livmoderhalscancer IA där hälften fick behålla sina äggstockar, visade att långtidsöverlevnaden var signifikant bättre för dem som hade äggstockarna kvar. Risken för att dö i cancer var



densamma i bägge grupperna [180]. MHT rekommenderas vid ooforektomi < 45 år, se vidare avsnitt [13.14 MHT \(menopausal hormonterapi\)](#).

10.2.2.5 Ooforopexi

Kurativ definitiv eller adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling resulterar i ovariell insufficiens om ovarierna ingår i strålfältet. Ovarialfunktion efter behandling är emellertid individuell och beror på patientens ålder, given stråldos, strålfält, teknik och eventuell cytostatikabehandling [181]. Inför primär strålbehandling kan profylaktisk laparoskopisk ooforopexi utföras i syfte att bevara ovarialfunktionen. Kvarlämnade ovarier vid radikal hysterektomi kan fästas lateralt ovan bäckeningången för att öka möjligheterna till bevarad funktion vid eventuell adjuvant strålbehandling [182]. Vid strålbehandling med VMAT-teknik (se [bilaga 5 Extern radioterapi](#)) finns större risk att ovarierna ändå får en viss stråldos jämfört med IMRT-teknik, varför det är av stor vikt att så långt som möjligt fästa ovarierna högt upp (ovan aortabifurkationen).

Transponerade ovarier bör clipsmarkeras för att kunna identifieras som riskorgan vid targetritning och dosplanering.

Efter transposition av ovarier förekommer problematik i form av ovariell insufficiens, cystbildning och smärtor [182, 183], speciellt om adjuvant strålbehandling givits. Huruvida ooforopexi ska utföras rutinmässigt är inte studerat och frågan om ooforopexi bör individualiseras.

10.2.3 Kirurgisk lymfkörteldiagnostik

Rekommendationer

- Stadium IA1 (LVSI-negativa): Ingen lymfkörteldiagnostik.
- Stadium IA1 (LVSI-positiva) + IA2: Fullständig lymfkörtelutrymning alternativt enbart portvaktskörtelbiopsi förutsatt att tekniken är etablerad.
- Stadium IB: Portvaktskörtelbiopsi rekommenderas i kombination med fullständig lymfkörtelutrymning för förbättrad diagnostik.

10.2.3.1 Lymfadenektomi

Förekomst av lymfkörtelmetastaser ändrar i nya indelningen stadieindelningen, och är den enskilt starkaste postoperativa prognostiska faktorn. Omfattningen har beskrivits i klassifikationen av radikal hysterektomi [184] och ska innefatta utrymning av lymfkörtelvävnad i fossa obturatorius samt vävnaden kring

iliacakärlen (kaudalt t.o.m. v. circumflexa) upp ett par centimeter på iliaca communiskärlen (nivå 1–2). Även de presakrala lymfkörtlarna bör ingå i en adekvat pelvin lymfkörtelutrymning. Rekommenderat minimiantal exstirperade lymfkörtlar har dock inte definierats [185].

För att bättre styra eventuell adjuvant strålbehandling bör exstirperad vävnad separeras för respektive lymfkörtelstation (som minst nedom och ovan iliaca communis).

Vid konstaterade lymfkörtelmetastaser peroperativt bör körtelutrymning utföras en nivå kranialt om metastasnivån för att bättre styra postoperativ strålbehandling.

Tabell 2. Klassifikation av lymfkörtelutrymning enligt Querleu/Morrow

Nivå 1	Arteria iliaca externa, interna, n. obturatorius
Nivå 2	Arteria iliaca communis
Nivå 3	Aorta nedanför arteria mesenterica inferior
Nivå 4	Aorta ovanför arteria mesenterica inferior till v. renalis

10.2.3.2 Portvaktskörtelbiopsi

Portvaktskörtelbiopsi (sentinel node-teknik, SLN-teknik) används för att peroperativt identifiera de körtlar som har störst risk för spridning. Portvaktskörtelbiopsi syftar till att undvika fullständig lymfkörtelutrymning vilket i sin tur kan leda till minskning av lymfatiska biverkningar, och även förkorta det kirurgiska ingreppet. Tekniken kan även användas för att identifiera lymfkörtlar utanför de anatomiskt definierade utrymningsområdena.

Studier har visat att den tracer som har bäst teknisk lyckandegrad är Indocyanin grönt, ICG med upp till 98 % bilateral detektionsgrad [171, 186]. I avsaknad av utrustning för detektion av ICG med fluorescens kan andra färgämnen användas. Radioaktiva tracers (Tc99) inte ger möjlighet att på ett strukturerat sätt definiera portvaktskörteln då afferenta lymfbanor inte visualiseras liksom att tekniken omöjliggör detektion av portvaktskörteln i parametrier på grund av strålning från injektionsstället i cervix. Vidare bör en kombination av färgämnen eller en kombination av olika färgämnen eller radiotracer undvikas då det innebär svårigheter att definiera portvaktskörteln. Däremot kan en reinjektion av ICG ske vid otillräckligt upptag efter en injektion [187].



Portvaktsskörteldetektion via ICG sker med near infrared light (NIR) som får färgen att fluorescera. En fördel med metoden är att även parametrie-nära lymfkörtlar kan detekteras, eftersom metoden färgar både lymfbanor och lymfkörtlar. Tekniken prövas nu även vid öppen kirurgi med speciellt anpassade produkter eller med hjälp av laparoskopiska kameror för att detektera portvaktsskörteln.

I en metaanalys från 2013 [188] med 1 112 patienter om portvaktsskörtelbiopsi vid livmoderhalscancer var sensitivitet och negativt prediktivt värde 89 % respektive 95 %. Den största retrospektiva multicenterstudien inkluderade 645 patienter (stadium IA1–IIB) med en sensitivitet på 91 % vid ensidig portvaktsskörtel och 97 % vid bilateral portvaktsskörteldetektion [189] och resultaten har bekräftats i ytterligare studier [190, 191]. I multicenterstudien SENTICOL I inkluderades 139 kvinnor (stadium IA1–IB1) prospektivt och de genomgick portvaktsskörtelbiopsi (blåfärg och teknetium) samt ultrastaging med en sensitivitet på 92 % och NPV 98 % och bilateral detektionsgrad på 77 % [192]. I SENTICOL II randomiserades sammanlagt 206 kvinnor (stadium IA2–IIA1) till enbart portvaktsskörtelbiopsi eller i kombination med full lymfkörtelutrymning. Studiearmarna uppvisade lika hög andel lymfkörtelmetastaser men signifikant lägre andel postoperativa biverkningar bland de kvinnor som enbart genomgick portvaktsskörtelbiopsi [193].

En nyligen publicerad retrospektiv studie där man jämför patienter som genomgått enbart portvaktsskörtelbiopsi ($n = 110$) med pelvin utrymning ($n = 1\,078$) visade inte på någon skillnad av återfall [194]. I den prospektiva observationsstudien SENTIX där enbart portvaktsskörtelbiopsi utfördes vid tumörer upp till stadium IB2 redovisades en bilateral kartläggning av portvaktsslymfkörtlar på 91% baserat på 395 kvinnor [195]. Långtidsdata på onkologiskt utfall rapporterades på ESGO 2024 med återfallsfri överlevnad vid 2 år på 93%, publikation väntas under 2024. I dagsläget finns inga randomiserade multicenterstudier där portvaktsskörtelbiopsi enbart ställs mot systematisk körtelutrymning. I SENTICOL III (NCT03386734) planeras 950 patienter att randomiseras mellan enbart portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning, med primärt utfall PFS och data förväntas tidigast 2027.

Algoritmen för portvaktsskörtelbiopsi innefattar att den exstirperade körteln undersöks av patolog med s.k. ultrastaging, vilket innebär avsevärt tätare snitt än traditionell undersökning av körtlar. Detta ger en ökad detektionsgrad av mikrometastaser (< 2 mm) och även isolerade tumörceller ($< 0,2$ mm) [189, 196]. I de fall ingen portvaktsskörtel kan identifieras ska fullständig

lymfkörtelutrymning utföras och makroskopiskt misstänkta körtlar ska alltid avlägsnas oavsett lokalisation.

Portvaktsskörteln kan analyseras peroperativt med fryssnitt vilket ger möjlighet att intraoperativt ta ställning till avbrytande av kirurgin. Den diagnostiska säkerheten vid fryssnitt av portvaktsskörteln är relativt låg (ca 60–70 %) [197], medan den postoperativa portvaktsskörtelundersökningen inklusive ultrastaging finner cirka 15 % fler metastaser (inkluderat mikrometastaser och ITC) jämfört med fullständig körtelutrymning [198]. I SENTIX noterades att färre än hälften av lymfkörtelmetastaser upptäcktes peroperativt med hjälp av fryssnitt [195].

Som en del av portvaktsskörtelbiopsin bör även de övre lymfovaskulära parametrierna avlägsnas (fram till cervix) för att minimera risken för underdiagnostik av isolerade körtelmetastaser i denna del av lymfsystemet. Se även avsnitt [10.2.2.2 Radikal Hysterektomi](#).

En övergång till enbart portvaktsskörtelbiopsi ("skarp portvaktsskörtelbiopsi") vid stadium IA förutsätter att tekniken är etablerad vid respektive universitetssjukhus. En tydlig struktur för införandet bör finnas och erfarenhet av tekniken från endometrieccancer är nödvändig. I en nyligen publicerad studie anges att inlärningskurvan för portvaktsskörtelbiopsi vid endometrieccancer planar ut efter 40 operationer, vilket kan tjäna som ett riktmärke innan skarp portvaktsskörtelbiopsi införs vid livmoderhalscancer stadium IA [199].

I enlighet med aktuella riktlinjer från ESGO, ger aktuell litteratur nu stöd för att införa portvaktsskörtelbiopsi enligt följande:

- Körteldiagnostik rekommenderas inte vid stadium IA (LVSI-negativa).
- Portvaktsskörtelbiopsi enbart kan rekommenderas förutsatt att tekniken är etablerad vid stadium IA (LVSI-positiva).
- Vid stadium IB rekommenderas fortsatt fullständig körtelutrymning, med tillägg av portvaktsskörtelbiopsi för förbättrad diagnostik.

10.2.3.3 Peroperativa fynd av lymfkörtelmetastaser vid primärkirurgi

Rekommendationer

- Vid peroperativt PAD-verifierad spridning till misstänkt lymfkörtel bör man avstå från primär kirurgi (hysterektomi och lymfkörtelutrymning).

Vid ökande stadium och tumörstorlek ökar risken för lymfkörtelmetastaser, varvid indikationerna för adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling ökar; se vidare [avsnitt 10.5](#) och nedan. Kvinnor som genomgår både



primärkirurgi och postoperativ strålbehandling har minst dubbelt så hög frekvens av behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3–4 än kvinnor som enbart behandlas med ena modaliteten [158, 174, 200–203]. Därmed är det viktigt att undvika kombinationsbehandling, men frågan om huruvida man ska avbryta det kirurgiska ingreppet vid en konstaterad lymfkörtelmetastasering är kontroversiell.

Förekomsten av positiva lymfkörtlar efter radikal hysterektomi varierar mellan cirka 5 och 25 % (stadium IA2–IB1) med ett genomsnitt på cirka 15 % [57]. Om man konsekvent analyserar lymfkörtlarna innan hysterektomin skulle teoretiskt var sjätte kvinna slippa adjuvant strålbehandling och i stället erhålla primär definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling; se [avsnitt 10.3.1](#). Det finns emellertid ingen randomiserad studie som visar att överlevnaden är densamma och att sjukligheten minskar om man avstår från radikal kirurgi vid positiva körtlar utan ger strålbehandling i stället. Däremot finns det flera mindre retrospektiva studier där man menar att överlevnaden blir densamma vare sig man avbryter kirurgin vid positiva körtlar eller fortsätter med radikal kirurgi och sedan kompletterar med strålbehandling [204, 205].

I en studie av Marnitz och medarbetare ingick 448 patienter med livmoderhalscancer i stadium IA–IIA som lymfkörtelutrymdes laparoskopiskt där det gjordes peroperativt fryssnitt. Av de 394 med negativa körtlar där radikal hysterektomi utfördes, erhöll 10 % ändå adjuvant behandling p.g.a. små marginaler, positiva lymfkörtlar i definitivt PAD och andra riskfaktorer som gjorde att man inte kunde avstå från adjuvant behandling [206].

I andra studier utan peroperativ lymfkörtelundersökning sammanfattar Marnitz att motsvarande siffra är 20–30 % [206], vilket talar för att man med peroperativt fryssnitt kan minska andelen patienter som erhåller dubbla behandlingsmodaliteter.

I den retrospektiva observationsstudien ABRAX, studerades återfallsfri överlevnad och behandlingsrelaterad sjuklighet för avbrutna respektive fullföljda operationer vid peroperativt fynd av körtelmetastas. Studien visade att fullföljd hysterektomi inte var förenat med förbättrad överlevnad men högre frekvens komplikationer. Författarna konkluderade att kirurgin bör avbrytas vid peroperativa fynd av verifierade metastaser till förmån för definitiv radiokemoterapi [207].

10.2.4 Fertilitetsbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Trakelektomi är ett alternativ till radikal hysterektomi för att bevara fertiliteten hos yngre kvinnor med tumör < 2 cm.
- Högriskhistologi utgör kontraindikation för radikal trakelektomi.
- Fertilitetsbevarande kirurgi vid IB1, bör diskuteras på nMDK fertilitetsbevarande kirurgi för ställningstagande till enkel eller radikal trakelektomi (se MDK kapitel) och vid IA2 vid behov t ex efter upprepade koniseringar.

Tekniken för att bevara fertiliteten vid tidig livmoderhalscancer beskrevs på mitten av 1990-talet och sedan dess har mer än 1 000 fall publicerats. Radikal trakelektomi innebär att en del av cervix med parametrier och vaginalmanschett avlägsnas, men corpus uteri sparas. Vanligen anläggs ett permanent cerklage för att minska risken för förtidsbörd. På detta sätt uppnås radikal kirurgi samtidigt som fertiliteten bevaras. Radikal trakelektomi kan utföras vaginalt (VRT), abdominellt (ART) eller robotassisterat laparoskopiskt [208-210]. I en retrospektiv genomgång av patienter som opererats med radikal hysterektomi (RH) i New York, USA, under åren 1985–2001, fann man att 48 % av patienterna kunde varit aktuella för radikal trakelektomi om metoden hade varit etablerad [211]. I Sverige är cirka 1/3 av livmoderhalscancerfallen under 40 år. Således kan en stor del av de patienter som får diagnosen vara aktuella för fertilitetsbevarande kirurgi.

Ett flertal riskfaktorer för lokalt återfall efter radikal trakelektomi har identifierats i retrospektiva analyser. I en studie från Frankrike 2002 fann man att en tumörstorlek på > 2 cm innebar en fyra gånger högre risk för återfall jämfört med en tumörstorlek på < 2 cm [212]. Liknande resultat har redovisats i senare studier [213].

Risken för lokalt återfall förefaller vara jämförbar mellan kvinnor med adenokarcinom och skivepitelcancer, även om en något högre återfallsfrekvens sågs bland adenokarcinom i en sammanställning från Charitékliniken i Berlin [214]. Småcellig neuroendokrin livmoderhalscancer har dålig prognos, och denna samt annan högriskpatologi utgör kontraindikation för radikal trakelektomi [215, 216].

Om ovanstående urvalskriterier tillämpas är det onkologiska resultatet mycket gott med en återfallsrisk på 1,9 % (ART) och 2,9 % (VRT) [213]. I en fallkontroll-studie från Toronto, Kanada, med 90 patienter där man jämförde



VRT med RH var det ingen signifikant skillnad mellan metoderna med en 5-årsöverlevnad på 99–100 % [\[217\]](#).

Det är oklart huruvida man kan överföra SHAPE-studiens resultat till fertilitetsbevarande kirurgi vid stadium IB1. Dock förefaller det säkert att utföra enkel hysterektomi förbehållet vissa kriterier, se ovan avsnitt om kirurgiska principer [\[162\]](#), vilket torde kunna appliceras på fertilitetsbevarande kirurgi på så sätt att ett mindre radikalt ingrepp kan utföras i många fall. Eftersom det i nuläget råder oklarhet kring vilka evidens det går att luta sig mot bör alla fall som är aktuella för fertilitetsbevarande kirurgi i stadium IB diskuteras på nMDK trakelektomi, se MDK-kapitlet.

Vid bedömning av obstetriskt utfall efter radikal trakelektomi bör man beakta i vilken grad kvinnorna aktivt försökt bli gravida, och i Speisers material från 2011 var denna andel endast drygt 35 % [\[218\]](#). Kvinnor som genomgått radikal trakelektomi har i första trimestern samma missfallsfrekvens som övrig befolkning, i vissa studier en lätt ökad risk för missfall i andra trimestern (5–14 % risk för missfall), men en klart ökad risk för prematurbörd relaterad till kort cervix [\[219, 220\]](#).

I en prospektiv studie omfattande 125 kvinnor som genomgått VRT blev 58 kvinnor gravida och totalt förekom 106 graviditeter. 20 % fick missfall i första trimestern, 3 % i andra. 4 % födde prematurt < 32 veckor [\[221\]](#). Resultaten är jämförbara, men något bättre än i uppföljande studier sammanfattade av Plante et al. 2013 [\[222\]](#). I en sammanställning av det obstetriska resultatet efter robotassisterad radikal trakelektomi (RRT) från Sverige, noterades ett mycket högt graviditetsutfall på 81 % med 94 % födslar i tredje trimestern [\[170\]](#). Resultaten har bekräftats i en senare, större sammanställning från både svenska och internationella sjukhus som visade ett graviditetsutfall på 80 % samt 86 % födslar efter graviditetsvecka 32 [\[223\]](#).

Liknande obstetriskt resultat kunde även ses i en retrospektiv studie från Västragötalandsregionen på VRT, där tillika långtidsuppföljd livskvalitet (global health statusscore) påvisades vara hög. Det kunde även konstateras i en senare studie från Skåne på RRT [\[223\]](#). En dansk studie på livskvalitet under det första året efter VRT visade på en försämrad livskvalitet där man jämfört med friska kontroller [\[224\]](#). I alla tre studier på livskvalitet var studiepopulationerna små (18–33 patienter).

Radikal trakelektomi kan övervägas vid tumörer med storlek > 2 cm, företrädesvis skivepitelcancer, förutsatt en gynnsam lokalisation (distal/exofytisk tumör) med tillräcklig (> 10 mm) tumörfri cervixlängd.

Dessa fall ska diskuteras på MDK och genomgå såväl MRT som avancerat ultraljud för att så långt som möjligt utesluta mer proximal tumörutbredning.

Neoadjuvant cytostatikabehandling (NACT) i syfte att möjliggöra fertilitetsbevarande kirurgi vid tumörer > 2 cm används vid ett flertal centra. Efter NACT och tumörutvärdering rekommenderas oftast en inledande portvaktskörtelbiopsi för att utesluta körtelmetastasering. I en översiktsartikel av Kol et al. rapporteras en återfallsrisk på cirka 10 % vilket är jämförbart med utfallet efter radikalkirurgi [225]. Fertilitetsutfallet var tämligen lågt och av oklar anledning valde så få som 39 % av kvinnorna att försöka bli gravida efter genomgången behandling. Av dessa lyckades 70 % där 63 % av uppnådda graviditeter resulterade i ett levande fött barn (17 % av behandlade kvinnor). Prematuritetsrisken var 46 %. Erfarenheten av neoadjuvant cytostatikabehandling följt av trakelektomi är begränsad och långtidsresultaten osäkra. Fertilitetsbevarande behandling vid tumörer > 2 cm bör därför användas med stor försiktighet.

10.2.5 Komplikationer efter primär kirurgi

Närheten till stora kärl, uretär, blåsa, tarm och nerver medför risker för såväl peroperativa som postoperativa komplikationer. Olika operationstekniker (öppen, laparoskopisk med eller utan robotassistans) har ett varierande spektrum av komplikationer. Den peroperativa dödligheten är mycket låg, < 1 % [226].

Allmänna komplikationer såsom tromboembolism och ytliga och djupa infektioner förekommer, men har minskat med profylax samt minimalinvasiv kirurgi [227]. Större blodförluster liksom behov av blodtransfusion var tidigare relativt vanligt, men har minskat kraftigt efter implementering av minimalinvasiv kirurgi (10–20 %). Robotassisterad kirurgi förefaller vara associerad med lägre blodförluster än traditionell laparoskopisk teknik [228]. Skador på nerver som tillhör det autonoma nervsystemet är vanligt med funktionsstörningar av blåsa, tarm och sexuell funktion. Initial avlastning av urinblåsan med noggrann kontroll av residualurin är viktig i det tidiga postoperativa förloppet.

10.2.5.1 Skador på urinvägar och tarm

Cirka 1–2 % av patienterna med radikal hysterektomi utvecklar uretärfistlar. Robotassisterade ingrepp förefaller vara associerade med lägre frekvens urinvägskomplikationer än konventionell laparoskopisk teknik [228]. Tarmfistlar är sällsynta och är associerade med peroperativ skada av rektum.



Postoperativa adherenser ledande till ileus har beskrivits hos upp till 5 % efter öppen kirurgi [229].

10.2.5.2 Skador på nerver

Skador på nerver i lilla bäckenet rapporteras vara 1–2 %. Vanligast är skador på n. obturatorius vid lymfkörtelutrymningen medan andra skador har med uppläggning och självhållande retraktorer att göra [230]. N. genitofemoralis är också utsatt vid pelvin lymfadenektomi och skador är relativt vanliga [231].

På grund av det autonoma nervsystemets närhet till cervix finns stor risk för peroperativa skador med effekter på blås-, tarm- och sexualfunktion. Påverkad blåsfunktion med olika grader av neurogen blåsrubbning ses hos upp till 80 % av opererade kvinnor. Den kan variera från en minskad känsla av blåsfyllnad till en komplett förlust av blåsfyllnadskänsla. Successiv förbättring sker inom första året men i en enkätstudie hade 16 % kvarvarande symtom 5 år efter operation och behövde använda bukpress för att tömma blåsan [232]. Nervsparande kirurgisk teknik minskar sannolikt riskerna för påverkan på det autonoma nervsystemet, åtminstone gällande blåsfunktion [233].

Ansträngningsinkontinens kan uppstå efter radikal hysterektomi med successiv förbättring under det första året. Eftersom många använder bukpress vid blåstömning måste man ta hänsyn till detta inför en eventuell inkontinensoperation.

Störningar av tarmfunktionen inkluderar förstoppning, lös avföring och besvärande trängning till defekation. Även dessa störningar är kopplade till skador på det autonoma nervsystemet [234].

10.2.5.3 Vaginaltopp

Defekter i vaginaltoppen, eventuellt med framfall av tunntarm, varierar mellan olika operationsmetoder med en genomsnittlig frekvens på cirka 0,4 % vid laparotomi och en betydligt högre förekomst efter minimalinvasiv kirurgi [235]. Efter robotkirurgi finns rapporter på upp till 10 % och man har spekulerat i om detta kan vara ett resultat av elektrokirurgi [236, 237].

10.2.5.4 Lymfvägar

I det tidiga förloppet är läckage av lymfvätska vanligt men upphör i regel spontant.

Symtomgivande lymfocelen uppstår i 5–34,5 % [226, 238] men behöver inte åtgärdas om de inte påverkar urinvägar eller ger symtom.

Ultraljudsledd perkutan punktion med inläggning av dränerande kateter kan prövas, men medför viss risk för infektion. Eventuellt kan kirurgisk fenestrering behövas.

Lymfödem kan uppstå efter lymfkörtelutrymning och då ge svullnad, tyngdkänsla, värk och i vissa fall rörelseinskränkningar. I en enkätstudie angav 25 % måttliga till svåra besvär 5 år efter operation [232]. Vissa studier har visat att ett ökat antal exstirperade lymfkörtlar ökar risken för lymfödem [239, 240], medan andra studier inte kunnat bekräfta detta. Stora lymfocelen (> 50 mm) förefaller öka risken för framtida lymfödem [241]. Se även avsnitt [13.7.6 Lymfödem](#).

10.2.6 Kirurgi vid lokalt avancerad sjukdom

Enligt ovanstående rekommendationer ska patienter med lokalt avancerad sjukdom i första hand erhålla kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Ett undantag kan emellertid utgöras av lokalt avancerad sjukdom utan engagemang av bäckenväggar (stadium IVA). I dessa relativt sällsynta fall kan kurativ exenteration övervägas som alternativ till kombinerad cytostatika- och strålbehandling om patientens allmänna tillstånd tillåter detta mer omfattande kirurgiska ingrepp; se vidare avsnitt [15.5 Kirurgisk behandling av återfall](#) och [16.5 Tarm- och urinvägshinder, fistlar](#). Retrospektiva analyser från europeiska centrum talar för en relativt god 5-årsöverlevnad på drygt 50 % [242, 243].

10.2.7 Hysterektomi vid resttumör efter primär strålbehandling

Rekommendationer

- Där histologi visar resttumör i cervix 3–6 månader efter genomgången kombinerad cytostatika- och strålbehandling bör man överväga i första hand enkel hysterektomi även om det inte finns några randomiserade studier som visar förlängd överlevnad. Målet är ökad lokal kontroll.

Effekten av strålbehandling fortgår i minst 3 månader efter att behandlingen avslutats. Efter definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling, avsnitt [10.3.1](#), görs en första behandlingsevaluering efter 3–6 månader med MRT och/eller PET-DT. Vid misstanke om resttumör görs en individuell bedömning som kan innebära histologisk verifiering av viabel tumör alternativt exspektans och ny bilddiagnostik efter ytterligare 3 månader för nytt ställningstagande till histologisk verifiering av resttumör.



Få studier redovisar värdet av kompletterande kirurgi efter primär strålbehandling. En randomiserad studie där patienter med livmoderhalscancer i stadium IB2–IIB behandlades med kombinerad cytostatika- och strålbehandling följt av antingen brachyterapi eller radikal hysterektomi med lymfkörtelutrymning pelvint och paraaortalt visade samma överlevnad i bägge grupperna. Kirurgin utfördes 4–6 veckor efter avslutad extern strålbehandling [244]. Eftersom brachyterapi är av avgörande betydelse vid adekvat strålbehandling, behöver resultaten tolkas med försiktighet.

En retrospektiv multicenterstudie från Frankrike 2010 inkluderade 171 patienter med livmoderhalscancer i stadium IB2 och IIA2–IVA. Dessa behandlades på tre centrum där alla fick kombinerad cytostatika- och strålbehandling, men sedan skiljde sig behandlingen åt. Antingen gavs preoperativ brachyterapi följt av enkel eller radikal hysterektomi alternativt enbart brachyterapi. Man fann inga statistiskt säkerställda skillnader i grupperna, men en tendens till bättre överlevnad i kirurgigruppen. Däremot fann man ingen tendens till förbättrad överlevnad i den grupp av patienter som genomgått radikal kirurgi jämfört med enkel hysterektomi och fler biverkningar i den förra gruppen. Konklusionen var att om man ska göra hysterektomi på grund av resttumör är enkel hysterektomi det som rekommenderas [245].

10.2.8 Kirurgisk lymfkörtelutrymning inför definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling

Rekommendationer

- Det saknas vetenskapligt stöd för att rekommendera lymfkörtelutrymning på patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer inför strålbehandling.

Kirurgisk lymfkörtelutrymning inför kombinerad cytostatika- och strålbehandling kan syfta till att dels styra strålfältet (dvs. utvidgat fält vid spridning till körtlar vid iliaca communis eller paraaortalt), dels avlägsna bilddiagnostiskt upptäckta metastaser. Det är ovanligt att patienter med livmoderhalscancer endast har paraaortal lymfkörtelmetastasering utan samtidiga pelvina körtelmetastaser [113]. Paraaortal spridning är korrelerad till lymfkörtelmetastaser vid iliaca communis, bilaterala körtelmetastaser och multipla pelvina körtelmetastaser [135].

Vid makroskopisk pelvin körtelmetastasering beskrev Kupets et al. en teoretisk överlevnadsvinst hos 1 % av patienterna med stadium IB, 2 % med stadium IIB och 4 % med stadium IIIB, och man konkluderade att randomiserade

studier skulle behöva vara så stora för att visa signifikanta skillnader att de inte skulle kunna genomföras [246]. I en nyligen publicerad retrospektiv analys från Frankrike som omfattade 647 kvinnor observerades en överlevnadsvinst (HR 0,43) för gruppen (n = 377) som genomgått kirurgisk stadiindelning innan definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling [247]. Liknande resultat har även rapporterats av Marnitz som fann att hos de patienter där det gick att avlägsna mer än fem positiva körtlar levde patienterna längre än de där mindre än fem körtlar avlägsnades. Författarna menade att laparoskopisk kartläggning inklusive lymfkörtelutrymning har ett värde för patienten [248]. I studien ingick inte utredning med PET-DT och omfattningen av den kombinerade cytostatika- och strålbehandlingen framgår inte, varför resultaten är svårvärderade.

En prospektiv randomiserad studie av lokalt avancerade tumörer i stadium IIB–IV där 29 patienter stadiindelades kliniskt och 32 patienter genomgick laparoskopisk lymfkörtelutrymning fick avbrytas i förtid då den progressionsfria överlevnaden var sämre i gruppen lymfkörtelutrymda. Uppföljningen visade att även överlevnaden var signifikant sämre i kirurgigruppen [217]. Studien har kritiserats på grund av stora behandlingsskillnader mellan grupperna. I den prospektiva Uterus-11 studien randomiserades sammanlagt 240 kvinnor med lokalt avancerad livmoderhalscancer stadium IIB–IVA till endera kirurgisk stadiindelning följt av definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling alternativt enbart definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling [249]. Resultaten från studien visade ingen skillnad i återfallssfri överlevnad mellan armarna, trots att kirurgisk stadiindelning resulterade i stadiuppggradering i 33% av fallen [164].

10.2.9 Kirurgisk behandling efter incidentellt fynd av livmoderhalscancer (ockult livmoderhalscancer)

Incidentell eller ockult livmoderhalscancer innebär att man oväntat diagnostiserar livmoderhalscancer vid hysterektomi p.g.a. annan indikation. Förekomsten är några procent av alla fall av livmoderhalscancer, enligt internationella studier 5–10 % [250, 251]. Fullständig utredning, såsom vid nyupptäckt livmoderhalscancer, rekommenderas inkluderande klinisk undersökning i anestesi och bilddiagnostisk utredning. Ockult livmoderhalscancer kan inte stadiindelas enligt FIGO utan klassificeras enligt TNM [252]. Det primära valet av behandling är kirurgi eller adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Behandlingsvalet bör följa samma principer som angivits för primärbehandling vid livmoderhalscancer.



PAD-verifierad ockult livmoderhalscancer som klassificeras som mikroinvasiv 1A1 kan betraktas som färdigbehandlad [250]. Vid förekomst av LVSI eller vid stadium IA2 bör lymfdiagnostik övervägas samt vid 1B1 \leq 10mm invasionsdjup bör kompletterande lymfadenektomi genomföras. Fall med en tumörstorlek motsvarande FIGO-stadium \geq IB1 med invasionsdjup $>$ 10mm, 1B2 eller högre, är otillräckligt behandlade med enbart enkel hysterektomi [250] och bör genomgå resektion av parametrier, övre kolpektomi samt pelvin lymfadenektomi.

Fall av ockult livmoderhalscancer med tumörväxt i resektionsränder eller fynd av makroskopisk tumör i den vaginala resektionsranden (definitionsmsäigt motsvarande FIGO-stadium II, dvs. TNM-stadium T2) rekommenderas kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Samtliga fall av ockult livmoderhalscancer bör diskuteras på MDK.

10.2.10 Stumpcancer

Rekommendationer

- Den kirurgiska behandlingen följer i princip samma riktlinjer som för livmoderhalscancer i intakt uterus.

Cancerutveckling i cervix efter subtotal hysterektomi utgör en liten men ej försumbar andel av all livmoderhalscancer. Få studier finns publicerade om stumpcancer. I två svenska retrospektiva studier anges andelen till cirka 2 % av all livmoderhalscancer och att den har varierat över tiden men inte överstigit 3 % [253, 254]. I två franska retrospektiva studier anges andelen stumpcancer något högre, 5,5–6,6 % [255, 256], men här har man också inkluderat fall av cancer in situ.

I en stor svensk retrospektiv studie från Radiumhemmet, omfattande över 8 000 patienter med livmoderhalscancer, hade 161 stumpcancer (2 %). Tiden mellan operationen med subtotal hysterektomi och diagnosen av stumpcancer var i medel 17,6 år, men varierade mellan 1 och 46 år [254].

Över 80 % av patienterna med stumpcancer har symtom i form av olaga blödningar (intermenstruella blödningar, coitusblödningar eller postmenopausala blödningar) eller flytningar. Symtomen har i genomsnitt funnits 3–4 månader innan diagnos. Åldern vid diagnos är cirka 10 år högre än för patienter med intakt uterus. Stadierna vid diagnos är också högre hos patienter med stumpcancer jämfört med patienter med livmoderhalscancer med intakt uterus [253]. Dessa patienter har i stor utsträckning inte gått på

cytologikontroller, vilket är en faktor att uppmärksamma, dvs. kvinnor som genomgår subtotal hysterektomi behöver tydligt informeras om behovet av fortsatt cellprovskontroll.

Invasiv livmoderhalscancer i en cervixstump diagnostiseras, såsom övrig livmoderhalscancer, med PAD från riktad biopsi vid kolposkopi eller konisering. Utredningen följer därefter den vid livmoderhalscancer med bevarad uterus, dvs. klinisk stadieindelning inklusive bilddiagnostik.

Den kirurgiska behandlingen av stumpcancer finns publicerad huvudsakligen i form av fallbeskrivningar [257-262]. De stora retrospektiva studierna innefattar huvudsakligen strålbehandling som primär behandling.

Den kirurgiska behandlingen följer i princip samma riktlinjer som för livmoderhalscancer vid intakt uterus.

Prognosen hos patienter med skivepitelcancer i cervix är densamma hos fall med stumpcancer jämfört med fall som diagnostiseras med livmoderhalscancer med intakt uterus, baserat på patienter som huvudsakligen fått strålbehandling som primär behandling. Fall av stumpcancer med adenokarcinom rapporteras ha en sämre prognos [254-256], men detta är baserat på små material. Risken för komplikationer av strålbehandling är dock större hos fall med stumpcancer jämfört med fall där uterus är intakt. Det beror på förändrad anatomi och adherenser i buken efter subtotal hysterektomi, åtminstone med dåtidens behandlingsmetoder.

10.2.11 Neoadjuvant cytostatikabehandling (NACT)

Rekommendationer

- Det saknas vetenskapligt stöd för NACT följt av radikalkirurgi vid lokalt avancerad livmoderhalscancer. För rekommendationer vid småcellig neuroendokrin livmoderhalscancer och i vissa fall av livmoderhalscancer under graviditet, se respektive kapitel.

Den rådande behandlingen för lokalt avancerad livmoderhalscancer (stadium IB3, IIA2–IIB) i dag i Sverige är kombinerad cytostatika- och strålbehandling se avsnitt [10.3.1 Definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling](#). Vid dessa stadier förekommer lymfkörtelmetastasering i hög grad [137, 263, 264], se avsnitt [9.2.1 Spridning till lymfkörtlar](#). För att minimera risken för biverkningar av kirurgi följt av adjuvant behandling har man därför övergivit



primärkirurgi vid lokalt avancerad livmoderhalscancer till förmån för definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling [158].

Ett flertal singelcenter-studier och icke-randomiserade studier finns att tillgå vad gäller NACT följt av kirurgi vid lokalt avancerad livmoderhalscancer. Man har funnit en god tumörreduktion och kunnat minska det kirurgiska traumat och kunnat genomföra operationen med minimalinvasiv teknik. En Cochrane-översikt visar dock att i många studier har ett betydande antal patienter (45–100 %) även fått postoperativ adjuvant strålbehandling [265], vilket medför 2–3 gånger ökad risk för biverkningar av \geq grad 3 [200]. Enligt denna Cochraneöversikt är kombinerad cytostatika- och strålbehandling den rekommenderade behandlingen, men NACT kan vara ett alternativ vid bristande tillgång till modern strålbehandling, såsom i utvecklingsländer.

Nyligen presenterades en fas II-studie från Japan där 51 patienter med livmoderhalscancer i stadium IB2–IIB fått tre kurer neoadjuvant cisplatin och dose-dense (veckovis) paklitaxel. Vid komplett eller partiell respons utfördes radikal hysterektomi efterföljt av ytterligare två kurer cisplatin och paklitaxel. Denna metod gav en 2-årig sjukdomsfri överlevnad på 88 % och en total överlevnad på 94 % [266].

I en retrospektiv genomgång av 333 neoadjuvant behandlade patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer (stadium IB2–IIB) diskuteras postoperativ adjuvant behandling [267]. För patienter som svarade optimalt på den neoadjuvanta behandlingen gick det lika bra vare sig de fick postoperativ strålbehandling eller cytostatikabehandling eller ingen behandling alls [267], vilket talar för en generell känslighet för eller resistens mot cytotoxisk behandling.

I en nyligen publicerad europeisk fas III-studie (EORTC protocol 55994), där totalt 620 kvinnor med stadium IB2–IIB randomiserades till definitiv radiokemoterapi eller till minst tre cykler neoadjuvant cisplatin-baserad cytostatikabehandling följt av radikal hysterektomi, redovisades negativa resultat med likvärdig överlevnad mellan behandlingsarmarna (PMID 37656948). Resultat från en randomiserad fas III-studie med liknande design där sammanlagt 635 kvinnor med stadium IB2, IIA–B inkluderats [268] rapporterade signifikant bättre överlevnad i standardarmen (definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling).

Sammantaget finns idag inget vetenskapligt stöd för att rekommendera NACT följt av radikalkirurgi vid lokalt avancerad livmoderhalscancer.

10.2.12 Väntetid till kirurgi

Det finns endast begränsad kunskap om betydelsen av väntetiden från behandlingsbeslut till kirurgi, avseende tumörprogress. I en studie vid livmoderhalscancer i stadium \leq IB1 ($n = 123$) sågs tumörprogress (storlek) hos 9 % i hela gruppen. Alla dessa hade en väntetid på > 28 dagar från bedömning av gynekologisk tumörkirurg till kirurgi, medan man inte såg progress hos någon vid en väntetid på < 28 dagar [269]. Endast en patient hade ett högre stadium vid kirurgi än vid diagnos (stadium IIB vs. IB1). Baserat på denna enda studie förefaller det ändå rimligt att eftersträva operation inom 1 månad, även om risken för progress är måttlig vid längre väntetid. Dock bör utrednings- och väntetiden minimeras även av psykologiska skäl, varför ingen definitiv maximalt acceptabel tidsgräns kan rekommenderas.

10.3 Strålbehandling

10.3.1 Definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling

I definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling ingår optimalt en kombination av brachyterapi (BT), extern strålbehandling (EBRT) och konkomitant platinumbaserad cytostatikabehandling.

Indikation: Livmoderhalscancer stadium IB3, IIA2–IVA.

Rekommendationer

- Patienten bör erhålla en total slutdos (EQD₂) från extern strålbehandling och cervikal brachyterapi motsvarande D_{90 %} > 85 Gy till primärtumören/cervix (HR-CTV) om möjligt med hänsyn till riskorgan.
- Brachyterapins del utgörs optimalt av D_{90 %} = 35–40 Gy (EQD₂) till HR-CTV, t.ex. 4 fraktioner HDR-BT, 7 Gy/fraktion, beroende på fraktionering och dos från extern strålbehandling och dos till riskorgan.
- Patienten bör erhålla extern strålbehandling 1,8–2,0 Gy/fraktion till en slutdos av minst 45 Gy (EQD₂) mot elektiv bäckenlymfkörtel- och parametrieveolym.
- Bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtelmetastaser bör erhålla en total stråldos (EBRT + BT) motsvarande 55–64 Gy (EQD₂) beroende på storlek.
- Vid bilddiagnostiska tecken på spridning till lymfkörtlar vid iliaca communis och/eller paraaortalt bör paraaortal bestrålning övervägas till en slutdos av minst 45 Gy mot elektiv paraaortal lymfkörtelvolym.

- IMRT-/VMAT-teknik bör användas för att minska toxiciteten med beaktande av dosbegränsningar till riskorgan.
- Patienten bör erhålla konkomitant veckovis cisplatin 40 mg/m² under pågående EBRT, optimalt 6 cykler, maxdos 70 mg per behandling.
- Vid anemi inför och under pågående EBRT bör patienten transfunderas till ett Hb-värde på ≥ 120 g/L.
- Patienten rekommenderas rökstopp.
- Behandlingen bör vara avslutad inom 50 dagar från behandlingsstart.

10.3.1.1 Bakgrund

10.3.1.1.1 Extern strålbehandling (EBRT, external beam radiation therapy)

Sedan 1960-talet har flera studier för olika tumörsjukdomar visat att stråldoser till 45–50 Gy är effektivt för att eradikera subklinisk mikrometastasering med acceptabel toxicitet [165]. Resultat från en samlad analys av amerikanska så kallade ”patterns of care”-studier visar att en total stråldos motsvarande $D_{90\%} > 85$ Gy omräknat i 2 Gy-fraktioner (EQD₂) till HR-CTV (high risk clinical target volume; makroskopisk resttumör vid tiden för brachyterapi) behövs för att uppnå lokal kontroll i bäckenet [166]. Liknande data har visats i en retrospektiv analys från Wien där Dimopoulos och medarbetare konstaterar att en dos på $D_{90\%} > 87$ Gy (EQD₂) till HR-CTV minskar risken för lokalt återfall från 20 % till 4 % [167].

Vid bilddiagnostisk misstanke om lymfkörtelmetastaser bör dessa erhålla högre stråldos, så kallad boost. Det finns inga randomiserade studier som belyser vilka dosnivåer som anses tillräckliga för att eradikera makrometastaser.

I enlighet med tidigare erfarenheter, dos-kontrollstudier vid strålbehandling samt rekommendationer inom ramen för de pågående EMBRACE-studierna rekommenderas en sammanlagd dos (EBRT + brachyterapi) på 55–60 Gy för körtelmetastaser ≤ 2 cm och 60–64 Gy för körtelmetastaser > 2 cm [168]. Boost kan ges sekventiellt (direkt i anslutning till den initiala strålbehandlingen) eller integrerat (SIB, simultan integrerad boost). SIB anses kunna minska dosen till OAR med bibehållen god dosfördelning till target.

10.3.1.1.2 Konkomitant cytostatikabehandling

Kombinerad cytostatika- och strålbehandling, tillägg av cytostatikabehandling under pågående strålbehandling, syftar till att dels öka tumörcellernas känslighet för strålbehandlingen, dels utplåna eventuell subklinisk spridning utanför strålfältet. 1999 publicerades fem studier som visade att tillägg av platinumbaserad cytostatikabehandling under pågående strålbehandling

förbättrade möjligheten till lokal kontroll och total överlevnad för samtliga stadier av livmoderhalscancer [169]. Detta har senare bekräftats i två metaanalyser av 24 respektive 15 studier [170, 171]. Generellt sett gäller att studierna är relativt heterogena, att försöksarmarna innehåller delvis olika cytostatikaregimer och att i två fall även adjuvant cytostatikabehandling givits efter avslutad kombinerad cytostatika- och strålbehandling. I en fördjupad analys av Vale och medarbetare finns en trend till att effekten på 5-årsöverlevnaden är större i tidiga än i sena stadier med en tioprocentig överlevnadsvinst för stadium IA–IIA jämfört med tre procent för stadium III–IVA. För hela populationen ses dock en signifikant åttaprocentig sjukdomsfri överlevnadsvinst (från 50 % till 58 %) och en sexprocentig total överlevnadsvinst (från 60 % till 66 %) efter fem år [171].

Strålbehandlingen är grunden för behandlingen och tillägg av konkomitant cytostatikabehandling får inte äventyra att strålbehandlingen kan fullföljas. Vid påverkat allmäntillstånd eller påverkade blodvärden prioriteras således strålbehandlingen över cytostatikabehandlingen, med undantag av strålfältet till paraaortala lymfkörtlar. Se vidare avsnitt [10.3.1.3 Strålbehandling riktad mot paraaortala lymfkörtelstationer \(PA-fält\)](#).

När platinumbaserad cytostatikabehandling planeras är det nödvändigt med adekvat njuravflöde, vilket medför indikation för nefrostomi vid hydronefros även i avsaknad av symtom eller förhöjt kreatinin.

10.3.1.1.3 Brachyterapi

Brachyterapi (BT) är av avgörande betydelse i en framgångsrik behandling av livmoderhalscancer [172, 173]. Ordet brachy kommer från grekiskan och betyder ”nära”, dvs. brachyterapi är närbestrålning. Se vidare avsnitt [10.3.1.5 Brachyterapi \(BT\)](#).

10.3.1.2 Targetdefinition EBRT

Dosplanering ska enligt [SSMFS 2018:5](#), Strålsäkerhetsmyndighetens författningssamling [174]: Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter om medicinsk strålbehandling, göras på underlag från DT eller MRT.

Dosplanerings-DT utförs i behandlingsposition från diafragma till nedom tuber ischiadicum, i max 3 mm tjocka snitt. Intravenöst kontrastmedel underlättar definition av target och riskorgan (organs at risk, OAR) om DT används som enda planeringsmetod. Om MRT för volymsdefinitioner finns som tillgänglig metod utförs även denna i behandlingsposition. Även diagnostisk MRT-undersökning kan fusioneras med DT



i dosplaneringsprogrammet, men det kräver noggrant överensstämmande undersökningsprotokoll med samma planvinklar och snitt-tjocklek, utförd i behandlingsläge. Om MRT används som dosplaneringsunderlag avstår man från i.v. kontrastmedel vid DT. Bilddiagnostikunderlagen sparas om möjligt i lokalt PACS.

Ett internationellt samarbete mellan de större strålbehandlingsorganisationerna har lett fram till riktlinjer för definition av targetvolymen vid planering av EBRT vid avancerad livmoderhalscancer [175]. Författarna konstaterar att cervix inklusive primärtumören, uterus, del av vagina, parametrier, samt pelvina och ev. inguinala eller paraaortala lymfkörtelstationer ska betraktas som målorgan och ingå i ”clinical target volume” (CTV).

Under förutsättning att det inte finns indikation för paraaortal körtelbestrålning, se nedan, eller konstaterad cancerväxt i vagina bör övre begränsning av CTV vara 7 mm under L4–L5-diskens och nedre begränsning av CTV 3 cm nedom vaginaltoppen eller 1 cm ovan foramen obturatorius nedre gräns, vilket som är mest kaudalt. CTV får i medellinjen aldrig vara mindre än 1,5 cm i anterior – posterior riktning. Vid FIGO-stadium IIIA bör hela vagina samt inguinala lymfkörtelstationer inkluderas i CTV. Vid PA-fält (paraaortalt fält) är den övre gränsen för elektiva lymfkörtlar som regel i njurkärlnivå, alternativt 3 cm ovan makroskopiskt misstänkt lymfkörtelmetastas. Se vidare [bilaga 1](#). Marginaler från CTV till den volym som används vid dosplanering för att säkerställa dosen till CTV för EBRT, ”planning target volume” (PTV), skapas utifrån lokala förutsättningar [176]. Se vidare [bilaga 1](#) och [bilaga 4](#).

För definitionen av CTV för lymfkörtelstationer i bäckenet har Taylor och medarbetare utarbetat riktlinjer som i korthet innebär att med en modifierad 7 mm-marginal kring de större bäckenkärlen täcks 99 % av berörda pelvina lymfkörtlar [177]. Makroskopiska körtlar ska inkluderas och CTV bör nå ut till bäckenväggarna och psoasmuskulaturen. En liknande definition av CTV för lymfkörtelstationerna i bäckenet vid adjuvant postoperativ strålbehandling har formulerats av Small och medarbetare inom ramen för RTOG [176]. För utförligare definitioner av respektive CTV, se [bilaga 1](#) och [bilaga 4](#).

10.3.1.3 Strålbehandling riktad mot paraaortala lymfkörtelstationer (PA-fält)

Rekommendationer

- Vid bilddiagnostiska tecken på eller konstaterad spridning till lymfkörtlar vid iliaca communis och/eller paraaortalt bör man ge ett förlängt paraaortalt strålfält med beaktande av dosbegränsningar till riskorgan inklusive benmärg.
- Patienten bör erhålla extern strålbehandling 1,8–2,0 Gy/fraktion till en slutdos av 45 Gy (EQD₂) till elektiv paraaortal lymfkörtelvolym.
- Bilddiagnostiskt misstänkta paraaortala lymfkörtelmetastaser bör erhålla en total stråldos (sekventiell eller simultan integrerad boost) motsvarande 55–64 Gy beroende på storlek och med beaktande av dosbegränsningar till riskorganen.

Risken för paraaortal (PA) lymfkörtelmetastasering ökar med stadium. I en stor retrospektiv studie med 621 patienter konstaterar författarna 5 % PA metastasering vid stadium I, 16 % vid stadium II och 25 % vid stadium III. Det är ovanligt att patienter med livmoderhalscancer endast har paraaortal lymfkörtelmetastasering utan samtidiga pelvina körtelmetastaser [111], utan detta är korrelerat till lymfkörtelmetastaser vid iliaca communis, bilaterala körtelmetastaser och multipla pelvina körtelmetastaser [135]. Misstänkta körtelmetastaser enligt MRT/DT bör om möjligt verifieras med punktion. Alternativt rekommenderas kompletterande undersökning med PET-DT och vid ökat upptag betraktas positiva körtlar som metastaser även utan punktion. Vid positiva körtlar ändras stadielindelningen enligt nya FIGO-klassifikationen.

Det finns inga entydiga studier om värdet av profylaktisk paraaortal körtelbestrålning vid livmoderhalscancer. 2016 publicerades en metaanalys där endast fyra randomiserade studier som jämför bäckenbestrålning (n = 506) och bäckenbestrålning och paraaortal bestrålning (n = 494) identifierades. I samtliga studier hade behandlingen givits med äldre stråltekniker, och i tre av studierna hade inte någon konkomitant cisplatin givits. I samtliga fall där en preterapeutisk staging utförts (87,5 %) fanns ingen spridning till paraaortala lymfkörtlar. Sammanfattningsvis minskade andelen paraaortala återfall (HR 0,35, p < 0,01) och andelen distansmetastaser (HR 0,69, p = 0,03) signifikant i gruppen som erhållit paraaortal bestrålning medan den cancerspecifika överlevnaden inte påverkades signifikant (HR 0,68, p = 0,06) [178]. På grund av olika skattningskalor av behandlingsrelaterade biverkningar i de olika studierna gick det inte att dra några generella slutsatser rörande toxicitet.



I en förnyad metaanalys från Cochrane 2018 inkluderades endast tre av ovanstående studier p.g.a. metodologiska svagheter i den fjärde studien (ofullständig randomisering). Sammanfattningsvis konstaterade författarna en signifikant överlevnadsvinst vid paraaortal bestrålning (HR 0,67) och minskad risk för paraaortala återfall (RR 0,36). Man identifierade även en fjärde studie i vilken patienterna erhållit konkomitant cytostatikabehandling i båda armarna med en signifikant överlevnadsvinst för patienterna som erhållit paraaortal bestrålning (HR 0,37), men författarna till metaanalysen bedömde att den vetenskapliga kvaliteten på studien var så pass låg att inga övertygande slutsatser bör dras [179].

I en amerikansk studie från 1999 (RTOG 90-01) randomiserades 389 patienter med stadium IB eller IIA med en tumördiameter större än 5 cm, eller stadium IIB till IVA, till kombinerad cytostatika- och strålbehandling med bäckenfält upp t.o.m. kota L4, eller bäckenfält och paraaortalt fält utan konkomitant cytostatikabehandling. En uppdaterad analys av studien visade en tydlig fördel för armen med kombinerad cytostatika- och strålbehandling med en beräknad 5-årsöverlevnad för stadium IB och II respektive III och IVA på 79 % respektive 59 %, jämfört med 55 % respektive 45 % i armen som enbart erhållit EBRT [180].

Därutöver finns ett antal retrospektiva studier där man tillämpat modernare stråltekniker (IMRT) med konkomitant cisplatin, men med motstridiga resultat. I en liten enkelarmad studie från 2014 erhöles 32 patienter med PET-DT-positiva pelvina lymfkörtlar pelvin paraaortal EBRT. Jämfört med 47 matchade historiska kontroller konstaterar författarna en total respektive sjukdomsfri 3-årsöverlevnad på 87 % respektive 82 %, jämfört med 62 % respektive 54 % till förmån för patienterna som behandlats med paraaortal EBRT. Vidare konstaterade författarna inga PA-metastaser och färre distansmetastaser i gruppen som behandlats med PA-fält [181]. En taiwanesisk studie från 2017 visade att patienter i en högriskgrupp, definierade som FIGO 2009 stadium III–IVA eller med positiva pelvina lymfkörtlar, hade en signifikant bättre överlevnad vid både pelvin och paraaortal EBRT (n = 96) jämfört med enbart pelvin EBRT (n = 110) (HR 0,35, p = 0,02) utan någon signifikant skillnad i allvarlighetsgrad eller frekvens av biverkningar [182]. I motsats till dessa två studier publicerade Oh och medarbetare en studie 2017 som inte visade någon signifikant skillnad med avseende på paraaortala återfall eller tioårsöverlevnad mellan en kohort som enbart erhållit bäckenbestrålning (n = 74) jämfört med en kohort som behandlats med paraaortalt fält (n = 52), men signifikant högre andel gastrointestinala biverkningar i den senare gruppen [183].

Multipla bäckenlymfkörtelmetastaser, bilaterala körtelmetastaser även om de är få, och metastaser vid iliaca communis ökar risken för paraaortala körtelmetastaser [135]. Men indikationerna för vilka patienter som bör erhålla utökad PA-strålbehandling varierar mellan olika riktlinjer. Enligt europeiska ESGO:s riktlinjer från 2018 rekommenderas endast utökad fält vid konstaterad paraaortal metastasering, medan amerikanska NCCN:s riktlinjer från 2019 rekommenderar att patienter med metastasering till lymfkörtlar vid iliaca communis eller paraaortalt bör erhålla ett kompletterande PA-fält [184]. Studieprotokollet för EMBRACE II har vidare indikationer och där rekommenderas PA-fält vid metastasering till iliaca communis, vid metastasering till fler än två pelvina lymfkörtlar, vid körtelmetastas över två cm eller vid bilateral pelvin körtelmetastasering.

Vid konstaterad paraaortal lymfkörtelmetastasering ges traditionellt PA-fält samt eventuell boost mot positiva körtlar till en sammanlagd dos av 60–64 Gy. Risken är dessvärre stor för distansmetastaser i denna patientgrupp med en treårsöverlevnad på cirka 40 %, varför behovet av ytterligare studier för att utvärdera effekten av postradioterapeutisk cytostatikabehandling är stort [111, 185]. Behandling med PA-fält ökar även risken för biverkningar av \geq grad 3 till 34–84 % för akuta biverkningar och till 14–40 % för seneffekter med konventionell teknik. Med IMRT-teknik mot bäckenet har man i små studier sett att biverkningsfrekvensen reduceras till cirka 23–76 % (akuta) respektive 10 % (sena) [185, 186].

10.3.1.4 Toleransnivåer och riskorgan vid EBRT

1991 publicerades en av de första artiklarna som försökte definiera toleransnivåerna för olika organ vid EBRT utifrån hur stor volym av organet som bestrålades [187]. Därefter har flera retrospektiva studier analyserat förhållandet mellan stråldos, organvolym och komplikationer, inklusive seneffekter. År 2010 publicerades en omfattande genomgång av studier och litteratur på området inom ramen för QUANTEC-nätverket, ”quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic” [188]. Vid EBRT av bäckenet är det framför allt rektum, urinblåsa, tunntarm och höftleder som traditionellt har betraktats som riskorgan, ”organs at risk” (OAR) [189]. Ovarierna har en så pass låg toleransnivå att de vid definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling sällan går att ta hänsyn till. Se även avsnitt 10.3.2 för diskussion kring ooforopexi. Ett ökat intresse finns även för att definiera toleransnivåer för benmärg och vagina inklusive den integrerade dosen från brachyterapi [189, 190]. Vid PA-fält måste man dessutom ta hänsyn till njurar och medulla. Se tabell i [bilaga 5](#).



I en randomiserad fas III-studie publicerad 2021 kunde man visa att EBRT given med bildstyrd IMRT-teknik signifikant minskade toxiciteten efter strålbehandling utan att försämra risken för återfall jämfört med konventionell behandlingsteknik [191]. I studien hade 300 patienter planerade för adjuvant radio(kemo)terapi randomiserats mellan de två behandlingsteknikerna. Patienterna utvärderades kliniskt, radiologiskt samt med validerade enkäter. Med en median uppföljningstid på 46 månader kunde man visa att den kumulativa 3-årsincidensen av senbiverkningar av grad ≥ 2 var 28,1 % efter IMRT jämfört med 42,9 % efter konventionell behandling. Mest uttalad var skillnaden vad gäller toxicitet relaterat till tarmkanalen, men för alla rapporterade biverkningar var frekvensen lägre efter IMRT jämfört med efter konventionell behandling. Detta är den första randomiserade fas III-studien i ämnet och ger tydligt stöd för användandet av IMRT-teknik vilket bekräftar vad man tidigare funnit i flera retrospektiva studier.

I en metaanalys av Yang och medarbetare av 13 studier med sammanlagt 222 patienter behandlade med IMRT-teknik jämfört med 233 med konventionell EBRT, konstateras att rektumvolymen hos dem som erhöll 45 Gy (V45Gy) var 39,5 % mindre till förmån för IMRT-gruppen och motsvarande tunntarmsvolym (V45Gy) 17,3 % mindre. Man kunde dock inte konstatera någon signifikant skillnad för motsvarande volymer till urinblåsa eller benmärg [192].

För utförligare definitioner av toleransnivåer och risken för biverkningar för respektive OAR, se [bilaga 2](#) (BT) och [bilaga 5](#) (EBRT).

10.3.1.5 Brachyterapi (BT)

Brachyterapi är av avgörande betydelse i en framgångsrik behandling av livmoderhalscancer [172, 173]. Då tumörvolymen (gross tumour volume, GTV) är en av de mest betydelsefulla prognostiska faktorerna för lokal kontroll är det av väsentlig betydelse att behandla hela GTV med tillhörande subklinisk tumörvolym (clinical target volume, CTV) till en tillräckligt hög dos. Det snabba dosfallet hos brachyterapi medger en mycket hög dos centralt i bäckenet medan blåsa, rektum, sigmoideum och tunntarm kan sparas till en del.

Intrakavitär brachyterapi (IC BT) vid livmoderhalscancer har tidigare baserats på punktdoser och standardiserade planer, men det senaste decenniet har MRT-baserad tredimensionell planering av IC brachyterapi vunnit fotfäste med förankring i publicerade europeiska data (GEC-ESTRO Recommendations I–IV [193-196]) och amerikanska riktlinjer för 3D-baserad brachyterapi [197-200],

så kallad image-guided brachytherapy, IGBT, eller image-guided adaptive brachytherapy, IGABT, när man tar hänsyn till tumörkrympning över tiden.

En arbetsgrupp inom GEC-ESTRO introducerade år 2000 3D-baserad dosplanering för brachyterapi. En gemensam terminologi utarbetades och MR-baserad behandlingsplanering infördes. Då tumörvolymen ändras påtagligt under den externa behandlingen specificeras den vid dels diagnos (GTV_D och CTV_D), dels tiden för brachyterapi (GTV_{BT} och CTV_{BT}). Beroende på återfallsrisken och därmed targetdosen delar man in target i högrisk-CTV (HR-CTV) och intermediärrisk-CTV (IR-CTV) [193]. IR-CTV är den tumörvolym som föreligger vid start av den externa strålbehandlingen. HR-CTV är den tumörvolym som föreligger vid start av brachyterapi [193]; se [bilaga 3](#).

Den primära vinsten vid denna teknik är möjligheten att anpassa och konformera den höga dosen från brachyterapi till anatomin och tumörutbredningen hos varje individuell patient, anpassad till både eventuell tumörkrympning från extern strålbehandling och cytostatikabehandling, samt läge av närliggande riskorgan (blåsa, rektum, sigmoideum och vagina). Seneffekter grad 3–4 från tarm och blåsa har minskat från 10 % med 2D brachyterapi till 2 % med 3D brachyterapi [201, 202]. Det är även möjligt att kombinera intrakavitär (IC) och interstitiell (IS) brachyterapi och uppnå en betydande förbättrad täckning av target vid avancerad tumörutbredning [203, 204].

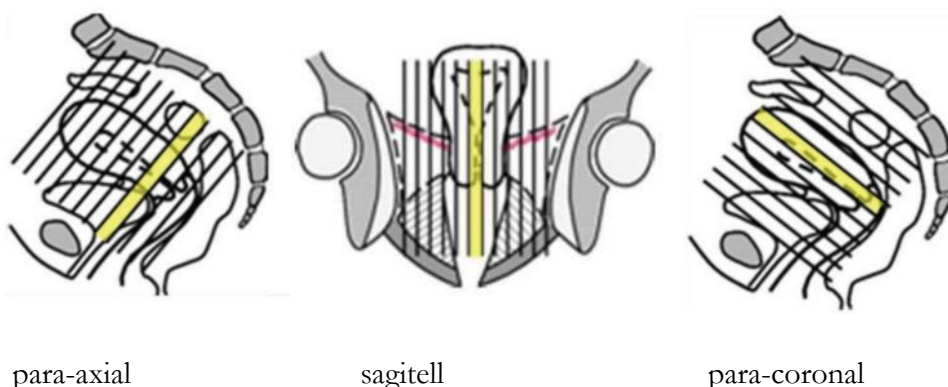
Förutom kliniska undersökningar, med angivande av tumörvolym i tre dimensioner (+ teckning), görs i dag MRT för bedömning av tumörstorlek och tumörutbredning både vid diagnos, ”pre-RT-MRT”, och inför brachyterapi, ”BT-MRT”. Marginalerna för targetvolymen bestäms med hänsyn till tumörkrympning.

Brachyterapi ges antingen parallellt under den senare delen av den externa strålbehandlingen eller efter avslutad extern behandling. Bildunderlaget för dosplanering utgörs av MRT-bilder eller DT-bilder.

MRT-undersökning spelar en avgörande roll vid bilddiagnostik inför en lyckad implementering av 3D brachyterapi vid livmoderhalscancer. Med överlägsen bildåtergivning av mjukvävnad visualiseras targetvolymen och riskorganen bättre. Apparat, patientförberedelser och bildtagningsprotokoll behövs; se nedan och [bilaga 2](#).

Gold standard för bildåtergivning är T2-viktade bilder med transversell, sagittell, coronal och oblique bildorientering. Para-axiala, sagittella och para-coronala bilder är orienterade utmed längsaxeln på cervikala applikatorn:

Figur 7. Hämtat ur: Dimopoulos et al, R&O, 2012 [196]



Vid repetitiva MRT-undersökningar bör samma bildåtergivning användas för att underlätta orientering och bedömning av tumörrespons under pågående strålbehandling. För applikatorrekonstruktion rekommenderas en para-transversell bildserie med 1–3 mm mellan snitten. Helst bör targetritning och applikatorrekonstruktion utföras på samma bildserie för att undvika osäkerhet vid fusion av bilder.

I GEC-ESTRO:s rekommendationer för 3D IGABT för brachyterapi vid livmoderhalscancer ingår kumulativa dos-volymhistogram (DVH). Dos-volym-parametrarna D90 % och D98 % för GTV, HR-CTV och IR-CTV är den lägsta dosen som givits till 90 och 98 % av respektive volym: [194]. Ekvivalent stråldos i 2 Gy/fraktion (EQD₂) beräknas för extern strålbehandling och brachyterapi sammantaget.

För riskorganen (tarm, blåsa och vagina) beräknas den lägsta dosen i den med högst dos bestrålade vävnadsvolymen närmast applikatorn i 0,1 cm³, 1 cm³ och 2 cm³.

Lokal tumörkontroll på 96 % för stadium IIB och 86 % för stadium IIIB vid 3-årsuppföljning har rapporterats med 3D ”conformal” EBRT +/- cytostatikabehandling plus MRT-ledd intrakavitär brachyterapi inklusive interstitiella nålar vid avancerad sjukdom, D₉₀ % ≥ 85 Gy. Cancerspecifik 3-årsöverlevnad var 84 % för stadium IIB och 52 % för stadium IIIB [205].

Det pågår multicenterstudier av IGABT utgångna från Universitetssjukhuset i Wien, Österrike: EMBRACE (European study on MRI-guided brachytherapy

in locally advanced cervical cancer). I juni 2014 var 1 140 patienter registrerade i EMBRACE. Under 2016 startar EMBRACE II baserat på klinisk evidens från tidigare EMBRACE-studier (EMBRACE I, retro-EMBRACE) [206, 207].

Typiska biverkningar från brachyterapi som lokal inflammation, fibros, telangiektasier, ulceration, nekros och fistlar uppstår huvudsakligen i begränsade volymer i anslutning till applikatorn och vid höga doser (> 70–80 Gy), medan biverkningar från hela organ i form av generell inflammation, fibros och telangiektasier uppkommer efter bestrålning av helt organ med intermediära eller höga doser (60–70+ Gy).

10.3.1.5.1 Teknik

Brachyterapi ges med efterladdningsteknik med en stegande strålkälla, där olika dosrater (stråldos per tidsenhet) kan användas. I Sverige används i dag endast högdosrat brachyterapi (HDR-BT) och pulsad dosrat brachyterapi (PDR-BT) där iridium (192Ir) används som strålkälla. HDR-BT ges på en strålbehandlingsavdelning och själva behandlingen tar kort tid, vanligtvis 15–20 minuter, medan PDR-BT ges i strålskyddade rum på en vårdavdelning och där behandlingstiden varierar, beroende på targetdos och antalet pulser. Se vidare avsnitt [13.8 Omvårdnad i samband med brachyterapi](#). För båda teknikerna tillkommer tid för applikation, bilddiagnostik, targetdefinition och dosplanering.

För tredimensionell (3D) IGABT, med bestämning av tumörutbredning, tillhörande targetvolum och riskorgan samt optimering av dosfördelningen i tre dimensioner, krävs MRT-undersökning med applikatorn på plats, optimalt inför varje fraktion [193], eller som minimum vid första brachyterapi-fraktionen följt av DT vid efterföljande fraktioner [208]. Diagnostisk MRT (T2-viktad) utförs därutöver nära före första brachyterapi för utvärdering av tumörutbredning.

Targetvolymen för brachyterapi definieras utgående från bilddiagnostisk information, inspektion och palpation vid start av EBRT och vid applikationstillfället, och dokumenteras på mallar (teckning), som stöd vid planering och monitorering under hela behandlingsförloppet (EMBRACE); se [figur 5 i avsnitt 6.3 Palpation i narkos \(PIN\)](#) och nedladdningsbar bilaga.

Patienten är i generell eller spinal anestesi vid applikation av instrumenten.

För optimalt resultat används applikatorer anpassade till patientens anatomi och tumörutbredning tillsammans med en individuellt optimerad dosplan,

där dosplanen är baserad på ett 3D-bildunderlag med inritade strukturer (targets och OAR); se [bilaga 2](#) och [bilaga 3](#).

En tandemapplikator med intrauterin sond och vaginal vaginalapplikator används som standard. Vid tumörutbredning i parametrier där stråldosen inte täcks av endast dessa instrument används tillägg av interstitiella nålar.

Figur 8. Tandemapplikator med intrauterin sond och vaginalapplikator, utan och med interstitiella nålar (Elekta)



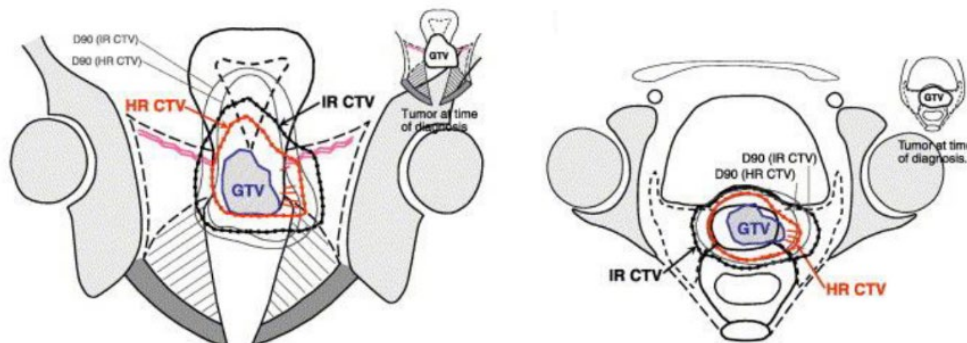
Vid tumörutbredning vaginalt (stadium IIIA, utbrett stadium IIA) används ofta en intrauterin sond och vaginalcylinder eventuellt med tillägg av interstitiella nålar.

Vid applikation bör transabdominalt ultraljud användas som guide, detta för att undvika perforering av uterus. Packning av vagina med tamponad ska göras för att öka avståndet från applikatorn till riskorganen (blåsa och rektum) och för att säkerställa att applikatorn inte glider ur läge.

10.3.1.5.2 Targetdefinition brachyterapi (BT)

Targetvolymen utgörs av tumörvolymen och hela cervix så som den bedöms vid en gynekologisk undersökning med inspektion och palpation, samt på MRT inklusive ”grey zones” (intermediär signal på MRT representerande risk för resttumör) vid tiden för brachyterapi (HR-CTV_{BT}) och IR-CTV_{BT} baserad på IR-CTV (initial makroskopisk tumörutbredning) samt HR-CTV_{BT} + 5–15 mm säkerhetsmarginal beroende på tumörstorlek och läge, potentiell tumörspridning, tumörregression, bildunderlag, organrörelser och behandlingsstrategi (fördelning EBRT vs. brachyterapi och beaktande av OAR) [193]. Se [bilaga 2](#). Även OAR (blåsa, rektum, sigmoideum samt optimalt vagina) ska definieras.

Figur 9. Frontal och transversell schematisk bild av lokalt avancerad livmoderhalscancer med partiell remission efter extern strålbehandling [194]



10.3.1.5.3 Total behandlingstid och total dos

Brachyterapi startas tidigast efter 20–30 Gy EBRT, när tumörens storlek har krympt. Brachyterapi och extern strålbehandling ges vanligen inte samma dag, men i sådana fall med minst sex timmars intervall.

10.3.1.5.4 Stråldoser vid brachyterapi

Den totala stråldosen, $D_{90\%}$, inklusive EBRT, till HR-CTV bör vara > 85 Gy [209]. Brachyterapins del utgörs optimalt av 35–40 Gy (EQD_2).

Enligt den kommande studien EMBRACE II har följande minimi-dosgränser satts upp:

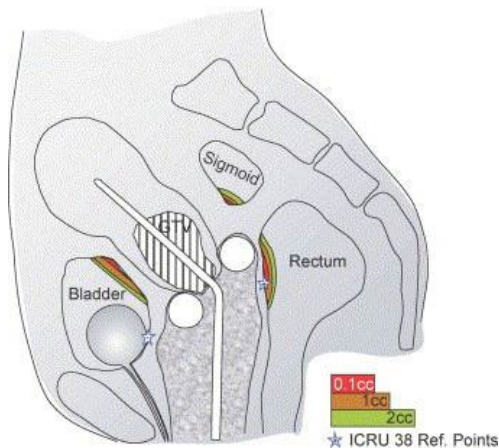
HR-CTV	$D_{90\%} > 85$ Gy (EQD_2 , $\alpha/\beta = 10$), $D_{98} > 75$ Gy (EQD_2 , $\alpha/\beta = 10$)
GTVBT1---	$D_{98\%} > 90$ Gy (EQD_2 , $\alpha/\beta = 10$)

Ett förslag på fraktioneringsschema för HDR-BT kan vara 4 fraktioner, 7 Gy/fraktion. För PDR-BT kan motsvarande antal fraktioner och dos per fraktion räknas fram, se [bilaga 2](#) under dosberäkningar vid brachyterapi. Se vidare [bilaga 2](#), där det även finns en länk till ett beräkningsark (Excel).

10.3.1.5.5 Toleransnivåer och riskorgan vid brachyterapi (BT)

Man bör uttrycka dosen till riskorganen som den lägsta dosen i den delvolym som erhåller högst dos (se figur 10). Dessa volymer bör vara 2 cm^3 (D_{2cc}), 1 cm^3 (D_{1cc}) och $0,1\text{ cm}^3$ ($D_{0,1cc}$).

Figur 10. Schematisk bild som visar de mest bestrålade vävnadsvolymererna i anslutning till applikatorn för rektum, sigmoideum och blåsa för 0,1, 1 och 2 cm³ [194]



Dosbegränsningar till riskorgan, doser baserade på (EQD₂, $\alpha/\beta = 3$):

	Dimopoulos, et al. [209]	EMBRACE II
Blåsa	D _{2cc} < 90 Gy	D _{2cc} < 90 Gy
Rektum	D _{2cc} < 70–75 Gy	D _{2cc} < 75 Gy
Sigmoideum	D _{2cc} < 70–75 Gy	D _{2cc} < 75 Gy

Om intrauterin brachyterapi inte kan ges (cervixstenos, tumörutbredning där intrauterin brachyterapi inte är möjlig) övervägs i första hand interstitiell brachyterapi (enbart vaginalapplikator och interstitiella nålar, alternativt enbart interstitiella nålar) eller i andra hand fortsätts behandlingen med adaptivt krympande EBRT-boost med måldos 80 Gy (EQD₂) mot HR-CTV_{BT} [210] med beaktande av dos till OAR. Vid fortsatt extern boost rekommenderas ny MRT, ny dosplanerings-DT och omplanering. Fall för interstitiell boost utan samtidig intrauterin brachyterapi är en högspecialiserad verksamhet; se vidare [kapitel 17 Underlag för nivåstrukturering](#).

10.3.1.5.6 Resurser för IGART

Dosplanerings-DT (EBRT), diagnostisk MRT x 2 (innan behandlingsstart och strax innan brachyterapi), dosplanerings-MRT (BT) samt PET-DT-diagnostik.

Övergång från standarddosplaner baserade på punktdoser till volymbaserad intrakavitär brachyterapi är svår och resurskrävande, och innefattar

en betydande inlärningskurva. Intrakavitär volymbaserad brachyterapi bör initieras efter en period där ett dedikerat brachyteam lär sig principerna för targetritning, applikatorrekonstruktion och dosoptimering i dosplaneringssystemet [172, 194]. Brachyverksamheten bör kunna genomföras hela året, även semestertid.

10.3.1.5.7 *Kompetenskrav*

Enligt GEC-ESTRO: Minst två gynekologer/brachyterapeuter och två sjukhusfysiker med erfarenhet av 3D-brachydosplanering för livmoderhalscancer, minst 10 behandlingar/terapeut och år, minst 15 patienter per centrum och år [172]. Det är nödvändigt med ett multidisciplinärt team som innefattar brachyterapeuter, sjukhusfysiker, bilddiagnostiker, onkologisjuksköterskor och assisterande personal.

10.3.1.6 **Protonterapi**

Vid definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling av livmoderhalscancer ges optimalt en kombination av extern strålbehandling och brachyterapi för att ge en så effektiv och riktad behandling som möjligt. Ett mål med behandlingen är också att minimera risken för seneffekter från urinblåsa, tarm och vagina, genom att undvika höga stråldoser till dessa organ. I framtiden är det möjligt att protonterapi på Skandionkliniken i Uppsala i vissa fall kan ersätta fotoner för att minska stråldosen till riskorganen (inom studieprotokoll) med mindre seneffekter än med konventionell strålbehandling med fotoner. Även andra möjliga indikationer för protonterapi kan förutses i framtiden, t.ex. som boost mot den centrala tumören då brachyterapi inte kan ges av tekniska eller anatomiska skäl, vid rebestrålning eller vid metastasering till paraaortala lymfkörtlar. Skandionkliniken har börjat ta emot patienter september 2015, men ännu inte patienter med gynekologisk cancer.

10.3.1.7 **Faktorer som påverkar resultatet vid strålbehandling**

10.3.1.7.1 *Total behandlingstid, OTT*

Flera retrospektiva studier har visat att den totala behandlingstidens längd är av betydelse för att uppnå lokal kontroll vid kurativt syftande strålbehandling av livmoderhalscancer. I den största retrospektiva analysen inkluderande 1 227 patienter med stadium IB–III som erhöll minst 70 Gy till punkten A, konstaterar man en minskad lokal kontroll om cirka 0,6–0,9 % per dags förlängd behandling över 7 veckor [211]. Man konstaterar en tydlig skillnad med avseende på lokalt återfall inom 10 år för respektive stadium mellan patienter som avslutat all behandling inom 7 veckor, mellan 7 och 9 veckor,



respektive efter 9 veckor (7 %, 22 % resp. 36 % för stadium IB; 14 %, 27 % resp. 36 % för stadium IIA; 20 %, 28 % resp. 34 % för stadium IIB samt 30 %, 40 % resp. 50 % för stadium III).

I en retrospektiv analys av 830 patienter med invasiv livmoderhalscancer, som erhållit kurativt syftande strålbehandling ≥ 75 Gy till punkten A (EBRT + BT), fann man en minskad lokal kontroll på cirka 1 % per dags förlängd behandling över 30 kalenderdagar [212]. Vanligast var avbrott för helgdagar (förutom lördag–söndag), uppehåll mellan EBRT och BT, samt för apparatservice.

I en annan studie med 837 patienter som erhållit ≥ 65 Gy till punkten A hade de lokala återfallen efter 4 år ökat från 5 % till 20 % när den totala behandlingstiden gick från < 6 veckor till > 10 veckor [213]. I de båda senare studierna var effekten tydligast vid stadium III.

I en översiktsartikel från 2007 belyser Bese och medarbetare effekterna av oplanerade uppehåll under pågående strålbehandling för olika maligna diagnoser och konstaterar att en förlängd behandlingstid generellt minskar sannolikheten för lokal kontroll med 0,3–1,6 % per dags förlängd behandling vid livmoderhalscancer. Man betonar dock att studiernas behandlingstid varierar från 6 till 9 veckor varför siffrorna är något svårvärderade [214].

Oplanerade uppehåll i strålbehandlingen bör så långt som möjligt undvikas. Det är viktigt att både patienter, närstående och behandlingsteam är införstådda med detta och att man ger understödande behandling vid nedsatt allmäntillstånd. Oundvikliga avbrott i planerad behandling och helgdagar kompenseras. Bäst är att behålla den totala behandlingstiden, den totala dosen och dosen per fraktion genom att behandla lördag eller annan helgdag alternativt ge två behandlingar på fredagar (tidiga avbrott) eller två behandlingar samma dag oavsett veckodag (sena avbrott), båda med tidsintervallet ≥ 6 timmar mellan fraktionerna [214]. Vid SIB kan inte dubbelfraktionering ges. En intensifiering av behandlingen mot slutet av strålbehandlingen kan anses ge minst risk för ökade komplikationer i normalvävnad. Då har normalvävnadens kompensatoriska reparationsmekanismer hunnit komma i gång och därmed minskas risken för både akuta och sena effekter [188, 215].

Det sämsta alternativet för att kompensera för utebliven behandling är att ge några extra fraktioner på slutet eftersom detta förlänger OTT och ökar risken för minskad tumörkontroll. Se vidare [bilaga 5](#).

10.3.1.7.2 Väntetid till start av strålbehandling

Tiden från behandlingsbeslut till start av strålbehandling har sannolikt stor betydelse för prognosen, extrapolerat från studier av huvud-halscancer som har en likartad tumörbiologi. Vid i median 4 veckors väntetid från behandlingsbeslut till behandlingsstart sågs i en dansk studie av huvud-halscancer en signifikant tumörprogress [216]. Liknande resultat avseende väntetid till start av strålbehandling har även setts vid andra tumörsjukdomar [217] men har inte studerats specifikt för livmoderhalscancer. Förberedelser (bildunderlag, targetritning, dosplanering etc.) medför oundviklig tidsåtgång från beslut till behandlingsstart. Både av prognostiska och psykologiska skäl bör dock tiden till behandlingsstart minimeras. I enlighet med SVF bör strålbehandling påbörjas inom 32 dagar från välgrundad misstanke.

10.3.1.7.3 Anemi

Flera studier har visat att patienter med anemi har en sämre prognos vid kurativt syftande kombinerad cytostatika- och strålbehandling [218, 219], beroende på hypoxi och därmed minskad radiosensitivitet. I ett norskt material från 1940-talet kunde författarna visa att ett lågt hemoglobinvärde (< 110 g/L) innan behandlingsstart var prognostiskt ogynnsamt [220]. Dock finns det endast en randomiserad studie från 1980-talet i vilken patienterna i behandlingsarmen transfunderades till en Hb-nivå över 120 g/L under pågående strålbehandling. Studien visade på en ökad lokal kontroll för den transfunderade gruppen, men avslutades i förtid och kritiserades för att inte ta hänsyn till bl.a. stadium eller tumörstorlek [221].

Ett flertal retrospektiva studier har visat att låga Hb-värden (< 120 g/L resp. < 110 g/L) under pågående kombinerad cytostatika- och strålbehandling förefaller vara en oberoende och starkare prognostisk faktor för lokal kontroll och total överlevnad än Hb inför behandlingsstart [218, 219, 222]. I studierna förefaller blodtransfusioner öka sannolikheten för lokal kontroll och total överlevnad hos de patienter vars Hb-värden kan hållas normala under pågående strålbehandling. Små randomiserade studier med erytropoietin under pågående kombinerad cytostatika- och strålbehandling har visat på en positiv effekt på Hb, men studierna har varit för små för att kunna visa skillnader i lokal kontroll eller total överlevnad. En metaanalys har även visat på en diskret ökning av tromboemboliska händelser vid användandet av erytropoietin [223, 224]. Transfusion rekommenderas därför till Hb-nivå ≥ 120 g/L.



10.3.1.7.4 Rökning

Det finns endast få studier på livmoderhalscancer och effekten av rökning under pågående strålbehandling. Mayadev och medarbetare visade i en retrospektiv studie på 96 patienter med lokalt avancerad livmoderhalscancer som behandlades med definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling att graden av rökning omräknat till paketår (pack years) var av signifikant betydelse för lokoregional kontroll, sjukdomsfri och total överlevnad jämfört med icke-rökare [225]. Det finns flera studier på andra tumörsjukdomar såsom huvud-halscancer, lungcancer och prostatacancer som också visar på försämrade lokal kontroll och/eller total överlevnad relaterat till rökning under pågående strålbehandling [226, 227]. Mekanismen antas bero på hypoxi och därmed minskad radiosensitivitet.

I en prospektiv studie av Hoff och medarbetare inkluderande 232 patienter med huvud-halscancer konstaterade författarna att rökare hade ett sämre resultat jämfört med icke-rökare med avseende på lokal kontroll (44 % mot 66 %), sjukdomsspecifik överlevnad (56 % mot 77 %) och total överlevnad (39 % mot 66 %) [226]. Författarna konstaterade också att graden av rökning omräknat som paketår ("pack years") var av betydelse för utfallet. Dessa data stämmer överens med tidigare retrospektiva analyser, där man konstaterar en 5-årsöverlevnad på 23 % respektive 55 % för gruppen rökare jämfört med gruppen icke-rökare.

Vidare har studier visat att andelen sena komplikationer av \geq grad 3 är signifikant högre hos gruppen rökare jämfört med icke-rökare (49 % resp. 31 %) [228]. EBRT vid prostatacancer leder till 2–5 ggr ökad risk för gastrointestinala seneffekter inklusive anal inkontinens hos rökare jämfört med icke-rökare [229], vilket kan antas motsvara förhållandena vid livmoderhalscancer. Se vidare avsnitt [13.15 Råd vid övriga fysiska biverkningar efter livmoderhalscancer](#).

10.3.1.7.5 Organrörelser

Den tekniska utvecklingen inom den externa strålbehandlingen har medfört möjlighet att öka strålbehandlingsdosen till tumören och minska strålningen till riskorganen (OAR). Detta förbättrar möjligheten till bot och minskar risken för behandlingsrelaterade komplikationer och seneffekter. Tidigare användes standardiserade bäckenfält där strålbehandlingen levererades med visserligen 3D-konform fyrfältsteknik men som gav full stråldos till hela bäckenvolymen inkluderande såväl tumör och lymfkörtlar som OAR. I dag används huvudsakligen IMRT (intensitetsmodulerad strålbehandling) eller

VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy, RapidArc) vid EBRT till livmoderhalscancer. Detta ställer högre krav på targetdefinition, vilket i sin tur ställer högre krav på bilddiagnostik och medför en betydligt ökad tidsåtgång för strålplanering och behandling, inklusive kvalitetskontroll.

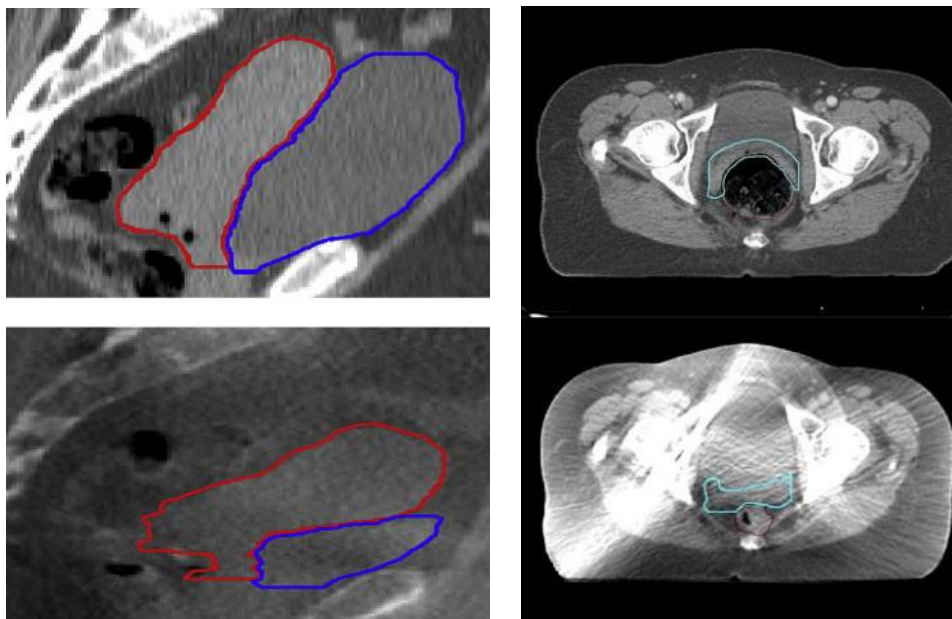
En utmaning i denna skräddarsydd behandling är att uppnå adekvat stråldos i target och minimal stråldos till OAR. Det finns en betydande organrörlighet mellan fraktioner som leder till varierande dosfördelning till target och OAR. Uterus och cervix läge och form påverkas av blås- och tarmfyllnad. Tumörkrympning medför också att targetvolymen ändras. På grund av tätare blås- och tarmtömningar under behandlingens gång minskar ofta organrörligheten samtidigt som en systematiskt minskande blåsvolym försvårar att behålla en konstant blåsvolym [230, 231].

Ett flertal studier har genomförts för att standardisera blåsfyllnaden (miktionsscheman, dryckesinstruktioner), med begränsad effekt [231]. I EMBRACE föreslås ett standardiserat förfarande: Patienten uppmanas tömma blåsan och får sedan dricka 125 ml. Efter 1 timme görs DT/ges behandling (www.embracestudy.dk).

Diametern på rektum vid DT/behandling bör understiga 4 cm för att minska risken för att target hamnar utanför strålfältet [232]. Rutin för bedömning av detta och åtgärder (mikrolavemang, ”pip”) vid bilddiagnostik inför targetdefinition och behandling rekommenderas.

Figur 11.

Övre bild, vänster: Uterus läge (röd) vid blåsfyllnad 550 ml (blå).
 Övre bild, höger: Vaginas läge (turkos) vid utspänd rektum (brun).
 Nedre bild, vänster: Uterus läge vid blåsfyllnad 75 ml [230].
 Nedre bild, höger: Vaginas läge vid liten rektumvolym.



Ett sätt att kompensera för osäkerhet avseende organrörelser är att inkludera generösa marginaler, men därmed förloras möjligheten att minska stråldosen till OAR.

Ett annat sätt att ha kontroll över detta är att göra omplanering en gång per vecka [233], men detta är resurskrävande och leder inte till kontroll över dagliga variationer. En annan möjlighet är att använda individualiserade strategier med flera strålplaner för varje patient, och använda den mest optimala planen vid varje behandlingstillfälle ("plan-of-the-day") [234-238]. Vår rekommendation är att organrörelser minimeras genom noggrann kontroll av standardiserad blås- och rektumfyllnad enligt lokala rutiner. Individualiserade strategier med flera strålplaner bör eftersträvas.

10.3.1.8 Adaptiv strålbehandling (IGART)

Att anpassa strålbehandlingen med hjälp av bilddiagnostik (image-guided adaptive radiotherapy, IGART) kan även användas för att optimera den externa strålbehandlingen över tid med hänsyn till tumörkrympning, men används huvudsakligen för brachyterapi vid livmoderhalscancer. Då inte brachyterapi kan ges, ges adaptiv central boost med EBRT; se vidare slutet av avsnitt [10.3.1.5 Brachyterapi \(BT\)](#) och [bilaga 5](#). Individualiserat val av dosplan ("plan-of-the-day") kan också ses som en form av IGART.

10.3.2 Postoperativ adjuvant behandling

Rekommendationer

Postoperativ radiokemoterapi (kombinerad cytostatika- och strålbehandling) med cisplatin

Indikation:

- Lymfkörtelmetastaser:
 - Utökat paraaortalt strålfält bör ges vid lymfkörtelmetastaser paraaortalt eller i nivå med a. iliaca communis.
 - Boost till kvarvarande lymfkörtelmetastaser.
- Tumörstorlek ≥ 4 cm.
- Spridning utanför cervix (dvs. till parametrier).
- Småcellig neuroendokrin histologi.
- Kirurgiska marginaler < 5 mm i vagina.
- Individuell bedömning vid övriga snäva kirurgiska marginaler där djupväxt i cervix, LVSI, tumörstorlek, histologi och eventuell förekomst av ITC vägs in.

Ordination:

- Extern strålbehandling bör ges till en dos av minst 45 Gy (EQD₂).
- Vid snäva resektionsränder/stor tumörstorlek övervägs boost med HDR-BT med vaginalapplikator till kraniella 1/3-delen av vagina. Exempelvis 10 Gy, uppdelat på 2–3 fraktioner, doserat 5 mm från applikatorytan.
- Cisplatin bör ges i dosen 40 mg/m² (maxdos 70 mg) q1w under strålbehandlingstiden, optimalt 5 cykler.

Postoperativ cytostatikabehandling

Indikation:

- Småcellig neuroendokrin histologi.

Ordination:

- Cisplatin 75–100 mg/m² dag 1 + etoposid 100 mg/m² dag 1–3, q3w, 3 cykler*.

* Om ej givet neoadjuvant (NACT).



10.3.2.1 Bakgrund/indikation

Postoperativ adjuvant behandling har i flera studier visats signifikant minska risken för lokal- och fjärråterfall vid tidig livmoderhalscancer med riskfaktorer. Lymfkörtelmetastasering [239, 240] och tumörspridning utanför cervix [123, 124] är etablerade riskfaktorer för återfall, men för övrigt finns inte någon internationell konsensus vad gäller exakt hur varje enskild riskfaktor ska värderas.

Dubbla behandlingsmodaliteter (kirurgi och strålbehandling) bör i enlighet med vad som anförts tidigare undvikas, p.g.a. ökad risk för sjuklighet. Fördelarna med tillägg av adjuvant behandling avseende prognos gör att detta ändå rekommenderas vid indikationer enligt ovan. Dock understryks vikten av korrekt utredning, för att selektera patienter till om möjligt endast en behandlingsmodalitet. Som regel rekommenderas inte vaginal brachyterapi [154], men kan övervägas vid bristande vaginal radikalitet [241]. Se även avsnitt [10.3.1.5 Brachyterapi \(BT\)](#).

10.3.2.1.1 Radiokemoterapi (kombinerad cytostatika- och strålbehandling)

Kombinerad cytostatika- och strålbehandling syftar till att dels öka kvarvarande mikrometastasers känslighet för strålbehandlingen, dels utplåna eventuell subklinisk spridning utanför strålfältet. En Cochraneanalys från 2012 slår fast att det finns måttligt stark evidens för att postoperativ adjuvant platinumbaserad kombinerad cytostatika- och strålbehandling förlänger överlevnaden för kvinnor med livmoderhalscancer i stadium I–IIA med riskfaktorer [242]. Tillägg av cisplatinbaserad kombinerad cytostatika- och strålbehandling jämfört med enbart strålbehandling ger en absolut vinst i total överlevnad på 12 % och i progressionsfri överlevnad på 16 %. Risken för akuta biverkningar av grad 3–4 är högre vid kombinerad cytostatika- och strålbehandling än vid enbart strålbehandling [243, 244], men det finns endast sparsam långtidsuppföljning [245, 246] och det är inte klarlagt om dessa biverkningar är relevanta på lång sikt.

Även om man inte för varje enskild riskfaktor undersökt nyttan med kombinerad cytostatika- och strålbehandling jämfört med enbart strålbehandling, anses tillägget av cytostatikabehandling vara motiverat. Det baseras på fallen med lymfkörtelspridning, där det klart har visats vara fördelaktigare med kombinerad cytostatika- och strålbehandling.

10.3.2.1.2 Lymfkörtlar, tumörstorlek, djupväxt, LVSI och kirurgiska marginaler

Spridning till lymfkörtlar är en av de starkare prognostiska faktorerna efter FIGO-stadium [120]. Adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling rekommenderas följaktligen vid verifierad spridning till lymfkörtlar samt vid överraskande upptäckt av tumörstorlek på 4 cm eller större [241, 247]. Vid spridning till lymfkörtlar på iliaca communis-nivå eller paraaortalt finns studier som visat att kombinerad cytostatika- och strålbehandling till paraaortalt utökat strålfält med doser upp till 50,4 Gy är genomförbart och inte behäftat med allvarlig toxicitet [248]. Kombinerad cytostatika- och strålbehandling med utökat PA-fält bör därför övervägas vid lymfkörtelmetastaser paraaortalt eller i nivå med a. iliaca communis. Se vidare avsnitt [10.3.1.3 Strålbehandling riktad mot paraaortala lymfkörtelstationer \(PA-fält\)](#).

Graden av tumörinfiltration i cervixstromat samvarierar med lymfovaskulär infiltration (LVSI), men rapporteras trots det i flera studier vara en oberoende prognostisk faktor [138, 249, 250]. I GOG92-studien fann man att adjuvant strålbehandling signifikant minskade risken för återfall för patienter med lymfkörtelnegativ livmoderhalscancer i stadium IB och minst två av följande tre riskfaktorer: stromainfiltration $> 2/3$, LVSI och tumörstorlek på minst 4 cm [154]. I långtidsuppföljningen av samma studie fann man vid subgruppsanalys fortfarande signifikant minskad återfallsrisk för patienter med riskfaktorskombinationen djup stromainfiltration, LVSI och tumörstorlek över 4 cm, medan nyttan av adjuvant behandling inte kunde påvisas för övriga prognostiska subgrupper [241]. Patienterna i GOG92 utreddes och behandlades på 1980- och 1990-talen vilket man måste beakta när man värderar resultaten och riskgrupperingarna. Nyligen publicerade data från en retrospektiv genomgång av 294 adjuvant behandlade patienter i stadium IA2–IIA stödjer resonemanget att en kombination av riskfaktorer bör värderas redan före eventuell kirurgi i syfte att minska risken för adjuvant behandling och i stället erbjuda definitiv strålbehandling [251].

Vad gäller LVSI är även detta associerat till risk för lymfkörtelspridning [252]. De studier som rapporterat LVSI som riskfaktor har dock använt olika metoder för hur LVSI har analyserats, vilket kan vara en del av förklaringen till de skiftande resultat av dess prognostiska betydelse som presenterats [141].

Sammantaget bedöms varken stromainfiltration eller LVSI vara tillräckligt starka prognostiska faktorer, ensamt eller i kombination, för att kvalificera patienter till adjuvant behandling. Det är emellertid önskvärt att dessa faktorer anges i PAD-utlåtanden, för en sammantagen riskbedömning inför att man tar ställning till eventuell adjuvant behandling. Dessa fall bör diskuteras på MDK.



Snäva kirurgiska marginaler är associerat till sämre överlevnad, liksom tumörväxt utanför cervix i parametrier. Gränsen för vad som ska betraktas som snäva kirurgiska marginaler varierar mellan olika studier [152, 153]. I internationella rekommendationer tar man sällan ställning till om det finns en specifik gräns för när adjuvant behandling bör rekommenderas. I avsaknad av tillräcklig evidens bedömer vi att åtminstone 5 mm kirurgisk marginal i vagina bör uppnås. Övriga marginaler får bedömas tillsammans med övriga riskfaktorer (LVSI, djupväxt, tumörstorlek och histologi). Parametrieväxt utgör indikation för adjuvant behandling.

10.3.2.1.3 Högmalign histologi

Neuroendokrin småcellig cancer (NEC) är en högmalign tumör där det föreligger stor risk för återfall [253]. Adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling rekommenderas därför trots avsaknad av randomiserade studier på denna histologiska undergrupp. Kombinationscytostatika (cisplatin + etoposid) rekommenderas alltid, antingen neoadjuvant eller adjuvant i operabla stadier, eller i kombination med strålbehandling vid definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling, se vidare avsnitt [10.7 Neuroendokrin livmoderhalscancer \(NEC\)](#).

För glassy cell carcinoma (GCC) anges i litteratursammanställningar en något lägre 5-årsöverlevnad jämfört med livmoderhalscancer generellt [254, 255].

Det finns inte tillräckligt med evidens för att rekommendera adjuvant behandling enbart baserat på histologi vid GCC.

10.3.2.2 Targetdefinition

Dosplanering ska göras på underlag från DT eller MRT. Dosplanerings-DT utförs i behandlingsposition från diafragma till nedom tuber ischiadicum, i max 3 mm tjocka snitt. Intravenöst kontrastmedel underlättar definition av target och OAR om DT används som enda planeringsmetod. Om MRT för dosplanering finns som tillgänglig metod utförs även denna i behandlingsposition. Diagnostisk MRT-undersökning kan fusioneras med DT i dosplaneringsprogrammet, men det kräver noggrant överensstämmande undersökningsprotokoll med samma planvinklar och snitt-tjocklek i behandlingsläge. Om MRT används som dosplaneringsunderlag avstår man från i.v. kontrastmedel vid DT. Bilddiagnostikunderlagen sparas om möjligt i lokalt PACS.

Ett internationellt konsensus-dokument har utarbetats som vägledning vid planering av adjuvant strålbehandling för livmoderhalscancer [176].

Övre begränsning av CTV_N (nodes) bör vara 7 mm under L4–L5-disken och nedre begränsning av CTV_N bör vara 3 cm nedom vaginaltoppen eller 1 cm ovan foramen obturatorius nedre gräns, vilket som är mest kaudalt. Vid utökat paraaortalt strålfält är övre begränsningen i nivå med njurkärnen. CTVN får i medellinjen aldrig vara mindre än 1,5 cm i anterior – posterior riktning. Marginaler från CTV_N till PTV_N skapas utifrån lokala förutsättningar.

Följande strukturer bör inkluderas i CTV:

- Lymfkörtelstationer vid iliaca communis, iliaca externa, iliaca interna samt presakralt. Vid utökat PA-strålfält inkluderas även paraaortala lymfkörtelstationer upp till avgång för njurkärnen.
- Eventuella lymfocelen.
- Vaginas övre 3 cm samt paravaginal mjukvävnad lateralt om vagina.
- Parametrier.

För detaljer, se avsnitt [10.3.1.2 Targetdefinition EBRT](#) och [bilaga 4](#).

Ev. kvarlämnade lymfkörtelmetastaser behöver stråldoser (boost) i nivå med vad som gäller vid primär definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling; se avsnitt [10.3.1 Definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling](#) och [bilaga 5](#).

Postoperativ adjuvant brachyterapi: Vid snäva marginaler i vaginaltoppen kan HDR-BT övervägas till kraniella 1/3-delen av vagina, förslagsvis 10 Gy/2–3 fraktioner, doserat 5 mm från applikatorytan, i kombination med EBRT.

10.4 Spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall

Rekommendationer

Individuell behandling:

- Cisplatin 50 mg/m² + paklitaxel 175 mg/m², q3w i första hand.
- Cisplatin 50 mg/m² dag 1 + topotekan 0,75 mg/m² dag 1–3, q3w i andra hand.
- Ställningstagande till tillägg av pembrolizumab 200 mg q3w till platinuminnehållande cytostatikabehandling ± bevacizumab i upp till 35 cykler för patienter med PD-L1 ≥ 1 enligt ”combined positive score” (CPS) metoden. Vid underhållsbehandling med singel pembrolizumab kan dosen 400 mg q6w övervägas.



- Cisplatin 50 mg/m² alt. karboplatin AUC 5 vid nedsatt allmäntillstånd, q3–4w
- Topotekan 0,75 mg/m² dag 1–3 + paklitaxel 175 mg/m² q3w vid allergi mot cisplatin eller vid påtagligt nedsatt njurfunktion
- Vid progress efter platinumbaserad behandling enligt ovan hos patient som ej erhållit pembrolizumab kan singel cemiplimab 350 mg dag 1 q3w upp till 96 veckor vara ett alternativ
- Paklitaxel 80 mg/m² vid platinumresistens, q1w
- Ställningstagande till strålbehandling
- Ställningstagande till individuellt anpassad kirurgi

Vid primärt spridd sjukdom (fjärrmetastaser, dvs. stadium IVB) bör tumörutbredningen styra den primära behandlingen. Om det finns en symtomgivande lokal tumör med begränsad fjärrspridning ges primärt strålbehandling i syfte att uppnå lokal kontroll, eventuellt i kombination med konkomitant cisplatin. Generellt rekommenderas då sedvanligt behandlingsupplägg i enlighet med avsnitt [10.3.1](#), men detta kan behöva modifieras utifrån individuella förutsättningar, där accelererad och begränsad strålbehandling i syfte att uppnå lokal kontroll kan förordas (t.ex. 3 Gy x 10–13 mot central tumör enbart), för att därefter övergå till övrig palliativ behandling. Därefter ges cytostatikabehandling i palliativt syfte. Om fjärrmetastaseringen är omfattande rekommenderas primär cytostatikabehandling, för senare ställningstagande till eventuell strålbehandling mot cervix för lokal kontroll och i symtomlindrande syfte. Se även [kapitel 15 Behandling av återfall](#).

Vid bäckenåterfall efter primärkirurgi där strålbehandling inte tidigare givits övervägs i första hand kurativt syftande kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Vid isolerat bäckenåterfall efter definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling övervägs kirurgi. Se [kapitel 15 Behandling av återfall](#).

Vid återfall där inte kirurgi eller strålbehandling är möjlig bör man överväga cytostatikabehandling. Vid bäckenåterfall, tidigare given cytostatikabehandling (konkomitant kombinerad cytostatika- och strålbehandling), återfall inom tidigare strålbehandlat område eller kort tid (< 1 år) sedan primärbehandling, uppnås sämre respons än om dessa omständigheter inte föreligger [\[256\]](#). Vid tidigare cisplatinbehandling konkomitant bör man överväga kombinationscytostatika vid återfallsbehandling.

Förstahandspreparatet är cisplatin, där äldre studier visat en respons på upp till 38 %, med OS 7 månader, vid dosen 50 mg/m² givet var 3:e vecka [257]. Olika doser och dosintensitet har studerats med liknande resultat. Andra preparat har provats som singeldroger, med sämre respons alternativt oacceptabla biverkningar.

Kombinationsbehandlingar har studerats, där man i GOG 169 jämfört cisplatin 50 mg/m² med cisplatin 50 mg/m² + paklitaxel 135 mg/m² 24-timmarsinfusion, med respons 19 % vs. 36 %, PFS 2,8 månader vs. 4,8 månader (signifikant skillnad), men OS 8,8 månader vs. 9,7 månader (ej signifikant) [258]. I GOG 179 jämfördes cisplatin 50 mg/m² med cisplatin 50 mg/m² + topotekan 0,75 mg/m² (3 dagar) med respons 13 % vs. 27 %, PFS 2,9 månader vs. 4,6 månader (signifikant skillnad) och OS 8,6 månader vs. 9,4 månader (signifikant skillnad) [259]. Dessa studier har dock kritiserats p.g.a. jämförelsevis sämre respons i både kontrollarmen och experimentarmen jämfört med andra GOG-studier (i median 12 månader OS).

I den uppföljande studien GOG 204, som avbröts i förtid, jämfördes fyra kombinationsbehandlingar (cisplatin 50 mg/m² + paklitaxel/vinorelbin/gemcitabin/topotekan) där man inte såg några signifikanta skillnader mellan de fyra olika armarna, men en trend mot bäst effekt för kombinationen cisplatin + paklitaxel med PFS 8,7 månader och OS 12,9 månader och med bäst biverkansprofil. Kombinationen cisplatin + paklitaxel q3w är därför den rekommenderade standardbehandlingen [260], men även cisplatin och topotekan kan övervägas, speciellt vid besvärande neuropati efter tidigare behandling. Av tradition och extrapolerat från andra studier ges i Sverige paklitaxel i dosen 175 mg/m² på 3 timmar, och inte paklitaxel 135 mg/m² 24-timmarsinfusion.

I en studie har föreställningen att cisplatin är överlägset karboplatin utmanats [261] och man såg här jämförbar effekt mellan de två preparaten (i kombination med paklitaxel). Dock framhålls att patienter som inte tidigare erhållit platinumpreparat bör rekommenderas cisplatin i första hand.

I studien GOG 240 har man studerat cisplatin + paklitaxel respektive topotekan + paklitaxel med eller utan tillägg av bevacizumab. Data talar för en förbättrad OS (16,8 månader vs. 13,3 månader) vid tillägg av bevacizumab till cisplatin + paklitaxel i utvalda fall (vid låg risk för perforationer och andra allvarliga komplikationer) [262]. I selekterade fall rekommenderas därför tillägg av bevacizumab. Studien har dock kritiserats p.g.a. osedvanligt god effekt i kontrollarmen, där frågor kring inklusion och kostnadseffektivitet



har framförts [263, 264]. I studien avslutades behandlingen vid endera tumörprogress, komplett respons eller svåra biverkningar. Frågan om fortsatt bevacizumab till patienter med kvarvarande tumör men där cytostatikabehandling avslutats p.g.a. biverkningar, är inte studerad. Vid allergi mot cisplatin eller vid kraftigt nedsatt njurfunktion kan paklitaxel + topotekan vara ett alternativ. Denna regim uppvisade endast marginellt sämre tumörrespons i GOG 240 jämfört med den rekommenderade cytostatikaregimen cisplatin och paklitaxel (47 % jämfört med 50 %). Samma övervägande avseende tillägg av bevacizumab gäller för båda regimerna.

Vid påverkat allmäntillstånd bör kombinationsbehandling undvikas och singelbehandling med cisplatin eller karboplatin övervägas som alternativ. Det finns klinisk erfarenhet av behandling med paklitaxel 80 mg/m² veckovis, med god respons även inom tidigare strålbehandlat område, men denna behandling har bristande dokumenterad evidens.

Under 2021 presenterades två randomiserade fas III-studier som jämförde effekten av immunterapi mot kemoterapi på patienter med spridd livmoderhalscancer eller med canceråterfall. I Empower cervical-1-studien lottades 608 patienter som tidigare erhållit minst en kemoterapibehandling till behandling med checkpointhämmaren cemiplimab eller till standard kemoterapibehandling. Resultaten visare att fler patienter i snitt svarar på behandling med cemiplimab jämfört med kemoterapi, 16,4 % mot 6,3 %, och att dessa patienter lever i snitt 3,5 månader längre (12 månader mot 8,5 månader) [265]. I Keynote 826-studien lottades 617 patienter som inte fått någon tidigare kemoterapibehandling till behandling med paklitaxel, platinumpreparat, med eller utan bevacizumab, och med tillägg av studieläkemedlet pembrolizumab 200 mg eller placebo var tredje vecka till progress eller som mest i 35 cykler. De patienter som hade ett ökat uttryck av PD-L1 proteinet på tumör- och immunceller (ca 89% av samtliga patienter) och som erhöll kombinationsbehandling med pembrolizumab hade i snitt bättre effekt av behandling än de som fick placebo både sett till antalet som svarade på behandlingen, 68,1 % mot 50,2 %, och sett till överlevnad där 53 % av patienterna var vid liv i försöksarmen jämfört med 41,7 % i kontrollarmen vid 24 månader [114].

Graden allvarliga biverkningar (\geq grad 3) för checkpointhämmare jämfört med kemoterapi var 45 % mot 53,4 % i Empowerstudien och 68,4 % mot 64,1 % i Keynotestudien. Graden av allvarliga immunmedierade biverkningar var 5,3 % i Empowerstudien med inflammation i sköldkörtel, lever och lungor som vanligaste biverkningar och 11,4 % i Keynotestudien med inflammation i hud,

sköldkörtel och tjocktarm som vanligaste biverkningar. Keynote 826-studien godkändes av European Medicines Agency (EMA) i maj 2022 och är ett behandlingsalternativ för vissa patienter med spridd sjukdom eller återfall i sjukdom som tidigare inte fått någon kemoterapibehandling utöver eventuell cisplatinbehandling vid strålbehandling. Behandling med cemiplimab enligt Empower-studien godkändes i Sverige i december 2022 och kan vara ett alternativ för patienter med tumörprogress efter första linjens platinumbaserade recidivbehandling men som inte tidigare erhållit behandling med checkpointhämmare. Behandling gavs i studien oavsett PDL1-status men vårdprogramgruppen ser gärna att man för framtida bruk analyserar PDL1-status hos patienter som behandlas med immunterapi.

Ytterligare nya målriktade läkemedel testas nu i kliniska studier på livmoderhalscancer. I en fas II-studie har preparatet tisotumabvedotin, som kopplar samman en antikropp mot ett ytprotein på livmoderhalscancer celler med ett cytotoxiskt läkemedel, testats på 34 patienter med visad effekt hos 9 patienter [266]. En mer omfattande studie pågår och ytterligare studier planeras. Därutöver pågår tester med ett terapeutiskt vaccin ADXS11-01 som aktiverar immunförsvaret mot HPV-infekterade celler. En fas II-studie med 109 patienter med avancerad livmoderhalscancer där vaccinet gavs som singelbehandling eller i kombination med cisplatin har visat på en effekt hos 17,1 % respektive 14,7 % av patienterna med studierelaterade biverkningar hos 16,2 % [267]. Ytterligare preparat som prövas inom ramen för kliniska studier är PARP-hämmare och andra former av immunterapi såsom aktiverade T-celler [268]. Det är viktigt att påpeka att inga av dessa immunmodulerande behandlingar ges idag utanför kliniska studier och det är ännu för tidigt att säga om några av dessa behandlingar kommer att vara aktuella i kliniken i framtiden.

10.5 Adjuvant cytostatikabehandling efter kombinerad cytostatika- och strålbehandling

I OUTBACK-studien (ANZGOG 0902/GOG 274/RTOG 1174) som inkluderande 919 patienter, studerades tillägget av 4 cykler karboplatin AUC 5 + paklitaxel 155 mg/m² efter avslutad kombinerad cytostatika- och strålbehandling vid livmoderhalscancer i stadium IB1 med lymfkörtelmetastaser eller stadium IB2–IVA. Studien rapporterades vid ASCO 2021 [269] och i en meta-analys av åtta studier av adjuvant kemoterapi [270], men ingen fullständig publikation av OUTBACK-studien är ännu publicerad. Sammanfattningsvis utföll OUTBACK-studien negativt, dvs. man rapporterar



ingen överlevnadsvinst (OS) eller någon ökad sjukdomsfri överlevnad (PFS). Däremot rapporteras ökade behandlingsrelaterade biverkningar.

10.6 NACT innan strålbehandling

Ett flertal små äldre icke-randomiserade studier med kort uppföljningstid har publicerats i vilka man inte har kunnat påvisa någon nytta med NACT innan strålbehandling. En metaanalys publicerades 2004 i vilken författarna konstaterade att de inkluderade studierna är alltför heterogena för att några säkra slutsatserna ska kunna dras [271]. 2013 publicerades en enkelarmad prospektiv studie (n = 46) som visade på god effekt av kombinationen veckovis karboplatin AUC 2 + paklitaxel 80 mg/m² i sex veckor innan strålbehandling, med en komplett eller partiell respons hos 70 % av patienterna utan att den efterföljande kombinerade cytostatika- och strålbehandlingen påverkades negativt [272]. Resultaten har föranlett en randomiserad fas III-studie (INTERLACE) för patienter med FIGO 2009 stadium IB2–IVA (n = 500) i vilken man jämför kombinerad cytostatika- och strålbehandling med NACT efterföljt av kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Studien har inkluderat 381 patienter och beräknas stänga våren 2020, med ett sannolikt första preliminärt resultat 2022 (personlig e-post från huvudprövare Dr Mary McCormack, 9 juni 2019).

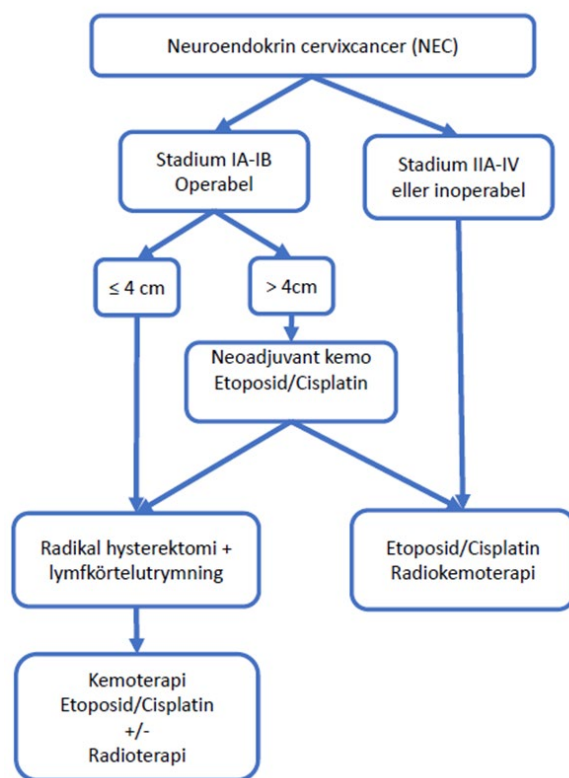
10.7 Neuroendokrin livmoderhalscancer (NEC)

Rekommendationer

- Randomiserade, kontrollerade studier saknas som underlag för behandlings-rekommendationer vid neuroendokrin småcellig livmoderhalscancer (NEC). Det finns bara små observationsstudier av låg evidensstyrka med osäkra skattningar (⊕)–(⊕⊕).
- NEC är en högmalign tumörtyp. Snabb remiss för eftergranskning av PAD av referenspatolog med kompletterande immunhistokemisk diagnostik är central.
- PET-DT rekommenderas i primärdiagnostik p.g.a. hög metastaserings-tendens (⊕⊕).
- NEC behandlas bäst med multimodal behandlingsstrategi med kirurgi, kombinationscytostatika med etoposid/cisplatin (EP) + tillägg av strålbehandling (⊕⊕).
- Kirurgi rekommenderas i tidigt stadium IA1–IB2 med resektabel tumör (⊕⊕).

- Radiokemoterapi (kombinerad cytostatika- och strålbehandling) rekommenderas vid stadium \geq IB3 ($\oplus\oplus$).
- Cisplatin/etoposid rekommenderas alltid. Ges neoadjuvant och/eller postoperativt, eller övervägs inom definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling vid primärtumör > 4 cm eller avancerad sjukdom ($\oplus\oplus$).
- Enbart kirurgi och/eller strålbehandling utan cytostatikabehandling rekommenderas inte p.g.a. nedslående behandlingsresultat ($\oplus\oplus$).

Figur 12. Behandlingsstrategi vid neuroendokrin småcellig livmoderhalscancer (NEC) (Modifierad efter Gardner 2011) [273]



Neuroendokrina tumörer omfattar ett spektrum av olika tumörtyper som härstammar från det diffusa neuroendokrina cellsystemet. Gemensamt är att de uttrycker neuroendokrina markörer, oftast synaptofysin och kromogranin. Man särskiljer två huvudgrupper. Väl differentierade neuroendokrina tumörer (NET), dvs. karcinoid och atypisk karcinoid, förekommer i ovarierna, men är sällsynta i cervix. Lågt differentierad högmalign neuroendokrin cancer (NEC) förekommer primärt i cervix eller corpus uteri. NEC kan förlora uttrycket av synaptofysin eller kromogranin. De allra flesta, upp till 90 %, uttrycker dock neuronspecifikt enolas (NSE) [273-275].



10.7.1 Differentialdiagnostik, klinik och utredning

Neuroendokrin småcellig livmoderhalscancer (SCNEC) är synonym med småcellig livmoderhalscancer, men måste skiljas från lågt differentierad skivepitelcancer med neuroendokrina inslag, samt från andra typer av småcelliga maligna tumörer, som kan uppstå i cervix som:

- basaloid skivepitelcancer
- embryonalt rabdomyosarkom
- lymfom
- odifferentierat karcinom med ursprung i istmus uteri [\[273-275\]](#).

Differentialdiagnostiken bygger på immunhistokemiska färgningar. En sällsynt storcellig variant av neuroendokrin livmoderhalscancer finns (LCNEC) [\[276, 277\]](#). SCNEC karakteriseras av hög mitosfrekvens, utbredda nekroser, lymfkärlsinvasion och ett starkt samband med HPV 18 [\[278\]](#).

SCNEC är nära besläktad med småcellig lungcancer morfologiskt, immunhistokemiskt och kliniskt. Tumörtyper kan förekomma samtidigt med vanlig skivepitelcancer eller adenokarcinom i cervix. Om inte enbart enstaka celler har neuroendokrin differentiering ska tumören klassas som neuroendokrint karcinom, eftersom det är den neuroendokrina komponenten som avgör prognosen, om områden med karakteristiskt växtmönster och mikroskopisk bild ses.

NEC utgör cirka 1 (1–2) % av all livmoderhalscancer [\[273, 279\]](#).

Debutsymtomen är desamma som vid vanlig livmoderhalscancer, men dessutom kan i sällsynta fall kliniska eller biokemiska tecken på ektopisk hormonproduktion förekomma, t.ex. av corticotropin (Cushings syndrom), vasopressin (SIADH, syndrome of inappropriate ADH secretion, ADH = antidiuretiskt hormon (vasopressin)), insulin, serotonin eller parathormon [\[273-275, 278\]](#).

Diagnos kan ställas med cervixbiopsi, men blir uppenbar ofta först efter konisering eller hysterektomi. Utredning och stadieindelning är i princip densamma som vid vanlig livmoderhalscancer, men risken för tidig lymfkärlsinvasion och tumörspridning är stor. Risken för hematogen spridning till lungor, lever, skelett och hjärna är också klart ökad. Därför rekommenderas PET-DT i den initiala diagnostiken [\[280\]](#). Däremot är inte DT hjärna nödvändig om inte lungmetastaser redan föreligger [\[281, 282\]](#). Observera att ordinarie FDG-PET avses och inte 5-HTP-PET (används vid t.ex. GI-/pankreas-NEC).

10.7.2 Prognostiska faktorer

Tumörstorlek, stadium, förekomst av och antal lymfkörtelmetastaser samt ren neuroendokrin histologi och rökning är kopplade till prognos [283]. Vid tidigt stadium av småcellig livmoderhalscancer är cirka 36 % av patienterna långtidsöverlevare [274, 275, 284]. Cirka 40 % av patienterna diagnostiseras i stadium I, 20 % i stadium II och cirka 50 % av patienterna har lymfkörtelmetastaser vid diagnos [275, 279]. Vid tidigt stadium behandlat med multimodal kombinationsbehandling har en 3-årsöverlevnad på upp till 80 % rapporterats [275, 282, 285], medan 3-årsöverlevnaden vid lokalt avancerad eller spridd sjukdom är mycket låg [281].

10.7.3 Handläggning

Handläggningen av neuroendokrin småcellig livmoderhalscancer influeras delvis av erfarenheterna från behandling av småcellig lungcancer. Kirurgi används för att dels få diagnos, dels behandla tidig begränsad sjukdom. Publicerade data under senare år stöder användning av cisplatinbaserad kombinationscytostatika, särskilt tillsammans med etoposid (EP) vid både småcellig och storcellig NEC. Initial responsrat är hög, 50–79 %, men återfall eller progressiv sjukdom utvecklas ofta [275, 279, 281, 286]. Om strålbehandling används, kombineras den oftast med EP-regimen [275, 282]; se avsnitt [10.3.1 Definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling](#).

10.7.4 Kirurgi

Radikal hysterektomi med regional lymfkörtelutrymning rekommenderas vid tidigt stadium av NEC med resektabel primärtumör, som del i en multimodal behandlingsstrategi inkluderande cytostatikabehandling och strålbehandling [274, 275, 280, 281, 284, 285].

10.7.5 Kombinerad cytostatika- och strålbehandling

Det finns inga prospektiva data som jämför kirurgi med primär kombinerad cytostatika- och strålbehandling vid små resektabla NEC-tumörer. Vid mer avancerad icke-resektabel sjukdom är primär kombinerad cytostatika- och strålbehandling rimlig vid gott allmäntillstånd med samtidig etoposid/cisplatin (etoposid 40 mg/m² + cisplatin 25 mg/m²/dag, 5 dagar/cykel, q2w, 4 cykler med start 2 veckor före strålbehandling) och brachyterapi. Hoskins rapporterade goda resultat med en sådan regim given vid NEC i stadium IA–IVB, men också mycket hög toxicitet (neutropeni grad 3–4: 70 %; emesis/diarré grad 4: 36 %). Fjärrmetastasering var den vanligaste formen



av återfall (28 %) och behandlingsresultatet var korrelerat till initial sjukdomsutbredning [282].

Ett alternativt behandlingsschema kan vara neoadjuvant etoposid/cisplatin 2–3 cykler enligt avsnitt 10.7.6 nedan, efterföljt av kombinerad cytostatika- och strålbehandling (alt. strålbehandling), med beaktande av toxicitet, allmäntillstånd och tumörutbredning.

10.7.6 Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling rekommenderas av många författare. Vid tidigt stadium rekommenderas adjuvant eller neoadjuvant cytostatikabehandling. I första hand rekommenderas cisplatin/etoposid (EP) i enlighet med småcellig lungcancer, dvs. förslagsvis cisplatin 100 mg/m² dag 1 + etoposid 100 mg/m² dag 1–3, q3w, men också regimer med cisplatindosen uppdelad på 3–5 dagar, som beskrivs ovan under rubriken kombinerad cytostatika- och strålbehandling.

Hos patienter som fick vinkristin/adriamycin/cyklofosfamid alternerande med etoposid/cisplatin (VAC/EP) rapporteras 68 % 5-årsöverlevnad jämfört med 33 % ($p = 0,0078$) i gruppen som fick cisplatin/vinblastin/bleomycin (PVB) {Chang, 1998 #514}. Andra författare har rapporterat liknande resultat. De förbättrades inte av strålbehandling [281]. I en sammanställning var 3-årsöverlevnaden 83 % efter adjuvant cytostatikabehandling jämfört med 0 % om inte sådan gavs [285].

Vissa författare har föreslagit neoadjuvant cytostatikabehandling, men jämförelser med enbart postoperativ adjuvant cytostatikabehandling saknas [287, 288].

10.7.7 Strålbehandling

Enbart adjuvant bäckenbestrålning efter kirurgi vid positiva lymfkörtlar eller andra högriskfaktorer visade nedslående resultat i en liten studie av 14 patienter. Alla fick återfall och 12 av 14 rapporterades döda [289]. I flera andra studier rapporterades liknande resultat. Endast patienter med små primärtumörer och som fick strålbehandling överlevde [283, 284]. Dessa studier inkluderade inte cytostatikabehandling och stöder inte användning av enbart adjuvant strålbehandling efter kirurgi vid NEC.

Profylaktisk strålbehandling mot hjärnan används vid småcellig lungcancer och har föreslagits även vid NEC. Dock har studier visat en relativt låg frekvens av

hjärnmetastaser vid NEC, och de har påvisats bara i närvaro av lungmetastaser, varför profylaktisk hjärnbestrålning endast rekommenderas i denna situation [[273](#), [281](#), [282](#)].

10.7.8 Brachyterapi vid lokalt avancerad sjukdom

I en sammanställning av 621 fall av neuroendokrin livmoderhalscancer stadium II–IVA, hämtade ur National Cancer Database i USA, och behandlade åren 2004–2014, var brachyterapi signifikant associerad med förbättrad överlevnad (OS, $p = 0,03$). Bara 38 % av dessa patienter genomgick dock brachyterapi, som bedömdes vara underutnyttjad [[290](#)].

10.7.9 Behandling vid avancerad sjukdom och återfall

Kombinationscytostatika med etoposid/cisplatin i tillägg till samtidig strålbehandling kan användas vid avancerad sjukdom [[282](#)]. Stadium var enda prediktiva faktor för sjukdomsfri överlevnad. Treårsöverlevnaden var 80 % vid stadium I–II och 38 % vid stadium III–IV. Patienter med fjärrmetastasering eller återfall kan behandlas med alternerande EP-/VAC-regim (kombinationen vinkristin/doxorubicin/cyklofosfamid) som vid småcellig lungcancer [[282](#), [291](#)]. Även topotekan kan övervägas [[292](#)] och karboplatin/paklitaxel [[282](#)] vid återfall eller spridd sjukdom. I en icke-randomiserad studie har kombinationen topotekan 0,75 mg/m² dag 1–3/paklitaxel 175 mg/m² dag 1 samt bevacizumab 15 mg/kg dag 1, givits var 3:e vecka till 13 patienter med återfall av NEC, med god palliativ effekt, jämfört med en kontrollgrupp med 21 patienter, som fick annan behandling. Man rapporterade progressionsfri medianöverlevnad 7,8 månader i försöksgruppen jämfört med 4 månader i kontrollgruppen (HR 0,21) [[293](#)].

I en översiktsartikel från MD Anderson Cancer Center i USA och Spanien, publicerad 2019, presenteras detaljerade behandlingsalgoritmer, som används där, för såväl primärbehandling som vid återfall [[294](#)].

10.7.10 Målriktad och immunmodulerande terapi nytt forskningsfält

I en studie av tumörvävnad från 10 patienter med NEC har uttrycket av p16, p53, synaptofysin och kromogranin analyserats med immunhistokemi, och med in situ-hybridisering och polymerase-chain-reaction-uttrycket av högrisk-HPV. Man fann p16 och synaptofysin hos alla 10 tumörer, medan 9 av 10 tumörer var positiva för kromogranin.



HPV 18 påvisades i 6 av 10 och HPV 35 i en tumör. Minst en ”driver mutation” påvisades i 8 av 10 tumörer, varav TP53 somatisk mutation i 4, och 4 olika PIK3CA-mutationer i 3 tumörer. Onkogen ”driver-mutationer”, som KRAS, Erbb2, c-Myc, NOTCH1, BCL6 eller NCOA3, påvisades i 4 av 10 tumörer. Mutationer i ”caretaker”-suppressorer PTEN, RB1, BRCA1, BRCA2 och ARID1B påvisades också i 4 tumörer, som ofta samtidigt hade andra aktiverande mutationer. Dessutom kunde man med ”Next-generation Sequencing” påvisa förändringar i MAPK, PI3K/AKT/mTOR och TP53/BRCA-signalvägarna.

Enligt författarna öppnar det möjligheter till individualiserad, målriktad behandling av NEC [\[295\]](#).

Småcellig neuroendokrin livmoderhalscancer (NEC) visar vissa likheter med en annan virusassocierad cancer, merkelcellscancer. Denna tumör har visat högt uttryck av ”programmed death ligand”, PD-L1, och har behandlats med immunterapi. Därför har man i en färsk studie av 10 fall av NEC analyserat uttrycket av PD-L1, RB1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, CD3, CD20 och HPV med in situ-hybridisering. PD-L1-uttrycket analyserades i tumörceller samt i lymfocyter. PD-L1-uttryck påvisades i 7 av 10 fall av NEC, medan förlust av MMR-uttryck sågs i en tredjedel av fallen. PD-L1-uttryck i mer än 10 % av tumörcellerna sågs i några av tumörerna med förlorad MMR-uttryck. Dessa patienter bedömdes kunna ha möjlig nytta av immunterapi med ”checkpoint-hämmare” [\[296\]](#).

I en fallbeskrivning rapporteras behandling med PD-1-hämmaren nivolumab av en patient med recidiverande, metastaserad PD-L1-negativ småcellig neuroendokrin livmoderhalscancer. Behandlingen resulterade i komplett respons, som kvarstod 4 månader efter utsättning p.g.a. biverkningar. Författarna konkluderar att immunterapi vid NEC har visats ha kapacitet att påverka den underliggande orsaken, högrisk-HPV, på sådant sätt att klinisk effekt kan uppnås, men att mer forskning behövs för att avgöra om HPV-infektion är en prediktiv markör för immun- checkpoint-hämmare [\[297\]](#).

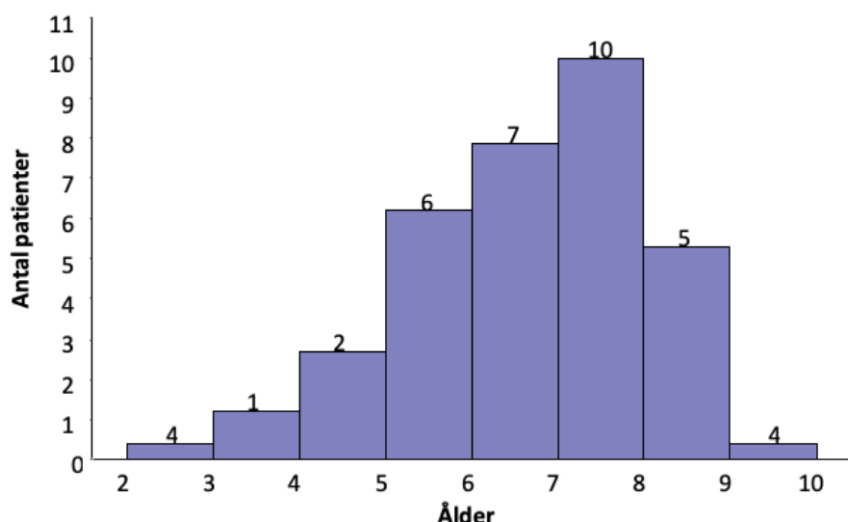
KAPITEL 11

Primär vaginalcancer

11.1 Epidemiologi

Primär vaginalcancer (PVC) är relativt sällsynt och utgör cirka 1–2 % av alla gynekologiska maligniteter [298]. Sedan Cancerregistret startade 1958 har incidensen i Sverige varit ganska stabil med 30–40 rapporterade fall per år (0,6 fall per 100 000 kvinnor i Sverige år 2016) [3]. Högst incidens i världen har påvisats i Sydamerika, bland svarta i USA och i Indien. PVC drabbar oftast äldre postmenopausala kvinnor med en incidenstopp vid 70–79 år (figur 13) [299]. Endast cirka 15 % är yngre än 50 år vid diagnos [300]. Se [Cancerincidens på fem kontinenter, Volume XI \(CI5 XI\): World Health Organization](#).

Figur 13. Ålder vid diagnos hos patienter med vaginalcancer. Medelålder 67 år (spridning 22–93 år). Data från Radiumhemmets material omfattande 341 patienter behandlade 1956–1996.



11.2 Etiologi och riskfaktorer

Kännedom om epidemiologi och etiologi är bristfällig, då studier i litteraturen grundas på relativt små retrospektiva material (ofta färre än 100 fall) och endast några få fall-kontroll-studier finns [301–304]. Flera disponerande faktorer har framhållits och man har antagit att vaginal- och livmoderhalscancer har liknande etiologi.



Liksom livmoderhalscancer är PVC sannolikt i hög grad relaterat till infektion med humant papillomvirus (HPV), vilket har påvisats i cirka 65–75 % av PVC-fallen, där högrisk-HPV16 är vanligast (54–59 %) [305-307]. I vaginala dysplasier (VaIN) har HPV påvisats i nästan samtliga fall. I en metaanalys av 14 studier fann man en genomsnittlig HPV-förekomst på 100 %, 90,1 % respektive 69,9 % i 107 VaIN 1, 191 VaIN 2–3 och 136 PVC [305]. I en internationell studie analyserades 189 VaIN 2–3 och 408 PVC från 31 länder där man påvisade HPV-förekomst i 74 % av PVC och i 96 % av VaIN 2–3 [306].

Vanliga bakgrundsfaktorer hos patienter med PVC är tidigare cervixdysplasi (CIN), vaginal dysplasi (VaIN), invasiv livmoderhalscancer, strålbehandling mot bäckenet samt tidigare hysterektomi. Cirka 30 % av patienterna har haft cervixdysplasi eller invasiv livmoderhalscancer mer än fem år tidigare [303, 308], se [Cancerincidens på fem kontinenter, Volume XI \(CI5 XI\): World Health Organization](#). Av kvinnor med vaginal dysplasi har 80 % haft samtidig, tidigare eller efterföljande CIN eller VIN [309, 310]. Detta stöder teorin om multifokalt förekommande epiteliala dysplasier samt neoplasier i cervix, vagina och vulva [300, 311] samt också antagandet att cancer i cervix och vagina (samt även vulva) har liknande etiologi.

Cirka 50 % av patienterna med PVC har genomgått total hysterektomi [304, 312-314]. I posthysterektomigruppen är det vanligare att vaginaltumören är lokaliserad till övre tredjedelen av vagina än hos de icke hysterektomerade (62–75 % och 34–38 % vardera) [313, 315].

Tänkbara mekanismer för uppkomst av PVC hos en patient tidigare behandlad för CIN eller livmoderhalscancer är ockult resttumör, persisterande HPV-infektion, strålinducerad cancer eller en ny primärcancer hos en högriskindivid.

Det har i litteraturen diskuterats om kvinnor som genomgått total hysterektomi bör följas med cellprov, men då risken att utveckla PVC är mycket liten anses detta inte kostnadseffektivt. Däremot med hänsyn till den ofta multifokala karaktären av dysplasier i cervix och vagina bör kvinnor hysterektomerade p.g.a. CIN 3 följas med dubbelanalys (HPV-test och cytologi) [31, 316]. För rekommendationer se [kapitel 14 Uppföljning](#).

De för livmoderhalscancer välkända riskfaktorerna innebär sannolikt också ökad risk för PVC [303, 304].

Andra riskfaktorer beskrivna i litteraturen är kronisk irritation och trauma till vagina (orsakat av prolaps, ringbehandling under lång tid, vaginalplastik, multiparitet > 5) samt hormonella faktorer (nulliparitet, sen menarche, tidig menopaus), men inga säkra samband finns.

En viktig skillnad mellan vaginal- och livmoderhalscancer är att de uppträder i olika åldersgrupper.

11.3 Patologi och hantering av operationspreparat

Se avsnitt [7.2 Patologi vid vaginalcancer](#). I analogi med diskussioner kring förändrad terminologi vid cervixdysplasi (från CIN 1–3, till LSIL/HSIL) pågår liknande diskussioner kring vaginaldysplasi (från VaIN 1–3, till LSIL/HSIL). Se vidare avsnitt [7.1.8 Glandulär neoplasi i cervix](#).

Melanom i vagina är mycket ovanligt. Multidisciplinär handläggning, se patologiavsnittet.

11.4 Prognostiska faktorer

Den enligt litteraturen viktigaste prognostiska faktorn är kliniskt stadium, som beskriver djupet av tumörväxt in i vaginas vägg och omgivande vävnad. Shah et al. (SEER, 2 149 fall) visade att stadium, tumörstorlek, ålder och behandlingstyp signifikant påverkar överlevnaden vid PVC [\[317\]](#). Flera studier har påvisat att en tumörstorlek på ≤ 4 cm är associerat med bättre överlevnad än en tumörstorlek på > 4 cm [\[312, 317-320\]](#).

Det finns motstridiga uppgifter i litteraturen beträffande den prognostiska betydelsen av histologi, differentieringsgrad och tumörlokalisering i vagina. Däremot har de icke-epiteliala maligniteterna melanom och sarkom i vagina mycket dålig prognos med hög risk för lokalt återfall och fjärrmetastaser [\[317, 321\]](#). Av de från ytepitelet utgående tumörerna har adenokarcinom i några studier påvisats ha sämre prognos jämfört med skivepitelcancer [\[321\]](#). Chyle och medarbetare påvisade signifikant högre risk för lokalt återfall, fjärrmetastaser samt sämre 10-årsöverlevnad vid adenokarcinom jämfört med skivepitelcancer [\[312\]](#).

Spridning till lymfkörtlar i ljumskarna vid diagnos är starkt korrelerat till dålig prognos samt även inväxt i septum rektovaginale vilket indikerar ett mer aggressivt växtsätt. I en studie av Pingley och medarbetare omfattande



134 patienter var 5-årsöverlevnaden vid negativa och positiva lymfkörtlar i ljumskarna 56 % respektive 33 %. Vid positiva körtlar var tumören lokaliserad till nedre tredjedelen av vagina i samtliga fall [322].

Kännedomen om histopatologiska och molekylärbiologiska prognosfaktorer vid PVC är bristfällig, men sammanställd kunskap finns publicerad i litteraturen [308, 323]. PVC uppvisar hög proliferationsaktivitet, högt uttryck av p21 och lågt uttryck av p53 och pRb. Liksom vid livmoderhalscancer är sannolikt p53 och pRb framför allt funktionellt inaktiverade av virala onkogen proteiner (E6 och E7) från HPV (humant papillomvirus) 16 och 18 och endast i mindre utsträckning till följd av genmutation. I några fall har överuttryck av EGFR och c-erbB2 påvisats. De flesta PVC uppvisar aneuploid DNA-profil och frekventa kromosomala avvikelser ofta lokaliserade till kromosom 3q liksom vid livmoderhalscancer. Prognostisk betydelse av ovanstående biologiska markörer har inte observerats eller utvärderats. Senare studier har påvisat en positiv korrelation mellan högt uttryck av p16INK4A och förekomst av HPV i PVC. HPV-positivitet har också associerats med bättre prognos [324-326] samt likaledes högt uttryck av p16INK4A [327, 328].

Proteomikstudier på PVC har visat signifikant olika proteinuttryck i PVC, livmoderhalscancer och normal vaginalvävnad, och med hjälp av dessa proteiner har de tre vävnadstyperna korrekt klassificerats i tre grupper [329]. Fortsatta proteomikstudier med större material kan bidra till att hitta specifika proteinuttryck för diagnostik, prognos och behandlingsval.

11.5 Klassifikation och stadiindelning

Primär PVC definieras som en tumör enbart lokaliserad till vagina. Tumörer med samtidigt engagemang av cervix, vulva eller uretra klassificeras som cervix-, vulva- respektive uretracancer. Stadiindelningen av PVC är klinisk och sker enligt FIGO-klassifikationen [321, 330]. TNM-klassifikationen är ett annat stadiindelningssystem utarbetat av AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Radiologisk utredning med MRT och DT eller PET/DT rekommenderas för kartläggning av tumörutbredningen. Resultaten av de radiologiska undersökningarna får dock inte påverka den kliniska stadiindelningen, men ska vägas in vid behandlingsplaneringen (framför allt förekomst av misstänkta lymfkörtelmetastaser).

Den nuvarande stadiindelningen av PVC enligt FIGO antogs 1963. Stadium IV har senare subgrupperats till IVA och IVB (tabell 1). Modifiering har föreslagits av stadium II till IIA (tumören växer submuköst i vagina, men inte ut i parametrier) och IIB (tumören involverar parametriet, men når inte ut till bäckenväggen) [331, 332]. Denna uppdelning har dock inte genomförts då den inte visat sig ha någon prognostisk betydelse. Tumörstorleken är inte heller närmare specificerad i FIGO -klassifikationen. Studier har dock visat att tumörstorlek korrelerar starkt till överlevnad (se avsnitt [11.4 Prognostiska faktorer](#)). I TNM- och AJCC-klassifikationerna har man delat upp stadium I och II beroende på tumörstorlek ≤ 2 cm och > 2 cm (se avsnitt [7.1.2](#)). TNM-klassifikationen rekommenderas som komplement till FIGO.

För stadiindelning, se avsnitt [7.1.2 Stadiindelning av invasiv vaginalcancer enligt AJCC](#), TNM [333] och FIGO år 2009 [112, 334].

11.6 Spridningsvägar

PVC sprider sig primärt till regionala lymfkörtlar och per continuitatem till närliggande organ (uretra, urinblåsa och rektum). I avancerade fall kan fistlar bildas mellan de närliggande organen och vagina.

Den lymfgena spridningen av en tumör i vagina beror i huvudsak på var tumören är lokaliserad. Övre 2/3 av vagina dräneras lymfatiskt på motsvarande sätt som cervix, dvs. huvudsakligen till lymfkörtlarna i bäckenet, medan nedre 1/3 av vagina dräneras på motsvarande sätt som vulva, dvs. huvudsakligen till lymfkörtlarna i ljumskarna, men även till de pelvina körtlarna. Eftersom det lymfatiska dränaget av vagina består av ett utbrett anastomoserande nätverk av lymfkärl i mukosa, submukosa och muskularis, torde dock spridning kunna ske till alla lymfkörtelstationer oavsett tumörlokalisering.

Incidensen av lymfkörtelmetastaser vid PVC är inte välstuderad. Enligt retrospektiva studier förekommer metastaser i bäckenkörtlar i upp till 30 % av fallen vid diagnos med ökad risk vid mer avancerat stadium samt ökad tumörutbredning i vagina (stadium I 6–14 %, stadium II 26–32 %) [335, 336]. Metastaser i inguinala körtlar har påvisats i 10–38 % av fallen vid tumörväxt i vaginas distala tredjedel [336, 337]. Om det inte förelåg tumörväxt i nedre tredjedelen hade 0 % av patienterna spridning till inguinala körtlar [336, 337] samt 0 % fick återfall i inguinala körtlar [312, 332, 338, 339]. Spridning till paraaortala körtlar är mindre vanligt, men det är ökad risk om det föreligger metastaser i bäckenkörtlar.



Hematogen spridning är ovanligt, men fjärrmetastaser kan förekomma i lungor, lever och skelett.

11.7 Symtom

Blödning eller flytning är det vanligaste symtomet. I tidiga stadier kan symtom saknas (cirka 10 % av fallen) och tumören upptäcks vid rutinundersökning eller på grund av cellförändringar i cellprov. I sena stadier tillkommer andra symtom oftast orsakade av tryck från tumören såsom tyngdkänsla, smärta, bilateral bensvullnad och besvär från urinblåsa och rektum. Symtomatologin är ofta direkt relaterad till tumörens storlek och lokalisation i vagina. Vid tumörer i främre vaginalväggen överväger symtom från urinblåsan som trängningar och smärta, medan tumörer i bakväggen ofta ger symtom från tarmen, förstoppning, tenesmer eller smärtsam defekation.

Primär PVC är vid diagnos vanligtvis lokaliserad i övre tredjedelen av vagina, i vaginaltoppen eller i bakväggen.

11.8 Diagnostik

Diagnosen invasiv PVC fastställs genom biopsi. Bedömning av tumörutbredning inför stadiindelning och behandling sker på liknande sätt som vid livmoderhalscancer, dvs. undersökning i narkos samt magnetresonanstomografi (MRT) av lilla bäckenet och datortomografi (DT) av buk och thorax bör ingå i utredningen för att studera tumörutbredning och spridning till lymfkörtlar. Cystoskopi och rektoskopi utförs endast vid misstanke om tumöröverväxt till urinblåsa och tarm. Differentiering av högt belägen vaginalcancer mot livmoderhalscancer kan vara svår. Applicering av vaginal gel inför MRT-undersökningen underlättar bildtolkningen för radiologen och kan ibland underlätta diagnostik av vaginala fistlar i förbindelse med urinblåsa eller tarm.

MRT är överlägset bättre än DT när det gäller bedömning av tumörens storlek, utbredning och karaktär, men när det gäller säkerheten i bedömningen av patologiska lymfkörtlar anses DT vara likvärdig med MRT [340]. Två små studier på PVC med 23 och 29 patienter vardera har visat att FDG-PET-DT är säkrare när det gäller diagnostik av primärtumören i vagina, patologiska lymfkörtlar och fjärrmetastaser än DT [341, 342].

Portvaktskörtelbiopsi har beskrivits vid primär och recidiverande PVC, för att selektera patienter till lämplig behandling. Studierna omfattar totalt endast fem patienter varför värdet vid PVC är oklart [[343](#), [344](#)].

11.9 Behandling

11.9.1 Allmänna synpunkter

Strålbehandling utgör den primära behandlingen i de flesta fall av PVC. Med hänsyn till de närliggande organen uretra, urinblåsa och tarm har kirurgi en mycket begränsad roll vid primärbehandling.

Med förbättrad strålbehandlingsteknik de senaste 50 åren har överlevnaden för patienter med PVC förbättrats påtagligt. Genom att kombinera brachyterapi (BT) och extern strålbehandling (EBRT) har man erhållit ökad lokal kontroll och förbättrade behandlingsresultat utan att antalet komplikationer ökat [[308](#), [321](#), [345](#), [346](#)]. Bildbaserad (image-guided) adaptiv brachyterapi (IGABT) vid PVC ger ytterligare förbättrade resultat [[347](#), [348](#)].

Liksom vid livmoderhalscancer har användandet av radiokemoterapi (kombinerad cytostatika- och strålbehandling) vid PVC ökat påtagligt de senaste åren. Enligt en amerikansk databasstudie (NCDB, National Cancer Data Base) omfattande 8 222 patienter med PVC observerades en ökning av kombinerad cytostatika- och strålbehandling från 20 % till 60 % mellan 1998 och 2011. Man påvisade också en ökad total 5-årsöverlevnad i alla stadier med kombinerad cytostatika- och strålbehandling jämfört med strålbehandling enbart (totalt 6,9 %), och störst effekt på överlevnaden fann man i stadium II–IVA [[346](#)]. Rekommendationen är därför att patienter med kurativt syftande primär behandling samt med gott allmäntillstånd bör erhålla kombinerad cytostatika- och strålbehandling samt IGABT på motsvarande sätt som vid livmoderhalscancer.

Kirurgisk primärbehandling kan övervägas i vissa fall av stadium I (se nedan) och i stadium IVA med vesiko- eller rektovaginal fistel [[308](#), [321](#), [349](#)]. I det senare fallet innebär den kirurgiska behandlingen behov av att utföra olika grader av bäckenexenteration med vaginektomi samt borttagande av urinblåsa och/eller tarm med efterföljande uro- och tarmstomier som orsakar hög sjuklighet för patienten. Avancerad kirurgisk behandling reserveras därför oftast för centrala återfall inom tidigare strålbehandlat område.



Cytostatikabehandling enbart används huvudsakligen på palliativ indikation.

Behandlingsprinciperna följer ofta principerna vid livmoderhals- och vulvacancer, där hänsyn måste tas till patientens ålder, stadium, lokalisation och storlek av vaginaltumören.

11.9.1.1 Strålbehandling

När det gäller strålbehandlingsteknik, targetdefinitioner, stråldoser till tumör och lymfkörtlar, toleransdoser, behandlingsprinciper, total behandlingstid, organrörelser, anemi och rökning, gäller i princip samma riktlinjer som vid livmoderhalscancer. Studier visar att stråldoser till tumören på > 70 Gy är signifikant korrelerat till ökad OS [308, 319, 339, 345, 350] men stråldoser på > 72 Gy är relaterat till ökad frekvens av grad 3–4-biverkningar [308, 319]. I analogi med definitiv strålbehandling vid livmoderhalscancer, kan man anta att man bör eftersträva stråldoser på ≥ 85 Gy (EQD₂) till HR-CTV, men detta är inte studerat vid PVC, beroende på små patientmaterial, och är ofta inte möjligt med hänsyn tagen till OAR.

Antal brachybehandlingar [308, 351] samt behandlingstid mindre än 9 veckor [308] var oberoende positiva prognosvariabler i andra studier. De flesta hittills publicerade studier har använt fyrfältsteknik vid EBRT, men i en studie fann man god lokal kontroll samt låg biverkningsfrekvens med IMRT [308, 319], varför IMRT/VMAT bör eftersträvas även vid PVC såsom vid livmoderhalscancer.

11.9.1.2 Bildbaserad adaptiv brachyterapi (IGABT)

Resultat från en review artikel och en retrospektiv multicenterstudie har nyligen publicerats där man har undersökt resultatet av nuvarande standardbehandling för PVC med radio(kemo)terapi och IGABT. Resultaten indikerar att IGABT ger bättre lokal kontroll med mindre eller likvärdig toxicitet jämfört med konventionell brachyterapi, särskilt vid mer avancerade tumörer [352, 353].

I review-artikeln sammanställdes resultat från sex små monocentriska studier där man påvisade lokal kontroll på 82–93 % och total överlevnad på 62–91 % efter 2 år. Median dos till den kliniska targetvolymen (CTV): 79 Gy (spridning 73–86 Gy) och allvarlig toxicitet efter 3 år: 2–23 % [352].

I den retrospektiva observationella multicenterstudien (RetroEMBRAVE) inkluderade fem europeiska centra totalt 148 konsekutiva patienter med T1-T4 tumörer, som följdes i median 29 månader (IQR25-57).

Efter två samt fem års uppföljning fann man lokal kontroll hos 86 % och 89 % av patienterna, den sjukdomsfria överlevnaden (DFS) var 73 % och 66 % och totala överlevnaden (OS) var 79 % och 68 % respektive. Mediandosen till CTV D₉₀ var 80 Gy EQD2 (IQR 73,0–85,2). Man fann förbättrad lokal kontroll hos T2-T4 tumörer vid doser till CTV på > 80 Gy jämfört med < 80 Gy EQD2 (92 % vs 75 % vid 2 år, $p = 0,036$). Inget dos-effekt-förhållande påvisades hos små T1 tumörer. Grad 3 toxicitet påvisades hos 17 % av patienterna. Lymfkörtelstatus var den enda oberoende prognosfaktorn för DFS ($p = 0,013$), med signifikant lägre DFS hos lymfkörtelpositiva jämfört med lymfkörtelnegativa patienter (55 % vs 82 %) [353].

GEC ESTRO gruppen har nyligen utarbetat ett targetkoncept för MRT baserad IGABT vid vaginalcancer med följande targetvolym: GTV-T_{res}, CTV-T_{HR} och CTV-T_{IR} [354].

En prospektiv multicenterstudie (EMBRAVE) har initierats där targetkoncept för IGABT vid PVC, dos-effekt-förhållanden och toxicitet skall studeras.

Med hänsyn till alltmer avancerad strålbehandlingsteknik vid PVC samt sjukdomens sällsynthet rekommenderas att dessa fall tas upp till diskussion i den nationella strålgruppen.

11.9.1.3 Cytostatikabehandling

Se också rekommendationer för livmoderhalscancer.

Kännedom om effektiva cytostatika vid vaginalcancer är begränsad. Endast ett fåtal studier finns i litteraturen. I en fas II GOG-studie behandlades 22 patienter med progredierande eller recidiverande PVC med cisplatin (50 mg/m² var tredje vecka). Man fann en viss effekt, speciellt hos patienter med skivepitelcancer [355]. Andra cytostatika där studier visat effekt är paklitaxel och bleomycin, båda i kombination med cisplatin [356, 357].

Eftersom PVC liknar livmoderhalscancer när det gäller histologi, etiologi och naturalförlopp används ofta samma cytostatikaregimer som vid livmoderhalscancer. Liksom vid livmoderhalscancer rekommenderas kombinerad cytostatika- och strålbehandling med cisplatin veckovis till patienter med kurativt syftande primär behandling [346, 358, 359]. Kombinerad cytostatika- och strålbehandling med 5-fluorouracil eller mitomycin-C har också visat effekt vid PVC [360].



Neoadjuvant cytostatikabehandling (med cisplatinbaserad kombinationsbehandling) efterföljt av radikal kirurgi har beskrivits ge goda resultat vid PCV stadium II [357, 361], men liksom vid livmoderhalscancer medför detta ofta även postoperativ strålbehandling och därmed ökad sjuklighet.

Vid primärt metastaserande eller recidiverande PVC är förstahandsvalet ofta cisplatin som singeldrog eller som kombinationsbehandling med ett annat cytostatikum (t.ex. paklitaxel). Kombinationsbehandling rekommenderas till patienter som erhållit cisplatin konkomitant med strålbehandling för bättre effekt, eftersom studier på livmoderhalscancer visat sämre effekt av cisplatin som singelbehandling hos dessa patienter.

11.9.2 Behandling stadium I

Strålbehandling och kirurgi har likvärdiga resultat med en 5-årsöverlevnad på 36–100 % (EBRT + brachyterapi), 44–100 % (brachyterapi enbart) och 56–90 % (kirurgi) [308, 321, 349], för mer information se hemsidan för [National Cancer Institute](#).

Ovanstående resultat är svårvärderade då studierna framför allt gällande kirurgi är baserade på små och retrospektiva material, därtill är det oftast de mer gynnsamma fallen som utvalts till kirurgi. Strålbehandling rekommenderas i första hand vid stadium I, men kirurgi kan övervägas i selekterade fall (enligt nedan). Behandlingsvalet avgörs utifrån storlek och utbredning av tumören i vagina samt patientrelaterade faktorer.

11.9.2.1 Strålbehandling

Vid större tumörer (> 0,5 cm i tjocklek) rekommenderas kombinationsbehandling med brachyterapi och EBRT p.g.a. hög risk för spridning paravaginalt samt till bäckenkörtlar. Den externa strålbehandlingen ges mot vagina (med cirka 4 cm marginal till tumören) och pelvina lymfkörtlar till 45–50 Gy (EQD₂). Därefter ges strålbehandling mot ett reducerat område motsvarande resttumören (boost) med BT (IGABT, se avsnitt [11.9.1.2](#)) och/eller EBRT beroende på storlek och utbredning av resttumören. Brachyterapin kan ges med intrakavitär eller interstitiell teknik upp till en totaldos (inkl. EBRT) på 75–85 Gy (EQD₂) till vaginalmukosan eller tumörvolymen [362]. Om brachyterapi inte är aktuellt ges boost med EBRT mot tumörområdet upp till en total dos på minst 65–70 Gy (EQD₂) [312, 318, 363], ev. som SIB (simultan integrerad boost), se nedan och [avsnitt 10.3.1.1.2 Targetdefinition EBRT](#). Vid tumörengagemang av nedre tredjedelen av vagina

bör även ljunskörtlarna inkluderas i strålfältet. Kombinerad cytostatika- och strålbehandling med i första hand cisplatin rekommenderas till patienter med gott allmäntillstånd.

Små ytliga tumörer (< 0,5 cm tjocklek) kan behandlas antingen med enbart intrakavitär brachyterapi till en dos av 60–65 Gy till vaginalmukosan/tumören [[308](#), [332](#), [349](#), [364-366](#)] ([National Cancer Institute](#)), eller kombinationsbehandling med brachyterapi och EBRT [[312](#), [321](#), [351](#), [363](#)]. Behandlingsvalet bör ske med hänsyn till patientens ålder och samsjuklighet.

11.9.2.2 Kirurgi

Tumörer i övre delen av vagina som engagerar bakre fornix eller sidofornices kan behandlas på liknande sätt som livmoderhalscancer med radikal (abdominell/robotassisterad) hysterectomi, pelvin lymfkörtelutrymning samt partiell vaginektomi.

Tumörer i nedre delen av vagina kan behandlas på liknande sätt som vulvacancer med partiell vaginektomi/vulvektomi och utrymning av lymfkörtlar i båda ljunskarna.

Vid snäva resektionsränder (< 1 cm) [[308](#)] eller lymfkörtelmetastaser bör postoperativ strålbehandling eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling ges [[308](#), [349](#), [367](#)] ([National Cancer Institute](#)).

11.9.3 Behandling stadium II

Strålbehandling utgör standardbehandling för de flesta patienter med vaginalcancer i stadium II, men kirurgi kan övervägas i enstaka fall. I en översiktsartikel fann man en 5-årsöverlevnad på 13–84 % vid kombinationsbehandling med EBRT och BT, 50–60 % med BT enbart, samt 49–70 % med kirurgisk behandling [[349](#)].

Kombinerad cytostatika- och strålbehandling bör övervägas i de flesta fall hos patienter med gott allmäntillstånd [[346](#)]. Strålbehandling ges som en kombination av EBRT och BT (IGABT, se avsnitt [11.9.1.1 Strålbehandling](#)). Den externa strålbehandlingen ges mot hela vagina och pelvina lymfkörtlar upp till 45–50 Gy (EQD₂). Därefter ges boost med BT och/eller EBRT beroende på storlek och utbredning av resttumören. Den totala dosen till tumörvolymen (BT och EBRT) bör uppgå till minst 75–85 Gy (EQD₂). För bäst lokal kontroll bör boost med BT eftersträvas när så är möjligt, eftersom högre dos till tumörvolymen kan uppnås med sparande av stråldos till riskorgan (OAR) [[209](#)]. Tillägg av interstitiell (IS) brachyterapi till intrakavitär



(vaginal) BT kan övervägas. Om BT inte är möjligt ges boost med EBRT till en tumördos på minst 65–70 Gy (EQD₂) [363]. Om det redan vid behandlingsstart beslutas att BT inte kommer att ges, rekommenderas integrerad extern boost (SIB, simultan integrerad boost) för doseskalering till tumören och minskad stråldos till OAR (se även avsnitt 10.3.1.1.2). Vid tumöregagemang av nedre tredjedelen av vagina bör även ljumskkörtlarna inkluderas i strålfältet.

I vissa fall kan radikal kirurgi (radikal vaginektomi eller bäckenexenteration) samt lymfkörtelutrymning i bäckenet och/eller ljumskar (vid tumör i nedre tredjedelen) förekomma. Postoperativ strålbehandling eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling bör övervägas vid icke-tumörfria resektionsränder eller lymfkörtelmetastaser.

11.9.4 Behandling stadium III–IVA

Här krävs en mer individualiserad behandling. Vid jämförelse av olika behandlingar fann man en 5-årsöverlevnad på 8–80 % med EBRT + BT (460 patienter behandlade 1977–2008), och 47–100 % vid kirurgisk behandling (24 fall som genomgått bäckenexenteration) [391]. En kombination av olika behandlingsmodaliteter (strålbehandling, kirurgi, cytostatikabehandling) har beskrivits ge resultat med en 5-årsöverlevnad på 60–70 % [347].

I stadium III–IVA utgör strålbehandling dock den primära standardbehandlingen i de allra flesta fall, där kombinerad cytostatika- och strålbehandling bör övervägas vid gott allmäntillstånd. Strålbehandlingen ges oftast med EBRT enbart där man efter 45–50 Gy (EQD₂) mot tumörvolymen och pelvina körtlar ger fortsatt EBRT mot ett reducerat fält (boost) inkluderande resttumör upp till minst 65–70 Gy (EQD₂) [393], alternativt som SIB (simultan integrerad boost).

Vid resttumör i distala vagina är det ofta svårt att uppnå optimala doser med hänsyn till ökad strålkänslighet av vaginalslemhinnan och till OAR (uretra och rektum); här kan interstitiell BT övervägas [363]. Vid lymfkörtelmetastaser i bäcken eller ljumskar bör EBRT ges till en dos av 55–64 Gy till körtlarna beroende på storlek.

11.9.5 Behandling stadium IVB

Vid stadium IVB med fjärrmetastaser blir behandlingen oftast primär cytostatikabehandling (cisplatinkombination), eventuellt efterföljt av strålbehandling mot bäcken och vagina. I dessa fall rör det sig vanligtvis om

palliativ behandling [308, 349]. Behandlingsriktlinjerna följer de vid cervixcancer, se avsnitt [10.4 Spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall](#). Tillägg av pembrolizumab till platinumbaserad cytostatika kan således övervägas för patienter med PD-L1 ≥ 1 enligt ”combined positive score” (CPS)-metoden.

11.10 Uppföljning

Uppföljningen följer rekommendationerna för livmoderhalscancer; se [kapitel 14 Uppföljning](#).

11.11 Behandlingskomplikationer och seneffekter av behandling

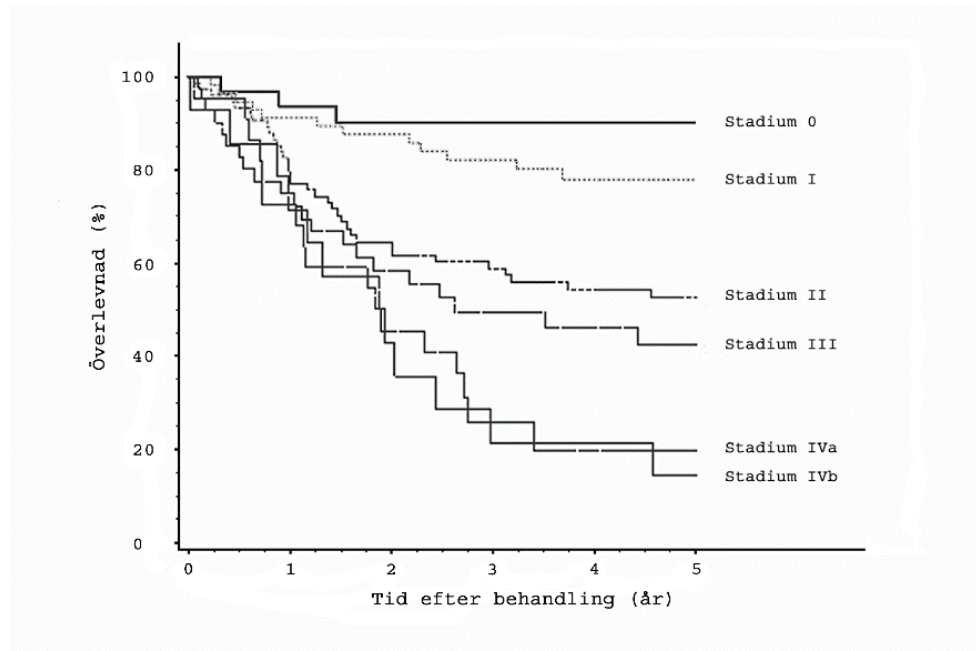
Dessa skiljer sig i stort inte från livmoderhalscancer; se [kapitel 13 Omvårdnad och rehabilitering](#).

Allvarliga komplikationer är vanligtvis relaterade till tumörstadium, typ av behandling, strålbehandlad volym, stråldos och dosrat. Studier har visat att övre delen av vagina samt vaginas framvägg tolererade högre stråldoser än nedre delen av vagina samt att biverkningarna minskar vid ökad fraktionering och lägre fraktionsdos av brachyterapi [190, 368-370]. Risken för akuta och sena strålreaktioner är större vid dubbla behandlingsmodaliteter, dvs. för patienter som även genomgått hysterektomi eller annan bukkirurgi. Andra faktorer som ökar risken för komplikationer är hög ålder, inflammatorisk tarmsjukdom, bindvävssjukdom och dålig cirkulation.

11.12 Prognos och återfall

Den totala 5-årsöverlevnaden vid PVC är cirka 53 % [334]. Överlevnaden har ökat med cirka 30 % de senaste 50 åren, men är fortfarande sämre än vid livmoderhalscancer. I Annual Report vol 26 har den totala 5-årsöverlevnaden i respektive stadium (I, II, III, IVA och IVB) rapporterats till cirka 77 %, 52 %, 42 %, 20 % och 13 % [334]. NCI:s SEER-program omfattande 2 149 fall av PVC rapporterade 2009 en sjukdomsspecifik 5-årsöverlevnad på 84 %, 75 % och 57 % i stadium I, II resp. III [317]. Perez och medarbetare beskrev 1999 sjukdomsspecifik 10-årsöverlevnad i en studie baserad på 212 huvudsakligen strålbehandlade patienter till 80 %, 55 %, 35 %, 38 % och 0 % i stadium I, IIA, IIB, III och IV (stadium II uppdelades i IIA med paravaginal utbredning och IIB med parametricinväxt) [332].

Figur 14. Total överlevnad i förhållande till stadium av 245 fall av vaginalcancer behandlade 1999–2001 på olika internationella cancercentrum. Annual Report 2006.



Prognosen vid återfall av PVC är mycket dålig med en rapporterad 5-årsöverlevnad på cirka 12–15 % [312, 313]. De flesta återfall uppträder inom 2 år efter avslutad behandling. Återfallen är i > 80 % lokala eller lokoregionala [299, 312, 332, 363, 371]. Fjärrmetastaser vid återfall är betydligt mindre vanligt. Vid lokalt recidiverande eller persisterande PVC efter tidigare strålbehandling kan radikal kirurgi (bäckenexenteration) ge långtidsöverlevnad hos patienter med gott allmäntillstånd [372–374]. Vid fjärrmetastaserande återfall blir det oftast aktuellt med cytostatikabehandling och för dessa patienter är prognosen mycket dålig. Behandlingsriktlinjerna vid återfall följer de vid cervixcancer, se avsnitt [10.4 Spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall](#). Behandling med cemiplimab kan således övervägas vid återfall efter platinumbaserad cytostatika hos patient som ej tidigare erhållit pembrolizumab i första linjen.

KAPITEL 12

Graviditet och livmoderhalscancer

Rekommendationer

Diagnos av livmoderhalscancer under graviditet är sällsynt; i Sverige diagnostiseras cirka 1 % av fallen under graviditet [[375](#), [376](#)].

Patienter med invasiv livmoderhalscancer under graviditet ska omgående remitteras till en specialistkvinnoklinik och handläggningen ska ske multidisciplinärt inkluderande tumörkirurg, gynekolog, obstetriker, radiolog, patolog och neonatolog. Såväl PAD som MRT och övrig bildiagnostik ska förevisas på en multidisciplinär konferens (MDK) där en behandlingsplan läggs upp som därefter diskuteras med patienten.

Grundläggande inför behandlingsbeslutet är utförlig information till patienten om prognosen för det aktuella sjukdomsstadiet och riskerna för fostret, samt lyhördhet för patientens synpunkter kring att avsluta eller fortsätta graviditeten. Viktigt är att inte fatta akuta förhastade beslut utan att ta den tid som behövs för patienten för att komma fram till ett behandlingsbeslut. Psykologiskt stöd till patienten är nödvändigt.

Behandlingsbeslutet grundar sig på följande kriterier:

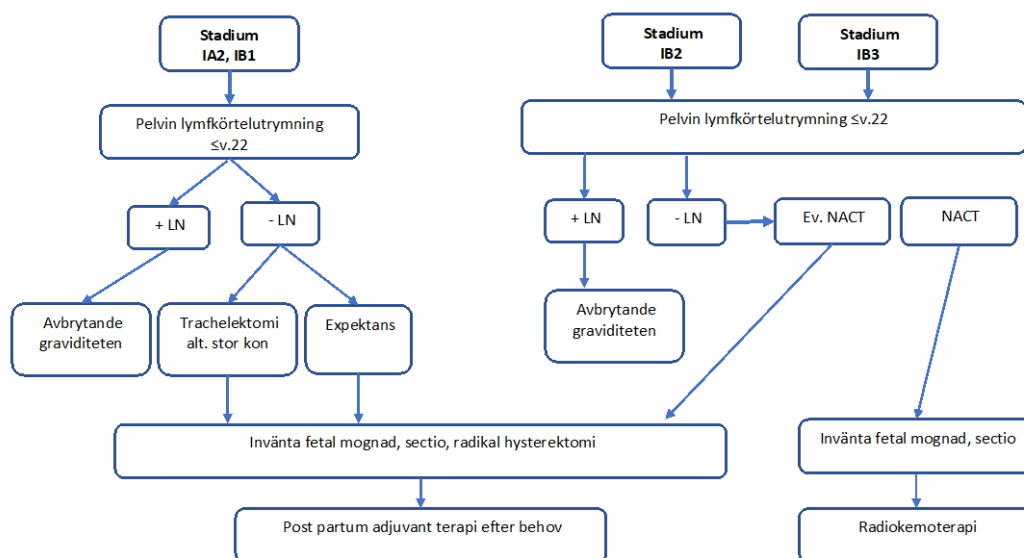
- graviditetslängd
- lokal tumörutbredning
- lymfkörtelstatus
- histologisk typ
- ev. fjärrspridning.

Handläggning

- Vid stadium IA1: Konisering.
- Vid stadium IA2–IB3 till och med graviditetsvecka 22: Laparoskopisk lymfkörtelutrymning. Om cervixtumören ≤ 2 cm: Enkel trakelektomi eller stor kon.
- Efter graviditetsvecka 22: Ej lymfkörtelutrymning.
- NACT vid stadium $> IB2$. NACT övervägs vid stadium IB1 > 2 cm.

- MRT 1 gång per månad.
- Sectio i graviditetsvecka 34–35 om inte lymfkörtelspridning påvisats (stadium IA2–IB2).
- Vid stadium > IB2 eller vid lymfkörtelspridning i stadium IA2–IB2: Avbrytande av graviditeten.

Figur 15. Behandlingsstrategi vid livmoderhalscancer stadium IA2–IB2 under graviditet (modifierat efter Amant et al. 2014 [377])



12.1 Graviditetslängd

En säker och ändamålsenlig behandling av livmoderhalscancer under graviditet förutsätter korrekt datering av graviditeten. Med hänsyn till risken för skador på fostret kan graviditeten indelas i tre faser: konception/implantationsfasen, organogenesen och den fetala fasen. Under de första tio dagarna efter konception resulterar ev. skador i en ”allt eller inget”-effekt. Ett icke-viabelt embryo spontanaborteras. Risken för missbildningar är störst under organogenesen, dvs. perioden 10 dagar – 8 veckor efter konception. Vissa organsystem som ögon, genitalia, hematopoies och CNS fortsätter att utvecklas under ytterligare 2–4 veckor. Därför är användning av cytostatika kontraindicerad under graviditetens första 12–14 veckor räknat från sista menstruation (dvs. 10–12 veckor efter befruktning). Joniserande strålning i doser som ges för behandling av livmoderhalscancer resulterar i letala skador på embryo/foster och kan inte ingå i behandlingen om patienten önskar bevara graviditeten [156, 378].

12.2 Klinisk, cytologisk och histopatologisk utredning

Klinisk, cytologisk och histologisk diagnostik av cervixpatologi kan vara svår under graviditet på grund av fysiologiska förändringar och decidua-omvandling. Vid blödning eller andra besvär är det viktigt att genomföra en gynekologisk undersökning med inspektion av cervix.

Vid den första MVC-kontrollen hos barnmorska rekommenderas att cellprov tas om det inte är taget enligt screeningprogram och Socialstyrelsens riktlinjer. Flera fall av invasiv livmoderhalscancer upptäckta under framskriden graviditet de senaste åren i Sverige understryker detta.

Vid en kliniskt eller cytologiskt misstänkt förändring på portio bör kolposkopi utföras av en erfaren gynekolog och biopsi tas utan dröjsmål. På remissen ska det stå att provet är taget under graviditet och snabb svar begäras. Om patologiska förändringar föreligger ska PAD eftergranskas av en referenspatolog.

Behandling eller provtagning med slyng- eller laserexcision är under graviditet indicerad endast vid misstanke om cancer och bör undvikas p.g.a. ökad risk för missfall, prematurbörd samt stora blödningar. Cervixdysplasi behöver inte behandlas under graviditet, när invasiv förändring är utesluten, men kräver uppföljning post partum. Se vidare C-ARG Rapport 63, regionala vårdprogram och [NVP cervixcancerprevention](#).

12.2.1 Stadieindelning och bilddiagnostik

Noggrann stadieindelning är avgörande inför behandlingsbeslut. Bilddiagnostisk utredning inkluderar MRT av lilla bäckenet/översiktligt buk (utan gadolinium-kontrast) samt lågdos-DT thorax. Viktigt att poängtera är att PET-DT inte ska genomföras under graviditet då den ger höga doser strålning till fostret. Undersökning i narkos ska genomföras av en erfaren tumörkirurg och en gynonkolog för att få en klar bild av den lokala tumörutbredningen.

12.2.2 Laparoskopisk lymfkörtelutrymning

Laparoskopisk utrymning av bäckenkörtlar för klarläggande av lymfkörtelspridning kan vara aktuellt i tidig graviditet vid tidiga tumörstadier (IA2–IB2). Laparoskopisk utrymning av bäckenlymfkörtlar av en erfaren tumörkirurg kan utföras säkert före graviditetsvecka 20(–22). Utbytet av



lymfkörtlar sjunker dock efter vecka 22 och tillförlitligheten av körtelstatus blir sämre [[377-379](#)]. Portvaktskörtelbiopsi ska inte genomföras under graviditet.

12.2.3 Histologisk typ

Eftergranskning av PAD ska utföras av en referenspatolog inom gynpatologi. Skivepitelcancer, adenocancer och adenoskvamös cancer handläggs enligt sedvanliga behandlingsrekommendationer. Vid histologisk subtyp med dålig prognos, som småcellig neuroendokrin cancer, bör graviditeten avslutas och behandling inledas omgående.

12.3 Behandling

Nedanstående behandlingsrekommendationer är baserade på de senaste riktlinjerna från ESGO, utarbetade av en samlad internationell expertis som genomfört en uttömmande genomgång av tillgänglig litteratur [[156](#), [377](#), [378](#), [380](#)].

12.3.1 Behandling om kvinnan inte önskar fortsätta graviditeten

Avslut av graviditet och därefter inledning av behandling enligt riktlinjer för icke-gravid.

Stadium \leq IB1: Primär radikal kirurgi i samma seans som sectio eller sectio parva, alternativt inducerad abort följt av radikal kirurgi.

Stadium \geq IB2: Sectio, sectio parva eller inducerad abort, följt av behandling enligt riktlinjerna för icke-gravida.

12.3.2 Behandling om kvinnan önskar behålla graviditeten

Graviditetssparande behandling kan erbjudas i noggrant selekterade fall till motiverade patienter där man haft en djupgående diskussion om möjligheter och risker, och om att erfarenheterna av denna typ av behandling är begränsade och därför inte är fullständigt vetenskapligt utvärderade.

Om patienten väljer att fortsätta graviditeten kan neoadjuvant cytostatikabehandling vara ett alternativ vid livmoderhalscancer i tidiga stadier (IB1, IB2, se nedan), med målet att uppnå sjukdomskontroll i avvaktan på att fostret ska uppnå tillräcklig mognad för att graviditeten ska kunna avslutas.

Detta gäller dock inte före femtonde graviditetsveckan, då cytostatikabehandling är kontraindicerad [[156](#), [378](#)].

Vid diskussion med patienten är det viktigt att framhålla att neoadjuvant cytostatikabehandling är experimentell. Det finns ännu få rapporter om behandlingsresultat i form av återfallsfrekvens och långtidsöverlevnad. När det gäller påverkan på barn som erhållit prenatal cytostatika finns idag flera rapporter angående seneffekter efter uppföljning i upp till 20 år av barn som behandlats på detta sätt [[380-384](#)]. Data har hittills inte påvisat ökad sjuklighet vad gäller CNS- eller hjärtfunktion [[381-385](#)]. Prematuritet var associerad med viss nedsättning av kognitiv utveckling, och författarna i ovan angivna studier drar slutsatsen att det är angeläget att försöka undvika iatrogen prematur förlösning före v. 34–35. Dock har nu hörselnedsättning påvisats efter cisplatinbehandling [[386-389](#)]. Vikten av fortsatt uppföljning för säkrare data poängteras.

12.3.2.1 Livmoderhalscancer diagnostiserad före graviditetsvecka 15

Stadium IA1: Enbart konisation rekommenderas. Körtelutrymning är inte indicerad.

Stadium IA2–IB1: Laparoskopisk utrymning av bäckenlymfkörtlar av erfaren tumörkirurg kan övervägas.

Vid negativa körtlar rekommenderas enkel trakelektomi eller konisation. Radikal trakelektomi rekommenderas inte på grund av risk för spontan abort.

Vid lymfkörtelmetastaser eller mer avancerat stadium rekommenderas avbrytande av graviditeten och definitiv behandling.

12.3.2.2 Livmoderhalscancer diagnostiserad i graviditetsvecka 15–22

Stadium 1A1: Konisation. Körtelutrymning är inte indicerad.

Stadium IA2–IB1: Laparoskopisk lymfkörtelutrymning av erfaren tumörkirurg.

Vid negativa körtlar rekommenderas enkel trakelektomi eller konisation. Radikal trakelektomi rekommenderas inte på grund av risk för spontan abort.

Vid lymfkörtelmetastaser rekommenderas avbrytande av graviditeten och definitiv behandling.



Stadium IB2: Laparoskopisk lymfkörtelutrymning av erfaren tumörkirurg.

Vid negativa körtlar kan neoadjuvant cytostatikabehandling övervägas under observation inkluderande månatliga MRT och gynekologiska undersökningar. Graviditeten avslutas i cirka graviditetsvecka 34–35 med sectio och radikal hysterektomi.

Vid progress under cytostatikabehandling måste graviditeten avbrytas tidigare.

Stadium IB3: Laparoskopisk lymfkörtelutrymning av erfaren tumörkirurg.

Vid negativa körtlar rekommenderas neoadjuvant cytostatikabehandling under observation inkluderande månatliga MRT och gynekologiska undersökningar. Graviditeten avslutas i cirka graviditetsvecka 34–35 med sectio. Därefter individuellt beslut om fortsatt behandling, radikal hysterektomi alternativt definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling och brachyterapi, där primär tumörstorlek och grad av respons på neoadjuvant cytostatikabehandling är avgörande faktorer. Om radikal hysterektomi genomförs ska PAD diskuteras på MDK inför ställningstagande till postoperativ behandling.

Vid progress under cytostatikabehandling måste graviditeten avslutas tidigare.

Vid körtelmetastaser eller mer avancerat stadium rekommenderas avbrytande av graviditeten och definitiv behandling.

12.3.2.3 Livmoderhalscancer diagnostiserad efter graviditetsvecka 22

Laparoskopisk utrymning av bäckenlymfkörtlar rekommenderas inte.

Stadium 1A1: Konisation.

Stadium IA2–IB1: Man kan överväga att avvakta med behandling till partus, alternativt kan man överväga neoadjuvant cytostatikabehandling. Under båda alternativen observation inkluderande månatliga MRT och gynekologiska undersökningar. Graviditeten avslutas med sectio i graviditetsvecka 34–35 följt av radikal hysterektomi med körtelutrymning.

Stadium IB2: Exspektans om endast en cytostatikabehandling kan förväntas behöva ges före avslutande av graviditeten alternativt neoadjuvant cytostatikabehandling. Observation inkluderande månatliga MRT och gynekologiska undersökningar. Planerat sectio i graviditetsvecka 34–35, följt av radikal hysterektomi med körtelutrymning.

Stadium IB3: Neoadjuvant cytostatikabehandling rekommenderas under observation inkluderande månatliga MRT och gynekologiska undersökningar. Graviditeten avslutas med sectio i graviditetsvecka 34–35, därefter kombinerad cytostatika- och strålbehandling och brachyterapi.

Vid progress under cytostatikabehandling måste graviditeten avslutas tidigare.

Vid mer avancerat stadium rekommenderas ej bevarande av graviditeten.

12.4 Neoadjuvant cytostatikabehandling

Vid neoadjuvant cytostatikabehandling under graviditet rekommenderas platinumbaserad kombinationsbehandling. Längst erfarenhet finns med cisplatin tillsammans med paklitaxel (175 mg/m²) med behandling var tredje vecka. I färsk rapport från Holland har dock fall av hörselpåverkan påvisats efter cisplatinbehandling under graviditet [[386](#), [387](#)]. Det finns även dokumenterat att barn och unga som behandlats med cisplatin uppvisat hörselnedsättning och påverkan på tal och språkutveckling [[388](#), [389](#)]. Karboplatin (dosering AUC 5–6) i kombination med paklitaxel är ett alternativ med gynnsammare toxicitetsprofil, speciellt för patienter med njurpåverkan, då karboplatindosen baseras på glomerulär filtration. Hörselpåverkan har ännu inte påvisats efter karboplatinbehandling under graviditet.

12.5 Antiemetika

Det finns inga hinder för att använda antiemetika i form av metoklopramid, 5-HT-antagonister, NK1-antagonist (aprepitant) och kortikosteroider (dock inte under första trimestern). Granulocyststimulerande faktorer kan användas.

12.6 Graviditetsavslut

Graviditeten avslutas alltid med sectio, om möjligt efter 34–35 fullgångna veckor. Vaginal förlossning är kontraindicerad vid invasiv livmoderhalscancer under graviditet, p.g.a. risken för spridning till vagina/vulva i samband med förlossning. Det finns inga hinder för att ge kortikosteroider för fetal lungmognad. Ett intervall på tre veckor mellan senaste cytostatikabehandling och sectio ska eftersträvas, för att undvika infektions- och blödningskomplikationer. Radikal kirurgi med lymfkörtelutrymning kan utföras i samma seans under förutsättning att en erfaren tumörkirurg deltar.



Placenta bör alltid skickas till patolog med frågeställningen metastaser. PAD ska tas upp på MDK inför ställningstagande till postoperativ behandling, där primär tumörstorlek och grad av respons på ev. NACT är faktorer av betydelse förutom övriga indikationer enligt riktlinjer för icke-gravida.

KAPITEL 13

Omvårdnad och rehabilitering

13.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på [RCC:s webbplats](#).

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister. Kontakt bör etableras redan vid diagnosbeskedet.

Sjuksköterskor som vårdar patienter med livmoderhalscancer bör ha adekvat specialistutbildning.

Kontaktsjuksköterskan

- är tydligt namngiven för patienten
- har speciell tillgänglighet och kan hänvisa till annan kontakt när han/hon inte är tillgänglig
- informerar om kommande steg
- förmedlar kontakt med andra yrkesgrupper utifrån patientens behov
- ger stöd till patienten och närstående vid normal krisreaktion
- vägleder till psykosocialt stöd vid behov
- säkerställer patientens delaktighet och inflytande i sin vård
- bevakar aktivt ledtider.



Kontaktsjuksköterskan har dessutom

- ett tydligt skriftligt uppdrag
- kunskaper som regleras av innehåll och avgränsningar i varje patientprocess
- ansvar för att en individuell skriftlig vårdplan upprättas (även om den kan upprättas av andra)
- ansvar för aktiva överlämningar till en ny kontaktsjuksköterska
- uppgiften att delta i multidisciplinära ronder/möten.

13.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Min vårdplan är ett samlat dokument som upprättas vid nybesöket och ska uppdateras kontinuerligt i samband med förändring i hälsostatus eller behandlingsplan. Vårdplanen skrivs för och med patienten. Läs mer om [Min vårdplan på RCC:s hemsida](#).

13.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska aktiva överlämningar tillämpas.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör ges möjlighet att vara delaktig i vilken information som överförs och bör därför informeras om att överlämning sker.

13.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det [Nationella vårdprogrammet för rehabilitering](#).

13.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, exempelvis gällande tarmbesvär, urinvägsbesvär, påverkan på sexualitet, smärta och lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning eftersom hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

13.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, sexolog, arbetsterapeut, lymfterapeut och dietist. Även andra professioner som specialistsjuksköterska, stomiterapeut, uroterapeut och läkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Bedömningsinstrument

Instrument som kan rekommenderas är [Hälsokattning för cancerrehabilitering](#) eller [Distresstermometern](#) som kan användas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov och planerade rehabiliteringsåtgärder.



13.5 Omvårdnad i samband med diagnos

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör närstående närvara. Så tidigt som möjligt under utredningen bör även kontaktsköterskan närvara vid besked och information.

13.5.1 Information i samband med diagnos och behandling

Att få diagnosen livmoderhalscancer eller vaginalcancer kan vara en traumatisk upplevelse för kvinnan och hennes närstående. Existentiella frågor om liv och död uppstår hos många. Familjeliv och samliv påverkas ofta och sjukdomen kan leda till stora psykosociala påfrestningar. Kvinnor som har barnönskan ska ges tillfälle att diskutera dessa frågor med specialistläkare. Det är mycket viktigt att patienten känner sig delaktig i beslut kring frågor om behandlingen, inklusive sådana som påverkar fertiliteten.

Eftersom livmoderhalscancer är den av de gynekologiska cancersjukdomarna som ofta drabbar yngre kvinnor bör man också vara observant på om minderåriga barn finns i familjen. Det är viktigt att barnens behov uppmärksammas vid diagnosbeskedet och under hela sjukdomstiden. (Se vidare [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.](#))

13.5.2 Diagnosbesked

13.5.2.1 Diagnosbesked i öppenvård, hemsjukhus

Vid livmoderhalscancer är det vanligt att kvinnan får cancerbeskedet i samband med PAD-svaret i öppenvården eller en kvinnoklinik som inte utför själva behandlingen, dit hon sökt p.g.a. symtom eller blivit utredd via screeningprogrammet. Vid stark misstanke om cancer redan vid utredningen bör ett återbesök för PAD-besked bokas redan i samband med utredningen på mottagningen.

- Be patienten att ta med en närstående. Om detta inte är möjligt så kan det vara en fördel om en sjuksköterska på mottagningen är med vid beskedet.
- Ge individualiserad information om livmoderhalscancer och vad som händer härnäst. Var observant på kvinnans behov av information. Informera också om mottagande klinik, standardiserat vårdförlopp

(översiktligt), att behandlingsbeslut tas av mottagande klinik efter utredningen.

- Förmedla kontaktuppgifter till kontaktsjuksköterskan på den klinik där utredning och behandling ska ges. Alternativt ge patienten en kontakt på den utredande kliniken fram till överlämning.
- Bekräfta känslor, informera om att hon kommer få möjligheter till kuratorskontakt eller annat krisstöd.
- Erbjud sjukskrivning vid krisreaktion.

13.5.2.2 Diagnosbesked på behandlande klinik/första läkarbesök på behandlande klinik

Det är av största vikt att diagnosbesked ges i samband med personligt besök och att dag före helgdagar bör undvikas.

Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [390, 391].

För att kunna stödja patienten under och efter samtalet bör kontaktsjuksköterskan vara med vid diagnosbeskedet.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. om vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ge information om sexuella förändringar som kan förekomma vid behandling och om möjligheten till sexuell rehabilitering.



- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor som uttrycks under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.
- Det är mycket viktigt att patienten känner sig delaktig i beslut kring frågor om behandlingen, inklusive sådana som påverkar fertiliteten.

Att få diagnosen livmoderhalscancer eller vaginalcancer kan vara en traumatisk upplevelse för kvinnan och hennes närstående. Existentiella frågor om liv och död uppstår hos många. Familjeliv och samliv påverkas ofta och sjukdomen kan leda till stora psykosociala påfrestningar. Det är av största vikt att kvinnor som har barnönskan ges tillfälle att diskutera dessa frågor med specialistläkare så snart som möjligt.

Eftersom livmoderhalscancer är den av de gynekologiska cancersjukdomarna som ofta drabbar yngre kvinnor bör man också vara observant på om minderåriga barn finns i familjen. Det är viktigt att barnens behov uppmärksammas vid diagnosbeskedet och under hela sjukdomstiden. (Se vidare [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).) Kurator kan erbjuda psykosocialt stöd.

13.6 Omvårdnad vid kirurgisk behandling

13.6.1 Preoperativ omvårdnad

Patienter som planeras genomgå kirurgisk primärbehandling vid livmoderhalscancer bör få utförlig information i samarbete med kontaktsjuksköterskan och den behandlande läkaren. Information ges om den planerade operationen, preoperativa förberedelser samt den postoperativa vården som mobilisering, smärtlindring, nutrition, elimination, hormonella förändringar, lymfödem och sexualitet. Hänsyn behöver tas till patientens individuella behov. Målet är att skapa trygghet, minska oro och vara ett stöd för patienten och de närstående. Informationen bör ges både skriftligt och muntligt.

Patienten bör även informeras om vilken inverkan rökning och alkohol har på kroppen i samband med kirurgiska ingrepp. Patienten bör erbjudas hjälp till rökavvänjning/rökstopp. Se vidare [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

Eftersom patienter med livmoderhalscancer ofta är yngre kvinnor bör fokus finnas på frågor kring fertilitet och om det finns yngre barn i familjen. Kvinnan bör om behov finns erbjudas kontakt med fertilitetsmottagning tidigt i vårdförloppet.

13.6.2 Postoperativ omvårdnad

I samband med radikal hysterektomi vid livmoderhalscancer påverkas de nervbanor som finns i urinblåsans närhet. Det kan få till följd att patienten kan få svårt att känna blästömningsreflexen de närmaste dagarna postoperativt och särskild uppmärksamhet riktas mot kontroll av blåsfunktionen. Därför erhåller patienten i samband med operationen en KAD eller en suprapubisk blåskateter.

I de fall patienten får en suprapubisk blåskateter ska den, efter ordination, vara öppen i tre till fem dygn innan kontroll av blåsfunktionen påbörjas. Vid godtagbar residualurinvolym, vilket regleras av lokala PM, tas suprapubiskatetern bort. Om patienten går hem i avvaktan på att katetern tas bort ges instruktioner för hur katetern ska skötas fram till dess att det är aktuellt att påbörja kontroll av blåsfunktionen och sedan ta bort katetern. När det är dags att börja kissa är det viktigt att ta sig tid vid toalettbesök. Råd patienten att försöka slappna av, ändra läge, gå efter klockan etc. Om det inte går att tömma blåsan tillfredställande på ordinarie sätt när KAD eller



suprapubisk kateter tas bort, får patienten lära sig självkatetrisering, RIK (ren intermittent kateterisering).

Vid radikal hysterektomi och trakelektomi kan lymfsvullnad uppstå i nedre delen av buken, över blygdbenet, yttre blygdläppar och benen. Vid lymfsvullnad över blygden kan det vara en fördel att lägga ett extra tryck över området, exempelvis med en binda, åtsittande trosor och/eller en cykelbyxa/träningsbyxa.

Det är vanligt att lymfvätska kan läcka från operationssår och sårområdet i vaginaltoppen. Då är det viktigt att utesluta vaginalt urinläckage, vilket behöver utredas vidare. Läckage av lymfvätska via vagina är övergående och ofarligt och föranleder ingen åtgärd. Patienten bör få inkontinensskydd förskrivet.

Klinisk erfarenhet visar att känselbortfall eller ökad känslighet på framsida av låren, relaterat till nervpåverkan, kan förekomma. Detta är vanligtvis övergående men kan kvarstå.

13.6.3 Utskrivningssamtal

Patienten och hennes närstående bör vara välinformerade om sjukdomen, dess behandling och biverkningar av den kirurgiska behandlingen; se [avsnitt 13.6.2 Postoperativ omvårdnad](#). Ta hänsyn till patientens individuella behov.

Ge information om tecken på komplikationer som patienten bör söka vård för, såsom feber, riklig blödning, tecken på sårinfektion, blåstömningssvårigheter och kvarstående smärtproblematik. Cirka tio dagar postoperativt kan det förekomma en liten färsk vaginal blödning som beror på att en sårskorpa vid suturerna i vaginaltoppen släpper.

Informera om planering gällande återbesök eller eventuell efterbehandling samt vart patienten ska vända sig vid eventuella frågor.

Patienten bör också informeras om hur behandlingen kan påverka sexualiteten och erbjudas samtal kring detta. Det är individuellt när samlag med vaginal penetration är lämpligt att återuppta efter operation, och samråd får ske med den behandlande läkaren. Att förlora fertiliteten kan upplevas som en stor sorg för kvinnan. Förlusten av livmodern kan leda till en förändrad kroppsuppfattning och självbild samt en sorgereaktion. Alla bör erbjudas möjlighet till samtalskontakt med exempelvis kurator eller psykolog även efter vårddagens slut; se [avsnitt 13.9](#).

Se vidare [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och avsnitt [13.12 Sexualitet](#), [13.13 Infertilitet](#), [13.15 Råd vid övriga fysiska biverkningar efter livmoderhalscancer](#), [13.18 Lymfödem](#) och [13.19 Krisreaktion, stödinsatser](#).

Information ges även om patientföreningar, t.ex. [GynCancerFörbundet](#), lokala gyncancerföreningar, [Nätverket mot gynekologisk cancer](#), Ung Cancer och andra aktuella stödföreningar.

13.6.4 Uppföljningssamtal

Kontaktsjuksköterskan bör inom en vecka efter utskrivning följa upp patientens hälsa postoperativt. Även två månader postoperativt är det lämpligt att göra en aktiv uppföljning av de patienter som genomgått kirurgi utan efterbehandling avseende besvär som påverkar livskvaliteten, såsom trötthet, oro, ångest, sexualitet, existentiella frågor, infertilitet samt lymfsvullnad och andra besvär.

13.7 Omvårdnad i samband med strålbehandling

Kroppens slemhinnor är strålkänsliga och den friska vävnaden kring tumörområdet blir alltid till viss del påverkad vilket beror på snabb celledelning. Cellerna i slemhinnorna delar sig snabbt och påverkas alltid av strålbehandling, vilket ger upphov till en inflammatorisk process. Därför uppstår vanligtvis biverkningar i slemhinnorna i tarm, urinvägar och underliv. Strålbehandlingens biverkningar kommer successivt cirka 2 veckor in i behandlingen.

Den externa strålbehandlingen ges under cirka 4–6 veckor. Patienten har då vanligtvis ett behandlingstillfälle per dag samtliga vardagar. Proceduren (av- och påklädning, bildtagning och positionering) i samband med behandlingen tar ca 15–45 minuter, även om själva strålningen endast tar några minuter i anspråk.

Det psykosociala omhändertagandet är mycket viktigt för att patienten ska känna sig trygg under behandlingen. Sjuksköterskan ska informera om de biverkningar som kan uppstå i samband med och efter strålbehandling såsom tarm-, urinvägs- och slemhinnebesvär. Informera även om att permanenta tatueringsmarkeringar (små prickar vid höft, mage och knä) vanligtvis görs i huden i samband med strålbehandlingen. För seneffekter, se främst avsnitt [13.15 Råd vid övriga fysiska biverkningar efter livmoderhalscancer](#).



13.7.1 Gastrointestinala symtom

Det är vanligt att få lösa avföringar i samband med strålbehandling. Ge patienten råd om kost och riklig dryck. Det finns inga tydliga riktlinjer om kostråd som bygger på evidens, men nyare forskning tyder på att det inte finns anledning till att avråda från kostfibrer då det kan gynna tarmfloran och minskar intensiteten av inflammatoriska processer [392]. Sätt in tarmreglerande medel och propulsionsdämpande läkemedel.

Konsultera dietist vid uttalade besvär. Se vidare avsnitt [13.15.2 Tarmbesvär vid och efter strålbehandling](#).

Vid samtidig cytostatikabehandling är det vanligt med förstoppning relaterat till antiemetikas bieffekter i början av behandlingen innan strålbehandlingens effekter visar sig.

I samband med frekventa avföringstömningar med lös konsistens kan hud och slemhinnor analt och perianalt bli irriterade och såriga. Ge råd om barriärskydd för huden i området och att smörja med mjukgörande oparfymerad kräm som skydd.

Vid eventuellt illamående ges antiemetika.

13.7.2 Urinvägar

Irritation i slemhinnan i urinblåsa och urinrör orsakar lokal sveda och sveda när man kissar samt täta trängningar. Uteslut UVI vid symtom. Uppmana patienten att dricka mycket. Lokal bedövningsgel bör erbjudas som smärtlindring vid behov. Se avsnitt [13.15.4 Symtom från urinblåsan](#).

13.7.3 Genitala slemhinnor och påverkan på sexualitet

Det uppstår vanligtvis irritation i underlivets slemhinnor. Informera patienten om att använda intimojla vid intymhygien, inte tvål då det är uttorkande. Mjukgörande kräm kan användas för ökad komfort.

Efter avslutad strålbehandling bör alla patienter rekommenderas lokal östrogenbehandling; se vidare avsnitt [13.14 MHT \(menopausal hormonterapi\) och lokal östrogenbehandling](#). Informera om påverkan på sexualitet och sexuell dysfunktion vid strålbehandling; se vidare avsnitt [13.12 Sexualitet i samband med livmoderhalscancer och vaginalcancer](#).

Informera om risken för sammanläkning, fibros och stenosis av slidslemhinnan och rekommendera vaginalstavsanvändning efter avslutad strålbehandling [393]. Se avsnitt [13.12 om sexualitet](#).

13.7.4 Alopeci, håravfall

En vanlig biverkan av strålbehandling är håravfall inom det bestrålade hudområdet. Informera patienten om att även könshåret faller bort vilket kan bli bestående.

13.7.5 Hudpåverkan

Viss hudpigmentering kan förekomma inom strålbehandlat område. Denna pigmentering brukar försvinna, men kan bli bestående.

13.7.6 Lymfödem

Informera om risken för lymfödem; se vidare avsnitt [13.18 Lymfödem](#).

13.7.7 Rökning

Uppmana patienten till rökavvänjning/rökstopp, eftersom rökning leder till hypoxi som medför försämrade effekt av strålbehandling och ökad risk för sen effekter. Se avsnitt [10.3.1.7.4 Rökning](#).

13.7.8 Benmärg

Eftersom en stor del av den blodbildande benmärgen finns i bäckenbenen förekommer påverkan på blodvärden, speciellt vid konkomitant cytostatikabehandling (s.k. kombinerad cytostatika- och strålbehandling). Blodvärden kontrolleras veckovis och därutöver vid behov. Hb-värde ≥ 120 g/L eftersträvas och substitueras med transfusion; se avsnitt [10.3.1.7.3 Anemi](#).

13.8 Omvårdnad i samband med brachyterapi

Brachyterapi ges både som en del av definitiv strålbehandling (intrakavitär eller intrauterin/intracervikal brachyterapi, dvs. i livmodern) och interstitiell (via nålar), men ibland som adjuvant postoperativ behandling (vaginal brachyterapi). Intrakavitär och interstitiell brachyterapi sker alltid i anestesi (spinal eller generell), medan postoperativ vaginal brachyterapi sker polikliniskt och endast tar några minuter.



Inför behandling med brachyterapi är omhändertagandet av största vikt. Brachybehandling innebär att patienten är i en utsatt situation. Tidigare erfarenheter av kränkning och övergrepp kan påverka hur patienten upplever särskild utsatthet. Extra stor vikt behöver läggas vid det psykosociala omhändertagandet och smärtlindring vid applikation av instrumenten, behandlingen och uttagande av instrumenten för patientens möjlighet att hantera situationen under behandlingen och tiden efter behandlingen. Berätta om hur behandlingen går till och att brachyterapi är lokal och därför har stor betydelse för den totala behandlingen, men är skonsam för kringliggande organ.

Vid intrakavitär brachyterapi och interstitiell brachyterapi: Motivera patienten för spinalanestesi, om det inte finns medicinska kontraindikationer.

Två olika typer av **intrakavitär brachyterapi** används i Sverige: Högdosrat (HDR) och pulsad dosrat (PDR).

Vid intrakavitär **HDR**-behandling tar själva behandlingen kort tid (vanligen 10–20 minuter), men applicering av brachyinstrument, bilddiagnostik och dosplanering kan medföra att den totala tiden för varje brachybehandling uppgår till flera timmar. HDR-behandling utförs vanligtvis i spinalanestesi och patienten har KAD under ingreppet och tills anestesin släppts. När inte spinalanestesi är lämplig görs behandlingen vanligtvis i full narkos. Behandlingen ges i ett strålskyddat rum på en brachyterapiavdelning.

Vid **PDR** ges behandlingen under vanligtvis 6–8 timmar beroende på dos och antal pulser, plus tid för applikation av brachyinstrument, bilddiagnostik och planering; se avsnitt [10.3.1.5.1 Teknik](#) och [bilaga 2](#). Även strålkällans halveringstid påverkar stråltiden. Patienten ligger på en vårdavdelning i ett strålskyddat rum och är via applikatorer uppkopplad till strålkällan.

Under PDR-behandlingen är patienten sängliggande i ryggläge. Det är viktigt att se till att patienten ligger bra, har ett slätt underlag och ges möjlighet till lägesändringar emellanåt. Eftersom patienten har sängläge och vanligtvis spinalanestesi sätts en KAD i samband med insättande av brachyinstrumenten. Vid själva insättandet av brachyinstrumenten har patienten spinalanestesi eller är sövd. Patienten får näringsdropp och för övrigt ges endast flytande föda för att undvika illamående, tarmperistaltik och behov av tarmtömning under behandlingen. Tillgång till radio, TV, tidningar, telefon, etc. bör finnas.

Vid PDR-behandling finns möjlighet att gå in till patienten mellan behandlingspulserna utan att det påverkar behandlingstiden. Behandlingen går också att tillfälligt stänga av under pågående pulsation om patienten har behov av omvårdnad. Dessa avbrott påverkar dock den totala behandlingstiden. Viktigt är att kontrollera att ringsignalen fungerar och att patienten når denna innan hon lämnas ensam.

Eftersom det kan vara smärtsamt att ligga stilla samt då applikatorerna tas ut ska det vara ordinerat rikligt med smärtstillande. En del patienter drabbas också av illamående, varför även antiemetika bör finnas ordinerat.

Vid både intrakavitär HDR- och PDR-brachyterapi utförs vanligtvis MRT eller DT med brachyinstrumenten på plats i livmodern, vilket medför transport från brachyterapiavdelningen till MRT/DT, samt väntan medan targetritning och dosplanering utförs innan behandlingen. Se vidare [bilaga 2](#).

Vid postoperativ vaginal brachyterapi används HDR och behandlingen ges polikliniskt. Behandlingen tar vanligtvis 10–15 minuter och ges i ett strålskyddat rum på en brachyterapiavdelning. MRT/DT är inte nödvändigt.

13.9 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling är fysiskt och psykiskt krävande för patienten. Inför behandlingsstart behöver patienten därför få muntlig och skriftlig information.

Biverkningarna ser olika ut beroende på vilken typ av cytostatikabehandling som ges och i vilka doser och kombinationer. Olika individer reagerar olika på samma typ av behandling. Vid livmoderhals- och vaginalcancer ges cytostatikabehandling dels konkomitant (parallellt) med strålbehandling, s.k. kombinerad cytostatika- och strålbehandling, dels vid återfall eller spridd sjukdom. Konkomitant cytostatikabehandling ges vanligtvis i form av cisplatin en gång per vecka, medan cytostatikabehandling vid återfall ofta är kombinationsbehandling med cisplatin/karboplatin och paklitaxel var 3–4:e vecka.

13.9.1 Illamående

Illamående är en av de vanligaste biverkningarna vid cytostatikabehandling. Inför start av behandling ska patienten därför informeras om antiemetikabehandling. Kontaktsjuksköterskan eller den ansvariga



sjuksköterskan bör göra en bedömning av risken för illamående i samband med behandlingen [394].

Informera patienten om att

- följa schemat med ordinerad antiemetika
- äta mindre måltider, men äta oftare
- dricka rikligt men mellan måltiderna
- kall och salt mat tolereras bättre än varm mat
- undvika starka dofter och starkt kryddad mat
- undvika favoritmat vid illamående för att den senare inte ska förknippas med illamåendet.

13.9.2 Förstoppning

Förstoppning vid cytostatikabehandling är oftast en sidoeffekt av antiemetikabehandlingen. Vid konkomitant (samtidig) kombinerad cytostatika- och strålbehandling domineras oftast effekterna av strålbehandlingen, dvs. att patienten i stället har diarré.

Informera patienten om att

- dricka rikligt
- försöka vara fysiskt aktiv
- ta ordinerade bulk- och laxermedel de första dagarna efter behandling eller tills avföringen har kommit i gång, samt gärna äta fibrer och annan lösande kost.

Tänk på att dessa patienter ofta får eller har fått strålbehandling. Se rådgivning vid strålbehandling. Vid eller efter strålbehandling är preparat som verkar genom osmos (t.ex. en kombination av laktulos och makrogol) i princip kontraindicerade eftersom detta retar den strålpåverkade tarmen och kan förvärra problemen.

13.9.3 Nutritionsproblem

Nutritionsproblem förekommer ofta vid cancersjukdom och cytostatikabehandling. Det beror oftast på illamående, förstoppning, diarré, smärta eller psykosociala faktorer. Cancerrelaterad vikttnedgång kan innebära att behandlingen inte tolereras. Det är därför viktigt att optimera nutritionsstatus inför, under och efter behandling samt motverka vikttnedgång.

Upprepad bedömning av nutritionsstatus (vikt, näringsintag) behövs inför varje fas av behandlingen.

Rekommendationer:

- Identifiera riskpatienter, dvs. de patienter som riskerar att gå ned i vikt under behandlingen. Skriv remiss till dietist vid behov. Följ riskpatienter med nutritionsjournal.
- Identifiera eventuella andra problem som kan försvåra matintaget, till exempel subileusbesvär. Smakförändring kan förekomma under behandlingstiden, men är vanligen övergående.

13.9.4 Slemhinnor

Slemhinnor är särskilt känsliga för cytostatikabehandling. Sår och irritationer uppstår lätt där inte slemhinnorna hinner nybildas tillräckligt snabbt. Svamp och latent infektioner (t.ex. herpes) kan blossa upp, och handläggs utifrån symtom, företrädesvis via peroral administrering när läkemedel är indicerade (antimykotika resp. antivirala medel).

Informera patienten om att

- vara extra noga med munhygien under behandlingsperioden, och undvika större tandlägningsarbeten p.g.a. infektions- och blödningsrisk
- tvätta underlivet med intimolja i stället för tvål för att förhindra uttorkning
- använda glidmedel vid sexuell aktivitet.

13.9.5 Benmärg

Benmärgen påverkas vid cytostatikabehandling. Risken för låga blodvärden ökar. Patientens blodvärden ska kontrolleras kontinuerligt.

Informera patienten om

- symtom vid anemi och vikten av järnrik kost under behandlingen
- vid kombinerad cytostatika- och strålbehandling eftersträvas Hb > 120g/L, se avsnitt [10.3.1.7.3 Anemi](#)
- symtom vid leukopeni och vikten av att söka vård vid infektion och feber över 38 grader, och undvika infekterade personer och folksamlingar de dagar leukocyterna beräknas vara som lägst
- symtom på trombocytopeni och vikten av att söka vård vid näsblödning, tandkötsblödning eller annan blödning som inte går att stoppa.



13.9.6 Alopeci, håravfall

Håravfall kan förekomma vid cytostatikabehandling. All kroppsbehåring påverkas.

Informera patienten om att

- cisplatin och karboplatin inte leder till alopeci (håravfall), men kan ge ett tunnare hår
- undvika permanent, färgning och blekning av håret under cytostatikabehandlingen
- håravfallet är tillfälligt och håret växer ut igen efter avslutad behandling, men kan då ha annan färg och karaktär och för vissa blir denna förändring permanent
- hen har rätt till peruk
- det kan göra ont i hårbotten när håret faller av, vilket är ofarligt men obehagligt och smärtan kan lindras med analgetika.

13.9.7 Neuropatier

Neuropatier kan uppträda i form av stickningar/domningar och känselbortfall i fingrar och tår/fötter. Vanligtvis är symtomen övergående, men hos en del patienter kan symtomen bli kvarstående även efter avslutad behandling.

Råd till patienten:

- Undersök regelbundet dina händer och fötter om du har känselnedsättning.
- Använd lämpliga skor.
- Använd gångstavar vid balanssvårigheter.
- Smörj händer och fötter med mjukgörande kräm.
- Vid besvär, tala med din läkare eller kontaktsjuksköterska.
- Ta gärna hjälp av fysioterapeut o/e arbetsterapeut.

I dagsläget finns inga kända effektiva behandlingar att erbjuda, men vid smärtsamma neuropatier kan medicinsk behandling med exempelvis duloxetin övervägas [\[395\]](#).

13.9.8 Muskel- och ledvärk

Muskel- och ledvärk uppträder efter viss typ av cytostatika (främst paklitaxel). Symtomen kommer oftast 2–3 dagar efter behandling och kan kvarstå upp till 1 vecka. Värken är övergående och har olika intensitet hos olika individer.

Den kan oftast lindras med analgetika, som med fördel tas förebyggande för bäst effekt.

13.9.9 Tarpåverkan

Förstoppning kan förekomma under cytostatikabehandling men även diarré, det senare särskilt i kombination med strålbehandling. Ofta beror det på en reaktion i tarmslemhinnan. Se avsnitt [13.7.1 Gastrointestinala symtom](#).

13.9.10 Fatigue

Fatigue är benämningen på den kraftlöshet och orkeslöshet som många patienter drabbas av under cancersjukdom och behandling. Det är en trötthet som inte går att vila bort. Det är viktigt med information till patienten om att detta är vanligt förekommande.

Rekommendationer:

- Bedöm och utvärdera fatigue.
- Uteslut andra symtom som kan påverka graden av fatigue, t.ex. smärta, undernäring, sömnlöshet, anemi och nedstämdhet som kan behöva behandling.

Informera patienten om att

- vila vid behov under dagen, men bara kortare stunder, max 20–30 minuter, eftersom nattsömnen annars kan bli störd
- prioritera, alltså göra det som känns meningsfullt och lustfyllt och planera aktiviteter till den tid på dagen då mest energi finns
- vara fysiskt aktiv
- gärna ta hjälp av arbetsterapeut och fysioterapeut. [[396](#), [397](#)].



13.9.11 Kognitiv påverkan

Studier har visat att 75 % av cancerpatienter som behandlas med cytostatikabehandling upplevt kognitiva störningar under eller efter behandlingen [398]. För 35 % av dessa kvarstod denna biverkan i månader eller år efter avslutad behandling. De kognitiva förändringarna i samband med cytostatikabehandling är ofta subtila och förekommer i olika områden av kognitionen, såsom:

- sämre förmåga att komma ihåg och bearbeta information, både muntlig och skriftlig
- sämre förmåga att planera
- minskad uthållighet
- svårigheter att fokusera
- lättare att distraheras av konkurrerande stimuli
- sämre reaktionsförmåga.

Det är viktigt att patienter och närstående informeras om att detta är möjliga biverkningar av både sjukdom och behandling [399-401].

För rådgivning och bedömning kan man med fördel ta kontakt med arbetsterapeut.

13.9.12 Hudbesvär

Hudbesvär kan uppstå vid behandling med viss typ av cytostatika (främst pegylerat doxycybin, men även taxaner, gemcitabin). Även blåsor i munnen kan förekomma.

Cytostatika som pegylerat doxycybin kan ibland ge biverkningar i form av hand- och fotsyndrom (HFS). HFS påverkar framför allt huden på handflator och fotsulor. Orsaken till HFS är inte helt klarlagd. Det kan bero på att utsöndring av cytostatika är särskilt hög i handflator, fotsulor, fingrar och tår där förekomst av svettkörtlar och små blodkärl är särskilt hög.

Exempel på symtom från huden:

- rodnad, svullnad
- torr fjällig hud
- hudsprickor
- hudutslag
- brännande känsla/smärta
- blåsbildning.

Patienten bör informeras om vad hon kan göra för att förebygga symtomen, dvs. smörja huden och undvika onödig friktion och värme i upp till tre dagar efter behandling med intravenös cytostatika.

Egenvårdsråd:

- Inspektera huden regelbundet och rapportera eventuella förändringar till kontaktsjuksköterska eller läkare.
- Tvätta varsamt med oparfymerad tvål eller barnolja. Använd inte varmt vatten.
- Smörj in huden med fuktkräm.
- Skydda händerna med gummihandskar vid smutsigt arbete och kontakt med vatten.
- Använd rymliga skor med mjuk sula.
- Försök minska allt tryck av skor och kläder, t.ex. kan det vara bättre med resår istället för dragkedja.
- Undvik stark värme och solljus.

www.medicinskfotvard-sthlm.se

13.10 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling vid återfall

Samma som vid primärbehandling; se avsnitt [13.9 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling](#).

13.11 Omvårdnad vid återfallskirurgi

Personer med tumörväxt i lilla bäckenet kan bli föremål för en bäckenexenteration. Denna kan vara främre, bakre eller total, beroende på tumörlokalisering. Detta innebär att patienten får en urostomi och/eller en sigmoideostomi. Det är mycket viktigt att personer som ska genomgå en exenteration får träffa en stomiterapeut för preoperativ information och markering av stomins placering. Alla följs upp postoperativt och stomiterapeuten har huvudansvar för rehabilitering, utprovning och förskrivning av stomihjälpmiddel.

Vid bäckenexenteration förändras kvinnans anatomi på ett omfattande sätt beroende på vilka organ som opereras bort, t.ex. inre och yttre genitalier, vagina, vulva, urinblåsa och anus. Detta påverkar kroppsuppfattning, självbild och sexualitet, vilket behöver ges möjlighet att ventiler tankar kring



både innan och efter operation med sjuksköterska, stomiterapeut och/eller via annat psykosocialt stöd.

Det kan efter operation bli aktuellt med total parenteral näringstillförsel/nutrition under en period. Patienten behöver information om förändrade kostvanor i samband med tarmstomi. Patienten bör erbjudas dietistkontakt.

Då operationen i underlivet är omfattande har patienten ofta restriktioner gällande att sitta de första veckorna efter operation. Kvinnan behöver hjälp med stegvis mobilisering postoperativt. Ägna särskild observation av operationssåret i underlivet under läkningsperioden och såret bör spolras med ljummet kranvatten två gånger per dygn. Kontakt kan behöva etableras med arbetsterapeut och/eller fysioterapeut för bedömning och vid behov åtgärd vid aktivitetsbegränsningar i vardagsmiljön.

13.11.1 Stomier

En stomi är alltid röd och fuktig, saknar känsel och är lättblödande. Patienten kan sällan kontrollera tömningen av stomins innehåll, men vid lågt placerad stomi finns ibland möjlighet till intermittent tömning via irrigation (lavemang i stomin).

www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/tarmfunktion/lavemang/vid-kolostomi

Skötselråd

Sigmoideostomi eller kolostomi: Avföringens konsistens bör vara fast och påsen bör bytas två till tre gånger varje dygn.

Ileostomi, stomi på tunntarm: Avföringens konsistens är lös, cirka 700–900 ml om dygnet. Om mängden överstiger en liter bör tillförsel av natriumklorid och stoppande medicin övervägas. Avföringen är frätande och kommer oftast på kvällen och natten. Påsen bör tömmas 5–6 gånger per dygn. Personer med ileostomi bör dricka rikligt.

Urostomi enligt Bricker: Urinmängden bör vara cirka 2 000 ml per dygn. I påsen ses tarmludd, vilket är ofarligt. Påsen är försedd med backventil och det finns möjlighet att koppla till en uribag.

13.12 Sexualitet i samband med livmoderhalscancer och vaginalcancer

Sexualiteten är en väsentlig del av människans identitet och sensuella upplevelser, samt har existentiell betydelse [402]. Se även [World Health Organizations definition av sexualitet](#). I samband med livmoderhalscancer kan sexualiteten förändras eller påverkas. Vid diagnosen påverkas i praktiken alla patienter, medan man anger att 40–100 % (50–70 %) får kvarvarande sexuell dysfunktion efter avslutad behandling [403]. Innebörden av sexualitet är olika för varje individ. Sexuell hälsa handlar även mycket om närhet som är ett av våra grundläggande behov, och i samband med cancer är det vanligt att behovet av närhet ökar. Viktigt i detta sammanhang är att förvissa sig om att patienter som upplever sexuell dysfunktion som ett problem och önskar behandlande rådgivning och åtgärder erhåller detta. Frågan bör tas upp vid olika tillfällen under sjukdomsförlopp och rehabilitering. Det är angeläget att den sexuella rehabiliteringen påbörjas så snart som möjligt, både av psykosociala skäl och för att eventuellt kunna minska risken för irreversibla skador i genitalierna.

Sexuell dysfunktion är ofta förenat med tabun, erfarenheter av misslyckande och att vara onormal. Många upplever att samtal i frågan inte initieras från vårdgivarens sida [404, 405]. Därför är det viktigt att den som vårdar patienten funderar över sina egna värderingar, är lyhörd och närvarande för patientens behov, samt opåtalat tar upp dessa frågor och bjuder in till samtal [406].

Den behandlande läkaren och kontaktsjuksköterskan bör informera om behandlingens inverkan på sexualitet och funktion innan behandlingsstart. Att tidigt informera kan underlätta vidare information och rådgivning samt förebygga uppkomsten av sexuell dysfunktion. Kvinnan och eventuell partner bör erbjudas kontakt med sexolog eller motsvarande. Att informera om att i princip alla som haft en sexuell relation med någon annan än sig själv har kommit i kontakt med HPV samt att sex inte innebär risk för återfall kan innebära en lättnad för patienten (och partnern) och vara skuldavläggande; se vidare avsnitt [13.19 Krisreaktion, stödinsatser](#). Alla kvinnor som fått strålbehandling bör rekommenderas att använda vaginalstav i förebyggande syfte; se avsnitt [13.12.4 Råd, hjälpmedel och behandling vid sexuell dysfunktion](#).



Kvinnor som blivit utsatta för sexuella övergrepp har visat sig ha ökad incidens av cellförändringar och livmoderhalscancer. Det är viktigt att ha denna aspekt i åtanke och en förståelse för utsattheten i situationen kvinnan befinner sig i vid undersökning och behandling [\[407-409\]](#).

13.12.1 Efter kirurgi

Vid livmoderhalscancerkirurgi tas livmodern vanligtvis bort. Om även äggstockarna avlägsnas upphör hormonproduktionen eftersom äggstockarna till största delen producerar en fertil kvinnas östrogen (90 %), samt cirka hälften av testosteronet. Stödjevävnaden vid sidan av livmoderhalsen innehåller en del av de nerver som har betydelse för känseln och nervstimuleringen av blodkärlen i underlivet och därmed lubrikationen. Översta delen av vagina opereras bort vilket har betydelse för vaginas längd, vilket i sin tur kan påverka den sexuella funktionen.

Vilken betydelse som förlusten av livmodern eller äggstockarna har på ett psykologiskt plan är individuellt. Livmoder och äggstockar kan vara en symbol för kvinnlighet och sexualitet och har en avgörande betydelse för fertiliteten. Man kan uppleva att förlusten av dessa organ och förlusten av förmågan att föda barn inverkar på självbilden och känslan av kvinnlighet och attraktivitet.

13.12.2 Efter strålbehandling

Slemhinnan i vagina är känslig för strålbehandling och en akut irritation kan uppstå i slemhinnan, som blir rodnad, svullen och smärtekänslig. Ökade flytningar under strålbehandling är vanligt. Samlag är möjligt under strålbehandlingsperioden, men många upplever en vaginal irritation. Efter avslutad behandling kan vävnaderna bli stramare och mindre eftergivliga än tidigare (fibros). Det kan medföra att vaginas töjningsförmåga nedsätts och vagina upplevs trängre och kortare, vilket kan medföra smärtor vid sex, minskad genital svullnad och minskad lubrikation vid sexuell upphetsning [\[410, 411\]](#). Strålbehandling mot äggstockarna slår ut hormonproduktionen; se avsnitt [13.14 MHT \(menopausal hormonterapi\) och lokal östrogenbehandling](#).

13.12.3 Efter cytostatikabehandling

Det är ofullständigt kartlagt vilken effekt cytostatikabehandling har på den sexuella funktionen hos kvinnor. Den neurotoxicitet som vissa medel kan ge upphov till kan förväntas inverka på den sexuella funktionen, men säkra slutsatser saknas.

13.12.4 Råd, hjälpmedel och behandling vid sexuell dysfunktion

All cancer och cancerbehandling kan påverka den sexuella och reproduktiva hälsan och det är sjukvårdens ansvar att ta upp ämnet sexuell hälsa med patienten. Det är viktigt att prata och informera om hur olika behandlingar kan påverka den sexuella funktionen och vilka åtgärder/insatser som finns att tillgå för att kompensera för eventuella funktionsbortfall och svårigheter. Outtalade frågor kring HPV bör adresseras.

Vid torra och sköra slemhinnor i underlivet, vid nedsatt lubrikation eller om kvinnan är orolig för smärta vid sex kan glidmedel rekommenderas. Det finns vatten- eller silikonbaserade glidmedel på apotek och i handeln. Även oljor, såsom olivolja, mandelolja eller barnolja, fungerar bra som glidmedel. Vid prematur menopaus rekommenderas generell MHT; se nedan (avsnitt [13.14 MHT \(menopausal hormonerapi\) och lokal östrogenbehandling](#)). För att stärka slemhinnorna i underlivet rekommenderas lokal östrogenbehandling. Vid smärtor djupt inne i vagina och bäcken kan råd ges om alternativa sexualtekniker.

För att förhindra sammanväxningar och tänja de vaginala vävnaderna efter strålbehandling bör alla kvinnor erbjudas en vaginalstav cirka 4–6 veckor efter avslutad strålbehandling, eller så snart den akuta slemhinnereaktionen avklingat. Detta kan också ha en psykoedukativ betydelse och få kvinnan att våga närma sig sitt underliv och återta sin kropp efter de behandlingar och undersökningar som ingått i behandlingen, varför även kvinnor som inte erhållit strålbehandling kan rekommenderas att använda vaginalstav. Därutöver kan användandet av vaginalstav underlätta framtida gynekologiska undersökningar, något som kan öka motivationen för användandet under tiden innan ett framtida sexliv upplevs som aktuellt [\[412\]](#) eller helt enkelt för att behålla kroppens funktioner. Hur ofta och hur länge kvinnan behöver fortsätta använda staven är individuellt, men rekommendationen är att fortsätta i åtminstone 2–3 år efter strålbehandling. Initialt rekommenderas daglig behandling och efter någon månad efter avslutad strålbehandling 2–3 gånger per vecka. Trots rekommendationer är det många kvinnor som inte använder vaginalstav vilket leder till ökade sexuella problem. En pilotstudie har visat att en sjuksköterskeledd mottagning är lovande för kvinnornas motivation att använda vaginalstav [\[413\]](#).

För råd och information kan både patienten och vårdpersonalen läsa mer på [Efter cancer](#).



En samtalsteknik som kan användas med patienten är den så kallade PLISSIT-metoden. PLISSIT är ett lämpligt redskap för att dels ta reda på vilken nivå en patient befinner sig på, dels undersöka vilken kompetens, kunskap och erfarenhet som krävs för att kunna behandla det specifika problemet på rätt sätt.

PLISSIT-modellen omfattar följande:

- Permission – tillåtande attityd.
- Limited Information – begränsad information.
- Specific Suggestions – inriktade råd.
- Intensive Therapy – inriktad medicinsk, kirurgisk eller annan behandling (sexologisk, parrelation etc.). Utförs av personer med adekvat kompetens [414].

Den första nivån handlar om att visa för patienten att det finns en tillåtelse att tala om sexualitet och att det är okej att ställa frågor och att det ska kännas tryggt att prata om sexualitet.

Den andra nivån handlar om att kunna ge viss information om specifika frågor utifrån den kompetens som finns i personalgruppen. I denna nivå är det också viktigt att kunna hänvisa vidare.

Den tredje nivån innebär att du som yrkesverksam ger förslag på åtgärder eller sätter igång sexologisk behandling. Denna nivå rör sig i gränslandet mellan rådgivning och behandling. Här är det viktigt att ta ställning till vilken nivå av terapeutisk kunskap som krävs för det aktuella problemet och om personen i fråga bör hänvisas vidare till en mer passande instans.

I den fjärde nivån bedrivs specialiserad behandling på området och där räcker det inte med ordinär rådgivning.

13.13 Infertilitet

Hysterektomi och definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling medför oundviklig infertilitet. Vid trakelektomi och konisering finns goda möjligheter till framtida graviditeter; se vidare avsnitt [10.2.4 Fertilitetsbevarande kirurgi](#). Studier har visat att cancerorsakad infertilitet kan upplevas som svårare att acceptera och hantera än infertilitet av andra orsaker. Behovet av tidig information är stort, men ett flertal studier har visat att många patienter inte får den information och de stödinsatser som de önskat [415, 416].

Det är ofta av stort värde för patientens framtida bearbetning att, om tid finns innan behandlingsstart, få möjlighet att diskutera frågan med en fertilitetsklinik innan primärbehandlingen, även om det innebär att fertilitetsbevarande åtgärder inte är möjliga. I dag finns inte möjlighet till surrogatmödraskap i Sverige. Därför kan en diskussion kring sparande av ägg eller äggstocksvävnad vara relevant, under tydligt klagörande av rättsläget, att metoder med sparande av ägg och äggstocksvävnad fortfarande är experimentella [417], men att utveckling pågår. Åtgärderna bör inte försena starten av behandling.

Möjligheten till adoption är komplex, och får aldrig föreslås som en kompensation för infertiliteten innan kvinnan (paret) har bearbetat sorgen och är mogen för denna diskussion. I många fall godkänns inte personer med genomgången cancerbehandling som adoptivföräldrar trots intyg om god prognos. Adoptionsintyg kan skrivas enligt individuell bedömning, baserat på prognos och tid efter behandlingen. Se vidare www.adoptionscentrum.se.

13.14 MHT (menopausal hormonterapi) och lokal östrogenbehandling

Bortopererade äggstockar eller strålbehandling som inkluderar äggstockar, ooforektomi, medför irreversibelt östrogenbortfall. Ovariernas toleransnivå är < 5–10 Gy, en dos som vida överstigs vid strålbehandling. Premenopausala kvinnor kommer in i ett omedelbart och ofta intensivt klimakterium. Även kvinnor efter menopaus får ofta symtom av östrogennedgång (svettningar, vallningar etc.) p.g.a. en snabb sänkning av den kvarvarande östrogenproduktionen från ovarierna.

Prematur menopaus (< 45 år) innebär utan hormonsubstitution risk för sen effekter bl.a. i form av ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, osteoporos och förtida död (i genomsnitt 5 år) [418, 419]. Kvinnor under 45 år bör därför erhålla substitution och motiverande information om indikationen, inklusive frånvaron av risker med behandlingen. Även till kvinnor över 45 år som har besvärande symtom bör MHT övervägas. Efter hysterektomi rekommenderas östrogensubstitution enbart, gärna transdermalt, ofta i högre doser än vid konventionell behandling i klimakteriet beroende på det snabba östrogenfallet.

Vid kvarvarande livmoder ska även progesteron ges, dvs. kombinationsbehandling östrogen + gestagen, gärna transdermalt (dubbel dos om inte ett plåster leder till tillräcklig symtomlindring) p.g.a. risken för stimulering av endometriet [420]. Sekventiell behandling ska inte förskrivas p.g.a. risken för hematometra och smärtor till följd av cervixstenos.



Även testosteronet minskar efter ooforektomi och strålbehandling (cirka halvering, åldersoberoende), med möjliga följder för vitalitet, fatigue och eventuellt sexualitet [421]. Detta är endast studerat i en modern studie av livmoderhalscancer där inget säkert samband sågs avseende följder för sexualiteten [422]. I dag finns inget testosteronpreparat för kvinnor registrerat i Sverige, men viss klinisk erfarenhet finns kring substitutionsbehandling med testosteronundekanoat efter ooforektomi vid benign indikation [423].

Lokal östrogenbehandling rekommenderas till alla kvinnor med livmoderhals- och vaginalcancer efter strålbehandling eller ooforektomi, samt efter klimakteriet. Även vid samtidig generell MHT efter strålbehandling rekommenderas lokal behandling, p.g.a. minskad lokal effekt av MHT (p.g.a. fibros och atrofi i slemhinnor och stödjevävnad, även urogenitalt). Ofta är kräm att föredra framför vagitorier, för möjligheten att applicera denna lokalt även i vulva och vaginalöppningen, där störst behov av lokalt östrogen föreligger. Få kvinnor kan använda vaginalring efter hysterektomi eller strålbehandling. Om estradiol förskrivs behövs minst 20 mikrogram (2 x 10 mikrogram, 1 x 25 mikrogram) per applikationstillfälle, 2 gånger per vecka (efter strålbehandling ofta 3 gånger per vecka), efter sedvanlig uppbyggnadsperiod (dagligen i 2 veckor). Lokal östrogenbehandling rekommenderas livslångt.

Det finns ingen dokumenterad ökad risk för återfall, bröstcancer eller annan hormonrelaterad cancer med MHT eller lokal östrogenbehandling till kvinnor efter genomgången livmoderhals- eller vaginalcancer [424, 425]. MHT rekommenderas fortgå till förväntad menopaus, dvs. 51 år +/- 5 år, eller i enlighet med generella riktlinjer i klimakteriet ([ARG-rapport 64, 2010](#)).

13.15 Råd vid övriga fysiska biverkningar efter livmoderhalscancer

I enlighet med råd i [vårdprogrammet för bäckencancerrehabilitering](#) och ”Rehabilitering i cancervård - att möta framtiden”, Kapitel 7, K Bergmark & G Dunberger, Natur&Kultur Förlag, redaktörer M Hellbom och B Thomé, 2013 [426].

13.15.1 Tarmbesvär efter kirurgi

Buk- och bäckenkirurgi medför en risk för mekaniska, funktionella och neurologiska konsekvenser för tarmfunktionen. Defekationsreflexen kan påverkas med konsekvenser som nedsatt känsel och sämre styrning av tarmtömningen, med förstoppning som följd. Om delar av tarmen opererats bort kan förkortad passagetid leda till diarréer och nutritionsproblem. All bukkirurgi kan leda till adherenser, vilket kan ge smärta, subileus eller ileus.

13.15.2 Tarmbesvär vid och efter strålbehandling

Vid livmoderhalscancer ges ofta strålbehandling mot lymfkörtelstationer i bäckenet, varvid en stor del av tarmen ingår i det strålbehandlade området. Med IMRT- och VMAT-teknik minskar volymen som erhåller höga strålbehandlingsdoser jämfört med konventionell fyrfältsteknik, men den är inte försumbar. Slemhinnan i tarmen är mycket strålkänslig och effekterna kommer dels akut, dels som en permanent påverkan som kan ge symtom längre fram, ibland med en latens på flera månader och ibland år. Detta gör att vissa patienter inte ser sambandet mellan symtomen och strålbehandlingen, och därför inte tar upp frågan vid återbesök.

Symtomen yttrar sig i form av hastiga och påträngande avföringsträngningar och många gånger även som lös avföring. En del patienter får ökad gasbildning. Den lösa avföringen kan vara svår att hålla och en del patienter får avförings- eller gasinkontinens. Denna kan även bero på nedsatt neurogen styrning av den anala sfinktern och på nedsatt lagringskapacitet av rektum. Blödningar från slemhinnan (proktit, sigmoidit) och ökad slembildning förekommer och kan förutom oro också leda till soiling (nedfläckade underkläder).

Avföringsinkontinens är förenat med tabun och genans, varför många patienter inte tar upp dessa symtom spontant. Avföringsinkontinens och täta och intensiva tarmträngningar kan vara socialt inskränkande och leda till ett toalettberoende och oro kring att lämna hemmet eller vana miljöer.



Under själva behandlingsperioden är många patienter inte fullt psykologiskt tillgängliga för information, och därför kan informationen om strålbehandlingens eventuella effekt på tarmen behöva upprepas senare. Skriftlig information är också av stort värde.

13.15.3 Behandling av tarmbesvär

13.15.3.1 Lös avföring, avföringsinkontinens

Målet med behandling och rådgivning är normaliserad avföringskonsistens. Formad avföring är lättare att hålla än lös avföring, men även alltför hård avföring kan utgöra ett bekymmer. Bulkmedel med resorberande funktion är grunden för behandlingen (i första hand granulat sterkulia och i andra hand bulkmedel). Preparat som verkar genom osmos (t.ex. laktulos i kombination med makrogol) är i princip kontraindicerade efter bäckenbestrålning.

Vanligtvis startas behandlingen med ett dosgranulat dagligen, men ibland kan det vara lämpligt att dosera preparatet 2–3 gånger dagligen, med $\frac{1}{2}$ –1 (–2) mått per tillfälle. Vissa individer behöver höga doseringar (6–8 dosmått/dag).

Vid otillräcklig effekt av bulkmedel kan stoppande medicinering (loperamid) användas, men bör användas med försiktighet för att undvika förstoppning, smärtor och efterföljande förvärrad diarré ("rebound-effekt"). Loperamid bör med fördel tas profylaktiskt, det vill säga förslagsvis ($\frac{1}{4}$ –) $\frac{1}{2}$ –1 tablett före frukost eller andra måltider som reflexmässigt leder till tarmmotorik, eller inför aktiviteter då det är olämpligt att få en snabb tarmträngning. Av denna anledning är tabletter eller mixtur att föredra framför kapslar. Vid uttalad diarré där inte maxdos loperamid (16 mg/dygn) ger önskad effekt kan Opiumtinktur APL extempore provas i dosen 0,3–1,1 ml vid behov, maxdos 1,5 mg (motsvarande 15 mg morfin). Kodein rekommenderas inte, p.g.a. risken för beroendutveckling. Oktreotid kan vara ett alternativ vid mycket uttalade besvär (upptitrering till effekt, ofta injektioner 300 mikrogram/dygn s.c., vid kontroll kan övergång till långverkande injektioner provas).

Kognitiva övningar kan leda till ökad känsla av kontroll och minskade sociala inskränkningar. Övningarna innebär att mentalt försöka undantränga defekationsreflexen. Adekvata inkontinensskydd avsedda för avföringsinkontinens (med kolfilter för att minska lukt) bör förskrivas via distriktsköterska.

13.15.3.2 Gasbildning

Ökad gasbildning behandlas med aktiv substans dimetikon i generös dosering (200 mg, 3–4 kapslar per tillfälle, ingen övre dosbegränsning) och i viss mån med kostrådgivning. Det finns endast begränsad evidens för kopplingen mellan diet och gasbildning, men vissa patienter beskriver att de får ökade besvär av gasbildande föda som lök, vitlök, kål, bönor och andra svårsmälta grönsaker, svamp och baljväxter. Läs mer i [vårdprogrammet för bäckencancerrehabilitering](#).

13.15.3.3 Magknip

Kolikartade krampsmärtor i buken kan ibland lindras av antikolinergika, i första hand i form av papaverin (40 mg, 2–3 tabletter per tillfälle), i andra hand med aktiv substans hyoscyamin (0,2 mg, 2–3 tabletter per tillfälle). Vid kraftiga smärtor kan man ge kodein och metylskopolamin i form av ½–1 stolpiller (delas på längden med skarp kniv). Läs mer i [vårdprogrammet för bäckencancerrehabilitering](#).

13.15.3.4 Tarmflora

Sannolikt har tarmfloran betydelse för tarmfunktionen vid och efter strålbehandling och det pågår studier kring probiotikas eventuella effekter.

13.15.3.5 Bakteriell överväxt på tunntarmen

Om tarmbesvären pågått en tid kan patienten få en rubbad bakterieflora i tarmen, med kolonisering av kolonflora till tunntarmen. Symtomen yttrar sig som påtagligt illaluktande avföring och gaser, samt ofta buksmärtor, rikliga gaser och oljig avföring. Tillståndet kan diagnostiseras med ”breath-test”, men är oftast en klinisk diagnos som behandlas ex juvantibus. Intermittent mediciner med antibiotika som täcker kolonfloran är effektiv. Läs mer i [vårdprogrammet för bäckencancerrehabilitering](#).

13.15.3.6 Gallsyramalabsorption, rubbad pankreasenzymfunktion

Gallsyramalabsorption ger symptom som illaluktande gaser och avföring, mycket gaser och avföring som är svår att spola ned, dvs. steatorré (fett i faeces). Tillståndet kan diagnostiseras med SeHCAT (75Seleno Homo Cholic Acid-Taurin test), vilket är resurskrävande och besvärligt för patienten eftersom hon då måste vara utan stoppande mediciner under 1 vecka innan testet.



Vid misstanke om gallsyramalabsorption kan gallsyrabindande läkemedel provas, i första hand i tablettform för bäst följsamhet. Behandlingsförslag ges i [vårdprogrammet för bäckencancerrehabilitering](#).

P.g.a. den snabba tarmpassagen kan det uppstå en relativ pankreasenzymbrist i tarmen. Tillförsel av pankreasenzym 10 000–30 000 IE vid måltid kan leda till symtomlindring.

13.15.3.7 Blödning från ändtarmen

Vid rektal blödning bör först tumörväxt uteslutas (anamnes, skopi, MRT). Blödningen beror dock oftast på tunn slemhinna med ökad ytlig kärlteckning (telangiektasier) orsakad av strålfibros och ischemi. Behandlingen kan vara lokal diatermi och koagulering med argonplasmalaser, men den bör utföras med försiktighet på grund av risken för fistlar. Av de lokala behandlingar som provats finns viss, men begränsad, evidens för formalininstillationer och sukralfat medan evidensen för kortison är begränsad. Det finns inga studier som ger hållpunkter för behandling med läkemedel avsedda för inflammatorisk tarmsjukdom såsom ulcerös kolit. Se även avsnitt [13.16 Hyperbar oxygenbehandling \(HBO\)](#), [tryckkammarbehandling](#).

Vid kraftig blödning per rektum kan en mycket ovanlig postterapeutisk komplikation i form av arterioenterisk fistel ha uppkommit, vilket är ett livshotande tillstånd. Om tid finns utförs DT för diagnos, men om patienten är cirkulatoriskt påverkad får man överväga att direkt transportera patienten till angio-lab eller operationssal (optimalt är en fullt angiografi-utrustad operationssal, så kallad hybridsal). Optimalt handläggs denna komplikation av kärlkirurg och interventionsradiolog, med kunskap om stentgraftbehandling [\[427\]](#).

13.15.3.8 Näringsbrist

Vid snabb passage bör nutritionsstatus bedömas. Nutritionsbrist kan förekomma även vid normal- eller övervikt. Upptaget av vitamin B12 kan vara påverkat och bör efter strålbehandling kontrolleras årligen, samt substitueras vid behov [\[428\]](#). Vanligtvis fungerar peroral medicinering (1 mg dagligen). Även brist på folat, D-vitamin, järn, kalcium och magnesium kan uppstå och bör kontrolleras och vid behov substitueras vid bristsymtom eller svårförklarlig trötthet.

13.15.4 Symtom från urinblåsan

Symtom från urinblåsan och urinröret (uretra) kan innefatta täta trängningar och sveda, och beror ofta på östrogenbristrelaterad atrofi. Neurologisk påverkan på urinblåsan efter radikal hysterektomi kan leda till svårighet att känna blåsfyllnad och att tömma blåsan fullständigt. Även extern strålbehandling kan påverka nervernas funktion. Strålbehandling kan leda till degenerativa förändringar, atrofi och fibrotisering som påverkar urinblåsa och urinledare (uretärer) och kan leda till uretärstenos. Urinblåsan kan bli stel och oelastisk vilket leder till reducerad förmåga att hålla urin. Minskad blåskapacitet kan leda till frekventa toalettbesök och en överaktiv blåsfunktion. Även försämrad sensorisk förmågan kan ge upphov till urinläckage.

Ansträngningsinkontinens på grund av förändrad och stel bäckenbottenmuskulatur leder till svårigheter att hålla urin vid ansträngning, hosta eller nysningar. En del patienter utvecklar en blandinkontinens och det krävs utredning för att reda ut den bakomliggande orsaken till urinläckaget. Liksom vid svåra tarmbesvär leder svåra urinvägsbesvär inte sällan till toalettberoende och inskränkningar i det sociala livet.

Skador på uretärer (urinledare), antingen akut vid kirurgi eller sent som en följd av strålbehandling (fibros), kan leda till förträngning och behov av inre (stent) eller yttre (nefrostomi, pyelostomi) avlastning. Se även avsnitt [16.4 Hydronefros, nefrostomi](#).

Blödningar från urinvägarna efter strålbehandling beror i majoriteten av fallen på ytliga blodkärl i urinblåsa (strålcystit). Symtomet kan vara starkt oroande för kvinnan och leda till tankar kring återfall. Vid behov utförs utredning (urinodling, cystoskopi, ev. urografi), men ofta räcker symtomatisk behandling.

13.15.4.1 Allmänna råd vid överaktiv blåsa och urininkontinens

Patienten bör ha ett rikligt vätskeintag för genomsköljning av systemet, men samtidigt tänka på att minska intaget på kvällen för att undvika trängningar och läckage som stör sömnen. Blåsträning bör rekommenderas. Patienten kan behöva tänja blåsan eller undertrycka miktionsimpulsen för att förhindra framtida minskad blåsvolym och för att inte utveckla en överaktiv blåsa. En miktionslista där patienten listar urinmängd, antal toalettbesök samt vätskeintag kan ha en pedagogisk effekt. Patienten bör även undvika att gå på toaletten ”för säkerhets skull”.

Många patienter har även ansträngningsinkontinens och läcker urin vid ansträngning som när de hostar, skrattar eller lyfter tungt.



Bäckenbottenträning kan därför också rekommenderas. Den kan stärka bäckenbottenmuskulaturen och därmed öka medvetenheten om signaler samt ge en förbättrad egenkontrollerad funktion. Det finns en teoretisk bakgrund till en gynnsam effekt, med ökad blodgenomströmning och ökad lokal kontroll, men inga vetenskapliga bevis finns vid denna indikation. Sannolikt är effekten av denna rådgivning och träning som störst tidigt i förloppet, det vill säga under och direkt efter strålbehandlingsperioden. Detta är inte studerat vetenskapligt men utvärderas i pågående studier.

Vid symtom som vid överaktiv blåsa kan spasmolytika prövas. Skifte mellan olika preparat kan vara av värde. Inga kliniska studier finns på indikationen strålbehandlingsinducerade urinträngningar, men klinisk erfarenhet talar för en effekt hos vissa individer.

Patienten kan få förskrivning via distriktsköterska av inkontinenshjälpmedel som är avsedda för läckage av urin.

13.15.4.2 Råd vid blåstömningssymtom

Det är viktigt att patienterna informeras om att det finns risk för ofullständig blåstömning efter radikal hysterektomi. Vid behov kan residualurin mätas med så kallad bladderscan. Patienten kan behöva få kunskap om alternativa signaler till blåsfyllnad, som resistens- eller tyngdkänsla, att ”gå efter klockan” eller palpationskontroll. Aktiv ”miktionsteknik” kan läras ut av en uroterapeut eller annan initierad vårdgivare.

13.15.4.3 Råd och behandling vid lokal östrogenbrist

Lokalt östrogen kan hjälpa vid urinvägsbesvär såsom urinträngningar och urinvägsinfektioner. Lokal behandling är oftast nödvändig efter strålbehandling trots samtidig systemisk behandling med östrogener då distribueringen från blodet kan vara försämrad lokalt på grund av fibros. För att uppnå effekt är det nödvändigt att starta behandlingen med daglig applicering med kräm eller vagitorier för att sedan övergå till underhållsbehandling 2(–3) gånger per vecka. Se även avsnitt [13.14 MHT \(menopausal hormonterapi\) och lokal östrogenbehandling](#).

13.15.4.4 Råd och behandling vid upprepade symtom på urinvägsinfektion (UVI)

UVI bör verifieras med odling, eftersom enbart symtom leder till överdiagnostik och ofta endast beror på lokal irritation (främst uretrit). Lokal östrogenbehandling kan förhindra upprepade urinvägsinfektioner,

doserat enligt avsnitt [13.15.4.3](#). Information om blåstömning före och efter samlag och bad, samt att få råd vid bristande blåstömning kan vara värdefullt.

Tranbärsjuice har ansetts ha effekt mot urinvägspatogener i laboratoriestudier, men den kliniska effekten har ifrågasatts och det finns inga studier vid besvär efter genomgången cancerbehandling. C-vitamin och andra surgörande drycker har ingen påvisad effekt. Långtidsbehandling med lågdosantibiotika (t.ex. nitrofuradantin) kan övervägas.

13.16 Hyperbar oxygenbehandling (HBO), tryckkammarbehandling

Det finns viss evidens för förbättrad sårhäkning och reversering av strålfibros med hjälp av hyperbar oxygenbehandling (HBO). Rationalen är hypotesen att HBO kan öka kärlnybildningen och därmed syrehalten i fibrotisk vävnad och då åstadkomma läkning och förbättra funktionen i organen. 2019 publicerades data från den nordiska multicenterstudien RICH-ART där sammanlagt 87 patienter (varav 18 kvinnor med livmoderhalscancer) med strålinducerad cystit randomiserades till HBO eller standardbehandling [\[429\]](#). Resultaten visade på god effekt av HBO på cystitsymtom utan allvarliga biverkningar.

13.17 Mikrofrakturer

Förekomsten av mikrofrakturer i bäckenskelettet hos kvinnor som behandlats med strålbehandling för gynekologisk cancer varierar stort: mellan 0,5 % och 89 % beroende på tillgänglig diagnostisk metod, uppföljningstid, och om man tittat retrospektivt eller prospektivt. Smärta föregår ofta de bilddiagnostiska fynden, och bilddiagnostiskt dokumenterad utläkning har setts korrelera med försvinnandet av smärtan. Mikrofrakturerna kan debutera redan under första året efter avslutad behandling och hålla i sig i upp till tre år. Gångsvårigheter, dålig nattsömn samt problem att klara det dagliga livet blir följden. Ofta finns stor oro hos patienten att smärtorna beror på skelettmetastaser, varför dessa symtom och förklaring behöver adresseras vid återbesök.

13.17.1 Behandling av smärtor från bäckenskelettet efter strålbehandling

Det första (och bästa) är att diagnosen inte tyder på återfall (skelettmetastasering) vilket kan lugna patienten. Behandlingen måste föregås av smärtanalys. Om det ändå finns metastasmissstanke kan man biopsa om det påverkar valet av behandling.



Behandlingen är i första hand konservativ, dvs. vila, NSAID och fysioterapi. Om man inte uppnår tillräcklig smärtlindring (rörelsesmärta, vilosmärta och nattlig smärta) kan opioider provas.

Bisfosfonater kan också ges, i.v. 1 gång per månad. Rekommendationen är att ge detta under ett år och därefter gå över till tabletter (muntlig ref. KS enligt genomgång).

Samtidigt ges en daglig dos kalcium och D-vitamin enligt Fass.

Om patienten är > 60 år eller det finns misstanke om osteoporos kan man göra en DEXA-mätning (dual-energy X-ray absorptiometry, bentäthetsmätning) eller remittera patienten till en osteoporosmottagning. Vid osteoporos tar man ställning till behandling med raloxifen.

Läkningsförloppet brukar vara långdraget, ofta mer än ett år, men (nästan) alla läker ut. Läs mer i [vårdprogrammet för bäckencancerrehabilitering](#).

13.18 Lymfödem

Lymfödem innebär en ansamling av lymfvätska i vävnaderna och yttrar sig som svullnad och tyngdkänsla. Lymfödem är ett kroniskt sjukdomstillstånd, som kan medföra betydande fysiska, psykiska och sociala funktionsinskränkningar för den som drabbas. För patienter med gynekologisk cancer har det framkommit att det är lymfödem samt övergångsbesvär som framför allt påverkar patienternas livskvalitet negativt [430, 431]. I en svensk undersökning fann man att den generella livskvaliteten var lägre hos dessa än hos patienter utan lymfödem. De hade svårare att sova, var mer oroliga för återfall i cancersjukdomen och uppfattade oftare att olika kroppsliga symtom var tecken på återfall. Lymfödem i benen hindrade dem från att utföra fysisk aktivitet (45 %), hushållsarbete (29 %), delta i sociala aktiviteter (27 %) eller träffa vänner (20 %) [432].

Incidensen av lymfödem efter genomgången behandling av livmoderhals- och vaginalcancer är inte helt fastställd, men uppskattas till omkring 25–40 % [433, 434].

Lymfödem uppstår genom skador på det lymfatiska systemet t.ex. vid kirurgiska ingrepp, strålbehandling mot ett område med lymfkörtlar eller på grund av tumörspridning till en regional lymfkörtelstation. Lymfödem kan uppstå direkt efter behandling, eller någon månad, något år eller många år efter behandlingen.

Tidigt omhändertagande är av stor vikt för en framgångsrik behandling och det är därför viktigt att patienten är välinformerad om riskerna samt vart hon kan vända sig vid begynnande symtom. Grunden vid konstaterat lymfödem är kompression (stödstrumpor, bandagering) och egenvård. Det finns i dag inte evidens för att förebyggande behandling med kompression påverkar uppkomsten av symtom [434], men studier pågår. Måttlig fysisk aktivitet är sannolikt bra och tidigare rådgivning om försiktighet är enligt modern kunskap snarast skadlig.

I samband med uppföljningsbesök bör läkaren och kontaktsjuksköterskan vara uppmärksamma på begynnande tecken på lymfödem och då remittera till lymfterapeut med adekvat utbildning. Tidiga tecken kan vara ökad trötthets-, tyngd- eller spänningskänsla i benen, i yttre genitalområdet, nedre delen av buken eller runt glutealområdet. Svullnaden kan till en början vara modest eller mycket liten. Postoperativa komplikationer som stort lymfocele (> 50 mm) [435] samt erysipelasinfektioner (rosfeber) och högt BMI kan ge ökad risk för att utveckla ett sekundärt lymfödem.

Innan man påbörjar behandling hos en lymfterapeut är det viktigt att utesluta andra orsaker till nydebuterade ödem såsom återfall, trombos, hjärt- eller njurinsufficiens.

Ett obehandlat lymfödem kan på sikt leda till ökad svullnad, vävnadsförändringar med fibrosbildning och fettinlagring i det skadade området. Tillståndet kan förvärras av infektioner som erysipelas (rosfeber), samtidig venös insufficiens, högt BMI, posttrombotiska tillstånd och överbelastning av det befintliga lymfatiska systemet.

Utförlig information om diagnostik, behandling och egenvård finns beskrivet i vårdprogram för lymfödem, tillgängligt på [Svensk förening för Lymfologi \(SFL\) – Vårdprogram lymfödem](#), och [Nationellt vårdprogram för bäckencancerrehabilitering](#). Här finns även råd vid behandling av ödem hos patienter med palliativa vårdbehov. För patienter finns patientföreningen Svenska Ödemförbundet (SÖF).

13.19 Krisreaktion, stödinsatser

Att drabbas av livmoderhals- eller vaginalcancer kan påverka många aspekter i livet, inte minst på ett existentiellt plan. Hur kvinnan upplever och hanterar situationen är individuellt och beror på många faktorer, såsom personlighet, självbild, tidigare erfarenheter, socialt nätverk och personliga resurser. Kvinnor med gynekologisk cancer känner sig ofta utsatta, eftersom sjukdomen är



belägen i det mest intima och privata området i kroppen, förenat med kvinnlighet, sexualitet och fertilitet. Dessutom kan kopplingen till HPV som är sexuellt överfört innebära en speciell laddning, vilket kan leda till en känsla av skuld och skam. Att som vårdpersonal opåtalat informera om att i princip alla som haft en sexuell relation med någon annan än sig själv har kommit i kontakt med HPV samt att det inte innebär risk för återfall att återuppta sexlivet, kan innebära en lättnad för patienten (och partnern) och vara skuldavläggande.

Det är viktigt att ha en öppenhet för samtal kring existentiella frågor då de uppstår, men också en beredskap för att vägleda vidare för bearbetning med annan samtalskontakt som kurator eller psykolog/psykoterapeut. Att träffa andra i samma situation kan vara bra för bearbetningen. Hänvisa gärna till patientföreningar och nätforum. Att gå på kontroller upplevs ofta som en trygghet, men innebär också en källa till oro; se [kapitel 14 Uppföljning](#). Oro för återfall är vanligt och många kvinnor beskriver en bristande tilltro till att få fortsätta vara frisk och en ökad uppmärksamhet kring symtom från kroppen som tecken på återfall.

Det finns studier som antyder att det i gruppen kvinnor som diagnostiserats med livmoderhalscancer finns högre förekomst än bland normalbefolkningen av tidigare traumatiska upplevelser, speciellt sexuella traumatiska upplevelser. Detta är en faktor som bör uppmärksammas, samt beaktas t.ex. vid gynekologiska undersökningar, brachyterapi och uppföljning [[408](#), [409](#)].

För fördjupad information, se vidare [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

KAPITEL 14

Uppföljning

Rekommendationer

- Första återbesök efter avslutad primär behandling för information, summering och identifiering av individer som behöver individualiserad uppföljning.
 - a. Efter kirurgi: Efter 4–8 veckor för klinisk kontroll. PAD-beskedet kan lämnas per telefon 2–4 veckor efter operationen om detta är överenskommet vid utskrivningen.
 - b. Efter strålbehandling: Efter 4–8 veckor för biverkanskontroll.
- Bilddiagnostik (MRT och/eller PET-DT) 3–6 månader efter avslutad definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling, för behandlingsevaluering, inklusive uppföljningsbesök för information.
- Kontroll var 6:e månad i 3 år, därefter 1 gång årligen i 2 år. Kontrollerna avslutas efter 5 år utom för de koniserade och trachelektomerade där cellprov som analyseras för cytologi och HPV (dubbelanalys) bör tas vart tredje år resten av livet.
- För kvinnor med kvarvarande cervix tas dubbelprov efter 6 månader och 12 månader, därefter 1 gång årligen. Efter 5 år kan kontrollfilen* användas för koniserade och trachelektomerade vart tredje år livslångt**.
- Cellprov tas inte efter strålbehandling.
- Bilddiagnostik vid misstanke om återfall, se nedan.
- Individualiserad uppföljning av seneffekter och rehabilitering. Kontaktsjuksköterskor är viktiga för att fånga upp behov av extra kontroll samt rehabiliteringsbehov.
- Registrering av komplikationer och seneffekter.

* ”Kontrollfil”: Speciell fil inom organiserad GCK (gynekologisk cellprovskontroll) upparbetad för dysplasifall, v.g. se C-ARG Rapport 63, 2010 [436].

** Eller så länge det bedöms adekvat.

Syftet med uppföljning är att dels upptäcka eventuella återfall tidigt, dels följa upp komplikationer och seneffekter av behandlingen, samt erbjuda behandling av dessa samt råd och stöd [437].



14.1 Klinisk uppföljning

Det är viktigt att patienten relativt tidigt efter primärbehandling, vare sig hon genomgått kirurgi eller strålbehandling, får kontakt med läkare och kontaktsjuksköterska för att kunna kommunicera om sin cancerbehandling, summera vad som gjorts och planeras, gå igenom eventuella besvär och behov av hjälp och stöd för att komma tillbaka till ett så normalt liv som möjligt.

14.1.1 Uppföljning efter kirurgi

Efter kirurgi rekommenderas ett besök inom cirka 1–2 månader för klinisk kontroll och identifiering av individuella behov. PAD-besked och information om eventuell efterbehandling kan ges per telefon så fort PAD-svar finns, under förutsättning att detta förberetts och kommits överens om vid utskrivningen från vårdtillfället. Aktiv överlämning mellan kontaktsjuksköterskor på kvinnokliniken och den onkologiska kliniken sker då efterbehandling planeras. Patienten kontaktas skyndsamt från den onkologiska kliniken efter beslut om efterbehandling för att överbrygga den ovisshet som kan uppstå. Vid stadium IA1 återförs patienten för fortsatt uppföljning i öppenvården.

Anamnes och gynekologisk undersökning, palpation bimanuellt med palpation vaginalt och per rektum är grunden för en klinisk kontroll för att kunna upptäcka ett eventuellt återfall. Cellprov har ett begränsat värde för att hitta ett återfall utan syftar främst till att hitta vaginala dysplasier [316, 438]. Dessa kvinnor bör därmed avföras från screening. Se även [kapitel 17 i Nationellt vårdprogram livmoderhalscancerprevention](#).

Patienter som genomgått konisering eller trachelektomi och har delar av cervix kvar bör även undersökas kolposkopiskt, inklusive jodinfärgning. Cellprov bör innehålla endocervikala celler för att betraktas som normalt och gör det inte det, rekommenderas att man tar om provet. Skulle det fortfarande inte innehålla endocervikala celler bör man överväga att göra en cervixabrasio, eventuellt efter att ha öppnat upp cervixkanalen om det föreligger stenosis [439].

Det absolut vanligaste är att eventuella återfall kommer inom de första 2–3 åren efter primärbehandling, och därför har nästan alla uppföljningsprotokoll tätare intervall de första 2–3 åren [438, 440].

Efter 5 år är det tveksamt med kontroller för att hitta återfall av cancer. Rekommendationen är därför att avsluta kontrollerna efter 5 år. Hysterektomi efter trachelektomi när kvinnan inte önskar fler barn är inte rimligt att

rekommendera generellt, men är ett alternativ vid cellförändringar eller om det är svårt att få bra cellprov.

14.1.2 Uppföljning efter strålbehandling

Efter strålbehandling rekommenderas ett besök efter cirka 1–2 månader för biverkanskontroll. Efter definitiv strålbehandling görs MRT och/eller PET-DT 3–6 månader efter avslutad behandling följt av ett uppföljande besök för information. Därefter rekommenderas klinisk kontroll var 6:e månad i 3 år, därefter 1 gång årligen i 2 år.

Hos patienter som genomgått strålbehandling rekommenderas inte cellprov, p.g.a. låg sensitivitet och hög förekomst av strålbehandlingsinducerade förändringar som kan misstolkas [441]. Dessa kvinnor bör avföras från screening.

Den behandlande läkaren bör anmäla till kallelsekansliet för GCK att patienten ska exkluderas från kallelser. En lokal rutin får upprättas för detta.

14.1.3 Uppföljningsduration och syfte

De föreslagna kontrollintervallen ovan är ett minimum och det finns patienter som behöver tätare besök på mottagningen eller kontakt med andra stödjande instanser för handläggning av seneffekter. Se avsnitt [13.12–13.19](#) och [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#). Kontrollerna avslutas efter 5 år utom för de koniserade eller trachelektomerade där cellprov med dubbelanalys bör tas vart tredje år resten av livet, eller så länge som det bedöms adekvat.

Tanken med uppföljning är att man ska hitta återfall tidigt och att tidig upptäckt ska leda till längre överlevnad samt att patienten ska känna sig trygg. Det finns för närvarande inga randomiserade studier som visar att uppföljning lönar sig eller att ett visst uppföljningsprotokoll skulle vara att föredra [442]. Det finns däremot flera retrospektiva studier som belyser frågan om huruvida upptäckt och behandling av asymtomatiska återfall ger en förlängd överlevnad. Resultat från två studier [443, 444] antyder att tidig upptäckt kan ha betydelse, men andra studier kan inte bekräfta detta [440, 445–447].

En klar majoritet av patienterna med återfall har symtom (65–90 %). Om det är av betydelse för överlevnaden att tidigt behandla återfall är det viktigt att patienten söker för sina symtom. Det finns en studie där man såg att de patienter som hade längst tid från debut av symtom till diagnos var de patienter man diagnostiserade vid det planerade återbesöket. Patienter med symtom



hade inte sökt utan väntat på det ordinarie kontrollbesöket [\[448\]](#). Det är därför viktigt att informera patienten om symtom som hon bör söka för om de uppstår mellan de planerade återbesöken eller senare.

De symtom som patienten främst bör informeras om att hon bör söka för:

- Olaga vaginala blödningar eller flytningar som tilltar (lokalt återfall) och som inte har en naturlig förklaring (t.ex. sköra slemhinnor i vagina, sparsam och avstannande blödning efter samlag).
- Flanksmärtor över ena eller båda njurarna (avflödeshinder uretär).
- Ischiasliknande smärtutstrålning i ett eller båda benen, speciellt om denna företrädesvis uppkommer i vila och förbättras av rörelse (tumortryck nerver).
- Bensvullnad, speciellt ensidig, som inte kan förklaras av enbart lymfödem (tumortryck kärl).
- Försämring av tidigare välkontrollerat lymfödem (tumortryck).

Hon bör också uppmuntras söka för seneffekter såsom lymfödem, svårighet att kissa, tarmbesvär, sexuell dysfunktion och behov av stöd och bearbetning.

Poliklinisk uppföljning gör att patienten vet vart hon ska vända sig om hon får symtom eller har frågor angående sin cancersjukdom och -behandling. Det gör även att man kan ha ett kvalitetsregister för att fortlöpande kontrollera hur behandlingen fungerar både vad gäller cancer och biverkningar. Vidare kan det vara positivt för den behandlande läkaren att träffa patienter som i de allra flesta fall mår bra [\[449\]](#).

I en studie i England var mer än hälften av kvinnorna mer oroliga än normalt tiden innan en kontroll och 10 % var det även efter kontrollen. Denna oro avtog inte med tiden som förflutit efter behandlingen [\[447\]](#).

Strukturerade intervjuer med onkologisjuksköterskor och läkare i Danmark visade att de kände till att uppföljningsprogrammen med största sannolikhet inte leder till förbättrad överlevnad för patienten och det paradoxala i att patienten tror just detta, men att ingen kommunicerar med henne om det [\[450\]](#).

Efter strålbehandling syftar uppföljningsbesöken också till att följa upp akuta och sena effekter av behandling, samt ge individuell rådgivning och stöd. Mycket av denna information kan med fördel ges av onkologisjuksköterskor med specialkunskaper inom området, med hjälp av ett strukturerat beslutsstöd och under handledning [\[451, 452\]](#). Se vidare avsnitt [13.12–13.19](#).

Seneffekter av behandlingen bör registreras longitudinellt, t.ex. med Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTC AE), [bilaga 6](#).

14.1.4 Bilddiagnostik

Rekommendationer

- MRT för behandlingsevaluering efter avslutad kombinerad cytostatika- och strålbehandling, bör utföras tidigast efter 3 månader, men helst först efter 6 månader, eftersom behandlingsrelaterade förändringar försvårar bildtolkningen och tumören inte säkert hunnit bli fibrotiskt omvandlad. Vid undersökning redan efter 3 månader kan det innebära att ytterligare en kontroll behöver utföras efter 6 månader.
- PET-DT för behandlingsevaluering efter avslutad kombinerad cytostatika- och strålbehandling utförs 3–6 månader efter avslutad strålbehandling.
- Om bilddiagnostiska metoder tyder på kvarvarande viabel tumörvävnad efter behandling bör fallet diskuteras på MDK inför beslut om fortsatt handläggning (exspektans och senare förnyad bilddiagnostik, alternativt undersökning i narkos och verifiering med biopsi).

14.1.5 Återfall

Eftersom återfall med metastaser kan förekomma i spridda lokaler är det motiverat att undersöka hela buken och thorax med DT.

MRT används för att kartlägga lokala återfall i lilla bäckenet. Metoden kan påvisa överväxt av återfall på urinblåsa, rektum eller bäckenväggar och ger därmed en god vägledning när återfallskirurgi övervägs [\[453\]](#).

För båda metoderna gäller att lokalt återfall kan vara svårt att särskilja från ärrvävnad eller strålningsreaktion med fibros som också kan vara kontrastuppladdande upp till ett år.

PET-DT har rapporterats ha en hög tillförlitlighet (86–92 %) för att upptäcka återfall [\[454\]](#) och bör övervägas om kurativt syftande kirurgi av återfall är aktuellt.

Vid misstänkt återfall i bäckenet är ultraljudsvägledad punktion en metod som används för att fastställa diagnosen. Hematometra kan punkteras ultraljudsväglett för cytologi. Vid svårtillgängliga lesioner kan DT-vägledad punktion vara ett alternativ.



14.2 Utredning vid återfall

Vid misstanke om återfall utförs undersökning i första hand av gynekologisk tumörkirurg eller gynonkolog. Det gäller vare sig det beror på ett cellprov som inger misstanke om cancer eller symtom i form av smärta, blödning, nyttillkommen bensvullnad eller nedsatt allmäntillstånd. Bilddiagnostisk utredning är beroende på hur stark misstanken är om återfall och vad man finner vid den gynekologiska undersökningen.

Gynekologisk undersökning bör i de flesta fall ske under narkos med möjlighet att ta px från misstänkta förändringar i vagina eller utföra cervixabrasio samt för att undersöka bimanuellt inklusive per rektum för att kunna bedöma eventuella resistenser och om dessa är fria från bäckenväggarna. Sampalpation (gynekologisk tumörkirurg och gynonkolog) rekommenderas för gemensam bedömning och optimal handläggning. Det är viktigt att biopsa för att histologiskt verifiera återfallet. Beroende på fynd kan man behöva kolposkopera, rektoskopera och cystoskopera.

Vid ställningstagande till kirurgi utförs MRT av minst lilla bäckenet för att kartlägga tumören samt PET-DT för att utesluta spridning. Både MRT och PET-DT är även av stort värde för planering av eventuell strålbehandling.

Dessa fall bör diskuteras på MDK.

KAPITEL 15

Behandling av återfall

15.1 Prognos

Prognosen vid återfall beror på återfallslokal och olika möjligheter till behandling. Kurativt syftande behandling kan vara möjlig vid begränsat återfall, dvs. kirurgi vid centralt återfall utan spridning eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling till en patient som inte tidigare erhållit detta. Behandlingsintentionen är dock ofta palliativ, dvs. syftar till att kontrollera och minska symtom, samt förlänga överlevnaden.

Den rapporterade 5-årsöverlevnaden vid lokoregionalt återfall varierar kraftigt i olika studier (6–77 %) [\[455\]](#). OS vid spritt återfall där inte kurativt syftande kirurgi eller strålbehandling är möjlig, är i GOG:s studier ofta omkring 12 månader (median), i GOG 169 & 179 6,5–9,7 månader, medan PFS i GOG 169 & 179 var 2,8–4,6 månader (median) (se avsnitt [10.4 Spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall](#)).

15.2 Efter primäroperation, tidigare ej strålbehandling

Kurativt syftande strålbehandling eller kombinerad cytostatika- och strålbehandling på samma sätt som vid primär definitiv kombinerad cytostatika- och strålbehandling rekommenderas; se avsnitt [10.3.1](#). Ställningstagande till sekventiell boost/simultant integrerad boost (SIB) mot tumörområdet, motsvarande primär kombinerad cytostatika- och strålbehandling. Prognosen motsvarar primär kombinerad cytostatika- och strålbehandling vid motsvarande utbredning.

15.3 Efter strålbehandling

Ställningstagande till kirurgi: Se avsnitt [10.2.9 Kirurgisk behandling efter incidentellt fynd av livmoderhalscancer \(ockult livmoderhalscancer\)](#), [10.6 NACT innan strålbehandling](#) och [15.5 Kirurgisk behandling av återfall](#).

Palliativ cytostatikabehandling: Se avsnitt [10.4 Spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall](#).



Palliativ strålbehandling i blödningsstillande eller smärtstillande syfte:

Se avsnitt [16.1–16.3](#).

15.4 Vid spridd sjukdom

Se [10.4 Spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall](#).

15.5 Kirurgisk behandling av återfall

Exenterationskirurgi vid återfall av livmoderhalscancer är sällsynta ingrepp även vid större sjukhus i Sverige. I en studie från Karolinska Universitetssjukhuset kunde man identifiera 10 ingrepp 2002–2011 på denna indikation [\[372\]](#). I genomsnitt utförs mindre än tre fall per år på Sahlgrenska Universitetssjukhuset (muntlig kommunikation).

Patienter som vid primär kirurgisk behandling inte erhållit adjuvant strålbehandling bör i första hand bli föremål för kombinerad cytostatika- och strålbehandling [\[456\]](#). Vid återfall i tidigare strålbehandlat område kan främre, bakre eller total exenteration utföras beroende på återfallets utbredning. Noggrann preoperativ bilddiagnostik inklusive MRT av lilla bäckenet samt PET-DT är av största vikt för att kartlägga tumörutbredning samt utesluta fjärrmetastasering. Patienterna ska handläggas ur ett multidisciplinärt perspektiv.

I en nyligen publicerad Cochranerapport dras slutsatsen att det i dagsläget inte finns tillräckligt vetenskapligt underlag för att stödja beslut vid exenterationskirurgi för livmoderhalscancer [\[457\]](#). Det finns emellertid ett flertal större fallserier från USA och Europa som beskriver överlevnad och komplikationer efter bäckenexenteration [\[456, 458, 459\]](#). I en sammanställning från 2014 analyserades utfallet av 167 kvinnor som genomgått exenterationskirurgi på grund av livmoderhalscancer vid 4 större centrum i Europa [\[458\]](#).

15.5.1 Prognos efter kirurgisk behandling

Ett flertal prognostiska faktorer som starkt påverkar överlevnaden negativt efter exenterationskirurgi har identifierats: engagemang av bäckenvägg, positiva marginaler, lymfkörtelmetastaser och kort intervall mellan primärbehandling och återfall [\[456, 458, 460\]](#). Samtliga dessa faktorer bör betraktas som relativa kontraindikationer för kurativ återfallskirurgi. Överlevnaden efter kurativt syftande exenterationskirurgi är i utvalda fall god och ligger mellan 41 och 70 %. Prognosen försämrar kraftigt vid positiva resektionsmarginaler

(5-årsöverlevnad cirka 10 %) och vid bäckenväggsengagemang (5-årsöverlevnad 20 %) [458]. Perioperativ dödlighet har i äldre studier varit hög, men tack vare modernt kirurgiskt och postoperativt omhändertagande har dödligheten i samband med exenterationskirurgi sjunkit kraftigt från cirka 20 % till mindre än 5 % [372] [461]. Frekvensen av postoperativa komplikationer är emellertid mycket hög och allvarliga komplikationer har rapporterats i upp till 51–82 % [372, 460-462].

15.5.2 Palliativ exenteration

Palliativ exenteration är mycket ovanligt i Sverige med endast ett rapporterat fall från Karolinska Universitetssjukhuset 2002–2011. En relativt god 5-årsöverlevnad på upp till 27 % har emellertid rapporterats efter palliativ exenterationskirurgi (definierat som engagemang av bäckenvägg eller positiva paraaortala lymfkörtlar) [463, 464]. Palliativ exenterationskirurgi kan övervägas vid behandlingsrefraktär smärta eller blödningar när andra behandlingsmöjligheter är uttömda.



KAPITEL 16

Palliativ vård och insatser

För mer genomgripande riktlinjer hänvisas till [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#). Här tas endast specifika situationer upp som inte täcks i det vårdprogrammet.

16.1 Blödning

Anemiserande blödning från primärt avancerad livmoderhalscancer eller centralt återfall kan behandlas med strålbehandling i form av en engångsfraktion 8 Gy (återfall i tidigare strålbehandlat område) eller som en kortare behandlingsserie, t.ex. 5 Gy x 4–5, 4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10–11 (primär behandling). Den vetenskapliga evidensen är bristande, men det finns stor klinisk erfarenhet och översiktsartiklar som styrker denna handläggning [465, 466].

Akut embolisering kan vara ett alternativ vid en stor blödning [467, 468].

16.2 Skelettmetastaser

Vid smärtande skelettmetastaser eller frakturrisk kan man överväga palliativ strålbehandling. I en randomiserad RTOG-studie jämfördes en engångsfraktion (8 Gy) med multipel fraktionering (3 Gy x 10). Behandlingarna hade lika god effekt avseende smärta och analgetikabehov vid uppföljning efter 3 månader, medan engångsbehandlingen medförde mindre toxicitet [469].

Engångsbehandlingen kan upprepas vid behov. Andra fraktioneringsscheman finns beskrivna (5 Gy x 4, 4 Gy x 5).

16.3 Smärta

Vid lymfkörtelmetastasering i bäckenet och paraaortalt kan tryck från metastaser alternativt överväxt påverka nerver vilket leder till uttalad neurologisk smärta av ischiaskaraktär. Smärtan uppstår ofta i vila och förbättras av rörelse, vilket är ett observandum vid anamnestagande.

Ofta finns även ett inslag av nociceptiv smärta och ibland även visceral smärta. Nociceptiv smärta behandlas med perifert och centralt verkande analgetika, det vill säga NSAID eller paracetamol och opioider. Neurogen smärta behandlas med tricykliska antidepressiva, antiepileptika och/eller TENS (transkutan nervstimulering) och akupunktur. Epidural/intratekal smärtlindring kan vid svåra neuralgiska smärttillstånd vara indicerat liksom kordotomi. Strålbehandling bör övervägas även vid tidigare given behandling, i första hand som engångsfraktion 8 Gy (som kan upprepas) eller som en kortare behandlingsserie (5 Gy x 4, 4 Gy x 5) i analogi med rekommendationerna ovan.

16.4 Hydronefros, nefrostomi

Lokalt avancerad livmoderhalscancer eller återfall medför ibland hydronefros. Detta kan ge smärta och särskilt om den är bilateral svåra symtom inklusive kreatininstegring och uremi. Perkutan nefrostomi kan vara en god palliativ åtgärd. Man bör även överväga att avstå från avlastning i vissa fall i sent palliativt skede.

Om platinumbaserad cytostatikabehandling planeras är det nödvändigt med adekvat njuravflöde, vilket kan vara en ytterligare indikation för nefrostomi vid hydronefros även i avsaknad av symtom eller förhöjt kreatinin.

16.5 Tarm- och urinvägshinder, fistlar

Fistlar och urinvägshinder förekommer vid livmoderhals- och vaginalcancer i högre utsträckning än vid andra gynekologiska cancersjukdomar beroende på tumörläge, kirurgiska metoder och höga stråldoser. Utredning och behandling av dessa tillstånd är i princip samma som vid icke-malign genes. Det råder ingen höggradig vetenskaplig evidens för vilka metoder som är bäst för att behandla dessa tillstånd i samband med livmoderhals- och vaginalcancer, utan evidensen är i stor omfattning baserad på beprövad klinisk erfarenhet.

Strålbehandlingsinducerade tarmhinder (stenos) kan uppstå, speciellt i tunntarmsavsnitt som legat fixerade i högdos-strålområden p.g.a. postoperativa adherenser och därmed erhållit höga punktdoser. Symtomen yttar sig som ileus som inte löses med konservativ behandling (tarmvila, spasmolytika, passageröntgen). Observera att patienter som erhållit strålbehandling ofta inte har klassiska symtom vid perforation, dvs. dessa patienter kan ha avsaknad av peritonitretning och i stället diskreta kliniska symtom, varför buköversikt med frågeställningen fri gas bör utföras frukostigt vid subileussytom hos tidigare strålbehandlade patienter. Konservativ handläggning förordas så långt som



möjligt, men vid konstaterat ileus eller perforation rekommenderas tarmresektion och om möjligt end-to-end-anastomos. Kirurgin bör utföras av kirurger med erfarenhet av kirurgi i bestrålad vävnad.

I Sverige är fistelbildning i underlivet (entero-rekto-vesico-vaginal) vid livmoderhals- och vaginalcancer ovanligt innan primärbehandling, utan förekommer oftast vid återfall av sjukdomen eller som komplikation till eller bieffekt av behandlingen. I utvecklingsländer däremot har upp emot 20 % entero-vesico-vaginala fistlar redan vid diagnos av livmoderhalscancer [470].

Oberoende av orsaken till fistuleringen bör fisteln behandlas. Fistlar ger ofta betydande symtom (kontinuerligt läckage av urin, avföring eller båda) som starkt påverkar livskvaliteten. Sekretionen kan, beroende på organ som drabbas och lokal, vara frätande och illaluktande, samt medföra betydande hud- och slemhinneirritation. Syftet med behandlingen är först och främst att få bort symtomen och därmed höja livskvaliteten för patienten. Behandlingens omfattning och syfte behöver övervägas mycket noggrant. Det är viktigt att noggrant utreda och analysera den uppkomna situationen på MDK och diskutera behandling ingående med patienten.

Om fistelbildningen har kommit som en direkt komplikation efter primär kurativ kirurgisk behandling är radikal kurativt inriktad kirurgi ofta möjlig och lämplig. Ibland måste kirurgin göras i flera steg där man först får avlasta med enterostomi och urinavledning (t.ex. bilateral perkutan nefrostomi) tills den inflammatoriska processen har lagt sig för att sedan operera kurativt. Om fisteln har kommit efter primär kurativ strålbehandling handläggs fallet ofta initialt med avlastning av urinvägar och tarm enligt ovanstående. Den kurativa kirurgin är i dessa fall mer komplex på grund av de strålningsrelaterade faktorer som påverkar läkningsprocessen och bör utföras av kirurger med erfarenhet i kirurgi av bestrålad vävnad.

Uretär- och blåsfistlar där urostomi inte rekommenderas avlastas med nefrostomier. Vid fortsatt urinläckage trots detta, kan avligering av uretärer eller sklerosering vara ett alternativ.

I fall där ingreppet helt är av palliativ karaktär är det synnerligt viktigt att det även görs en medicinsk bedömning vad gäller förväntad överlevnad, sjuklighet av behandlingen och förväntad effekt på livskvaliteten [471] i samråd med patienten. Frågan om vem som har nytta av palliativ kirurgi är komplex. Det tycks viktigt att ha ett klart mål med den palliativa kirurgin, dvs. få reda på vad patienten och hennes närstående förväntar sig av behandlingen [472].

Alternativa palliativa behandlingsmetoder kan i dessa fall klart vara att föredra för patienten.

Sekretion från fistel från GI-kanalen kan ibland dämpas med oktreotid [473] vilket ges som upprepad subkutan injektion 100–300 mikrogram/24 timmar, titrering utifrån effekt. Även högdos-protonpumpshämmare (t.ex. [pantoprazol](#) 40 mg x 2 i.v.) kan lindra.

16.5.1 Fistlar, omvårdnad

Sekretionen vid fistulering är, beroende på organ och lokal, frätande och illaluktande, samt medför betydande hud- och slemhinneirritation. Tamponering med Sorbact kan vara ett alternativ. Huden kan skyddas med barriärkräm eller stomipasta. Se även avsnitt [16.6 Cancersår](#).

16.6 Cancersår

Cancersår är ovanliga vid livmoderhals- och vaginalcancer. Om cancersår uppstått p.g.a. kutan metastasering eller fistlar uppstår ofta en illaluktande såryta, ofta p.g.a. anaerob bakterieflora, och ibland frätande sekretion eller blödningar.

Infektionen behandlas i första hand lokalt, men vid omfattande ulceration kan även systemisk behandling vara nödvändig. Förstahandsmedlet är metronidazol. Aquacel hydrofiberförband kan användas för att binda metronidazol infusionsvätska vid lokal behandling i kombination med tätt bandage, t.ex. Tegaderm. Lättblödande sårytor kan behandlas lokalt med tranexamsyra injektionsvätska i Aquacel hydrofiberförband, täckt av Tegaderm, men metoden har bristande dokumenterad evidens (Ker et al. 2014). Smärtande sårkanter kan behandlas lokalt med lidokain eller prilokain, som har en snabb anslagstid och god vidhäftning. Upprepade behandlingar har en tendens att öka durationen av analgesi. Morfingel (extempore, APL) kan användas lokalt och även i sårhålor, då bundet till Aquacel hydrofiberförband enligt ovan.



KAPITEL 17

Underlag för nivåstrukturering

En sakkunniggrupp under ledning av ordförande Charlotta Sävblom fick i februari 2018 uppdrag av RCC i samverkan att genomlysa området livmoderhalscancer med avseende på nationell nivåstrukturering. Sakkunniggruppen lämnade följande förslag i februari 2019.

17.1 Sakkunniggruppens förslag

Sakkunniggruppen föreslår att kirurgisk behandling med radikal hysterektomi och behandling med kurativ kombinerad cytostatika- och strålbehandling med bildguidad adaptiv brachyterapi (IGABT) ska nivåstruktureras regionalt till sex centra. Beträffande kurativ kombinerad cytostatika- och strålbehandling med IGABT anser sakkunniggruppen att den bör ges som en sammanhållen behandling på gynonkologiskt center på universitetssjukhus som uppfyller följande krav:

- Behandling enligt nationellt vårdprogram erbjuds, inkluderande IGABT med möjlighet till interstitiell behandling.
- Minst 10–15 patienter/brachyterapeut/år ska behandlas.
- Minst två brachyterapeuter ska finnas på enheten.
- Minst två brachyfysiker ska finnas på enheten.
- Enheten ska ha verksamhet hela året varje helgfri måndag–fredag.

Motiveringen till sakkunniggruppens förslag är att genom att regionalisera behandlingen av livmoderhalscancer till sex centra i Sverige kan en sammanhållen vårdkedja skapas som möjliggör sambedömning mellan kirurgisk, medicinsk och radioterapeutisk behandling. Brachyterapi kräver i tillägg investering i kompetens och utrustning. Det föreligger tydliga synergistiska effekter vid såväl kirurgisk som onkologisk behandling av livmoderhalscancer och behandling av andra gynekologiska cancersjukdomar. Konkret innebär det att en gynekologisk tumörkirurg och en gynonkolog uppnår sammanlagd högre kompetens genom att utföra likartade ingrepp, även om det föreligger olika diagnoser. Den samlade kompetensen blir till gagn för

såväl de patienter som drabbas av livmoderhalscancer som de som drabbas av andra gynekologiska cancrar, i synnerhet som avgränsningar mellan de olika gynekologiska cancersjukdomarna i enstaka fall kan vara otydlig. Detta faktum med den sammanlagda patientnyttan väger tyngre än nyttan av nivåstrukturering till färre än sex centra.

Sakkunniggruppen föreslår ingen förändring av rådande ordning som innebär att medicinsk onkologisk behandling och postoperativ adjuvant kombinerad cytostatika- och strålbehandling av livmoderhalscancer planeras och ordinerar vid gynonkologiska centra vid sju universitetssjukhus i Sverige, dvs. Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå, Uppsala och Örebro. Dessa behandlingar har stor likhet med behandling av andra solida tumörsjukdomar och bör även fortsättningsvis skötas där specialistkompetens i gynekologisk onkologi finns vilket helt saknas inom länssjukvården. Behandlingarna kräver inte heller någon särskilt avancerad eller dyr teknisk utrustning. Postoperativ adjuvant extern strålbehandling vid livmoderhalscancer har stora likheter med annan strålbehandling av bäckenet vad gäller förberedelser och utförande och bör således oförändrat med idag kunna utföras på alla strålbehandlingsenheter med gynonkologisk kompetens.

Sakkunniggruppen föreslår att behandling med fertilitetsbesvarande intention med trakelektomi ska nivåstruktureras nationellt till högst tre center. Motiveringen är patientunderlagets storlek på cirka 40–50 fall per år i Sverige som kan komma ifråga för ställningstagande till sådan kirurgi och särskilda krav på kirurgisk kompetens. Sakkunniggruppen bedömer att behandlingsformen idag är underanvänd. Behoven kan komma att öka pga. uppskjutet barnafödande, men samtidigt kan HPV-vaccination komma att minska behoven.

Sakkunniggruppen föreslår att ett uppföljningsförfarande skapas för att säkerställa att den regionala nivåstruktureringen genomförts samt att centra som utför behandling av livmoderhalscancer uppfyller de krav som ställs.

Sakkunniggruppen föreslår att de enheter som har uppdrag att behandla livmoderhalscancer nationellt och regionalt ska vara högspecialiserade gynekologiska center (HGC) och uppfylla specificerade kriterier.

17.2 RCC i samverkans beslut

RCC i samverkan beslutade vid ett möte i maj 2019 att ställa sig bakom förslaget om nationell koncentration av trakelektomier och föra förslaget vidare till Socialstyrelsens arbete med nationell högspecialiserad vård. Socialstyrelsen har därefter beslutat om en ny sakkunniggrupp vars arbete för närvarande i januari 2020 pågår.

KAPITEL 18

Kvalitetsregister

18.1 Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer (SQRGC)

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer består av olika delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar. Delregistret för livmoderhals- och vaginalcancer startade 2011-01-01. Alla regioner deltar i registreringen. Dokumentation inklusive styrdokument finns på [RCC:s webbplats](#). Registret är uppbyggt på INCA-plattformen (INCA = Informationsnätverk för cancervården).

När ett nytt fall anmäls i registret via webben tas informationen om hand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter kopplar till en post i Cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportörer är den gynekolog som utför den tumörkirurgiska operationen samt den gynonkolog som handlägger patienten. Administrativa rutiner för rapporteringen sköts lokalt.

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gentemot Cancerregistret. Dataanalyser sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regionalt cancercentrum Väst, som är nationellt stödteam. Användare kan se aidentifierade data för landet och identifierade data för den egna enheten.

Det finns 10 registreringsflikar i livmoderhalscancerregistret:

- Anmälan (canceranmälan)
- Kirurgi
- Kirurgiska komplikationer
- Ledtider
- Tumör- och sjukdomsdata
- Onkologisk behandling
- Strålbehandling
- Uppföljning
- Återfall/progress
- Läkemedelsbehandling



18.2 MIQA

En nationell strålbehandlingsdatabas – Medical Information Quality Archive (MIQA) – med DICOM- och DVH-data är under utarbetande.

18.3 Palliativregistret

[Svenska palliativregistret](#) är ett nationellt kvalitetsregister där vårdgivare registrerar hur vården av en person i livets slutskede varit. Syftet är att förbättra vården i livets slut oberoende av diagnos och vem som utför vården.

18.4 Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx)

Nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention (NKCx) är en av SKR initierad sammanslagning av två befintliga kvalitetsregister med lång erfarenhet och hög kompetens. NKCx analysdatabas har 100 % nationell täckning av data om inbjudningar, cellprover och vävnadsprover från cervix. NKCx har också ett processregister med i realtid åtkomliga data från vårdkedjans alla steg som idag täcker 78 % av den kvinnliga befolkningen och byggs ut nationellt för kvalitetsutveckling och stöd för vårdprocesserna.

NKCx främsta strategi för kvalitetsutveckling är en systematisk, nationell analys av effekten av olika möjliga kvalitetsförhöjande åtgärder, med efterföljande återförande av analyserna för de som är ansvariga för det förebyggande arbetet i landets olika delar. För mer information, se [Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention](#).

18.5 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadiet till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan

finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

Från och med 2024 behöver kliniker inte längre göra en canceranmälan för premaligna tillstånd. För dessa tumörer är det bara patologilaboratoriet som gör anmälan.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](https://cancerregistret.på.cancercentrum.se).



KAPITEL 19

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Relativ 5-årsöverlevnad vid cancersjukdom	Förbättras över tid
Andel patienter med recidiv inom tidigare bestrålat område.	≤ 15%
Andel patienter med recidiv efter kurativt syftande kirurgi	≤ 10%
Andel patienter som erhåller kurativt syftande radio(kemo)terapi med total behandlingstid ≤ 50 dagar.	≥ 90%
Andel patienter som erhåller kurativt syftande radio(kemo)terapi och behandlas med brachyterapi med interstitiell teknik.	≥ 60%
Andel patienter som erhåller konkomitant kemoterapi under pågående radioterapi.	≥ 80%
Andel patienter som erhåller postoperativ radio(kemo)terapi.	≤ 15%
Andel patienter med komplikationer till kurativt syftande radiokemoterapi (sena biverkningar, grad 3)	Ej mätbar i dagsläget
Andel patienter med postoperativ komplikation ≥ Clavien-Dindo 3 (30-dagar postoperativt)	≤ 5%

KAPITEL 20

Referenser

1. Dillner J, Sparen P, Andrae B, Strander B. [Cervical cancer has increased in Sweden in women who had a normal cell sample]. Lakartidningen. 2018;115.
2. Statistik om dödsorsaker: Socialstyrelsen; [cited 2020 11 Febr]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/dodsorsaker/>.
3. Statistik om nyupptäckta cancerfall: Socialstyrelsen; [cited 2020 11 Febr]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/>.
4. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. The Lancet Oncology. 2019;20(3):394-407.
5. Socialstyrelsen. Livmoderhalscancer – screening med cytologi och HPV-test Stockholm: Socialstyrelsen; 2015 [cited 2020 13 Febr]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/livmoderhalscancer/><https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2015-6-39.pdf>.
6. ARG Rapport 63 Cervixcancerprevention: Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG); [updated 2010-03-15; cited 2020 11 Febr]. Available from: <https://www.sfog.se/start/arg/cervixcancerprevention-c-arg/rapporter/arg-rapport-63-cervixcancerprevention/>.
7. Lei J, Andrae B, Ploner A, Lagheden C, Eklund C, Nordqvist Kleppe S, et al. Cervical screening and risk of adenosquamous and rare histological types of invasive cervical carcinoma: population based nested case-control study. Bmj. 2019;365:l1207.
8. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(9):622-9.
9. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, Kemetli L, Silfverdal L, Strander B, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. Bmj. 2012;344:e900.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9.

11. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1048-56.
12. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, Gonce A, Ros R, Perez JM, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC infectious diseases*. 2009;9:74.
13. Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sexually transmitted diseases*. 1990;17(1):15-9.
14. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(4):1026-30.
15. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2001;357(9271):1831-6.
16. Elfgrén K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(5 Pt 1):965-71.
17. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(6):1481-95.
18. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2005;116(1):110-5.
19. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-21.
20. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002;89(2):191-9.
21. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003(31):14-9.
22. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *The New England journal of medicine*. 2006;354(25):2645-54.

23. Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *British journal of cancer*. 1989;60(1):132-41.
24. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1993;12(2):186-92.
25. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstetrics and gynecology*. 1983;61(5):609-14.
26. van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *British journal of cancer*. 1991;64(3):559-65.
27. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(4):451-8.
28. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(5):425-34.
29. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2009;4(1):52-6.
30. Wright TC, Jr., Koulos J, Schnoll F, Swanbeck J, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecologic oncology*. 1994;55(2):253-8.
31. Strander B, Hallgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *Bmj*. 2014;348:f7361.
32. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.
33. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(2):88-99.
34. Broberg G, Gyrð-Hansen D, Miao Jonasson J, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2014;134(9):2223-30.
35. Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196(10):1438-46.

36. Future Li Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England journal of medicine*. 2007;356(19):1915-27.
37. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British journal of cancer*. 2011;105(1):28-37.
38. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14.
39. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):89-99.
40. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;383(14):1340-8.
41. Garland SM, Joura EA, Ault KA, Bosch FX, Brown DR, Castellsague X, et al. Human Papillomavirus Genotypes From Vaginal and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Females 15-26 Years of Age. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(2):261-70.
42. Folkhälsomyndigheten. Background to a vaccination programme for the human papilloma virus in Sweden 2007 2007 [cited 2020 11 Febr]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/b/background-to-a-vaccination-programme-for-the-human-papilloma-virus-in-sweden-2007/https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/fec148272e0d40a2a172fb9ab5ebb5fc/background-to-a-vaccination-programme-for-the-human-papilloma-virus-in-sweden-2007-2008-132-2.pdf>.
43. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(7):469-74.
44. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*. 2011;377(9769):932-40.
45. Ingles DJ, Lin HY, Fulp WJ, Sudenga SL, Lu B, Schabath MB, et al. An analysis of HPV infection incidence and clearance by genotype and age in men: The HPV Infection in Men (HIM) Study. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*. 2015;1:126-35.
46. Pamnani SJ, Sudenga SL, Rollison DE, Ingles DJ, Abrahamsen M, Villa LL, et al. Recurrence of Genital Infections With 9 Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Types (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) Among Men in the HPV Infection in Men (HIM) Study. *The Journal of infectious diseases*. 2018;218(8):1219-27.

47. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, Kontopantelis E, Palaia I, Perniola G, et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5).
48. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402-9.
49. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135(5):1070-83.
50. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, Broker TR, Fiander A, Lacey CJ, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F71-82.
51. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2019;145(1):129-35.
52. Heard I. Prevention of cervical cancer in women with HIV. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2009;4(1):68-73.
53. Denny L, Quinn M, Hacker N. FIGO Cancer Report 2012. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;119 Suppl 2:S89.
54. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;105(2):107-8.
55. Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Yoo SC, Lee EJ, Ryu HS. Reliability of magnetic resonance imaging for bladder or rectum invasion in cervical cancer. *The Journal of reproductive medicine*. 2011;56(11-12):485-90.
56. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(6):1577-87.
57. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2003;91(1):59-66.
58. Young P, Daniel B, Sommer G, Kim B, Herfkens R. Intravaginal gel for staging of female pelvic cancers--preliminary report of safety, distention, and gel-mucosal contrast during magnetic resonance examination. *Journal of computer assisted tomography*. 2012;36(2):253-6.
59. Testa AC, Di Legge A, De Blasis I, Moruzzi MC, Bonatti M, Collarino A, et al. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(5):741-68.
60. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the

- European Society of Urogenital Radiology. *European radiology*. 2011;21(5):1102-10.
61. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer science*. 2010;101(6):1471-9.
 62. Zand B, Euscher ED, Soliman PT, Schmeler KM, Coleman RL, Frumovitz M, et al. Rate of para-aortic lymph node micrometastasis in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2010;119(3):422-5.
 63. Narayan K, Fisher RJ, Bernshaw D. Patterns of failure and prognostic factor analyses in locally advanced cervical cancer patients staged by magnetic resonance imaging and treated with curative intent. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(3):525-33.
 64. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola MA, et al. Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study. *Gynecologic oncology*. 2009;112(1):95-103.
 65. de Boer P, Adam JA, Buist MR, van de Vijver MJ, Rasch CR, Stoker J, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: systematic review of diagnostic test accuracy. *European journal of radiology*. 2013;82(9):e422-8.
 66. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *European radiology*. 2013;23(7):2005-18.
 67. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Magnetic resonance imaging for detection of parametrial invasion in cervical cancer: An updated systematic review and meta-analysis of the literature between 2012 and 2016. *European radiology*. 2018;28(2):530-41.
 68. Burghardt E, Hofmann HM, Ebner F, Haas J, Tamussino K, Justich E. Magnetic resonance imaging in cervical cancer: a basis for objective classification. *Gynecologic oncology*. 1989;33(1):61-7.
 69. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG, Chang YC, Winkler ML, Stern JL. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology*. 1988;166(3):623-31.
 70. Kim SH, Choi BI, Lee HP, Kang SB, Choi YM, Han MC, et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. *Radiology*. 1990;175(1):45-51.
 71. Lien HH, Blomlie V, Iversen T, Trope C, Sundfor K, Abeler VM. Clinical stage I carcinoma of the cervix. Value of MR imaging in determining invasion into the parametrium. *Acta radiologica*. 1993;34(2):130-2.
 72. Rubens D, Thornbury JR, Angel C, Stoler MH, Weiss SL, Lerner RM, et al. Stage IB cervical carcinoma: comparison of clinical, MR, and

- pathologic staging. *AJR American journal of roentgenology*. 1988;150(1):135-8.
73. Sironi S, Belloni C, Taccagni GL, DelMaschio A. Carcinoma of the cervix: value of MR imaging in detecting parametrial involvement. *AJR American journal of roentgenology*. 1991;156(4):753-6.
 74. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstetrics and gynecology*. 1995;86(1):43-50.
 75. Togashi K, Nishimura K, Sagoh T, Minami S, Noma S, Fujisawa I, et al. Carcinoma of the cervix: staging with MR imaging. *Radiology*. 1989;171(1):245-51.
 76. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(4):766-72.
 77. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9329-37.
 78. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology*. 2013;266(3):717-40.
 79. Stenstedt K, Hellstrom AC, Fridsten S, Blomqvist L. Impact of MRI in the management and staging of cancer of the uterine cervix. *Acta oncologica*. 2011;50(3):420-6.
 80. Thoeny HC, Forstner R, De Keyzer F. Genitourinary applications of diffusion-weighted MR imaging in the pelvis. *Radiology*. 2012;263(2):326-42.
 81. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, Kubik-Huch RA. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. *European journal of radiology*. 2010;76(3):367-85.
 82. Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, Gui B, Gigli S, Vinci V, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *European radiology*. 2021;31(10):7802-16.
 83. Barwick TD, Taylor A, Rockall A. Functional imaging to predict tumor response in locally advanced cervical cancer. *Current oncology reports*. 2013;15(6):549-58.
 84. Mayr NA, Taoka T, Yuh WT, Denning LM, Zhen WK, Paulino AC, et al. Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(1):14-22.

85. Nam H, Park W, Huh SJ, Bae DS, Kim BG, Lee JH, et al. The prognostic significance of tumor volume regression during radiotherapy and concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer using MRI. *Gynecologic oncology*. 2007;107(2):320-5.
86. Hequet D, Marchand E, Place V, Fourchette V, De La Rochefordiere A, Dridi S, et al. Evaluation and impact of residual disease in locally advanced cervical cancer after concurrent chemoradiation therapy: results of a multicenter study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(12):1428-34.
87. Schmid MP, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Tanderup K, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, et al. Risk Factors for Local Failure Following Chemoradiation and Magnetic Resonance Image-Guided Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results From the EMBRACE-I Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(10):1933-42.
88. Thomeer MG, Vandecaveye V, Braun L, Mayer F, Franckena-Schouten M, de Boer P, et al. Evaluation of T2-W MR imaging and diffusion-weighted imaging for the early post-treatment local response assessment of patients treated conservatively for cervical cancer: a multicentre study. *European radiology*. 2019;29(1):309-18.
89. Epstein E, Di Legge A, Masback A, Lindqvist PG, Kannisto P, Testa AC. Sonographic characteristics of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(4):512-6.
90. Testa AC, Ludovisi M, Manfredi R, Zannoni G, Gui B, Basso D, et al. Transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging for assessment of presence, size and extent of invasive cervical cancer. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(3):335-44.
91. Yang WT, Walkden SB, Ho S, Cheung TH, Lam SK, Teo J, et al. Transrectal ultrasound in the evaluation of cervical carcinoma and comparison with spiral computed tomography and magnetic resonance imaging. *The British journal of radiology*. 1996;69(823):610-6.
92. Cobby M, Browning J, Jones A, Whipp E, Goddard P. Magnetic resonance imaging, computed tomography and endosonography in the local staging of carcinoma of the cervix. *The British journal of radiology*. 1990;63(753):673-9.
93. Innocenti P, Pulli F, Savino L, Nicolucci A, Pandimiglio A, Menchi I, et al. Staging of cervical cancer: reliability of transrectal US. *Radiology*. 1992;185(1):201-5.
94. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, Di Legge A, Ameye L, Atstupenaite V, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecologic oncology*. 2013;128(3):449-53.

95. Palsdottir K, Fischerova D, Franchi D, Testa A, Di Legge A, Epstein E. Preoperative prediction of lymph node metastasis and deep stromal invasion in women with invasive cervical cancer: prospective multicenter study using 2D and 3D ultrasound. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(4):470-5.
96. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(1):183-91.
97. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008;178(7):855-62.
98. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, Schledermann D, Parner E, Markauskas A, et al. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer - A national prospective multicenter study (SENTIREC trial). *Gynecologic oncology*. 2021;162(3):546-54.
99. Salem A, Salem AF, Al-Ibraheem A, Lataifeh I, Almousa A, Jaradat I. Evidence for the use PET for radiation therapy planning in patients with cervical cancer: a systematic review. *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2011;4(4):173-81.
100. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(4):1085-91.
101. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer*. 2007;110(8):1738-44.
102. Bjurberg M, Kjellen E, Ohlsson T, Bendahl PO, Brun E. Prediction of patient outcome with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-positron emission tomography early during radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(9):1600-5.
103. Chung HH, Lee I, Kim HS, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume measured by (1)(8)F-FDG PET/CT and MRI in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;130(3):446-51.
104. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Metabolic response on post-therapy FDG-PET predicts patterns of failure after radiotherapy for cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(1):185-90.
105. Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic

- review and meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2014;35(2):144-50.
106. Meads C, Auguste P, Davenport C, Malysiak S, Sundar S, Kowalska M, et al. Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling. *Health technology assessment*. 2013;17(12):1-323.
 107. Xiao Y, Wei J, Zhang Y, Xiong W. Positron emission tomography alone, positron emission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Archives of medical science : AMS*. 2014;10(2):222-31.
 108. Eriksson LS, Lindqvist PG, Floter Radestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45(4):476-82.
 109. Fridsten S, Hellstrom AC, Hellman K, Sundin A, Soderen B, Blomqvist L. Preoperative MR staging of cervical carcinoma: are oblique and contrast-enhanced sequences necessary? *Acta radiologica open*. 2016;5(11):2058460116679460.
 110. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(3):246-66.
 111. Hwang L, Bailey A, Lea J, Albuquerque K. Para-aortic nodal metastases in cervical cancer: a blind spot in the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system: current diagnosis and management. *Future oncology*. 2015;11(2):309-22.
 112. Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;155 Suppl 1:19-27.
 113. World Health Organization, International Agency for Research on C, Kurman RJ. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [Elektronisk resurs]: International Agency for Research on Cancer; 2014.
 114. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *The New England journal of medicine*. 2021;385(20):1856-67.
 115. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(1):11-22.
 116. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project

- for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(10):1266-97.
117. Horvath LE, Yordan E, Malhotra D, Leyva I, Bortel K, Schalk D, et al. Multidisciplinary care in the oncology setting: historical perspective and data from lung and gynecology multidisciplinary clinics. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2010;6(6):e21-6.
 118. Greer HO, Frederick PJ, Falls NM, Tapley EB, Samples KL, Kimball KJ, et al. Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(8):1321-5.
 119. Gatliffe TA, Coleman RL. Tumor board: more than treatment planning--a 1-year prospective survey. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. 2008;23(4):235-7.
 120. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S43-103.
 121. Bjurberg M, Holmberg E, Borgfeldt C, Floter-Radestad A, Dahm-Kahler P, Hjerpe E, et al. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: A population-based Swedish Gynecologic Cancer Group Study. *Gynecologic oncology*. 2019;155(2):229-36.
 122. Cibula D, Dostálek L, Jarkovsky J, Mom CH, Lopez A, Falconer H, et al. The annual recurrence risk model for tailored surveillance strategy in patients with cervical cancer. *European journal of cancer*. 2021;158:111-22.
 123. Inoue T, Okumura M. Prognostic significance of parametrial extension in patients with cervical carcinoma Stages IB, IIA, and IIB. A study of 628 cases treated by radical hysterectomy and lymphadenectomy with or without postoperative irradiation. *Cancer*. 1984;54(8):1714-9.
 124. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(8):1606-13.
 125. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii27-32.

126. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *International journal of clinical oncology*. 2007;12(3):165-75.
127. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2000;10(4):305-12.
128. Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;107(2):310-5.
129. Horn LC, Bilek K, Fischer U, Eimenkel J, Hentschel B. A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;134(1):42-6.
130. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer*. 1990;65(9):1923-7.
131. Aoki Y, Sasaki M, Watanabe M, Sato T, Tsuneki I, Aida H, et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. *Gynecologic oncology*. 2000;77(2):305-9.
132. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *American journal of clinical oncology*. 2009;32(4):411-6.
133. Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, et al. Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Journal of gynecologic oncology*. 2013;24(3):222-8.
134. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999;73(1):106-10.
135. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 1999;85(7):1547-54.
136. Horn LC, Hentschel B, Galle D, Bilek K. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecologic oncology*. 2008;108(1):63-7.
137. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikan M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;124(3):496-501.
138. Singh P, Tripcony L, Nicklin J. Analysis of prognostic variables, development of predictive models, and stratification of risk groups in surgically treated FIGO early-stage (IA-IIA) carcinoma cervix. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(1):115-22.

139. Milam MR, Frumovitz M, dos Reis R, Broaddus RR, Bassett RL, Jr., Ramirez PT. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;106(1):12-5.
140. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstetrics and gynecology*. 1996;87(6):1052-9.
141. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecologic oncology*. 2004;92(2):525-9.
142. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecologic oncology*. 2002;84(1):145-9.
143. Drescher CW, Hopkins MP, Roberts JA. Comparison of the pattern of metastatic spread of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 1989;33(3):340-3.
144. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995;76(10 Suppl):1948-55.
145. Grisaru D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer*. 2001;92(12):2999-3004.
146. Winer I, Alvarado-Cabrero I, Hassan O, Ahmed QF, Alosch B, Bandyopadhyay S, et al. The prognostic significance of histologic type in early stage cervical cancer - A multi-institutional study. *Gynecologic oncology*. 2015;137(3):474-8.
147. Burghardt E, Pickel H. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstetrics and gynecology*. 1978;52(2):138-45.
148. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Annals of diagnostic pathology*. 2007;11(4):297-311.
149. Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple Vaginal Trachelectomy: A Valuable Fertility-Preserving Option in Early-Stage Cervical Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(5):1021-7.
150. Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, et al. Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *Journal of surgical oncology*. 2014;110(3):252-7.
151. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertility and sterility*. 2016;106(5):1195-211.e5.
152. Estape RE, Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 1998;68(3):229-32.

153. McCann GA, Taege SK, Boutsicaris CE, Phillips GS, Eisenhauer EL, Fowler JM, et al. The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;128(1):44-8.
154. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 1999;73(2):177-83.
155. Billingsley CC, Kohler MF, Creasman WT, Madory JE, Young JL. A case of parametrial lymph node involvement in stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix treated with radical hysterectomy and a review of the literature: a case report. *Journal of lower genital tract disease*. 2012;16(2):145-8.
156. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
157. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 2007;110(6):1281-6.
158. Lei J, Arroyo-Mühr LS, Lagheden C, Eklund C, Nordqvist Kleppe S, Elfström M, et al. Human Papillomavirus Infection Determines Prognosis in Cervical Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2022;40(14):1522-8.
159. Schuurman TN, Schaafsma M, To KH, Verhoef VMJ, Sikorska K, Siebers AG, et al. Optimising follow-up strategy based on cytology and human papillomavirus after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a nationwide, population-based, retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(12):1349-58.
160. Chao X, Li L, Wu M, Ma S, Tan X, Zhong S, et al. Efficacy of different surgical approaches in the clinical and survival outcomes of patients with early-stage cervical cancer: protocol of a phase III multicentre randomised controlled trial in China. *BMJ Open*. 2019;9(7):e029055.
161. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, Dahm-Kahler P, Ottander U, Lundin ES, et al. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019;29(6):1072-6.
162. Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, et al. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. *The New England journal of medicine*. 2024;390(9):819-29.
163. Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, Humberto Fregnani J, Lopes A, Perrotta M, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *International journal of*

- gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2021;31(10):1317-25.
164. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020;30(12):1855-61.
 165. Withers HR, Suwinski R. Radiation dose response for subclinical metastases. *Seminars in radiation oncology*. 1998;8(3):224-8.
 166. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;20(4):667-76.
 167. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C, Fidarova EF, Berger D, Georg P, et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(1):56-63.
 168. Kupets R, Thomas GM, Covens A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? *Gynecologic oncology*. 2002;87(2):163-70.
 169. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *The New England journal of medicine*. 1999;340(15):1198-200.
 170. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(3):CD002225.
 171. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis C. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5802-12.
 172. Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Potter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;88(3):537-9.
 173. Petereit DG, Frank SJ, Viswanathan AN, Erickson B, Eifel P, Nguyen PL, et al. Brachytherapy: where has it gone? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(9):980-2.
 174. Strålsäkerhetsmyndigheten. SSMFS 2018:5 Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter och allmänna råd om medicinska exponeringar [cited 2020 12 Febr]. Available from:



- <https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/publikationer/foreskrifter/ssmfs-2018/ssmfs-20185/>.
175. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(2):348-55.
 176. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(2):428-34.
 177. Taylor A, Rockall AG, Reznick RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63(5):1604-12.
 178. Sapienza LG, Gomes MJL, Calsavara VF, Leitao MM, Jr., Baiocchi G. Does para-aortic irradiation reduce the risk of distant metastasis in advanced cervical cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecologic oncology*. 2017;144(2):312-7.
 179. Thamronganantakul K, Supakalin N, Kietpeerakool C, Pattanittum P, Lumbiganon P. Extended-field radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;10:Cd012301.
 180. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(5):872-80.
 181. Liang JA, Chen SW, Hung YC, Yeh LS, Chang WC, Lin WC, et al. Low-dose, prophylactic, extended-field, intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin for patients with stage IB2-IIIB cervical cancer, positive pelvic lymph nodes, and negative para-aortic lymph nodes. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(5):901-7.
 182. Lee J, Lin JB, Chang CL, Jan YT, Sun FJ, Wu MH, et al. Prophylactic lower para-aortic irradiation using intensity-modulated radiotherapy mitigates the risk of para-aortic recurrence in locally advanced cervical cancer: A 10-year institutional experience. *Gynecologic oncology*. 2017;146(1):20-6.
 183. Oh J, Seol KH, Lee HJ, Choi YS, Park JY, Bae JY. Prophylactic extended-field irradiation with concurrent chemotherapy for pelvic lymph node-positive cervical cancer. *Radiation oncology journal*. 2017;35(4):349-58.
 184. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. *Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines*

- in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2019;17(1):64-84.
185. Jensen LG, Hasselle MD, Rose BS, Nath SK, Hasan Y, Scanderbeg DJ, et al. Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended-field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(1):119-25.
 186. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, Selvaraj RN, Kim H, Lalonde R, et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;68(1):166-71.
 187. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991;21(1):109-22.
 188. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3 Suppl):S3-9.
 189. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;93(2):153-67.
 190. Au SP, Grigsby PW. The irradiation tolerance dose of the proximal vagina. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;67(1):77-85.
 191. Chopra S, Gupta S, Kannan S, Dora T, Engineer R, Mangaj A, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(33):3682-92.
 192. Yang B, Zhu L, Cheng H, Li Q, Zhang Y, Zhao Y. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Radiation oncology*. 2012;7:197.
 193. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;74(3):235-45.
 194. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and oncology : journal of the*

- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2006;78(1):67-77.
195. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Perez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;96(2):153-60.
 196. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;103(1):113-22.
 197. Nag S, Cardenes H, Chang S, Das IJ, Erickson B, Ibbott GS, et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(4):1160-72.
 198. Viswanathan AN, Thomadsen B, American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations C, American Brachytherapy S. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: general principles. *Brachytherapy*. 2012;11(1):33-46.
 199. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):47-52.
 200. Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, Jhingran A, Small W, Jr., Thomadsen B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):53-7.
 201. Potter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhausl C, Wachter-Gerstner N, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007;83(2):148-55.
 202. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magne N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;96(2):161-5.
 203. Dimopoulos JC, Kirisits C, Petric P, Georg P, Lang S, Berger D, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary

- results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;66(1):83-90.
204. Mohamed S, Kallehauge J, Fokdal L, Lindegaard JC, Tanderup K. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. 2015;14(1):23-8.
 205. Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(1):116-23.
 206. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):538-47.
 207. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;120(3):428-33.
 208. Nesvacil N, Potter R, Sturdza A, Hegazy N, Federico M, Kirisits C. Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;107(1):75-81.
 209. Dimopoulos JC, Schmid MP, Fidarova E, Berger D, Kirisits C, Potter R. Treatment of locally advanced vaginal cancer with radiochemotherapy and magnetic resonance image-guided adaptive brachytherapy: dose-volume parameters and first clinical results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(5):1880-8.
 210. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta oncologica*. 2013;52(7):1510-9.
 211. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;32(5):1275-88.
 212. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1992;25(4):273-9.
 213. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993;25(3):391-7.
 214. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of

- different tumor sites and practical methods for compensation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;68(3):654-61.
215. Allgood JW, Langberg CW, Sung CC, Hauer-Jensen M. Timing of concomitant boost irradiation affects incidence and severity of intestinal complications. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996;34(2):381-7.
 216. Jensen AR, Nellemann HM, Overgaard J. Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2007;84(1):5-10.
 217. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(3):555-63.
 218. Kapp KS, Poschauko J, Geyer E, Berghold A, Oechs AC, Petru E, et al. Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;54(1):58-66.
 219. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koelbl H, et al. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;56(3):778-87.
 220. Evans JC, Bergsjø P. THE INFLUENCE OF ANEMIA ON THE RESULTS OF RADIOTHERAPY IN CARCINOMA OF THE CERVIX. Radiology. 1965;84:709-17.
 221. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1986;12(11):2047-50.
 222. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. Cancer. 1999;86(8):1528-36.
 223. Strauss HG, Haensgen G, Dunst J, Hayward CR, Burger HU, Scherhag A, et al. Effects of anemia correction with epoetin beta in patients receiving radiochemotherapy for advanced cervical cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(3):515-24.
 224. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ, Darcy KM, Rodgers WH, Patel M, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. Gynecologic oncology. 2008;108(2):317-25.
 225. Mayadev J, Lim J, Durbin-Johnson B, Valicenti R, Alvarez E. Smoking Decreases Survival in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Radiation. American journal of clinical oncology. 2018;41(3):295-301.
 226. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck

- squamous cell carcinoma--a prospective study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;103(1):38-44.
227. Pantarotto J, Malone S, Dahrouge S, Gallant V, Eapen L. Smoking is associated with worse outcomes in patients with prostate cancer treated by radical radiotherapy. *BJU international*. 2007;99(3):564-9.
 228. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(2):414-9.
 229. Alsadius D, Hedelin M, Johansson KA, Pettersson N, Wilderang U, Lundstedt D, et al. Tobacco smoking and long-lasting symptoms from the bowel and the anal-sphincter region after radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;101(3):495-501.
 230. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clinical oncology*. 2014;26(4):185-96.
 231. Ahmad R, Hoogeman MS, Quint S, Mens JW, de Pree I, Heijmen BJ. Inter-fraction bladder filling variations and time trends for cervical cancer patients assessed with a portable 3-dimensional ultrasound bladder scanner. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;89(2):172-9.
 232. Taylor A, Powell ME. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;88(2):250-7.
 233. Stewart J, Lim K, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Automated weekly replanning for intensity-modulated radiotherapy of cervix cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(2):350-8.
 234. Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawtal G, et al. Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(5):1617-23.
 235. Ahmad R, Bondar L, Voet P, Mens JW, Quint S, Dhawtal G, et al. A margin-of-the-day online adaptive intensity-modulated radiotherapy strategy for cervical cancer provides superior treatment accuracy compared to clinically recommended margins: a dosimetric evaluation. *Acta oncologica*. 2013;52(7):1430-6.
 236. Lim K, Stewart J, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Dosimetrically triggered adaptive intensity modulated radiation therapy for cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(1):147-54.

237. Oh S, Stewart J, Moseley J, Kelly V, Lim K, Xie J, et al. Hybrid adaptive radiotherapy with on-line MRI in cervix cancer IMRT. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2014;110(2):323-8.
238. Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(3):673-9.
239. Fuller AF, Jr., Elliott N, Kosloff C, Hoskins WJ, Lewis JL, Jr. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1989;33(1):34-9.
240. Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer*. 1992;69(1):181-6.
241. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(1):169-76.
242. Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;6:CD005342.
243. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;68(3):217-26.
244. Maduro JH, Pras E, Willemse PH, de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer treatment reviews*. 2003;29(6):471-88.
245. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, Dunn EF, Peteret DG, Tannehill SP, et al. Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: an inter-era analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(4):973-82.
246. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;89(1):88-95.
247. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, Schray MF, Soong SJ, Morley GW, et al. Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with

- pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecologic oncology*. 1989;34(3):258-62.
248. Zhang G, Fu C, Zhang Y, Wang J, Qiao N, Yang Q, et al. Extended-field intensity-modulated radiotherapy and concurrent cisplatin-based chemotherapy for postoperative cervical cancer with common iliac or para-aortic lymph node metastases: a retrospective review in a single institution. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(7):1220-5.
 249. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 1990;38(3):352-7.
 250. Saatli B, Olgan S, Gorken IB, Uslu T, Saygili U, Dicle N, et al. Tumor-free distance from outermost layer of cervix is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients: a multicenter study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(6):1331-5.
 251. Gemer O, Lavie O, Gdalevich M, Eitan R, Mamanov E, Piura B, et al. Evaluation of Clinical and Pathologic Risk Factors May Reduce the Rate of Multimodality Treatment of Early Cervical Cancer. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(1):37-42.
 252. Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H, et al. Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(9):2581-8.
 253. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2001;92(9):2471-83.
 254. Zolciak-Siwinska A, Jonska-Gmyrek J. Glassy cell carcinoma of the cervix: a literature review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;179:232-5.
 255. Guitarte C, Alagkiozidis I, Mize B, Stevens E, Salame G, Lee YC. Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2014;133(2):186-91.
 256. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 2010;116(1):44-9.
 257. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1981;48(4):899-903.
 258. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official*

- journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(15):3113-9.
259. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4626-33.
 260. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4649-55.
 261. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2129-35.
 262. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):734-43.
 263. Phippen NT, Leath CA, 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? *Gynecologic oncology*. 2015;136(1):43-7.
 264. Cella D. Bevacizumab and quality of life in advanced cervical cancer. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):241-3.
 265. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *The New England journal of medicine*. 2022;386(6):544-55.
 266. de Bono JS, Concin N, Hong DS, Thistlethwaite FC, Machiels JP, Arkenau HT, et al. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):383-93.
 267. Basu P, Mehta A, Jain M, Gupta S, Nagarkar RV, John S, et al. A Randomized Phase 2 Study of ADXS11-001 *Listeria monocytogenes*-*Listeriolysin O* Immunotherapy With or Without Cisplatin in Treatment of Advanced Cervical Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018;28(4):764-72.
 268. Crafton SM, Salani R. Beyond Chemotherapy: An Overview and Review of Targeted Therapy in Cervical Cancer. *Clinical therapeutics*. 2016;38(3):449-58.
 269. Mileschkin LR, Moore KN, Barnes E, Gebiski V, Narayan K, Bradshaw N, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial

- (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(18_suppl):LBA3-LBA.
270. Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Nout RA, Chopra S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2022;172:103638.
 271. de la Torre M. Neoadjuvant chemotherapy in woman with early or locally advanced cervical cancer. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2018;23(6):528-32.
 272. McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *British journal of cancer*. 2013;108(12):2464-9.
 273. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecologic oncology*. 2011;122(1):190-8.
 274. Satoh T, Takei Y, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann J, Viswanathan AN, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for small cell carcinoma of the cervix. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(9 Suppl 3):S102-8.
 275. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC cancer*. 2018;18(1):530.
 276. Embry JR, Kelly MG, Post MD, Spillman MA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2011;120(3):444-8.
 277. Gilks CB, Young RH, Gersell DJ, Clement PB. Large cell neuroendocrine [corrected] carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(8):905-14.
 278. Castle PE, Pierz A, Stoler MH. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecologic oncology*. 2018;148(2):422-9.
 279. McCusker ME, Cote TR, Clegg LX, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2003;88(3):333-9.
 280. Lee YJ, Cho A, Cho BC, Yun M, Kim SK, Chang J, et al. High tumor metabolic activity as measured by fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with poor prognosis in limited and extensive stage small-cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(7):2426-32.
 281. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecologic oncology*. 2004;93(1):27-33.

282. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(18):3495-501.
283. Chang TC, Lai CH, Tseng CJ, Hsueh S, Huang KG, Chou HH. Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 1998;83(4):712-8.
284. Sevin BU, Method MW, Nadji M, Lu Y, Averette HA. Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1996;77(8):1489-93.
285. Zivanovic O, Leitao MM, Jr., Park KJ, Zhao H, Diaz JP, Konner J, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2009;112(3):590-3.
286. Morris M, Gershenson DM, Eifel P, Silva EG, Mitchell MF, Burke TW, et al. Treatment of small cell carcinoma of the cervix with cisplatin, doxorubicin, and etoposide. *Gynecologic oncology*. 1992;47(1):62-5.
287. Chang TC, Hsueh S, Lai CH, Tseng CJ, Lee KF, Huang KG, et al. Phase II trial of neoadjuvant chemotherapy in early-stage small cell cervical cancer. *Anti-cancer drugs*. 1999;10(7):641-6.
288. Bermudez A, Vighi S, Garcia A, Sardi J. Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecologic oncology*. 2001;82(1):32-9.
289. Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1988;71(1):10-4.
290. Lin AJ, Hassanzadeh C, Markovina S, Schwarz J, Grigsby P. Brachytherapy and survival in small cell cancer of the cervix and uterus. *Brachytherapy*. 2019;18(2):163-70.
291. Shepherd FA, Evans WK, MacCormick R, Feld R, Yau JC. Cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in etoposide- and cisplatin-resistant small cell lung cancer. *Cancer treatment reports*. 1987;71(10):941-4.
292. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cucevia B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(34):5441-7.
293. Frumovitz M, Munsell MF, Burzawa JK, Byers LA, Ramalingam P, Brown J, et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):46-50.
294. Salvo G, Gonzalez Martin A, Gonzales NR, Frumovitz M. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix.

- International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2019;29(6):986-95.
295. Xing D, Zheng G, Schoolmeester JK, Li Z, Pallavajjala A, Haley L, et al. Next-generation Sequencing Reveals Recurrent Somatic Mutations in Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(6):750-60.
 296. Morgan S, Slodkowska E, Parra-Herran C, Mirkovic J. PD-L1, RB1 and mismatch repair protein immunohistochemical expression in neuroendocrine carcinoma, small cell type, of the uterine cervix. *Histopathology*. 2019;74(7):997-1004.
 297. Paraghamian SE, Longoria TC, Eskander RN. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: a case report. *Gynecologic oncology research and practice*. 2017;4:3.
 298. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer*. 1998;83(5):1033-40.
 299. Gunderson CC, Nugent EK, Yunker AC, Rocconi RP, Graybill WS, Erickson BK, et al. Vaginal cancer: the experience from 2 large academic centers during a 15-year period. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(4):409-13.
 300. Henson D, Tarone R. An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina, and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1977;129(5):525-32.
 301. Pukkala E, Weiderpass E. Time trends in socio-economic differences in incidence rates of cancers of the breast and female genital organs (Finland, 1971-1995). *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1999;81(1):56-61.
 302. Hildesheim A, Han C-L, Brinton LA, Nasca PC, Richart RM, Jones RB, et al. Sexually transmitted agents and risk of carcinoma of the vagina. 1997;7(4):251-5.
 303. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecologic oncology*. 2002;84(2):263-70.
 304. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Schairer C, Rosenthal J, Rothenberg R, et al. Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. *Gynecologic oncology*. 1990;38(1):49-54.
 305. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;124(7):1626-36.
 306. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quiros B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *European journal of cancer*. 2014;50(16):2846-54.
 307. Serrano B, de Sanjose S, Tous S, Quiros B, Munoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31,

- 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *European journal of cancer*. 2015;51(13):1732-41.
308. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;93(3):211-24.
309. Indraccolo U, Chiocci L, Baldoni A. Does vaginal intraepithelial neoplasia have the same evolution as cervical intraepithelial neoplasia? *European journal of gynaecological oncology*. 2008;29(4):371-3.
310. Wharton JT, Tortolero-Luna G, Linares AC, Malpica A, Baker VV, Cook E, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia and vaginal cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996;23(2):325-45.
311. Newman W, Cromer JK. The multicentric origin of carcinomas of the female anogenital tract. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1959;108(3):273-81.
312. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, Wharton JT, Delclos L. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;35(5):891-905.
313. Hellman K, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B, Pettersson F. Primary carcinoma of the vagina: factors influencing the age at diagnosis. The Radiumhemmet series 1956-96. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2004;14(3):491-501.
314. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(2):113 e1-5.
315. Herman JM, Homesley HD, Dignan MB. Is hysterectomy a risk factor for vaginal cancer? *Jama*. 1986;256(5):601-3.
316. Li Z, Barron S, Hong W, Karunamurthy A, Zhao C. Surveillance for recurrent cancers and vaginal epithelial lesions in patients with invasive cervical cancer after hysterectomy: are vaginal cytology and high-risk human papillomavirus testing useful? *American journal of clinical pathology*. 2013;140(5):708-14.
317. Shah CA, Goff BA, Lowe K, Peters WA, 3rd, Li CI. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(5):1038-45.
318. Jang WI, Wu HG, Ha SW, Kim HJ, Kang SB, Song YS, et al. Definitive radiotherapy for treatment of primary vaginal cancer: effectiveness and prognostic factors. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(3):521-7.
319. Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, Harris JP, Tran PT, Kapp DS, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecologic oncology*. 2013;131(2):380-5.

320. Hellman K, Lundell M, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B. Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(3):1201-11.
321. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;119 Suppl 2:S97-9.
322. Pingley S, Shrivastava SK, Sarin R, Agarwal JP, Laskar S, Deshpande DD, et al. Primary carcinoma of the vagina: Tata Memorial Hospital experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;46(1):101-8.
323. Hellman K, Frankendal B. Molecular markers of malignant tumours of the vagina. In *CME Journal of Gynecologic Oncology*. Syrjänen KJ. Budapest: NOK Press 2006-11, 1, pp 23-29.
324. Brunner AH, Grimm C, Polterauer S, Hefler L, Stani J, Heinze G, et al. The prognostic role of human papillomavirus in patients with vaginal cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(5):923-9.
325. Alonso I, Felix A, Torne A, Fuste V, del Pino M, Castillo P, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cell carcinomas of the vagina. *Gynecologic oncology*. 2012;125(1):194-9.
326. Larsson GL, Helenius G, Andersson S, Sorbe B, Karlsson MG. Prognostic impact of human papilloma virus (HPV) genotyping and HPV-16 subtyping in vaginal carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2013;129(2):406-11.
327. Hellman K, Lindquist D, Ranhem C, Wilander E, Andersson S. Human papillomavirus, p16(INK4A), and Ki-67 in relation to clinicopathological variables and survival in primary carcinoma of the vagina. *British journal of cancer*. 2014;110(6):1561-70.
328. Feldbaum VM, Flowers LC, Oprea-Ilie GM. Improved survival in p16-positive vaginal cancers across all tumor stages but no correlation with MIB-1. *American journal of clinical pathology*. 2014;142(5):664-9.
329. Hellman K, Alaiya AA, Becker S, Lomnyska M, Schedvins K, Steinberg W, et al. Differential tissue-specific protein markers of vaginal carcinoma. *British journal of cancer*. 2009;100(8):1303-14.
330. Rajaram S, Maheshwari A, Srivastava A. Staging for vaginal cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2015;29(6):822-32.
331. Pride GL, Buchler DA. Carcinoma of vagina 10 or more years following pelvic irradiation therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1977;127(5):513-7.
332. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, Mutch DG, Lockett MA. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;44(1):37-45.

333. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sorbin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. New York; Wiley; 2009.
334. Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Quinn MA, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the vagina. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2006;95 Suppl 1:S29-42.
335. Davis KP, Stanhope CR, Garton GR, Atkinson EJ, O'Brien PC. Invasive vaginal carcinoma: analysis of early-stage disease. Gynecologic oncology. 1991;42(2):131-6.
336. Al-Kurdi M, Monaghan JM. Thirty-two years experience in management of primary tumours of the vagina. British journal of obstetrics and gynaecology. 1981;88(11):1145-50.
337. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecologic oncology. 1995;56(1):45-52.
338. Houghton CR, Iversen T. Squamous cell carcinoma of the vagina: a clinical study of the location of the tumor. Gynecologic oncology. 1982;13(3):365-72.
339. Kirkbride P, Fyles A, Rawlings GA, Manchul L, Levin W, Murphy KJ, et al. Carcinoma of the vagina--experience at the Princess Margaret Hospital (1974-1989). Gynecologic oncology. 1995;56(3):435-43.
340. Gardner CS, Sunil J, Klopp AH, Devine CE, Sagebiel T, Viswanathan C, et al. Primary vaginal cancer: role of MRI in diagnosis, staging and treatment. The British journal of radiology. 2015;88(1052):20150033.
341. Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F, Zoberi I, Powell MA, Gibb RK, et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;62(3):733-7.
342. Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, Sosa RE, Benz M, Lyons G, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. Gynecologic oncology. 2016;140(3):420-4.
343. Hertel H, Soergel P, Muecke J, Schneider M, Papendorf F, Laenger F, et al. Is there a place for sentinel technique in treatment of vaginal cancer?: feasibility, clinical experience, and results. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2013;23(9):1692-8.
344. Lee IO, Lee JY, Kim S, Kim SW, Kim YT, Nam EJ. Sentinel lymph node mapping with indocyanine green in vaginal cancer. Journal of gynecologic oncology. 2017;28(4):e29.
345. Lalischia C, Gadducci A, Fabrini MG, Barcellini A, Guerrieri ME, Parietti E, et al. Definitive Radiotherapy for Primary Squamous Cell Carcinoma of the Vagina: Are High-Dose External Beam Radiotherapy and High-Dose-Rate Brachytherapy Boost the Best Treatment? Experience of Two Italian Institutes. Oncology research and treatment. 2017;40(11):697-701.
346. Rajagopalan MS, Xu KM, Lin JF, Sukumvanich P, Krivak TC, Beriwal S. Adoption and impact of concurrent chemoradiation therapy for vaginal

- cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) study. *Gynecologic oncology*. 2014;135(3):495-502.
347. Manuel MM, Cho LP, Catalano PJ, Damato AL, Miyamoto DT, Tempany CM, et al. Outcomes with image-based interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016;120(3):486-92.
 348. Beriwal S, Rwigema JC, Higgins E, Kim H, Houser C, Sukumvanich P, et al. Three-dimensional image-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy*. 2012;11(3):176-80.
 349. Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, Plotti F, Perniola G, Panici PB. Vaginal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;81(3):286-95.
 350. Lee WR, Marcus RB, Jr., Sombeck MD, Mendenhall WM, Morgan LS, Freeman DE, et al. Radiotherapy alone for carcinoma of the vagina: the importance of overall treatment time. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;29(5):983-8.
 351. de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, Castaigne D, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007;85(3):362-70.
 352. Westerveld H, Nesvacil N, Fokdal L, Chargari C, Schmid MP, Milosevic M, et al. Definitive radiotherapy with image-guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):e157-e67.
 353. Westerveld H, Schmid MP, Nout RA, Chargari C, Pieters BR, Creutzberg CL, et al. Image-Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT) for Primary Vaginal Cancer: Results of the International Multicenter RetroEMBRAVE Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6).
 354. Schmid MP, Fokdal L, Westerveld H, Chargari C, Rohl L, Morice P, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group - ACROP: Target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2020;145:36-44.
 355. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD, Berek JS, Creasman WT. Phase II trial of cisplatin in advanced or recurrent cancer of the vagina: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 1986;23(1):101-4.
 356. Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F, Di Donato V, Antonilli M, Perniola G, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2008;111(2):307-11.
 357. Lv L, Sun Y, Liu H, Lou J, Peng Z. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and reconstruction of the vagina in a patient with stage II primary vaginal squamous carcinoma. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2010;36(6):1245-8.

358. Miyamoto DT, Viswanathan AN. Concurrent chemoradiation for vaginal cancer. *PloS one*. 2013;8(6):e65048.
359. Samant R, Lau B, E C, Le T, Tam T. Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cis-platinum. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(3):746-50.
360. Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, Scudder SA, Leiserowitz GS, Kinney WK, et al. Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2004;14(1):110-7.
361. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(23):1707-16.
362. Damast S, Takiar V, McCarthy S, Higgins SA. Treatment of early stage vaginal cancer with EBRT and MRI-based intracavitary brachytherapy: A retrospective case review. *Gynecologic oncology reports*. 2016;17:89-92.
363. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(1):138-47.
364. Kucera H, Langer M, Smekal G, Weghaupt K. Radiotherapy of primary carcinoma of the vagina: management and results of different therapy schemes. *Gynecologic oncology*. 1985;21(1):87-93.
365. Urbanski K, Kojs Z, Reinfuss M, Fabisiak W. Primary invasive vaginal carcinoma treated with radiotherapy: analysis of prognostic factors. *Gynecologic oncology*. 1996;60(1):16-21.
366. Grigsby PW. Vaginal cancer. *Current treatment options in oncology*. 2002;3(2):125-30.
367. Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, Naik R, Nordin AJ, Weyler JJ. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecologic oncology*. 2001;81(3):360-5.
368. Hintz BL, Kagan AR, Chan P, Gilbert HA, Nussbaum H, Rao AR, et al. Radiation tolerance of the vaginal mucosa. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1980;6(6):711-6.
369. Kaidar-Person O, Abdah-Bortnyak R, Amit A, Nevelsky A, Berniger A, Bar-Deroma R, et al. Tolerance of the vaginal vault to high-dose rate brachytherapy and concomitant chemo-pelvic irradiation: Long-term perspective. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. 2014;19(1):56-61.
370. Nevelsky A, Bar-Deroma R, Cokal GY, Rosenblatt E, Kuten A. Definition of vaginal doses in intrauterine high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2004;3(2):101-5.
371. Blecharz P, Reinfuss M, Jakubowicz J, Skotnicki P, Walasek T, Luczynska E. Effectiveness of radiotherapy in patients with primary invasive vaginal carcinoma. *European journal of gynaecological oncology*. 2013;34(5):436-41.

372. Jager L, Nilsson PJ, Radestad AF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: a study of 28 consecutive patients at a single institution. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(4):755-62.
373. Benn T, Brooks RA, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, Mutch DG, et al. Pelvic exenteration in gynecologic oncology: a single institution study over 20 years. *Gynecologic oncology*. 2011;122(1):14-8.
374. Baiocchi G, Guimaraes GC, Faloppa CC, Kumagai LY, Oliveira RA, Begnami MD, et al. Does histologic type correlate to outcome after pelvic exenteration for cervical and vaginal cancer? *Annals of surgical oncology*. 2013;20(5):1694-700.
375. Pettersson BF, Andersson S, Hellman K, Hellstrom AC. Invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: 90 years of experience. *Cancer*. 2010;116(10):2343-9.
376. Norstrom A, Jansson I, Andersson H. Carcinoma of the uterine cervix in pregnancy. A study of the incidence and treatment in the western region of Sweden 1973 to 1992. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1997;76(6):583-9.
377. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(3):394-403.
378. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D, et al. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(9):1638-41.
379. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecologic oncology*. 2008;108(3):472-7.
380. Maggen C, van Gerwen M, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019.
381. Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Lok C, Amant F. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. *The Lancet Child & adolescent health*. 2017;1(4):302-10.
382. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):337-46.
383. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Current opinion in oncology*. 2017;29(5):328-34.

384. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(19):1824-34.
385. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):256-64.
386. Blommaert J, Zink R, Deprez S, Myatchin I, Dupont P, Vandenbroucke T, et al. Long-term impact of prenatal exposure to chemotherapy on executive functioning: An ERP study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2019;130(9):1655-64.
387. Geijteman EC, Wensveen CW, Duvekot JJ, van Zuylen L. A child with severe hearing loss associated with maternal cisplatin treatment during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(2 Pt 2 Suppl 1):454-6.
388. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8588-96.
389. Skoogh J, Steineck G, Stierner U, Cavallin-Stahl E, Wilderang U, Wallin A, et al. Testicular-cancer survivors experience compromised language following chemotherapy: findings in a Swedish population-based study 3-26 years after treatment. *Acta oncologica*. 2012;51(2):185-97.
390. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.
391. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). *Vård i Norden* 1998.
392. Ahlin R, Sjöberg F, Bull C, Steineck G, Hedelin M. [Differing dietary advice are given to gynaecological and prostate cancer patients receiving radiotherapy in Sweden]. *Lakartidningen*. 2018;115.
393. Hofsjö A, Böhm-Starke N, Blomgren B, Jahren H, Steineck G, Bergmark K. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors. *Acta oncologica*. 2017;56(5):661-6.
394. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *European journal of pharmacology*. 2014;722:192-6.
395. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(13):1359-67.
396. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *The oncologist*. 1999;4(1):1-10.
397. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. *Journal of clinical nursing*. 2015;24(3-4):546-55.

398. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in oncology*. 2011;38(3):431-8.
399. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Self-reported chemotherapy-related cognitive impairment compared with cognitive complaints following menopause. *Psycho-oncology*. 2018;27(9):2198-205.
400. Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, Proto C, Signorelli D, Imbimbo M, et al. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;118:7-14.
401. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):123-38.
402. Hubbs JL, Dickson Michelson EL, Vogel RI, Rivard CL, Teoh DGK, Geller MA. Sexual quality of life after the treatment of gynecologic cancer: what women want. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019;27(12):4649-54.
403. Wiggins DL, Wood R, Granai CO, Dizon DS. Sex, intimacy, and the gynecologic oncologists: survey results of the New England Association of Gynecologic Oncologists (NEAGO). *Journal of psychosocial oncology*. 2007;25(4):61-70.
404. Rasmusson EM, Plantin L, Elmerstig E. 'Did they think I would understand all that on my own?' A questionnaire study about sexuality with Swedish cancer patients. *European journal of cancer care*. 2013;22(3):361-9.
405. Saunamaki N, Engstrom M. Registered nurses' reflections on discussing sexuality with patients: responsibilities, doubts and fears. *Journal of clinical nursing*. 2014;23(3-4):531-40.
406. Rasmusson E-M, Thomé B. Women's Wishes and Need for Knowledge Concerning Sexuality and Relationships in Connection with Gynecological Cancer Disease. *Sexuality and Disability*. 2008;26(4):207.
407. Reingle Gonzalez JM, Jetelina KK, Olague S, Wondrack JG. Violence against women increases cancer diagnoses: Results from a meta-analytic review. *Preventive medicine*. 2018;114:168-79.
408. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Steineck G, Henningsohn L. Synergy between sexual abuse and cervical cancer in causing sexual dysfunction. *Journal of sex & marital therapy*. 2005;31(5):361-83.
409. Coker AL, Hopenhayn C, DeSimone CP, Bush HM, Crofford L. Violence against Women Raises Risk of Cervical Cancer. *Journal of women's health*. 2009;18(8):1179-85.
410. Hofsjö A, Bergmark K, Blomgren B, Jahren H, Böhm-Starke N. Radiotherapy for cervical cancer - impact on the vaginal epithelium and sexual function. *Acta oncologica*. 2018;57(3):338-45.
411. Stinesen Kollberg K, Waldenstrom AC, Bergmark K, Dunberger G, Rossander A, Wilderang U, et al. Reduced vaginal elasticity, reduced

- lubrication, and deep and superficial dyspareunia in irradiated gynecological cancer survivors. *Acta oncologica*. 2015;54(5):772-9.
412. Cullen K, Fergus K, Dasgupta T, Fitch M, Doyle C, Adams L. From "sex toy" to intrusive imposition: a qualitative examination of women's experiences with vaginal dilator use following treatment for gynecological cancer. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(4):1162-73.
413. Bakker RM, Mens JW, de Groot HE, Tuijnman-Raasveld CC, Braat C, Hompus WC, et al. A nurse-led sexual rehabilitation intervention after radiotherapy for gynecological cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(3):729-37.
414. Annon JS. The PLISSIT Model: A Proposed Conceptual Scheme for the Behavioral Treatment of Sexual Problems. *Journal of Sex Education and Therapy*. 1976;2(1):1-15.
415. Carter J, Chi DS, Brown CL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. Cancer-related infertility in survivorship. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(1):2-8.
416. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Hoglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2147-53.
417. Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer*. 2015;121(10):1532-9.
418. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(5):1027-37.
419. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ, 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *The Lancet Oncology*. 2006;7(10):821-8.
420. de Hullu JA, Pras E, Hollema H, van der Zee AG, Bogchelman DH, Mourits MJ. Presentations of endometrial activity after curative radiotherapy for cervical cancer. *Maturitas*. 2005;51(2):172-6.
421. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008;15(1):23-31.
422. Everhov AH, Floter Radestad A, Nyberg T, Smedby KE, Bergmark K, Linden Hirschberg A. Serum Androgen Levels and Sexual Function Before and One Year After Treatment of Uterine Cervical Cancer: A Pilot Study. *The journal of sexual medicine*. 2016;13(3):413-24.
423. Moller MC, Radestad AF, von Schoultz B, Bartfai A. Effect of estrogen and testosterone replacement therapy on cognitive fatigue. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(2):173-6.

424. Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. *Menopause international*. 2010;16(2):89-93.
425. MacLennan AH. HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2011;14(4):409-17.
426. Hellbom M, Thomé B. Mötet kring existentiella frågor. Rehabilitering vid cancersjukdom Att möta framtiden. Stockholm: Natur och Kultur; 2013. p. 210-.
427. Leonhardt H, Mellander S, Snygg J, Lonn L. Endovascular management of acute bleeding arterioenteric fistulas. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2008;31(3):542-9.
428. Vistad I, Kristensen GB, Fossa SD, Dahl AA, Morkrid L. Intestinal malabsorption in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(4):1141-7.
429. Oscarsson N, Muller B, Rosen A, Lodding P, Molne J, Giglio D, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(11):1602-14.
430. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Patient-rating of distressful symptoms after treatment for early cervical cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(5):443-50.
431. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. *Gynecologic oncology*. 2012;124(3):389-94.
432. Dunberger G, Lindquist H, Waldenstrom AC, Nyberg T, Steineck G, Avall-Lundqvist E. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors--effect on daily life functioning. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(11):3063-70.
433. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(3):1130-9.
434. Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer*. 2007;109(12):2607-14.
435. Kondo E, Tabata T, Shiozaki T, Motohashi T, Tanida K, Okugawa T, et al. Large or persistent lymphocyst increases the risk of lymphedema, lymphangitis, and deep vein thrombosis after retroperitoneal lymphadenectomy for gynecologic malignancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(3):587-93.
436. Cancercentrum.
Livmoderhalscancerprevention/vardprogram/uppfoljning-efter-dysplasi-behandling/ 2024 [Available from:

- <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderhalscancerprevention/vardprogram/uppfoljning-efter-dysplasibehandling/>.
437. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(6):466-78.
 438. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M, Gynecology Cancer Disease Site G. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2009;114(3):528-35.
 439. Lanowska M, Mangler M, Grittner U, Akbar GR, Speiser D, von Tucher E, et al. Isthmic-vaginal smear cytology in the follow-up after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: is it safe? *Cancer cytopathology*. 2014;122(5):349-58.
 440. Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1 Suppl 1):S241-7.
 441. Shield PW, Wright RG, Free K, Daunter B. The accuracy of cervicovaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma following radiotherapy. *Gynecologic oncology*. 1991;41(3):223-9.
 442. Lanceley A, Fiander A, McCormack M, Bryant A. Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;11:CD008767.
 443. Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bervers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecologic oncology*. 2000;78(2):187-93.
 444. Zola P, Fuso L, Mazzola S, Piovano E, Perotto S, Gadducci A, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1 Suppl 1):S150-4.
 445. Morice P, Deyrolle C, Rey A, Atallah D, Pautier P, Camatte S, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(2):218-23.
 446. Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(8):759-63.
 447. Kew FM, Galaal K, Manderville H. Patients' views of follow-up after treatment for gynaecological cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;29(2):135-42.
 448. Olaitan A, Murdoch J, Anderson R, James J, Graham J, Barley V. A critical evaluation of current protocols for the follow-up of women treated for gynecological malignancies: a pilot study. *International journal*

- of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2001;11(5):349-53.
449. Kerr-Wilson RH, McCrum A. Follow-up of patients with gynaecological cancer. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 1995;35(3):298-9.
450. Dahl L, Wittrup I, Petersen LK, Blaakaer J, Vaeggemose U. Paradoxes of follow-up - health professionals' views on follow-up after surgical treatment in gynecological cancer. Acta oncologica. 2015;54(2):194-9.
451. Dunberger G, Bergmark K. Nurse-led care for the management of side effects of pelvic radiotherapy: what does it achieve? Current opinion in supportive and palliative care. 2012;6(1):60-8.
452. Benton B, Norton C, Lindsay JO, Dolan S, Andreyev HJ. Can nurses manage gastrointestinal symptoms arising from pelvic radiation disease? Clinical oncology. 2011;23(8):538-51.
453. Donati OF, Lakhman Y, Sala E, Burger IA, Vargas HA, Goldman DA, et al. Role of preoperative MR imaging in the evaluation of patients with persistent or recurrent gynaecological malignancies before pelvic exenteration. European radiology. 2013;23(10):2906-15.
454. Testa AC, Di Legge A, Virgilio B, Bonatti M, Manfredi R, Mirk P, et al. Which imaging technique should we use in the follow up of gynaecological cancer? Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28(5):769-91.
455. Friedlander M, Grogan M, Force USPST. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. The oncologist. 2002;7(4):342-7.
456. Marnitz S, Kohler C, Muller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Gynecologic oncology. 2006;103(3):1023-30.
457. Ang C, Bryant A, Barton DP, Pomel C, Naik R. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2:CD010449.
458. Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Ferrandina G, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer: a retrospective multicentric study of 167 patients. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2014;24(5):916-22.
459. Sharma S, Odunsi K, Driscoll D, Lele S. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: twenty-year experience at Roswell Park Cancer Institute. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2005;15(3):475-82.
460. Shafer A, Boggess JF. Robotic-assisted endometrial cancer staging and radical hysterectomy with the da Vinci surgical system. Gynecologic oncology. 2008;111(2 Suppl):S18-23.
461. Diver EJ, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. International journal of surgical oncology. 2012;2012:693535.

462. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, Zanagnolo V, Peiretti M, Colombo N, et al. Pelvic exenteration: ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecologic oncology*. 2009;114(1):64-8.
463. Stanhope CR, Webb MJ, Podratz KC. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1990;33(4):897-909.
464. Magrina JF, Stanhope CR, Weaver AL. Pelvic exenterations: supralelevator, infralevator, and with vulvectomy. *Gynecologic oncology*. 1997;64(1):130-5.
465. van Lonkhuijzen L, Thomas G. Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;98(3):287-91.
466. Kim DH, Lee JH, Ki YK, Nam JH, Kim WT, Jeon HS, et al. Short-course palliative radiotherapy for uterine cervical cancer. *Radiation oncology journal*. 2013;31(4):216-21.
467. Josephs SC. Obstetric and gynecologic emergencies: a review of indications and interventional techniques. *Seminars in interventional radiology*. 2008;25(4):337-46.
468. Yalvac S, Kayikcioglu F, Boran N, Tulunay G, Kose MF, Bilgic S, et al. Embolization of uterine artery in terminal stage cervical cancers. *Cancer investigation*. 2002;20(5-6):754-8.
469. Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer*. 2013;119(4):888-96.
470. Oguntayo O, Zayyan M, Kolawole A, Adewuyi S, Ismail H, Koledade K. Cancer of the cervix in Zaria, Northern Nigeria. *Ecancermedicalscience*. 2011;5:219.
471. Hope JM, Pothuri B. The role of palliative surgery in gynecologic cancer cases. *The oncologist*. 2013;18(1):73-9.
472. Lopez-Acevedo M, Lowery WJ, Lowery AW, Lee PS, Havrilesky LJ. Palliative and hospice care in gynecologic cancer: a review. *Gynecologic oncology*. 2013;131(1):215-21.
473. Dean A. The palliative effects of octreotide in cancer patients. *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 2:54-61.

KAPITEL 21

Vårdprogramgruppen

De regionala representanterna i vårdprogramgruppen är kliniskt erfarna specialister i livmoderhalscancer utsedda av respektive sjukvårdsregioner eller yrkesorganisationer. I gruppen finns läkare från såväl universitets- som länsenheter. Utöver detta har sjukhusfysiker, erfarna sjuksköterskor och en representant för patientföreningen GCF Ada&Beda på uppdrag av Gynsam deltagit i vårdprogramgruppens arbete.

21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

* Gruppledare i respektive arbetsgrupp

‡ Ordförande

Läkare gynekologisk onkologi

Karin Bergmark#, Göteborg

Maria Bjurberg□, Lund

Louise Bohr-Mordhorst#, Örebro

Kristina Hellman #, Stockholm

Gabriel Lindahl□, Linköping

Dubbelspecialist gynekologi, □ Dubbelspecialist allmän onkologi

Läkare tumörkirurgi

Henrik Falconer ‡, Stockholm

Jan Persson, Lund

Ann-Marie Lejon, Uppsala

Evelyn Lundin, Linköping

Lena Wijk, Örebro

Läkare öppenvårdsgynekologi

Kristina Elfgren*, Stockholm

Anna Enander, Sundsvall

Läkare bilddiagnostik

Elisabeth Epstein#, Stockholm

Susanne Fridsten, Stockholm



Per Grybäck[°], Stockholm
Henrik Leonhardt*, Göteborg

[°] Dubbelspecialist nuklearmedicin, # Specialist gynekologi

Läkare patologi

Annika Patthey, Umeå

Specialist i obstetrik och gynekologi

Affilierad forskare Institutionen för kvinnors och barns hälsa
Annika Lindström, Uppsala universitet

Sjukhusfysiker

Anna Bäck*, Göteborg
Niclas Pettersson, Göteborg
Elinore Wieslander, Lund

Sjuksköterskor

Josefin Stenqvist, Göteborg, Christina Stigsson, Göteborg, Carina Rundström, Stockholm

Patientrepresentant

Sara Thomée, GCF Västra Götaland
Sara Hindström, Nätverket mot Gynekologisk cancer

Ansvarig författare vaginalcancer

Kristina Hellman, läkare gynekologisk onkologi#, Stockholm

Dubbelspecialist gynekologi

21.2 Adjungerade författare

Lennart Blomquist, bilddiagnostiker, Stockholm
Anna Måsbäck, patolog, Lund

21.3 Stödteam, verksamma vid RCC Väst

Malin Samuelsson, utvecklingsledare vård
Christian Staf, statistiker
Tim Säll, statistiker
Charlotta Briggman, administrativ koordinator

21.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen för livmoderhalscancer har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer är samlade på en plattform och går att få från RCC Väst.

21.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan, som utsett Henrik Falconer till vårdprogramgruppens ordförande. Nationellt stödteam är RCC Väst.

Version 2.1 har inte skickats ut på remissrunda då det inte föreligger några ekonomiska och/eller organisatoriska förändringar, och är uppdaterat enligt NT-rådets rekommendation. Se mer information i avsnitt [2.2 Förändringar jämfört med tidigare version](#).



BILAGA 1

Riktlinjer för bestämning av CTV vid IMRT/rapid arc/VMAT vid definitiv strålbehandling vid livmoderhalscancer

Cervixtumören	GTVT (PET) GTVT	Target utritad på PET-bilder. Hela GTV (intermediär/hög signal på T2-viktade MRT-bilder).
Cervix	CTV	Hela cervix (om inte redan ingår i GTVT).
Uterus	CTV	Hela uterus.
Parametrium*	CTV	Hela parametriet, inklusive ovarierna.
		Anteriort: Bakre blåsväggen eller bakre begränsningen av iliaca externa.
		Posteriort: Uterosakrala ligament och mesorektal fascia*.
		Lateralt: Mediala kanten på musculus obturatorius internus/ramus ischiadicus bilateralt (till bäckenvägg, inte ben eller muskel).
		Superiort: Övre delen av tuban/lig. latum. Beroende på grad av uterusflekion kan denna också utgöra främre gräns av parametriet.
		Inferiort: Diafragma urogenitale.
Vagina	CTV	Minimal eller ingen vaginal utbredning: Övre halvan av vagina.
		Engagemang av övre vagina: Övre två tredjedelar av vagina.
		Utbrett vaginalt engagemang: Hela vagina.
Patologiska Igll	(GTVN1,2,3...)	Se bilaga 5.
	(CTVN1,2,3...)	Patologiska lymfkörtlar + 10 mm.
		Andra synliga lymfkörtlar + 7 mm.
Adjuvant Igll-volym	CTVN	Adjuvant lymfkörtelvolym, se CTVN för postop. cervix (bilaga 4).
		Inguinala lymfkörtelstationer inkluderas vid stadium IIIA.

*Sakrouterinligamenten ska inkluderas om de är kliniskt eller radiologiskt involverade. Eventuellt inkludera hela mesorektum (pararektala lgll) ända fram till rektum.

*FIGO st \geq IIIB eller vid utbrett lymfkörtelengagemang ska också hela mesorektum inkluderas i parametrieveolymen.

PTV-marginaler anpassas efter lokala förhållanden.

(PTV-marginaler enligt Lim et al.: PTVT = 15 mm, PTV2 (parametrium, vagina) = 10 mm, PTV3 (adjuvant lgll-volym) = 7 mm – men bör anpassas efter lokala förhållanden.) [\[1\]](#)

Referenser

1. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, Creutzberg C, Jurgentliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;79(2):348-55.



BILAGA 2

Behandlingsteknik vid brachyterapi

Behandlingsteknik

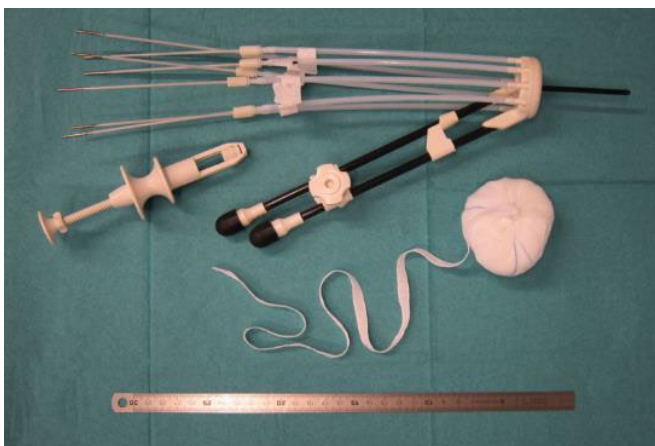
Rätt val av applikatorskonfiguration, implantation och bildhantering är grundläggande aspekter för behandlingstekniken [1, 2]. Tredimensionell (3D-) avbildning med MRT eller DT ska användas för dosplanering. Dosplanering med nytt 3D-bildunderlag bör upprepas vid varje fraktion innan behandlingen genomförs, optimalt med MRT inför varje fraktion [1], eller som minimum vid första BT-fraktionen och annars med DT ([Nesvacil 2013](#)). I tillägg till det applikatorset som används bör interstitiella nålar användas där så krävs för optimal targettäckning [3].

Vid applikation bör transabdominalt ultraljud användas som guide, detta för att säkerställa att man undviker perforering av uterus. Packning av vagina med tamponad ska göras för att öka avståndet från applikatorn till riskorganen (blåsa och rektum) och för att säkerställa att applikatorn inte kan glida ur läge vid transporten till och från MRT och DT, under MRT- eller DT-undersökningen, överflyttningar och under behandling. Beroende på rekonstruktionsteknik kan det vara lämpligt med blöta tamponader för att lättare visualisera applikatorerna. MR-kompatibla markörer i applikatorn används ibland, beroende på applikatortyp.

Applikatorer

Det finns i dag två stycken applikatorkonfigurationer. De består av en intrauterin applikator (sond) och en vaginalapplikator eller två ovoid-applikatorer sammankopplade till en tandemapplikator. I Sverige används i dag inte ovoider. Om interstitiella nålar används måste ringen vara anpassad för detta.

Figur 1. Tandemapplikator med intrauterin sond och vaginalapplikator r, utan och med interstitiella nålar



3D-bildunderlag

Bildunderlagen för dosplaneringen bör bestå av MRT eller DT. Snittjockleken bör vara 3 mm eller mindre. Bilderna bör orienteras så att de är vinkelräta mot den intrauterina applikatorn. För MRT bör en sekvens med T2-viktade bilder användas. Volymen rekonstrueras parallellt med vaginalapplikatorn. Undersökningen sparas optimalt i PACS. För mer information se Dimopoulos et al. [4].



Targetinritning brachyterapi

Targetinritning görs enligt (GYN) GEC-ESTRO guidelines (se text i huvuddokumentet). Strukturer som ska ritas in är GTV, HR-CTV, IR-CTV, blåsa, rektum, sigmoideum samt optimalt vagina (punktdos) [1].

Doser vid brachyterapi

Doser till target och riskorgan

Slutdosen för brachyterapi, antal BT-fraktioner och dos per fraktion, bestäms utifrån den totala dosen (den radiobiologiska effekten) till tumör och riskorgan (urinblåsa, sigmoideum och rektum) från både extern radioterapi och brachyterapi.

Den totala stråldosen, $D_{90\%}$, inklusive EBRT, till HR-CTV bör vara > 85 Gy [5]. Brachyterapis del (HDR och PDR) utgörs optimalt av $D_{90\%} = 35\text{--}40$ Gy (EQD₂) till HR-CTV. Ett förslag på fraktioneringsschema för HDR-BT kan vara 4 fraktioner, 7 Gy/fraktion. För PDR-BT kan motsvarande antal fraktioner och dos per fraktion räknas fram, se [bilaga 2](#) under dosberäkningar vid brachyterapi. Doser till riskorganen bör rapporteras som den lägsta dosen till de högst bestrålade vävnadsvolymererna i anslutning till applikatorn för rektum, sigmoideum och blåsa för 0,1 cm³, 1 cm³ och 2 cm³ (se [figur 3](#) och [tabell 1](#)).

Utförligare rekommendationer för dosberäkning ges under rubriken ”Dosberäkningar vid brachyterapi” (se nedan).

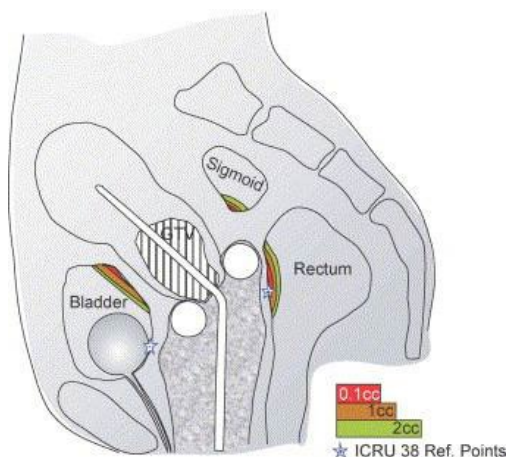
Figur 2. Ex. på flödesschema (modifierat utifrån EMBRACE)

	Vecka 1				Vecka 2				Vecka 3				Vecka 4				Vecka 5				Vecka 6			
EBRT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BT																	■			■			■	
Cisplatin	■					■											■							
MRT															■					■				

Tabell 1. Gränser för slutdosen till target och riskorgan. Doserna är beräknade som EQD2 baserat på $\alpha/\beta = 10$ (target) och $\alpha/\beta = 3$ (riskorgan).

Volym	Dosgränser	Referens
HR-CTV	$D_{90\%} > 85 \text{ Gy}$	Pötter et al. (5)
Blåsa	$D2 \text{ cm}^3 < 90 \text{ Gy}$	Pötter et al. (5)
Rektum	$D2 \text{ cm}^3 < 70\text{-}75\text{Gy}$	Pötter et al. (5)
Sigmoideum	$D2 \text{ cm}^3 < 70\text{-}75\text{Gy}$	Pötter et al. (5)

Figur 3. Schematisk bild som visar de mest bestrålade vävnadsvolymer i anslutning till applikatorn för rektum, sigmoideum och blåsa för 0,1, 1 och 2 cm³ [6]



Dosplanering

Dosoptimering vid brachyterapi

Vid varje fraktion görs en individuell dosplanering utifrån i bildunderlaget beskrivna targetvolym och riskorgansvolym och dessa volymers stråldosbegränsningar. Rekonstruktionen av applikatorerna bör om möjligt göras i samma bildunderlag som targetvolymen och riskorganen är beskrivna i. Detta för att undvika osäkerheter vid registrering mellan olika bildunderlag [6]. Vid rekonstruktion av applikatorerna riktas MR-bilden parallellt mot den intrauterina sonden i paracoronal- och sagittalplanet och parallellt med ringen i paraaxialplanet. Om interstitiella nålar används bör man först optimera så att merparten av stråldosen kommer från den intrakavitära applikatorn och sedan optimera stråldosen i nålarna för att finjustera dosfördelningen med avseende på målområde och riskorgan. Bidraget från nålarna bör inte överstiga 10–20 % av den totala behandlingstiden [7].



Stråldosoptimeringen görs med fördel genom invers- och/eller grafisk optimering. Utvärderingen av dosfördelningen bör ske med dosvolym-histogram (DVH). Stråldoser till target och riskorgan bör registreras för varje fraktion så att den ackumulerade dosen kan följas och anpassas till de angivna dosgränserna.

Dosberäkningar vid brachyterapi

Den totala biologiska dosen (EQD₂) från extern radioterapi och brachyterapi bör beräknas med den linjärvadratiska modellen. Exempel på beräkningsark som kan användas är de som tillhandahålls av Medical University of Vienna (LQ spread sheet och Reporting GYN HDR BT sheet via <http://www.americanbrachytherapy.org/guidelines/>).

För tumöreffekt och tidiga biverkningar används $\alpha/\beta = 10$ och för riskorgan och seneffekter $\alpha/\beta = 3$. Vid PDR-beräkningar används T1/2 repair half time = 1,5 h [7].

Kvalitetssäkring av behandling vid brachyterapi

Verifikation av strålbehandlingsplan

Kontroller inför start av brachybehandlingen: För behandlingen godkänd dosplan utförs i enlighet med klinikens gängse rutiner.

Kontroller innan behandling

Före start av behandling bör relevanta dosplaneringsparametrar kontrolleras så att de är rätt överförda till behandlingsutrustningen. I övrigt bör kvalitetssäkring utföras i enlighet med t.ex. A practical guide to quality control of brachytherapy equipment, European guidelines for quality assurance in radiotherapy. ESTRO Booklet No. 8. [8].

Registrering och rapportering vid brachyterapi

För närvarande gäller registrering och rapportering enligt ICRU 38. Under 2016 kommer ICRU 89 att publiceras, vilken därefter är normen för rapportering. Sannolikt kommer bl.a. stråldoser och volymer att rapporteras. Detta finns också beskrivet i ESTRO Rec. 2 [9].

Nationella riktlinjer för inrapportering till nationellt register ska följas (INCA), men det är även viktigt att varje klinik har rutiner för intern uppföljning

av att kliniska protokoll följs när det gäller behandlingsresultat, biverkningar m.m. Se t.ex. checklistan i [bilaga 6](#) (CTC AE/RTOG). En nationell strålbehandlingsdatabas (DICOM- och DVH-data) är under utarbetande (MIQA).

Referenser

1. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;74(3):235-45.
2. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012;11(1):47-52.
3. Mohamed S, Kallehauge J, Fokdal L, Lindegaard JC, Tanderup K. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy. *Brachytherapy*. 2015;14(1):23-8.
4. Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dorr W, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;93(2):311-5.
5. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(1):116-23.
6. Hellebust TP, Kirsits C, Berger D, Perez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;96(2):153-60.

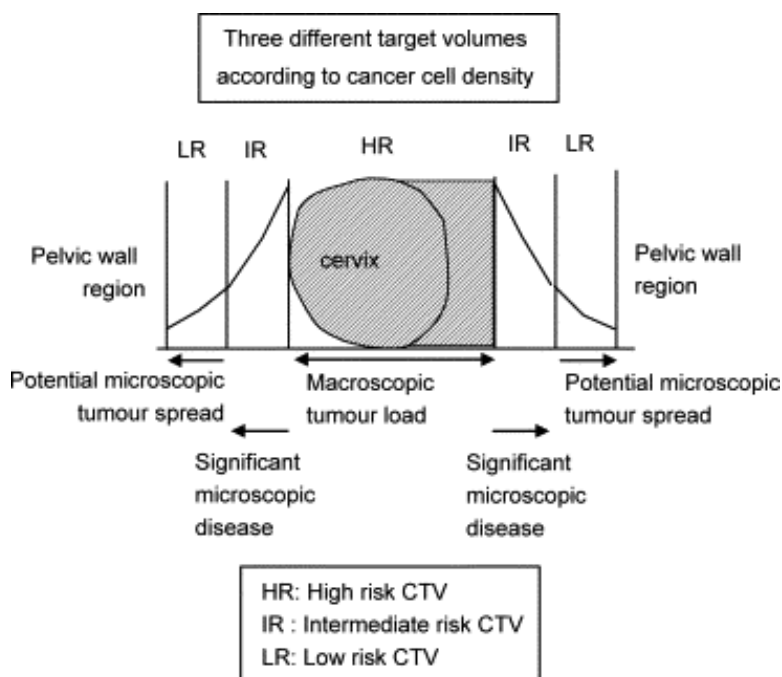


7. Trnková P, Pötter R, Baltas D, Karabis A, Fidarova E, Dimopoulos J, et al. New inverse planning technology for image-guided cervical cancer brachytherapy: description and evaluation within a clinical frame. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;93(2):331-40.
8. Thames HD. An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations. *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine*. 1985;47(3):319-39.
9. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2006;78(1):67-77.

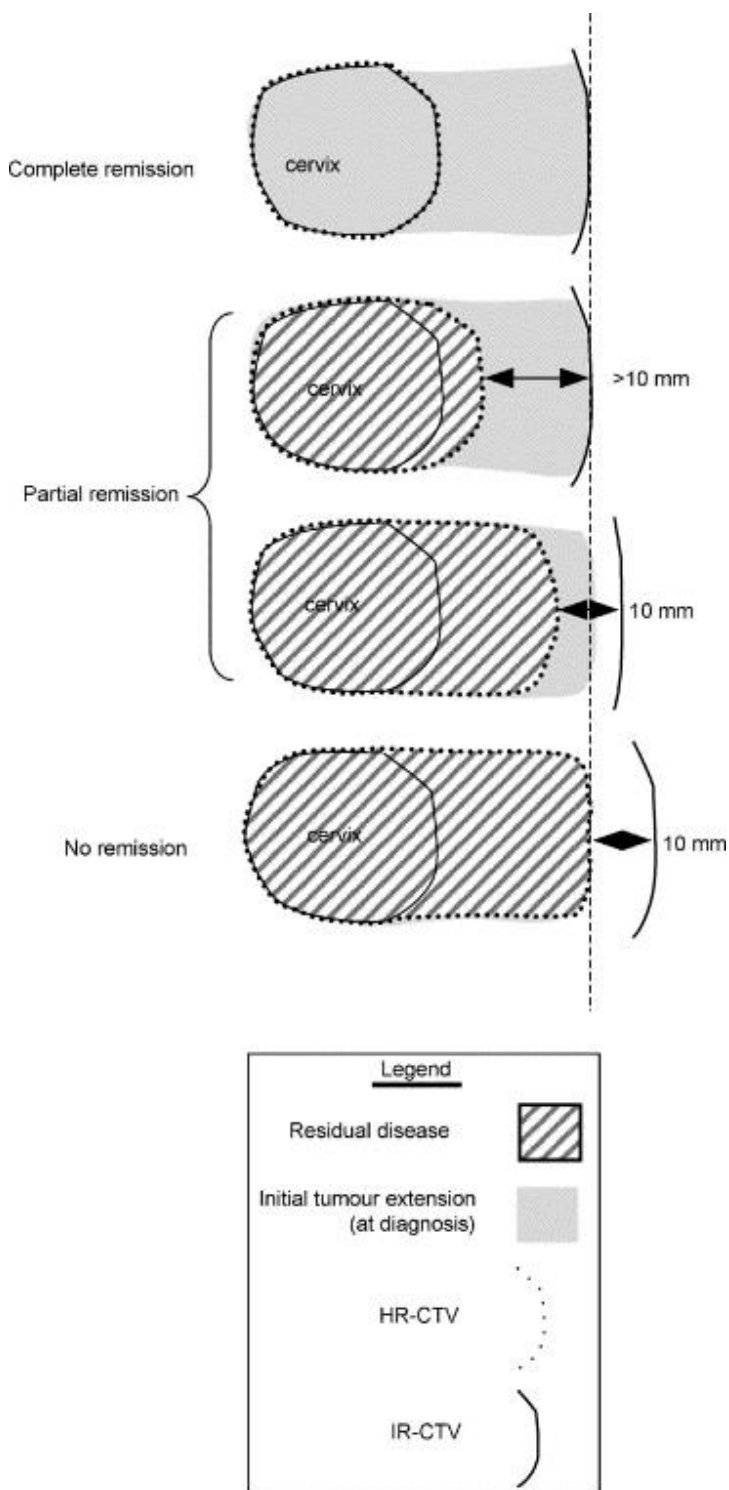
BILAGA 3

Targetdefinitioner vid BT

GTVTD	Makroskopisk tumörutbredning vid diagnos vid klinisk undersökning (visuell och palpation) + enligt MRT i cervix/corpus, parametrium, vagina, blåsa och rektum
GTVTBT1	Makroskopisk tumörutbredning vid tiden för BT vid klinisk undersökning + MRT
HR-CTV_{BT}	Hela cervix och förmodad tumörutbredning vid BT (inklusive inspektion och palpabel induration och "grey zones" på MRT)
IR-CTV_{BT}	HR-CTV _{BT} + 5–15 mm säkerhetsmarginal beroende på tumörstorlek och läge, potentiell tumörspridning, tumörregression, organrörelser, bildunderlag och behandlingsstrategi



En illustration över möjliga förlopp och förhållande till HR-CTV_{BT} och IR-CTV_{BT}:



Utbredd cervixcancer med dålig remission efter EBRT med GTV, "grey zones" och HR-CTV_{BT} och IR-CTV_{BT} (coronal och transversal projektion). [1].

Referens

1. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2005;74(3):235-45.



BILAGA 4

Riktlinjer för bestämning av ctvn vid imrt/vmat vid postoperativ radioterapi av cervixcancer

Iliaca communis lgl ¹	CTVN	<p>Från 7 mm nedom L4/L5 ned till bifurkationen av a. iliaca communis, sedan till aa. iliaca externa och interna.</p> <p>7 mm marginal runt kärlen. Förläng bakre och laterala gränsen till psoas och kotkroppen.</p> <p>CTV ska också omfatta ett 1,0–1,5 cm brett mjukdelsområde anterior om kotkroppen i medellinjen (ovan a. iliaca communis bifurkationen).</p>
Iliaca externa lgl	CTVN	<p>Från bifurkationsnivå av a. iliaca communis, utefter a. iliaca externa ned till nivån övre caput femoris (där artären byter namn till a. femoralis) och förläng främre gränsen ytterligare 10 mm anterolateralt utmed ileopsoasmuskeln för att inkludera de laterala iliaca externa lgl.</p> <p>7 mm marginal runt kärlen</p>
Iliaca interna lgl	CTVN	<p>Från bifurkationsnivå av a. iliaca communis till a. iliaca interna utmed förgreningar (a. obturatoris, a. hypogasticus) ned till paravaginala vävnaden i nivå med vaginaltoppen/ övre caput femoris.</p> <p>7 mm marginal runt kärlen. Förläng laterala gränsen till bäckenväggen.</p>
Obturatorius lgl	CTVN	<p>Sammanbind iliaca externa- och iliaca interna-området med ett 18 mm brett band utmed bäckenväggen ned till övre kanten av collum femoris/övre kanten för obturatorius.</p>
Presakrala lgl ²	CTVN	<p>Lgl anterior om S1- och S2-området</p> <p>Subaortalt: 15 mm band över främre sakrum.</p> <p>Mesorektalt: Täck hela mesorektala området.</p>

Övre vagina ³	CTV2 (vagina)	Från vaginaltopp ned till 3 cm distalt härom alt. ned till 10 mm proximalt om nedre begränsningen av foramen obturatorius (det som är mest distalt). Min. 1,5 cm avstånd mellan främre och bakre CTV-gräns, CTV kan överlappa blåsa och rektum i medellinjen.
Parametrium	CTV2 (param.)	Från vaginaltoppen till mediala kanten av m. obturatorius internus/ramus ischiadicus på båda sidor
Paraaortala lgll		CTVN skall innefatta området från aortabifurkation till njurkärl, vilket oftast innebär att kraniala begränsningen ligger i höjd med L1-L2. Kärlen med 7 mm marginal inkluderas. Kotkropp, liksom tarmar, exkluderas

¹ CTVN modifieras så att inte kotkropp, psoasmuskel eller tarm ingår. Rektum, blåsa och skelett ska inte heller ingå i CTVN. CTVN ska inte gå in i foramina sacrale.

² Presakrala lgll inkluderas.

De presakrala lymfkörtlarna behandlas ner till nivån där m. piriformis syns tydligt (ungefär vid nedre kanten av S2). Efter detta delar sig CTVN i 2 delar utefter aa. interna och externa (CTVN_L resp. CTVN_R).

³ Området mellan vaginaltopp och tunntarm ska också inkluderas i CTV (brukar röra sig om 0,5–2 cm).

CTVN motsvarar CTV3 i artikeln av Small et al. IJROBP, 2008

CTV ska utökas för att inkludera intilliggande synliga eller misstänkta lymfkörtlar, lymfocelen och kvarvarande kirurgiska clips.

PTV-marginaler anpassas efter lokala förhållanden.



BILAGA 5

Extern radioterapi

Bilagan är baserad på SSM rapport 2014:03, som beskriver en struktur för behandlingsprotokoll vid extern radioterapi.

Bildunderlag för volymsdefinitioner och dosberäkning

Volymsdefinition

Utritning av targetvolymen och dosplanering ska göras på underlag från DT eller MRT.

DT för radioterapi utförs i behandlingsposition från diafragma till nedom tuber ischiadikum i 3 mm tjocka snitt, enligt protokoll framtagna av den lokala röntgenavdelningen. Intravenöst kontrastmedel bör användas, eftersom det underlättar definition av targetvolymen och riskorgan om DT inte kompletteras med MRT. Tillförsel av kontrastmedel till urinblåsan behövs inte. PET- och MRT-bilder, optimalt i behandlingsläge, används som stöd för utritning av targetvolymen och riskorgan [\[1, 2\]](#).

Vid MRT för utritning av target används dedicerade spolkållare och sekvenser. Undersökningen utförs i behandlingsposition som volym med 1–3 mm tjocka snitt och registreras mot DT i dosplaneringsprogrammet. Om MRT används avstår man från i.v. kontrastmedel vid DT.

Dosberäkning

Bildunderlag för dosberäkning bör baseras på DT eller likvärdig bildmodalitet verifierad för dosberäkning.

Bildunderlag för utritning av targetvolymen/riskorgan och för dosberäkning bör om möjligt överföras till lokalt PACS.

Specifikation av behandlingsordination

Utritning av volymer

Definitionen av volymer följer ICRU:s rekommendationer (ICRU 50, 62 och 83).

GTV	Gross Tumour Volume Verifierad tumörvolym
CTV	Clinical Target Volume Vävnadsvolym som innefattar GTV och/eller mikroskopisk sjukdom
PTV	Planning Target Volume Geometrisk volym som används vid dosplanering för att säkerställa att den ordinerade dosen verkligen levereras till CTV
Riskorgan OAR	Organ/vävnader som påverkar dosplaneringen och/eller ordinerad dos

Targetvolymer

CTV bör utritas enligt riktlinjer i huvuddokumentet och [bilaga 1](#) och [bilaga 4](#).

PTV- till CTV-marginal skapas utifrån lokala förutsättningar. Vid bestämning av CTV- till PTV-marginal bör bland annat följande beaktas: Rörelse av target och riskorgan inom och mellan behandlingsfraktioner, maskinrelaterade parametrar samt bildtagningsfrekvens, modalitet och val av matchningsstrukturer för positionering vid behandling [\[1-3\]](#).*, **

Blås- och tarmfyllnad har stor inverkan på positionen av target samt dos till och bestrålad volym av blåsa, rektum och tunntarm.

Strategier för att hantera inverkan av blås- och tarmfyllnad är:

- Protokoll för reproducerbar fyllnad av blåsa och tarm genom hela radioterapiprocessen (t.ex. enligt www.embracestudy.dk)**
- ”Plan of the day”-konceptet där lämpligast dosplan från ett bibliotek med planer väljs dagligen baserat på aktuell blåsfyllnad [\[4, 5\]](#). Daglig verifikation utifrån lokala förutsättningar.

* T.ex. föreslår Lim et al. 2011 följande vid definitiv behandling av cervixcancer: 1,5–2,0 cm marginal mellan CTV och PTV, och 0,7 cm mellan CTVN och PTVN om mjukvävnads-verifikation görs dagligen vid behandling.



Patient-till-patient-variationen är dock stor. Organens rörelsemönster är patientspecifika, några patienter har liten (5 mm) och andra stor (4 cm) rörelse av targetvolymerna [3].

** Trots strikt protokoll för vätskeintag kan det vara svårt att behålla en konstant blåsfyllnad genom hela behandlingen (Jadon et al 2014 [3]. Blåsvolymin minskar systematiskt under radioterapi vilket också bidrar till problemet att behålla en konstant blåsvolym [3-6].

Riskorgan

Riskorgan: Doser baserade på ($EQD_2, \alpha/\beta = 3$).

Riskorgan bör namnges enligt nationell namnstandard (SS m²014:25) och utritas enligt RTOG:s mall för Female Pelvis Normal Tissue (<http://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=P5eAjYB90Ow%3d&tabid=355>) [7].

Riskorgan som bör utritas:

Rektum, urinblåsa och lårbenshuvud (caput femoris) samt njurar och ryggmärg när dessa är relevanta.

- Rektum bör utritas enligt:
Ytterkontur inkluderande rektalväggen från anus upp till rekto-sigmoidala övergången*
- Blåsa bör utritas enligt:
Ytterkontur inkluderande blåsväggen**
- Övriga organ utritas enligt:
Lokala riktlinjer

Övriga organ av intresse utritas i den omfattning som krävs utifrån lokala förutsättningar. Exempel på organ av intresse är benmärg, bukhåla (dvs. tunntarm) och vagina, samt vid PA-fält njurar och medulla.

* [8]

** [9]

Dosbegränsningar:

Struktur	Prioritet	Doskriterier	Kommentar
Bowelbag	2	$V_{45\text{Gy}} \leq 195\text{cc}$	QUANTEC, Kavanagh IJROBP 2010
Small intestine	2	$V_{50\text{Gy}} < 2 \%$ Max 54Gy	Spalding*
Rektum	3	$V_{60\text{Gy}} < 50 \%$ $V_{70\text{Gy}} < 25 \%$ $V_{75\text{Gy}} < 15 \%$ $D_{2\text{cc}} < 75 \text{ Gy}$	RTOG 0126 prostate Pötter**+ EMBRACE
Bladder	3	$V_{65\text{Gy}} < 50 \%$ $V_{70\text{Gy}} < 35 \%$ $V_{75\text{Gy}} < 25 \%$ $D_{2\text{cc}} < 70\text{--}75 \text{ Gy}$ $D_{2\text{cc}} < 90 \text{ Gy}$	RTOG 0126 prostate Pötter** EMBRACE
Vagina	3	$D_{\text{Vagpunkt}} < 75 \text{ Gy}$	EMBRACE
Caput femoris	3	$V_{50\text{Gy}} < 5 \%$	RTOG 0529 (Kachnic 2013, ani)
Medulla	2	Max 45 Gy	RTOG 0623
Kidney	2	$V_{50\text{Gy}} < 33 \%$ Mean < 18 Gy	RTOG 0436 QUANTEC

* [10], ** [11]

Diagnosspecifik strukturbenämning enligt standard

Struktur (svensk benämning)	Strukturbenämning enl. standard
GTV	GTV
CTV	CTV
PTV	PTV
Urinblåsa	Bladder
Analsfinkter	AnalSphincter
Ändtarm	Rectum
Sigmoideum	SigmoidColon
Bukhåla/tunntarm	BowelBag



Struktur (svensk benämning)	Strukturbenämning enl. standard
Vagina	Vagina
Lårbenshuvud vänster	FemoralHead_L
Lårbenshuvud höger	FemoralHead_R
Njure vänster	Kidney_L
Njure höger	Kidney_R
Spinalkanal	SpinalCord
Benmärg	BoneMarrow
Symfys	PubicSymphysis
Sakrum	Sacrum

Ordinerad dos och behandlingstid

Extern radioterapi (EBRT) bör ges dagligen 5 dagar i veckan med 1 fraktion per dag.

Ordinerad slutdos och dos/fraktion bör vara:

Postoperativ adjuvant behandling	Slutdos, EQD ₂	Dos per fraktion
Elektiv bäckenvolym	45–50 Gy	1,8–2,0 Gy

Definitiv radiokemoterapi	Slutdos, EQD ₂	Dos per fraktion
Positiv lymfkörtel > 2 cm*	64 Gy	1,8–2,2 Gy
Positiv lymfkörtel 1–2 cm*	60 Gy	1,8–2,2 Gy
Positiv lymfkörtel < 1 cm*	50–55 Gy	1,8–2,2 Gy
Tumör i cervix**	≥ 85 Gy vid BT Måldos cirka 80 Gy**	1,8–2,2 Gy
Elektiv bäckenvolym	45–50 Gy	1,8–2,0 Gy

* Storleksangivelsen avser längd i korta axeln i axialplanet.

** Krympande EBRT-boost med individuell måldos 80 Gy (EQD₂) mot HR-CTV_{BT} då inte brachyterapi kan ges [10] med beaktande av dos till OAR.

Doserna till positiva lymfkörtlar är total dos EBRT plus bidraget från BT.

Behandling ges antingen sekventiellt, som simultant integrerad boost (SIB) eller en kombination av dessa två.

Fraktioneringsschema (dos/fraktion, slutdos) bör utarbetas via beräkning av biologisk ekvivalent dos i 2 Gy-fraktioner (EQD₂).

EQD₂ beräknas med den linjär-kvadratisk modellen med $\alpha/\beta = 10$ för tumöreffekt och $\alpha/\beta = 3$ för sena normalvävnadseffekter.

Den totala behandlingstiden bör inte överstiga 50 dagar [11, 12].

För att inte överstiga den totala behandlingstiden kan någon av nedanstående strategier användas [11].

Kompensation för oundvikliga avbrott i planerad behandling inkl. extra helgdagar

Behåll den totala behandlingstiden, totala dosen och dosen per fraktion så långt möjligt. Ge max 12 Gy per vecka (NSGO Guidelines 2002).

- Behandla lördag eller annan helgdag
- Ge två fraktioner på fredagar (tidiga avbrott) eller två fraktioner samma dag oavsett veckodag (sena avbrott), och beakta ≥ 6 timmars intervall mellan fraktionerna. Om SIB används kan inte dubbelfraktionering ges.

Relation till andra behandlingar

- Konkomitant kemoterapi bör ges innan den dagens externa radioterapi och i början av behandlingsveckan, baserat på de studieprotokoll som ligger till grund för NCI:s statement 1999.
- Brachyterapi bör ges i slutet av eller efter den externa radioterapiperioden.
- Om boost rekommenderas, ges den simultant integrerat (SIB), sekventiellt, som simultant integrerad boost (SIB) eller en kombination av dessa två.

Dosplanering och behandling

Behandlingsteknik

Radioterapi med IMRT/VMAT-teknik rekommenderas då mindre biverkningar påvisats [13-15].



Beräkningsmatrisens upplösning bör vara minst 3,0 x 3,0 x 3,0 mm.

Dosen till OAR bör inte överstiga 102–103 %. Detta är av speciell vikt till preliminär brachyvolym, eftersom brachyterapi medför ytterligare dostillskott till OAR. Den preliminära brachyvolym kan utritas som en hjälpstruktur inför dosplaneringen av EBRT.

Bildbaserad och adaptiv behandling

Verifiering av patientpositionering och säkerställande av adekvat dos till CTV genom hela behandlingen, frekvens och modalitet, görs enligt lokal rutin.

Kvalitetssäkring

Kontroller inför start av radioterapi av för behandling godkänd dosplan utförs i enlighet med klinikens gängse rutiner. Nationella riktlinjer för kvalitetssäkrad IMRT/VMAT-behandling följs (Svensk Förening för Radiofysik, Rapport 2014:1.)

Nationella riktlinjer för inrapportering till nationellt register ska följas (INCA), men det är även viktigt att varje klinik har rutiner för intern uppföljning av att kliniska protokoll följs när det gäller behandlingsresultat, biverkningar m.m. Se t.ex. checklistan i [bilaga 6](#) (CTC AE / RTOG). En nationell strålbehandlingsdatabas (DICOM- och DVH-data) är under utarbetande (MIQA).

Referenser

1. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magne N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2010;96(2):161-5.
2. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011;79(2):348-55.
3. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. Clinical oncology. 2014;26(4):185-96.

4. Bondar ML, Hoogeman MS, Mens JW, Quint S, Ahmad R, Dhawtal G, et al. Individualized nonadaptive and online-adaptive intensity-modulated radiotherapy treatment strategies for cervical cancer patients based on pretreatment acquired variable bladder filling computed tomography scans. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(5):1617-23.
5. Heijkoop ST, Langerak TR, Quint S, Bondar L, Mens JW, Heijmen BJ, et al. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(3):673-9.
6. Ahmad R, Hoogeman MS, Quint S, Mens JW, de Pree I, Heijmen BJ. Inter-fraction bladder filling variations and time trends for cervical cancer patients assessed with a portable 3-dimensional ultrasound bladder scanner. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2008;89(2):172-9.
7. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(3):e353-62.
8. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3 Suppl):S123-9.
9. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3 Suppl):S116-22.
10. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta oncologica*. 2013;52(7):1510-9.
11. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;68(3):654-61.
12. Erridge SC, Kerr GR, Downing D, Duncan W, Price A. The effect of overall treatment time on the survival and toxicity of radical radiotherapy for cervical carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2002;63(1):59-66.
13. Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, Nath SK, Bafana R, Yashar CM, et al. Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(5):1436-45.



14. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(5):1330-7.
15. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(5):1354-60.

BILAGA 6

Checklista uppföljning cervixcancer

Modifierat efter Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) + RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Kramp/knip-smärtor i buken	inga symtom	milda besvär	måttlig smärta; påverkar armfunktionen ej ADL-påverkan	svår smärta; påverkar ADL	Invalidiserande	
Diarré	oförändrat jfrt baseline	ökning < 4 avföringar/d	ökning 4–6 avföringar/d; intravenös vätska < 24 t; ej ADL-påverkan	ökning ≥7 avföringar/d; intravenös vätska ≥24 t; sjukhusvård; påverkar ADL	livshotande tillstånd	död i kompl.
Anal inkontinens	inga symtom	enstaka skydd	dagliga skydd	påverkar ADL; operations-indikation	permanent anastomos /stomi	
Rektalblödning	inga symtom	milda symtom; kräver ingen åtgärd	kräver medicinsk åtgärd	kräver transfusion	störtblödning akut åtgärd	död i kompl.
Proctit	inga symtom	ökad avföringsfrekvens; enstaka blod; obehag	blödning-slem, obehag medicinkrävande ej ADL-påverkan	Avföringsinkontinens kirurgisk åtgärd; påverkar ADL	livshotande tillstånd	död i kompl.
Enterit/colit	inga symtom	inga symtom endast röntgenfynd	buksmärtor; blod/slem i avföringen	buksmärtor, feber, tarmbesvär med ileus	livshotande tillstånd	död i kompl.
Malabsorption	inga symtom	milda symtom	ändrad diet; peroral medicinering	TPN-indikation	livshotande tillstånd	död i kompl.
Ileus	inga symtom	intermittent	medicinsk åtgärd	kirurgisk åtgärd		död i kompl.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Dysuri (smärta vid miktion)	inga symtom	milda symtom	symtom minskar med behandling	symtom trots behandling		
Urinläckage	inga symtom	vid hosta/nysning	spontan; inkontinens-skydd	påverkar ADL; intervention indikerad	kirurgisk intervention	
Urinträngningar	inga symtom	Frekvensökning eller nocturi $\leq 2x$ normalt; enures	frekvens $> 2x$ normalt men ej < 1 gång/tim; intermittent hämaturi	≥ 1 x/tim; urgency; kateterindikation; frekvent hämaturi; blåskapacitet < 150 cc	blåskapacitet < 100 cc; svår hämorrhagisk cystit	
Vaginal atrofi	normal slemhinna	lätt blekhet, bibehållna rugae	måttlig blekhet, reducerade rugae	blek, endast enstaka rugae	uttalad blekhet,	Vaginal atrofi
Telangiektasier	avsaknad	enstaka	sparsamma, lokaliserade	multipla, sammanhängande områden	hela vagina, spontanblödningar	
Vaginal stenosis	avsaknad	luckra synekier	fasta synekier, förkortning $\leq 1/3$	fasta synekier,	Vaginal stenosis	avsaknad
Fibros	avsaknad	nedsatt elasticitet i vagina	nedsatt elasticitet i vagina+parametrier	nedsatt elasticitet i vagina+parametrier+bäckenbotten	frozen pelvis	
Lymfödem (bensvullnad)	inga symtom	milda besvär; pittingödem	måttliga lymfödem; kräver stödstrumpor	kraftigt lymfödem; vätskande ödem;	Lymfödem (bensvullnad)	inga symtom
Smärta i bäcken/rygg	inga symtom	milda symtom ej funktionspåverkan; påverkar fysisk träning; enstaka non-opiod analgetika	måttlig smärta;	Smärta i bäcken/rygg	inga symtom	milda symtom ej funktionspåverkan; påverkar fysisk träning; enstaka non-opiod analgetika

BILAGA 7

Stadieindelning av vaginalcancer enligt TNM och FIGO år 2002–2022

Stadieindelning av vaginalcancer enligt TNM [1] och FIGO år 2002 [2]

TNM	FIGO	
TX		Primärtumör kan inte bedömas.
T0		Inga hållpunkter för primärtumör.
Tis	0	Cancer in situ, intraepitelial neoplasi grad III (VaIN III).
T1	I	Tumören begränsad till vaginalväggen.
T2	II	Tumören engagerar subvaginal vävnad, men når inte bäckenväggen.
T3*	III	Tumören växer ut på bäckenväggen.
	IV	Tumören har spridit sig utanför bäckenet eller involverar angränsande organ (blåsa och tarm).
T4	IVA	Tumören växer över på närliggande organ (blåsa och/eller tarm).
M1	IVB	Fjärrmetastaser föreligger.

* Om det föreligger lymfkörtelmetastaser i T1–T2 klassificeras dessa som T3 (motsvarande FIGO stadium III).

TNM: T = Tumör, N = Nodes (lymfkörtlar), M = Metastaser

Referenser

1. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Sorbin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. New York; Wiley; 2009.
2. Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Quinn MA, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the vagina. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer.



International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ
of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.
2006;95 Suppl 1:S29-42.

BILAGA 8

Cervix histopatologi

1. Förkortningar

HSIL	Höggradig intraepitelial skivepitellesion
LSIL	Låggradig intraepitelial skivepitellesion
LAST-projektet	Lower anogenital squamous terminology project (1)
AIS	Adenocarcinom in situ
CIN	Cervikal intraepitelial neoplasi
LVSI	Kärlinväxt (från engelskan "lymphovascular space invasion")

2. Patologins roll i den diagnosiska processen

Patologens uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som klinikerna kan använda till att bedöma prognos och därmed vidare handläggning av patienten. Patologen gör en sammantagen morfologisk bedömning av förändringarnas utbredning och gradering som förutsätter kliniska data på remissen samt tillräcklig mängd och kvalitet på det insända materialet. I den diagnostiska processen är därför kommunikation mellan klinikerna och patologen av största vikt.

3. Anvisningar till kirurgen

3.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Biopsi

Biopsier och skrapmaterial bör omedelbart fixeras i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd). Storleken är ofta 4–7 mm i största diameter och cirka 2–4 mm i tjocklek. Om så önskas kan man skicka materialet på papper orienterat. Vid allt för små biopsier kan man missa en HSIL-förändring.



Slyngkon

Det är optimalt om en ”hel” slyngkon öppnas vid kl. 12 i färskt tillstånd och nålas på korkplatta. Om detta görs av operatören eller på labb beror på om konen kan skickas färsk till labb inom tillräckligt kort tid för att inte riskera autolys. Hantering av en oöppnad och fixerad kon är mindre optimalt. Om konen går sönder eller tas ut i flera delar är ändå montering av värde, för att underlätta orienteringen av preparatstyckena. I så fall anges orienteringen av de uppnålade fragmenten av inremitterande läkare.

Små och tunna slyng- eller laserpreparat uppvisar ofta termiska skador i resektionsytorna. Slemhinnan och underliggande stroma krymper olika mycket vid fixering vilket leder till att preparatet kan deformeras. Preparatet blir då svårt att orientera vid hanteringen på laboratoriet, och detta kan inverka negativt på bedömdbarheten, i synnerhet avseende HSIL/AIS relation till resektionsytorna.

I en ”hel” kon orienterad enligt remiss och uppnålad på kork, kan resektionsytorna oftast bedömas och orienteras på ett bra och säkert sätt.

Hysterektomi

Det är optimalt om rutiner finns för transport av färskt operationspreparat från operationssalen till patolog-labb, och att labbet får resurser och utrymme för säkert omhändertagande av färskt preparat. Om transporten kan ske under samma dag kan preparatet skickas direkt. Om labbet är stängt kan preparatet förvaras i kylskåp i +4° C under natten och sedan transporteras till nästa dag.

Det är viktigt att ett preparat inte står ofixerat i rumstemperatur. Ett preparat bör inte heller stå i +4° C mer än 24 timmar. Uterus bör öppnas för att möjliggöra bra fixering med formalin.

Om preparatet är tjockt eller om tumören är stor (>2 cm) bör man snitta in i den så att formalin kan komma in i preparatet. Det finns flera sätt att öppna en uterus och i bästa fall utvecklas lokala rutiner för detta.

3.2 Anamnestisk remissinformation

Informationen på remissen bör vara läslig och rätt placerad i enligt med lokala bestämmelser.

För optimal morfologisk bedömning krävs i anamnesdelen:

- Klinisk frågeställning och indikation för åtgärden.
- Ev. tidigare behandling
- Relevanta tidigare PAD och relevanta uppgifter om cervikal screening-sjukhistoria (om tillgänglig).
- Ev. graviditet, smittsamma sjukdomar, amningsatrofi, gestagenbehandling.
- Klinisk beskrivning av förändringen/förändringarna.
- Kolposkopiskt fynd (ev. SWEDE-score), alt "blinda" biopsier och eventuell kolposkopisk misstanke om invasivitet.
- Vid biopsier: om patienten är 27 år eller yngre och det behövs indelning i HSIL(CIN2) och HSIL(CIN3) anges det med fördel i anamnesen.

4. Klassificering av tumören

4.1 Icke-invasiva skivepitelförändringar

Utvecklingen av skivepitelcancer i cervix sker huvudsakligen i två steg [1-3]. Det första steget är HPV-infektion, vilket är vanligt och förekommer hos många kvinnor. De flesta infektioner försvinner spontant. Dessa kallas "övergående" infektioner. Ett litet antal infektioner kommer att kvarstå och genomgå neoplastisk transformation av den infekterade cellen. Dessa kallas persisterande infektioner och medför en betydande risk för cancer. Utvecklingen av skivepitelcancer i vagina följer samma process.

1968 beskrev Richart skivepitelförändringar utifrån deras mikroskopiska utseende och delade upp dem i "cervical intraepitelial neoplasia" (CIN). Han graderade dem CIN1 för lätt skivepiteldysplasi, CIN 2 för måttlig skivepiteldysplasi och CIN3 för grav skivepiteldysplasi / skivepitelcancer in situ. Samma tre-steps-nomenklatur har anpassats till vagina, med benämningen "vaginal intraepitelial neoplasia" (VaIN).

År 2014 publicerade WHO den senaste Classification of Tumours of the Female Genital Tract där den tidigare tre-steps-nomenklaturen CIN1,2,3, ersattes med en två-steps-nomenklatur: låggradig skvamös intraepitelial lesion (LSIL), som motsvarar CIN1, och höggradig skvamös intraepitelial lesion (HSIL), som motsvarar CIN2 och CIN3(3). Biologiskt motsvarar LSIL en "övergående" infektion och HSIL en "persisterande" infektion. Samma sak gäller vagina, där LSIL motsvarar VaIN1 och HSIL motsvarar VaIN2 och VaIN3.



Klassifikationen inom histopatologi grundar sig på World Health Organization Classification of Tumours of the Female Genital Tract, 2014 [2], alltså LSIL och HSIL.

En tvågradig terminologi är mer biologisk relevant och histologiskt mer reproducerbar. Detta är att föredra framför det tidigare flergradiga systemet bestående av HPV-effekt, kondylom, lätt skivepiteldysplasi (CIN1), måttlig–grav skivepiteldysplasi (CIN2-3), cancer in-situ [1-3]. Koilocytiska, låggradiga HPV-förändringar med och utan ”atypi” bör diagnostiseras som LSIL. Båda dessa har ett unisont biologiskt ursprung. De flesta LSIL är varken dysplastiska eller neoplastiska, utan endast en diagnos av HPV-infektion, varför termen ”lesion” rekommenderas.

Det finns flera skäl till att internationell expert-konsensus rekommenderar att inkludera förändringar som tidigare diagnostiserats som ”CIN2” i diagnosen HSIL [1-3]. Ökad förståelse för HPV-biologi gör att förändringar som med nuvarande terminologi kallas CIN2 bör klassas till HSIL-gruppen (1). HSIL(CIN2) är den lägst reproducerbara diagnosen [4]. Mer än hälften av alla HSIL(CIN2)-biopsier har HSIL(CIN3) som slutlig diagnos [5]. Ingen biomarkör kan definiera en intermediär skivepitelförändring som ”CIN2”. Internationell konsensus är alltså att HSIL(CIN2) är en blandning av LSIL(CIN1) och HSIL(CIN3) [1-3].

Låggradig intraepitelial skivepitel lesion (LSIL)

- ”LSIL” rekommenderas som diagnostisk term.

Tidigare benämningar som bör fasas ut:

- lätt/lindrig skivepiteldysplasi
- CIN1
- platt kondylom
- ”koilocytos”
- ”koilocytiskt atypi”
- HPV-effekt.

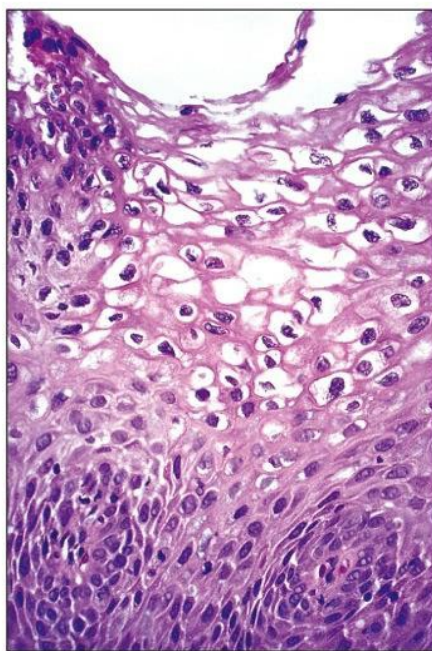
Makroskopi: De flesta LSIL är inte makroskopiskt synliga, förutom kondylom accuminata, som också räknas som LSIL [2].

Histopatologi: Histomorfologiskt ser man en proliferation av basala och parabasala celler som kan vara minimal, men som även kan sträcka sig upp till en tredjedel av epitelets tjocklek (Fig PAT-1). Mitoser ses mest inom de mer

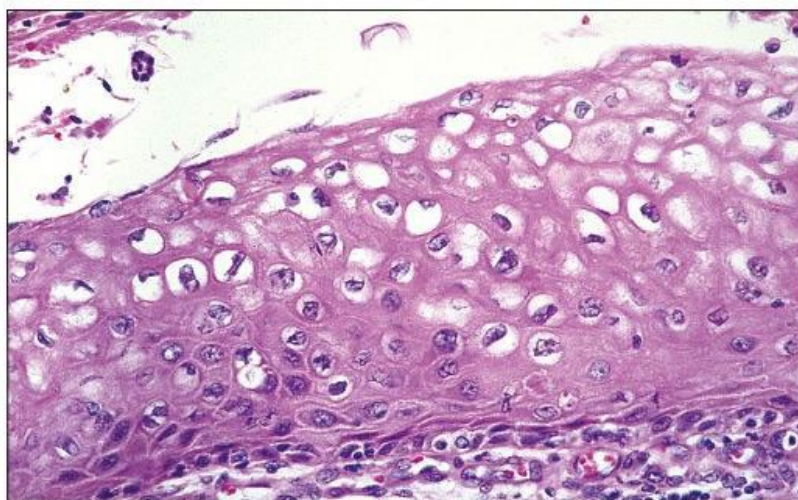
parabasala delarna av epitelet och atypiska mitoser saknas. I de ytliga delarna av epitelet ses ökad mängd cytoplasma, dock är kärnstorleken bevarad så att kärn-cytoplasma-ratio minskar.

Skivepitelförändringar som inte uppfyller de nödvändiga kriterierna för LSIL är icke-diagnostiska för HPV-infektion, och bör diagnostiseras som ”normalt skivepitel”.

Figur PAT-1: Histologi av LSIL [6]



Copyright © 2014 Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. All rights reserved.



Copyright © 2014 Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. All rights reserved.



Höggradig intraepitelial skivepitellesion (HSIL)

- ”HSIL” rekommenderas som diagnostisk term.
- Hos kvinnor som är 27 år eller yngre behövs en uppdelning mellan HSIL(CIN2) och HSIL(CIN3). Detta är i nuläget av klinisk betydelse för handläggning.

Tidigare benämningar som bör fasas ut:

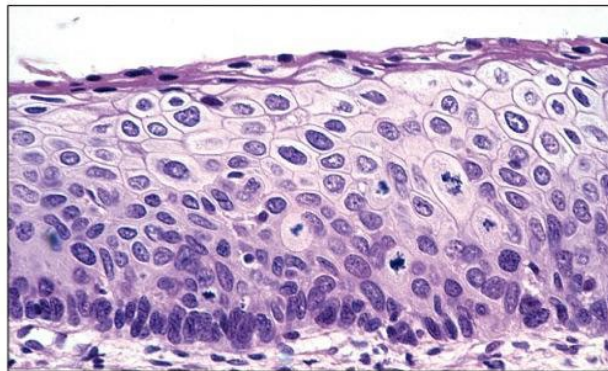
- måttlig skivepiteldysplasi
- grav skivepiteldysplasi
- CIN2
- CIN3
- skivepitelcancer in situ.

Makroskopi: De flesta HSIL är makroskopiskt osynliga, förutom papillärt växande varianter. Synliga förändringar gör att man måste överväga invasion, särskilt om det finns blödningsymtom eller ulceration.

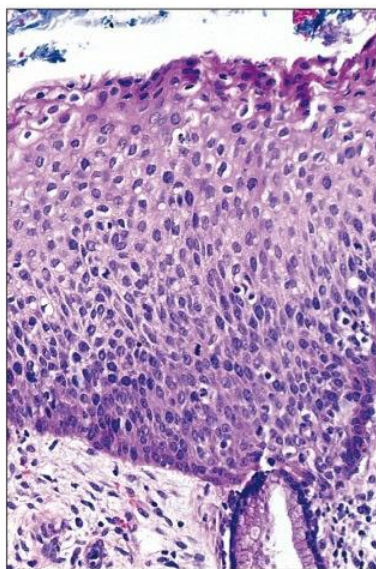
Histopatologi: Morfologin vid HSIL ses som en prolifération av atypiska keratinocyter, med ökad kärnstorlek, oregelbundna kärnmembran och ökad kärn-cytoplasma-ratio, med förekomst av mitoser, även atypiska (Fig PAT-2). Vid HSIL, tidigare CIN2, finns atypiska celler i högst 2/3 av skivepitelet (Fig PAT-2, översta 2 bilder), och vid HSIL, tidigare CIN3, finns atypiska celler ut i yttre tredjedelen av skivepitelet (Fig PAT-2, nedersta bild). Mitoser ses ofta i mellersta och/eller ytliga tredjedelen av epitelet.

Vid diagnos på biopsi av HSIL hos en patient som är 27 år eller yngre, där morfologin motsvarar det som i det tidigare klassifikationssystemet kallas ”CIN2”, kan benämningen HSIL(CIN2) vara relevant. Beroende på samlade kliniska och patologiska faktorer kan kvinnan då följas med exspektans.

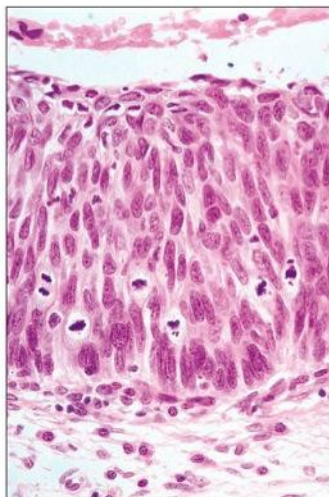
Figur PAT-2: Histologi av HSIL. De första två bilderna visar gränslesioner som i det tidigare systemet kallades CIN2 [6].



Copyright © 2014 Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. All rights reserved.



Copyright © 2014 Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. All rights reserved.



Copyright © 2014 Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. All rights reserved.



4.2 Adenocarcinom in-situ

Tidigare termer som bör fasas ut: endocervikal dysplasi.

Histopatologi: Följande 4 kriterier är vanligtvis uppfyllda vid adenocarcinom in-situ:

- 1) Förekomst av kärnatypi i form av mörka, förstörade, pseudostratifierade cellkärnor
- 2) Förekomst av karryorhektiskt debris i det dysplastiska körtelepitlet
- 3) Ett flertal mitoser, ofta apikala/luminala
- 4) Inom cervix körtlar ses neoplastiskt körtelepitel i kontinuitet med benigt körtelepitel .

Differentialdiagnostik: Merparten av cervikala adenocarcinom, 94 %, är HPV-relaterade, vanligast av typerna 16 och 18, och är således positiv med p16. HPV typ 18 är vanligare förekommande i den glandulära neoplastiska processen än typ 16. Det finns dessutom varianter med intestinal, gastrisk differentiering m.fl. som ofta är HPV-negativ, och således negativ med p16. ”Minimal deviation adenocarcinom” är också HPV-negativt.

Vid misstänkt adenocarcinom in-situ (AIS) bör förändringar som liknar detta uteslutas. Följande är de vanligaste:

- 1) Tubal/tuboendometrioid metaplasi. Förekomst av cilier och frånvaro av mitoser och karryorhexis hjälper.
- 2) Endometriosis. Förekommer oftast efter tidigare kon-excision. Man ser endometriellt epitel, som kan vara proliferativt och se ”atypiskt” ut i jämförelse med benign endocervix. Vid närmare granskning ser man cytogenet stroma och hemosiderin.
- 3) Mikroglandulär hyperplasi: Tätt liggande små körtlar med små kärnor, ofta med neutrofila leukocyter inblandade. Tänk på typiskt histologiskt utseende med granulocyter i lumen och körtelepitel, reservcellshyperplasi och skivepitelmetaplasi, sub- och supranukleära vakuoler, ordinär kromatinhalt i körtelepitel samt enstaka mitoser eller total avsaknad av mitoser.
- 4) Lobulär glandulär hyperplasi, med djupgående körtlar i lobulära arrangemang, kring en central dilaterad körtel, samt ”diffus (laminär) hyperplasi”, en mot underliggande stroma välavgränsad körtelproliferation med tätt packade endocervikala körtlar med benign cytologisk bild. Den sistnämnda kan visa periglandulära inflammatoriska infiltrat och ligger i inre tredjedelen av cervixväggen. Dessa är differentialdiagnoser till framför allt ”Minimal deviation adenocarcinoma” (”adenoma malignum”) som uppvisar adenocarcinomens invasiva arkitektur.

Arias-Stella-fenomen, är ett hypersekreteriskt tillstånd som uppstår p.g.a. graviditet eller gestagenbehandling och som innehåller ”hob-nail-celler” och klar cytoplasma. Det kan misstas för klarcellcancer, men proliferationen (mitoser, Ki67) är låg och apoptotiska kroppar ses ej.

4.3 Mätning och bedömning av tidig invasion

Övergång i tidig invasiv växt – skivepitelcancer

Histopatologi: Superficiell invasion diagnostiseras med rutin-hematoxylin-eosin-snitt (HE). Ingen immunhistokemisk färgning har visat sig ha diagnostiskt värde för att påvisa invasion. Därför är ytterligare HE-nivåer förstahandsval för undersökning av misstänkt invasivt fokus.

Tidigaste tecknen på invasion – skivepitelcancer: Det tidigaste tecknet på invasion är en ojämn epitelial-stromal gräns, med nedbuktande grupper av neoplastiska skivepitelceller. Man ser ofta ett kringliggande inflammatoriskt svar i stromat samt en stromal desmoplasi. Neoplastiska celler infiltrerar i små grupper och strängar in i stromat. Man ser ofta en paradoxal utmognad av skivepitelet med en ökad mängd uttalat eosinofil cytoplasma. Man bör genom noggrann undersökning utesluta nedväxt av dysplastiskt skivepitel i pre-existerande endocervikala kryptor.

Övergång i tidigt invasiv växt – adenocarcinom

Histopatologi: Superficiell invasion diagnostiseras på rutin-hematoxylin-eosin-snitt (HE). Ingen immunhistokemisk färgning har visat sig ha diagnostiskt värde för att påvisa invasion. Därför är ytterligare HE-nivåer förstahandsval för undersökning av misstänkt invasivt fokus.

Tidigaste tecknen på invasion – adenocarcinom: De tidigaste tecknen på invasion är uppenbart invasiva körtlar eller tumörcellsgrupper, neoplastiska körtlar som är för komplexa för att vara in-situ eller kringliggande stroma med desmoplasi, ödem och kronisk inflammation. Ännu har ingen biomarkör eller immunhistokemisk analys visat tillräcklig säkerhet för att rekommenderas i kliniskt bruk. Vid misstänkt invasivt fokus rekommenderas i stället nedsnittning med hematoxylin- och eosinfärgning samt diskussion med kollegor för att nå konsensus. Ytterligare hjälp i diagnostik av invasion: då gravt atypiska körtlar ligger nära tjockväggiga blodkärl, och där avståndet mellan kärlväggen och den gravt dysplastiska körteln är mindre än kärlväggens tjocklek.



Det finns tre typer av invasion:

- 1) Infiltrativt mönster – små utbuktningar i omgivande stroma med eller utan inflammatorisk reaktion i stromat. Tumörcellerna är ofta större än AIS-celler och cytoplasman eosinofil. Större cellkärnor med nukleoler. Även enskilda ”hypereosinofila” celler eller inkompleta körtlar i stromat.
- 2) Expansiv typ av invasion: välavgränsade AIS-liknande körtlar växer ner djupt i stromat som en sammanhållen enhet – djupväxten är då svår att avgränsa. En användbar definition är: djupet bör vara ≥ 1 mm djupare än de närliggande benigna körtlarna.
- 3) Exofytisk typ av invasion: polypoitt eller papillärt växtsätt – oftast villoglandulärt adenocarcinom – en högt differentierad typ av adenocarcinomen.

Superficiellt invasiv skivepitelcancer alt. adenocarcinom

Synonym: ”Mikroinvasiv”

Allmänna kommentar om termen ”mikroinvasiv”: Begreppet ”mikroinvasion” har egentligen inte definierats internationellt. I vissa länder är det synonymt med tumörer som är stadium T1a1, i andra länder ingår också T1a2, och i ytterligare några länder exkluderas tumörer med intravaskulär växt. För att få en gemensam internationell definition har LAST-projektet föreslagit nedanstående 4 kriterium för skivepitelcancer. De har också föreslagit ett nytt namn, ”superficiellt invasiv skivepitelcancer”, för att markera att det finns en ny, fastställd, definition.

En invasiv skivepitelcancer får diagnostiseras som superficiell om den uppfyller samtliga fyra kriterier. Kriterium 2–4 ska rapporteras. Tumören ska

- 1) inte vara makroskopiskt synlig (t.ex. kliniskt vid kolposkopi) (Detta kan inte patologen ta ställning till, men diagnosen bygger på en samlad klinisk och patologisk bedömning.)
- 2) ha ett invasionsdjup ≤ 3 mm från basalmembranet där tumören har sitt ursprung
- 3) ha en invasionsbredd ≤ 7 mm i maximal utsträckning. Bredden mäts antingen i en och samma vävnadsbit, men om fokuset sträcker sig över flera vävnadsbitar bör man dessutom mäta över dessa bitar.
- 4) vara radikalt exciderad (dvs. inte nå resektionsytan). Ange avståndet till endocervikala och ektocervikala resektionsränder i mm*.

Vid superficiellt invasiv skivepitelcancer bör eventuell lymfovaskulär växt och multifokalitet rapporteras (med angivande av antal foci och storlek).

Mätning av invasion – samtliga cancerformer

Invasionsutbredning bör rapporteras i alla tre riktningar (invasionsdjupet, invasionsbredden i snitt, samt invasionsbredden över flera bitar) (Skivepitelcancer, var god se Fig PAT-3. Adenocarcinom, var god se Fig PAT-4).

- 1) Invasionsdjupet: Invasionsdjupet mäts från basalmembranet där tumören har sitt ursprung. I adenocarcinom kan det vara särskilt svårt att identifiera ursprungligt basalmembran (vilket innebär att det kan vara omöjligt att skilja mellan AIS och invasiva körtlar). Då får tjocklek anges i stället.
- 2) Invasionbredden i snitt: Mäts i snitt med största utbredning.
- 3) Invasionsbredden över flera bitar: Om en invasiv tumör återfinns i flera konsekutiva bitar bör detta mått också anges [7]. För att beräkna detta summerar man tjockleken av alla bitar som visar invasiv tumör. Det finns inget fastställt sätt att bestämma tjocklek på en bit, och en rutin bör utvecklas lokalt. Dock bör det framgå av utlåtandet hur uträkningen är gjord. Här finns två tänkbara sätt att beräkna invasionsbredden över flera bitar:

Bitens tjocklek tas som 3 mm. Detta rekommenderas i Storbritannien. Om tumör påvisas i två bitar så är invasionsbredden över flera bitar: $2 \text{ bitar} * 3 \text{ mm} = 6 \text{ mm}$.

Bitens tjocklek beräknas från konens storlek. En kon som är 15 mm i total bredd har delats i 6 bitar. Varje bit har en tjocklek av ungefär $15 \text{ mm} / 6 \text{ bitar} = 2,5 \text{ mm}$. Om tumör påvisas i två bitar så är invasionsbredden över flera bitar: $2 \text{ bitar} * 2,5 \text{ mm} = 5 \text{ mm}$.

Multifokalitet – samtliga cancerformer

Multifokal tumör vid såväl skivepitelcancer som adenocarcinom bör diskuteras på multidisciplinär konferens. Denna diagnos sätts om [7]:

- A. Invasiva foci är separerade av klossar (vävnadsbitar) utan invasiv cancer.
- B. Invasiva foci hittas i separata portioläppar.
- C. Flera invasiva foci ligger på avstånd från varandra i ett och samma snitt. OBS! Det här kriteriet är dåligt definierat. I en artikel visade forskarna att sådan multifokal tumör kan behandlas konservativt varför diskussion på multidisciplinär konferens är ett krav [8].

**Kärlinvasion (lymfovaskulär invasion – LVSI)**

Kärlinvasion kan i vissa fall vara behandlingsgrundande och till exempel leda till lymfkörtelutrymning. Därför rekommenderas strikta kriterier enligt nedan.

Kriterier för diagnostik:

- Fokuset bör ligga perifert om tumören.
- Fokuset kan ha endotelceller på ytan av tumörtromben
- Tumörcellsgrupper bör ligga i endotelbeklätt spatium (OBS! Viktigt att undvika överdiagnostik genom att tumörrester sprids via skalpellen)
- Ofta förekommer multipla foci på flera snittnivåer.

Övrigt:

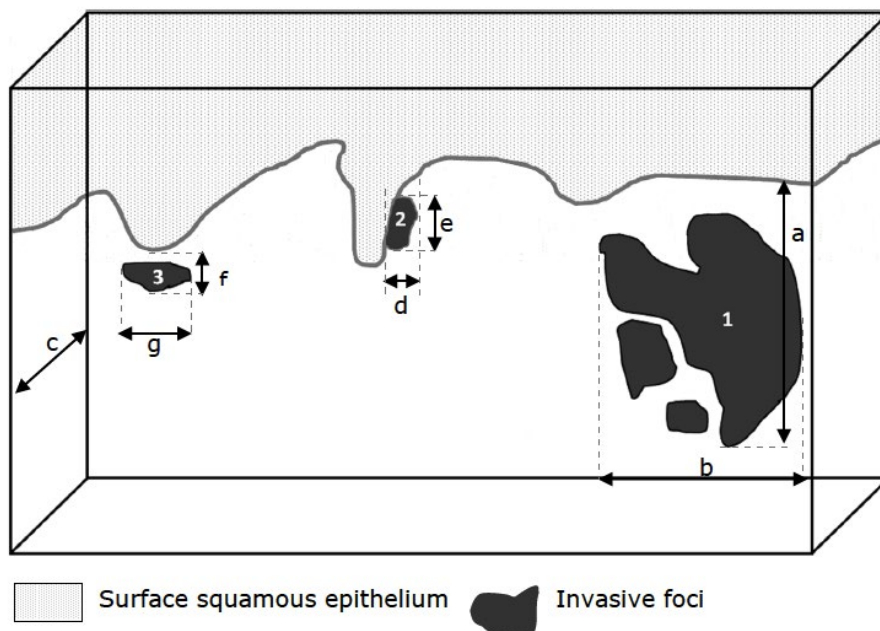
- Konsultera gärna kollegor för att nå konsensus.
- Ses ett misstänkt fokus, leta efter flera!

Vid misstänkt lymfovaskulär invasion bör man i första hand snitta ned ytterligare. Eventuellt kan immunhistokemisk färgning med CD31, CD34 eller D2-40 hjälpa.

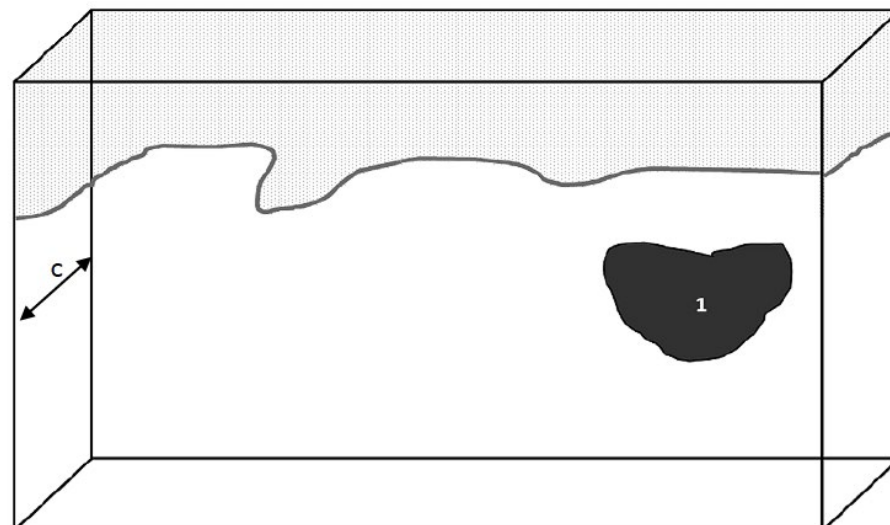
Figur PAT-3: Exempel på mätning av invasion för skivepitelcancer i alla tre dimensioner.

Här visas två bitar ("Block 1" och "Block 2") som är bredvid varandra. Största invasiva tumören "1" har invasionsdjupet = a mm, invasionsbredden = b mm, och ett horisontellt mått (där måttet inkluderas i både bitarna) = $2 * c$, där c=klossens tjocklek. I bilden finns ytterligare två mindre foci av invasion "2" och "3" med maximala mått=e och g, och invasionsdjupet=d och f. Bild är © RCPA 2013.

Block 1

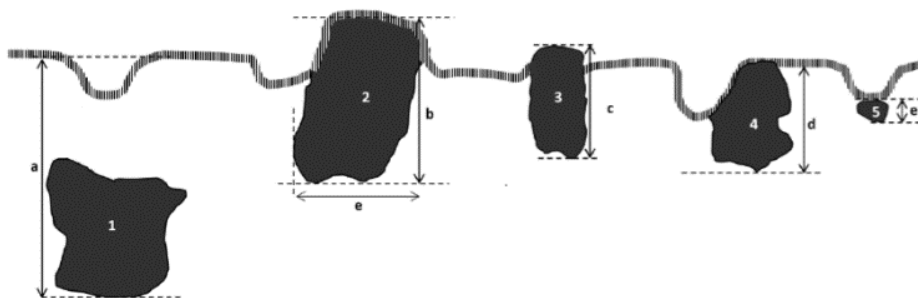


Block 2



Figur PAT-4: Exempel på invasionsdjupet för adenocarcinom.

Tumörer ”1”– ”5” har invasionsdjupet a–e. Om invasionens ursprung är tydligt (tumörer 2 och 5) mäts invasionsdjupet från basalmembranet där tumören har sitt ursprung. I tumör ”1” är ursprunget osäkert varför man mäter från ovanliggande basalmembran. Tumör 3 har en ulcererad yta varför djupet är lika med tjocklek. Bild är © RCPA 2013.



4.4 Invasiv skivepitelcancer

Gradering av skivepitelcancer: Enligt WHO kan man gradera utifrån grad av kärnpleomorfism, storlek av nucleoli, mitosfrekvens och förekomst av nekros [2]. Gradering är i princip kvalitativ och verkar inte ha prognostisk betydelse.

Skivepitelcancer, NOS
Lymfoepiteliom-lik
Glassy-cell carcinoma (adenoskvamös)

4.5 Invasiva adenocarcinom – subtyper

Gradering av adenocarcinom: Gradering har inte visat sig vara av prognostiskt signifikans. Adenocarcinom graderas utifrån andel solid och glandulär växt samt kärn atypi grad www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Cancer-Protocols/Gynaecological/Protocol-Cervical-cancer.aspx [2].

Högt diff tumörer: < 10 % solidväxt, körtlar är välformad och regelbunden, kärnor är regelbunden med minimal startifiering och mitoser är sällsynta.

Lågt diff tumörer: > 50 % solid växt och cellerna är stor med pleomorfism.

Medelhögt diff tumörer: Tumörer med växtsätt och atypi som ligger mitt i mellan högt och lågt differentierad.

Endocervicalt adenocarcinom, vanlig typ
Mucinös cancer, NOS
Mucinös cancer, gastrisk typ
Mucinös cancer, intestinal typ
Mucinös cancer, signet-ring cell typ
Villoglandulär cancer
Endometrioid cancer
Klarcellig cancer
Serös cancer
Mesonefrisk cancer
Minimal deviation adenocarcinom

Endometrioid cancer

Histopatologi: Ett adenocarcinom vars utseende motsvarar endometrioid typ av cancer från corpus.

En del studier har påvisat bättre prognos än andra typer.

Adenoskvamös cancer

Histopatologi: Den adenomatösa komponenten ska vara tydligt differentierad och klart identifierbar på HE-färgade snitt. Enstaka mucin-producerande celler kan ses i skivepitelcancer, men det är otillräckligt för diagnos av adenoskvamös cancer. Speciell och immunhistokemisk färgning för att påvisa mucin kan därför vara svårtolkad och rekommenderas inte.

Prognosen i avancerade stadier och i HPV-negativa tumörer anses vara sämre än för adenocarcinom av vanlig typ.

Glassy cell cancer (GCC)

Enligt WHO 2014, en lågdifferentierad variant av adenoskvamös cancer. Ovanlig, utgör 1–2 av all cervixcancer, ofta hos yngre patienter. Medelålder vid debut är 31–41 år. HPV 18 har påvisats i dessa tumörer.

Makroskopiskt presenterar sig tumören ofta som en exofytiskt växande tumörmassa i cervix. Mikroskopiskt kännetecknas tumören av celler med skarpa cytoplasmatiske gränser, ”slipat glas” (”ground glass”), eosinofil cytoplasma och en stor, rund till oval kärna med prominenta nukleoler.



Till skillnad från icke-keratiniserande skivepitelcancer, som är den viktigaste differentialdiagnosen, ses ett prominent eosinofilt/plasmacellsrikt infiltrat i stromat. Vanligtvis ses ingen preinvasiv komponent i tumören. Det är mycket sällsynt att GCC presenteras som en ”ren” GCC. Oftast är det frågan om en lågt differentierad cancer med GCC-tumörkomponent.

Denna tumörtyp är mycket sällsynt och diagnosen är svår att reproducera. Därför är det enligt litteraturen svårt att få en uppfattning om prognosen och terapieffekterna.

Klarcellig cancer

Växer i solida, tubulära/tubulocystiska och papillära formationer. Tumörceller i klarcellscancer är rika på glykogen. Dock löses glykogenet upp av formalinet, vilket accentueras vid lång fixeringstid, och är då svårare att visualisera med specialfärgning. (Se även avsnittet för Vaginalcancer.)

Prognosen anses vara samma som för adenocarcinom av vanlig typ.

Adenoid basalcellscancer

Histopatologi: Tumören kännetecknas av små, högt differentierade, runda nästen av basaloida celler med minimal mängd cytoplasma. I nästena ses cystiska spatier med nekrotiskt material och en glandulär- eller skivepitel-differentiering. Tumören påminner om basalcellscarcinom i huden och i spottkörtlar. Hela tumören måste undersökas för en definitiv diagnos, för att utesluta en mer aggressiv tumörkomponent.

En tumör som består av enbart adenoid basalcellscancer utan en mer aggressiv komponent anses ha en bättre prognos än övriga adenocarcinomtyper.

Adenoidcystisk cancer

Histopatologi: En tumör som kännetecknas av pseudoglandulärt, kribriformt och tubulärt växtsätt.

Både adenoid basalcellscarcinom och adenoidcystiskt carcinom förekommer postmenopausalt. Båda är HPV-relaterade.

Prognosen anses vara samma som för adenocarcinom av vanlig typ.

Adenocarcinom med neuroendokrin differentiering

Enligt WHO 2014 används samma terminologi som för NE-tumörer i ventrikel, tarm och pankreas: Låggradiga NE-tumörer (NET) och höggradiga NE-carcinom (NEC).

Låggradiga NET indelas i:

Grad 1 = carcinoid-tumör

Grad 2 = atypisk carcinoid-tumör

Höggradiga NEC indelas i storcellig resp. småcellig typ, båda grad 3.

I cervix är höggradig NEC av småcellig typ (SCNEC) den vanligaste NE-tumören.

Låggradiga NE-tumörer är mycket ovanliga i cervix.

Höggradigt NE-carcinom av småcellig typ är en extremt aggressiv cancer även i stadium I. Denna ses i 0,5–1 % av cervikala cancrar och har sämre prognos än övriga icke-skivepitelcancrar. Termen småcellig bör endast användas för denna neuroendokrina typ av tumör som har karakteristisk mikroskopisk bild och speciellt växtmönster. Små områden med adenocarcinom eller skivepitelcancer kan existera i småcellig cancer. (10,11). SCNEC i cervix är associerat med högrisk-HPV. HPV 18 är vanligare än i cervical skivepitelcancer.

Höggradigt NE-carcinom av storcellig typ (LCNEC) 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 neuroendokrin cancer.

Immunhistokemi: Synaptofysin, Chromgranin A, TTF1, CK, CD56. En del SCNEC uttrycker inte neuroendokrina markörer. LCNEC kan uttrycka p63.

Differentialdiagnoser: Lymfom, granulocytsarkom, embryonalt rhabdomyosarkom, stromasarkom, metastas från endokrina tumörer, och för LCNEC lågt differentierad skivepitelcancer och adenocarcinom. Isolerade NE-celler kan ses i skivepitel- respektive adenocarcinom, men dessa cancrar ska inte diagnostiseras som en höggradig NE-cancer om de saknar typisk morfologi för LCNEC.



Mucinöst adenocarcinom av gastrisk typ

Synonym: Adenoma malignum, Minimal Deviation Adenocarcinoma

Histopatologi: Extremt högt differentierat adenocarcinom som dock ofta visar lägre differentierade områden – ta många bitar! Vid lägre differentierade områden diagnostiseras dessa som adenocarcinom av gastrisk typ. Utgör cirka 1 % av adenocarcinomen. Har en association till Peutz-Jeghers syndrom.

Ej HPV-relaterad, följaktligen p16-negativ eller fokalt positiv infärgning. Djupt infiltrerande trots den ofta högt differentierade morfologin.

Studier tyder på att "lobular endocervical gland hyperplasia"/ gastrisk typ av mucinös metaplasi utvecklas till invasiv adenocarcinom av gastrisk typ/adenoma malignum.

Ytterligare mucinösa typer

Adenocarcinom av intestinal typ och signetringcell-typ.

Villoglandulärt adenocarcinom

En sällsynt högt differentierad tumör som vanligen drabbar kvinnor 35–45 år. Den är HPV-associerad och orsakas oftare av typ 16 än 18.

Epitelet är pallissaderande eller cylindriskt (av endocervikal, endometrioid eller intestinal typ) med lätt eller måttlig atypi och få mitoser. Papillstromat är ofta spolcelligt och inflammerat. Papillerna övergår basalt mot elongerade, förgrenande körtlar med s.k. "pushing border" mot stromat utan solida områden, men tumören kan även vara regelrätt invasiv och då begränsad till cervix inre tredjedel.

Ett invasivt adenocarcinom av annan subtyp kan ytligt ha villoglandulär arkitektur, men då är cellatypin mer uttalad och mitoserna fler. Om det samtidigt finns serös eller småcellig cancer ska en exofytisk tumörkomponent INTE klassas som villoglandulär.

Villoglandulär cancer är p53-, ER- och PR-negativ.

Villoglandulär cancer utan destruktiv stromainvasion har mycket god prognos.

Benigna differentialdiagnoser är papillär cervicit, Müllerskt papillom och Müllerskt adenofibrom.

5. Utskärningsanvisningar

Metoden för utskärning beror på preparatets tillstånd när det ankommer till labb, särskilt vid större preparat som slyngkon, trakelektomi och hysterektomi. Vilken metod man väljer beror också på olika vanor och rutiner på labben. Med tanke på denna variation är det inte möjligt att fastställa utskärningsrutiner som passar alla omständigheter. Nedan anges vilka parametrar man bör ta hänsyn till vid valet av metod.

- 1) **Standardisering:** Det finns många fördelar med standardisering inom ett labb och mellan labb och operatör, även om ”standard” kan variera mellan olika labb. Bland annat kan standardisering förbättra kommunikationen, förbättra utbildningen, möjliggöra standardiserad fraktionering och mätning och möjliggöra svarsmallar. Dessa kan i sin tur underlätta förberedelsen av den slutliga rapporten.
- 2) **Fixering:** När och hur man öppnar ett preparat, och vem som gör det, kan variera. Dock måste det betonas att fixeringen måste vara adekvat, och att en del av kvalitetssäkringen på labb bör vara en regelbunden bedömning av andelen preparat som drabbats av autolys. Om ett labb har många prover med autolys bör rutinerna förbättras. Fixering är en balans mellan tre faktorer(12):
 - a) penetration av formalin in i vävnad: 1 mm per timme
 - b) autolys, som är temperaturberoende
 - c) volymen av formalin: det krävs 10 gånger så mycket formalin som vävnad. Formalin är förbrukat under fixering.

Med tanke på dessa tre punkter ser man att

- en oöppnad uterus i formalin i rumstemperatur inte kommer att fixeras eftersom formalinet inte hinner komma in
- otillräcklig volym inte kan kompenseras av ökad fixeringstid
- det kan vara bättre att spara ett preparat i kylskåp över natten så att det kan öppnas ordentligt av patologen än att sätta det oöppnat i formalin i rumstemperatur.

Biopsier:

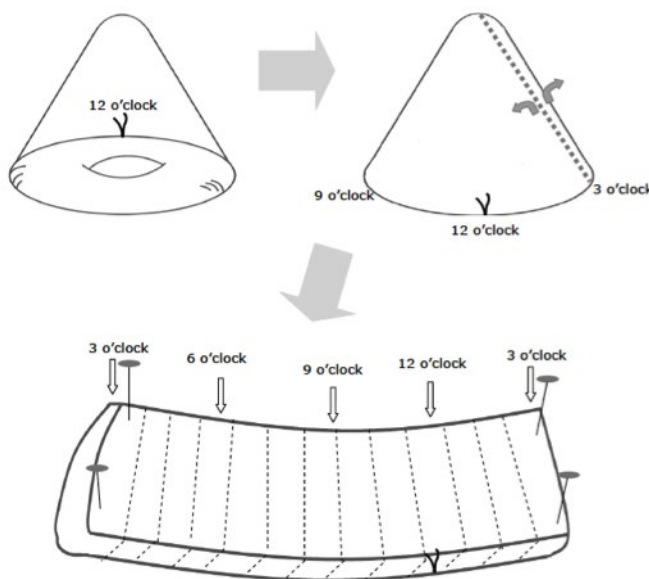
- 1) **Mäta:** Antalet biopsier och deras storlek noteras.
- 2) **Allt bäddas** till diagnostik. Biopsier > 5 mm kan skäras på längden vinkelrätt mot den mukosala ytan.

Slyngkon:

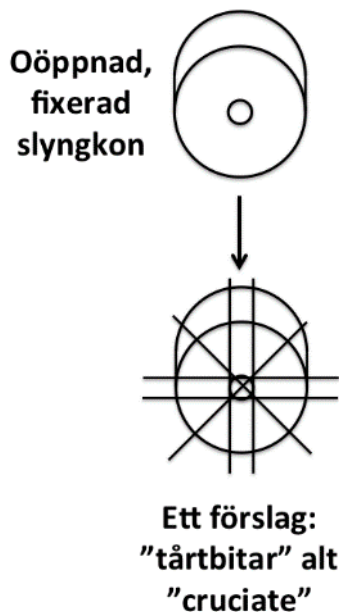
- 1) **Mät:** Slyngkonen mäts. Antal fragment anges.
- 2) **Inspektera:** Synliga förändringar noteras.
- 3) **Öppna för fixering:** Fixering och utskärning beror mycket på konens storlek och hur den har ankommit till labb. Optimalt är om slyngkonen öppnas i färskt tillstånd och nålas på en korkplatta (Se figur PAT-5). Mindre optimalt är om slyngkonen fixeras intakt (Se figur PAT-6). Oavsett hur konen ankommer till labb bör den skäras ut på ett sätt så att samtliga önskade parametrar kan rapporteras.
- 4) **Tuschmarkering:** De flesta slyngkoner kommer från diatermi, och resektionsytan är brännskadad. Därför behövs ingen ytterligare tuschmarkering för radikalitet. Däremot kan tuschmarkering göras för orientering, där den endocervikala änden markeras så att den kan identifieras i samtliga bitar (vissa bitar kan sakna endocervikala körtlar). En "cold knife"-slyngkon, där operatören använder skalpel och inte diatermi, kräver tuschmarkering av resektionsytorna. Det är vanligt att trakelektomi tas med "cold knife".
- 5) **Fraktionering:** Hela konen bäddas. Vissa labb bäddar endast en vävnadsbit per fraktion. Bäddning bör ske konsekutivt. OBS: Biobanking är inte möjligt på en kon.

Figur PAT-5: En slyngkon som öppnas färsk och nålas ut. KFAST-gruppen är enig om att det är ett bättre sätt att hantera sådana preparat. Bild är © RCPA 2013 [9].

Figure 1b A method for sectioning fresh cone biopsy specimens ¹⁶



Figur PAT-6: En slyngkon som fixeras öppen. KFAST-gruppen är enig om att detta är mindre optimalt. Det finns många acceptabla sätt att skära ut ett sådan preparat. Ett tänkbart sätt är "tårtbitar" eller "cruciate".



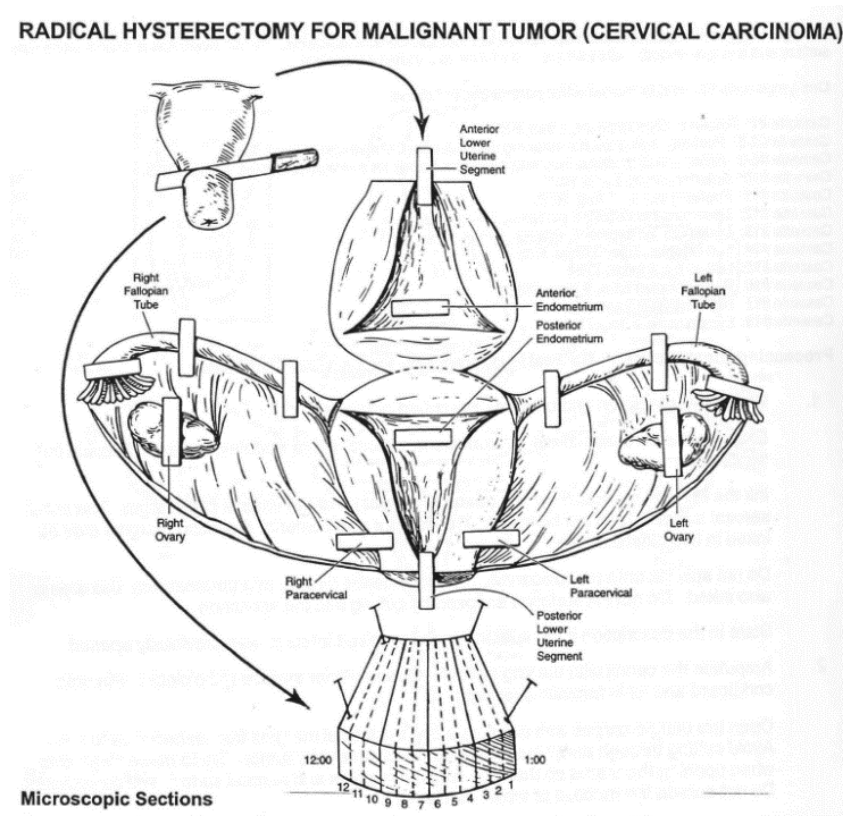
Hysterektomi:

- 1) **Mät:** Patologiska lesioner ska beskrivas och mätas. Valfritt: På vissa labb mäts och beskrivs allt inkommet material. Mått på uterus anges kraniocaudalt, coronart och sagittalt. I motsats till enkel hysterektomi inkluderas radikal hysterektomi a lå Wertheims resektion av parametrevävnad och vaginalmanchette. Parametriebredden mäts. Vaginalmanschettens bredd mäts. Ovariernas storlek anges i två dimensioner, liksom tubornas längd. Ev. makroskopiska avvikelser noteras.
- 2) **Inspektera:** Noggrann inspektion av serosaytan samt vaginal manchette och cervix/portio rekommenderas.
- 3) **Palpera:** Parametrier bör palperas för att identifiera lymfkörtlar eller tumörväxt.
- 4) **Tuschmarkering:** Resektionsytorna tuschmarkeras. Valfritt: På vissa labb tuschmarkeras cervix och parametrier med olika färger ventralt, höger, dorsalt och vänster.
- 5) **Öppna för fixering:** Uterus bör öppnas för att möjliggöra bra fixering. Hur och när den öppnas är valfritt. Exempelvis kan cervix skäras av i isthmushöjd före öppnandet, eller så öppnas gynkanalen medan preparatet är helt (se Fig PAT-7). Om cervix separeras från uterus, öppnas den kl.12 eller vid annat klockslag, beroende på tumörens läge, och nålas upp på korkplatta. Använd inte frigolit eftersom formalinet då penetrerar sämre.

- 6) **Mäta och inspektera tumören:** Tumören mäts i två dimensioner och beskrivs före fixering. Corpus öppnas före fixering och eventuella avvikelser noteras.
- 7) **Biobankning:** Material till biobank tillvaratas om möjligt, men grundprincipen är att diagnosen/PAD inte får riskeras med biobankning. Exempelvis kan en makroskopiskt synlig tumör som växer exofytiskt och som överstiger 1 cm i diameter lämpa sig för biobankning.
- 8) **Uppskivande av preparat:** Efter fixering i 10 % buffrad formalin i 24–48 timmar skivas hela circumferensen i cervix och vagina inklusive parametrier (helst som storsnitt) i konsekutiva skivor för inbäddning. Ange första skivans lokal.
- 9) **Fraktionering:** Bitar tas från hela cervix vid osynliga tumörer och åtminstone från hela tumören vid synliga tumörer. Bitar tas från isthmus, endometrium, tubor och ovarier enligt skissen samt ev. ytterligare bitar från makroskopiskt avvikande områden (se Figur). Insända lymfkörtlar omhändertas enligt kirurgens fraktionering. All lymfoid vävnad bör tillvaratas och nivåsnittas, utom då uppenbara metastaser ses. Då kan det räcka med en skiva. Om lymfkörtlar inte palperas, bäddar man allt fett.

Figur PAT-7: Diagram som visar exempel på utskärning av radikal hysterektomi-preparat a lå Wertheim för cervixcancer.

Det finns många acceptabla varianter på hur utskärning av en radikal hysterektomi går till. Här visas bara ett av dem [10].



6. Analyser

6.1 Rekommenderade rutin- och specialfärgningar

Som rutin rekommenderas hematoxylin-eosin-färgning.

Mucin-färgning: Varken mucin-färgning eller immunhistokemi har en bevisad roll i differentialdiagnostiken mellan skivepitel och adenocarcinom.

Keratinocyter i cervix kan innehålla intracytoplasmiskt slem utan att tumören behöver vara ett adenocarcinom eller en adenoskvamös tumör.

Mucin-färgning och PAS-D: Endocervikalt adenocarcinom av gastrisk typ innehåller neutralt slem som är klart i rutin-H&E. Tumören kan därför felaktigt uppfattas som en klarcellig cancer. Endocervikalt adenocarcinom av gastrisk typ är positivt med mucin och PAS-D. Däremot är klarcellig cancer negativ med mucin och PAS-D.

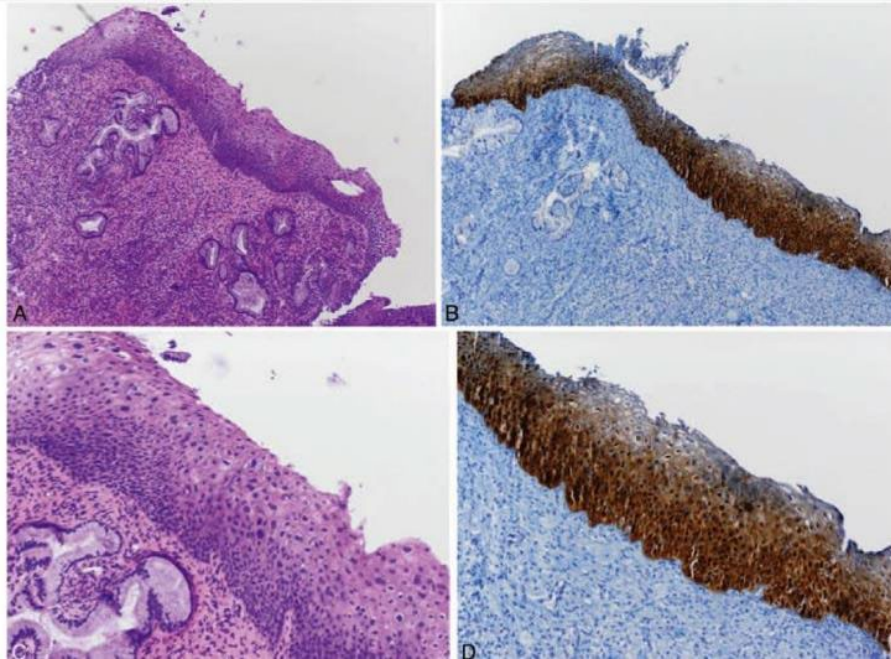
Maligna adenocancerceller innehåller neutralt slem som färgas rött med AB/PAS, medan normala/hyperplastiska endocervikala körtlar innehåller surt och neutralt slem som färgas lilla till blått [11].

6.2 Rekommenderad immunhistokemi

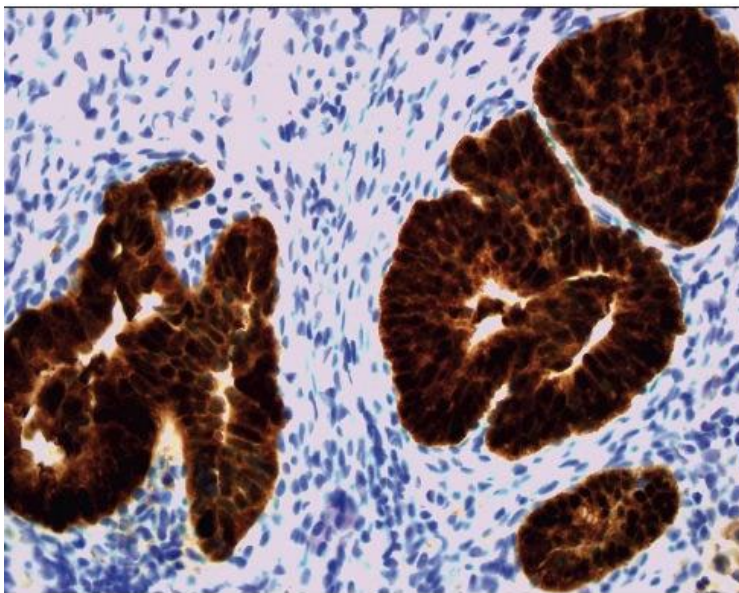
p16: I LAST-projektet finns en stor internationell litteraturgenomgång där det fastställs att p16 har ett värde som diagnostisk biomarkör i följande differentialdiagnos [1].

Tolkning av p16-färgning: I LAST-projektet fastställs att endast stark och utbredd ”block”-p16-färgning bör betraktas som ”positiv”. I skivepitel definieras detta som en sammanhängande stark kärna plus cytoplasmisk färgning av basalcellsskikt med förlängning uppåt som inbegriper minst en tredjedel av den epiteliala tjockleken. Denna höjdbegränsning är något godtycklig men tillför specificitet. Observera alltså att ett prov kan kallas positivt utan färgning av hela tjockleken och utan förlängning i den övre tredjedelen eller övre halvan (Fig PAT-8). I glandulärara lesioner definieras positiv färgning som stark, kontinuerlig färgning (Fig PAT-9). Alla övriga mönster ska tolkas som negativa, inklusive fläckvis mosaikfärgning som inte är kontinuerlig.

Figur PAT-8: Positiv p16 i skivepitel är definerad som stark, utbredd ”block”-färgning [1].



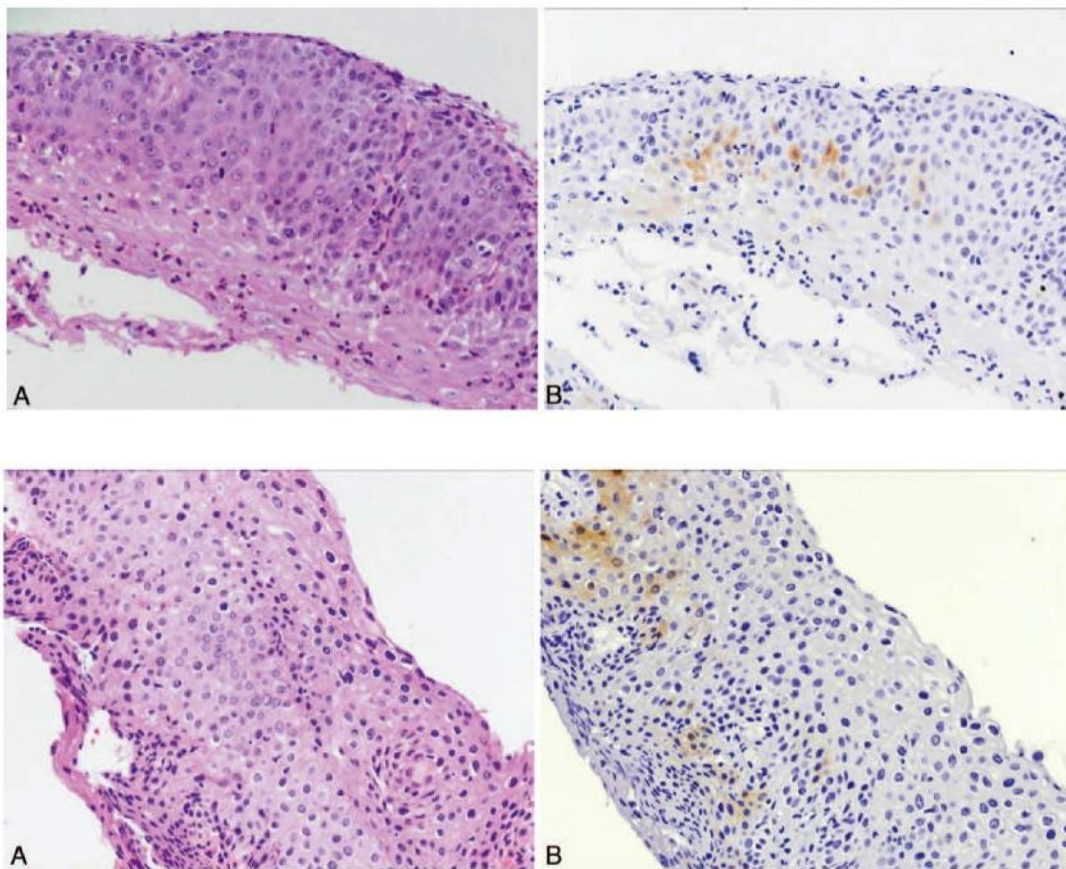
Figur PAT-9: Positiv p16-färgning i adenocarcinom in-situ [6].



Copyright © 2014 Churchill Livingstone, Elsevier Ltd. All rights reserved.

Fokal eller ojämn kärnfärgning är ospecifik och kan ses med reaktiv skivepitelmetaplasia, liksom lågradig lesion (LSIL, CIN 1). Alla andra färgningsmönster definieras som negativa, t.ex. enbart cytoplasma, stripig, ”blob”-liknande, puddled, utspridda celler och singel-celler. (Fig PAT-10)

Figur PAT-10: Negativ p16 är alla andra färgningsmönster [1].



Ki-67, Pro-ExC och övriga färgningar inom HSIL/LSIL: Många markörer visar likartade resultat som p16, dock finns det inte tillräcklig litteratur för att rekommendera dessa.

p16-färgning rekommenderas i följande differentialdiagnoser [1]:

- Differentialdiagnos mellan precancer (HSIL) och icke precancer (reaktiv eller atrofisk slemhinna).
- Om man övervägar HSIL(CIN2), som differentialdiagnos till LSIL, talar positiv p16 för HSIL(CIN2) och negativ p16 för LSIL.
- Om flera patologer inte är överens om en diagnos, och HSIL är en möjlig differentialdiagnos, talar positiv p16 för HSIL.
- P16 bör inte användas rutinmässigt om diagnosen är: normal morfologi, tydlig LSIL alternativt HSIL (HSIL(CIN3)). Undantaget är biopsier där det finns en hög risk för oupptäckt HSIL (vid föregående cytologi med diagnos HSIL, ASC-H, ASC-US/HPV16 +, eller AGC(NOS)).
- P16 kan användas i differentialdiagnos mellan ACIS och mimics av ACIS, som till exempel reaktiv atypi och tubarmetaplasia.



Kvalitetssäkring: Med tanke på p16:s centrala roll i diagnostiken bör p16-färgning kvalitetssäkras genom ett externt program. LAST-projektets rekommendationer, baserade på publicerade litteratur, utgår ifrån en viss klon och ibland även ett viss kit. Ett av de mest använda p16-kitten är Ventana CINtec (klon E6H4). Ytterligare kloner och kit finns, men att införa andra kloner och kit kräver validering (som visar att utfallet är detsamma som förväntas i litteraturen).

Kärlmarkörer: I utredning av LVSI kan immunfärgning med kärlmarkörer D2-40, CD31 eller CD34 vara till hjälp. I samband med immunfärgning kan en ny H&E-nivå tas för att relatera immunfärgningen till morfologi. Färgning av LVSI är inte obligatorisk, och det behövs inte heller någon indelning mellan lymfatiska och vaskulära spatier.

Immunhistokemisk färgning för Bcl 2, Ki67, ER, Vim, CEA och p16 kan hjälpa till vid differentiering mot såväl tubal metaplasia som endometrios. [3].

CD10: Immunhistokemi med CD10 har sina begränsningar då detta färgar många stromala celler, inte enbart cytogenet stroma. Nivåsnittning och intern/extern konsultation kan därför vara att föredra.

Immunfärgningar i tidig invasion beträffande skivepitelcancer och adenocarcinom:

Tidig invasion diagnostiseras på rutin-hematoxylin-eosin-snitt. Ingen immunhistokemisk färgning har visat sig ha diagnostiskt värde för att påvisa invasion. Därför är ytterligare H&E-nivåer och intern konsultation förstahandsval för undersökning av misstänkt invasivt fokus.

Synaptophysin, chromogranin, CD56 och NSE: Dessa markörer kan vara användbara om man misstänker neuroendokrin differentiering, som kan förekomma i cervixcarcinom. Många av dessa tumörer har beskrivits i gammal litteratur när immunhistokemi var ovanligt. Terminologin bör vara densamma som för gastro-entero-pankreatiska neuroendokrina tumörer, och immunfärgningen bör också vara densamma.

Chromogranin A, synaptophysin och Ki-67 är obligatoriskt, och man förvänta sig positiv reaktion med chromogranin A och synaptophysin. De flesta tumörer i cervix är högradigt neuroendokrin carcinom, en grad 3-tumör.

6.3 Antal snitt

Biopsi: 1–2 snitt. Som rutin bör man inte snitta igenom en kloss med H&E. Materialet bör reservas för eventuell färgning med p16.

Kon: 1–3 snitt.

Trakelektomi: 1 snitt

Hysterektomi: 1 snitt.

7. Information i remissens svarsdelen

Här anges minimikrav för utlåtandet. För en mer fullständig diskussion av utskärning hänvisas till referenser i referenslistan.

7.1 Allmänna kommentar kring rapportering

- 1) ”Radikalitet”: Begreppet ”radikalitet” syftar på att excisionen är ”tillräcklig”. Detta är svårdefinierat i cervix, och är en samlad patologisk och klinisk bedömning. Förekomst av HSIL/AIS i den brännskadade resektionsytan (som de flesta koner har) bör rapporteras. Om preparat har icke brännskadade ytor (trakelektomi och hysterektomi) är det förekomst i tuschade resektionsytor som rapporteras. För invasiv cancer bör dessutom minsta fria marginal rapporteras. På många labb är förekomst av HSIL/AIS/invasiv cancer i den äkta resektionsytan synonymt med ”icke radikalt”.
- 2) Invasionsdjup och multifokalitet: Se ”att mäta tidig skivepitelcancer” respektive ”att mäta tidigt adenocarcinom” i ”rekommenderade klassifikationssystem” nedan.

7.2 Rapportering beroende av preparat

Biopsier:

- Antal vävnadsbitar samt mått.
- Ingen skivepitellesion, alternativt LSIL eller HSIL.
- Hos kvinnor 27 år eller yngre bör HSIL vidare uppdelas i HSIL(CIN2) respektive HSIL(CIN3), där tillägget (CIN2) och (CIN3) motsvarar morfologi i det gamla systemet. Den kliniska handläggning av dessa unga kvinnor (val mellan behandling med slyngkon alt. exspektans) grundar sig delvis på morfologiska fynd.
- Ingen körtelförändring, alternativt AIS.



- Utfall av immunhistokemiska undersökningar/biomarkörer.
- Eventuell invasion. Invasionsdjupet och bredden kan inte bedömas i biopsier. Vid invasiv tumörväxt i biopsi anges tumörtyp och om kärlinvasion påvisats. Frånvaro av invasion bör särskilt kommenteras vid HSIL och AIS.

Slyngbiopsi/slyngkon/kon

Makroskopi:

- Hur kom preparat till labb? Öppnat? Uppnålat?
- Tuschmarkering?
- Preparatens mått. Hur har preparat fraktionerats?

Mikroskopi:

- Ingen skivepitelförändring, alternativt LSIL eller HSIL.
- Ingen körtelförändring, alternativt AIS.
- Påvisas HSIL/AIS i resektionsytan?
- Utfall av immunhistokemiska undersökningar/biomarkörer
- Närvaro eller frånvaro av invasiv tumörväxt. Vid invasiv tumörväxt anges också följande:
 - Tumörtyp
 - Största infiltrationsdjup. Rapporteras enligt lokal överenskommelse. Alternativ inkluderas: måttet i mm, som % av cervixvägg, vilken ”tredjedel” av cervixväggen.
 - Tumörstorlek – anges så att tumörstadium kan beräknas
 - om mer än 7 mm: åtminstone största dimension (stadium är T1b eller mer).
 - om 7 mm eller mindre: tumörutbredning i mm i tre dimensioner (stadium är T1a1, T1a2). Se ”att mäta tidig skivepitelcancer” respektive ”att mäta tidigt adenocarcinom” i ”rekommenderade klassifikationssystem” nedan.
 - Avstånd i mm till närmaste resektionsytan.
 - Multifokal tumörväxt påvisad/ej påvisad.
 - Kärlinvasion påvisad/ej påvisad.

Hysterektomi

Makroskopi:

- Hur har preparat inkommit? Färsk? Öppnat?
- Har man gjort ett fryssnitt (till exempel vid trakelektomi)?
- Beskrivning av preparat, särskilt patologiska och avvikande fynd.
- Vaginalmanchett: mått i mm
- Yta/serosa: intakt?
- Övrigt: status post konisering?
- Tumörlokalisering.
- Vänster och höger parametrium: finns med? patologiska fynd?
- Makrofoto taget?
- Eventuell markering (tusch).
- Fraktionering: Som minimikrav bör en cervixtumör bäddas helt, 1 fraktion från normala strukturer (endometrium, myometrium, ovarier, tubor, parametrier), ytterligare bitar vid behov beroende på makroskopisk bedömning.

Mikroskopi:

- Ingen skivepitelförändring, alternativt LSIL eller HSIL.
- Ingen körtelförändring, alternativt AIS.
- Påvisas HSIL/AIS i resektionsytan? Se generella kommentarer ovan angående radikalitet.
- Utfall av immunhistokemiska undersökningar/biomarkörer
- Närvaro eller frånvaro av invasiv tumörväxt. Vid invasiv tumörväxt anges också följande:
 - Tumörtyp
 - Största infiltrationsdjup. Rapporteras enligt lokal överenskommelse. Alternativt inkluderas: mått i mm, som % av cervixvägg, vilken ”tredjedel” av cervixväggen.
 - Tumörstorlek – anges så att tumörstadium kan beräknas
 - om större än 7 mm: åtminstone största dimension (stadium är T2 eller mer).
 - om 7 mm eller mindre: tumörutbredning i mm i tre dimensioner (stadium är förmodat T1a1, T1a2). Se ”att mäta tidig skivepitelcancer” respektive ”att mäta tidigt adenocarcinom” i ”rekommenderade klassifikationssystem” nedan.
 - Avstånd i mm till närmaste resektionsytan.
 - Multifokal tumörväxt påvisad/ej påvisad.
 - Kärlinvasion påvisad/ej påvisad.



8. Koder och beteckningar

8.1 SNOMED

Fr.o.m. 2017-01-01 följer kodningen World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 2014 [2]. I kapitel 7, sidan 170, finns en fullständig lista över samtliga aktuella koder inom cervixdiagnostiken. Det är dessa koder som är aktuella, och om ett labb saknar en eller flera koder bör dessa införas.

Koderna i WHO anges som 5 siffror. Till exempel "Adenocarcinom in-situ 8140/2". I Svensk SNOMED-kodning är koden M81402. Dessa koder godkändes av IARC/WHO:s kommitté för kodning år 2013.

Koder som slutar med 2 och 3 bör canceranmälas. Även vissa koder som slutar med 0 och 1 bör canceranmälas.

I princip finns samtliga tänkbara tumörformer med i WHO boken, vilket gör att man kan följa utfallet av vanliga tumörer, men även utfallet av ovanliga tumörer (till exempel neuroendokrin cancer).

8.2 T-koder

T82000 Uterus (hysterektomi)

T83000 Cervix

8.3 Cervix M-koder

OBS: Endast en SNOMED-M-kod ska anges, den som motsvarar den värsta lesionen. Exempel: om både invasiv skivepitelcancer och HSIL finns ska endast kod M80703 anges.

M80770 LSIL

M80772 HSIL (OBS! tidigare "CIN2" kodas som HSIL, och canceranmälas)

Undantag från WHO/IARC:s kodningsprinciper: Vid klinisk önskan, i biopsier hos kvinnor 27 år eller yngre, används "dubbelkodning" med både HSIL och CIN2/CIN3 för att möjliggöra uppföljning i Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention (NKCx). Hos dessa kvinnor anges tilläggs kod M74007 för HSIL(CIN2) och M80702 för HSIL(CIN3). Detta görs under en övergångsperiod fram tills kvalitetsregistret kan utveckla ett bättre system för uppföljning.

M80703	Skivepitelcancer
M81402	Endocervical adenocarcinom in-situ
M81403	Endocervical adenocarcinom av vanlig typ
M83803	Endometioid carcinom
M82633	Villoglandulär carcinom
M84823	Mucinös carcinom av gastrisk typ

9. Kvalitetsindikatorer

- Totalt antal cervix-prover
- Antal LSIL
- Antal HSIL
- Antal invasiv skivepitelcancer
- Antal invasivt adenocarcinom
- Extern kvalitetssäkring av p16-immunhistokemi

10. KVASt-grupp gynekologisk patologi 2016

Uppdaterat adressuppgifter finns på Svensk Förening för Patologis webbplats, under KVASt och Gynekologisk patologi <http://svfp.se/node/219>

Sammanställande:

Joseph Carlson, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
joseph.carlson@ki.se

Medlemmar:

Julia Bak, Linköpings universitetssjukhus, Linköping
julia.bak@regionostergotland.se

Henrik Edvardsson, Centralsjukhuset Karlstad, Karlstad
henrik.edvardsson@liv.se

Anne-Marie Levin Jakobsen, Unilabs AB, Skövde
ann-marie.levinjakobsen@unilabs.com

Eva Lundin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
eva.lundin@medbio.umu.se

Constantina Mateoiu, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
constantina.mateoiu@vgregion.se



Anna Måsbäck, Skånes universitetssjukhus, Lund
Anna.Masback@skane.se

Husam Oda, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
husam.oda@vll.se

Angeliki Papagiannopoulou, Linköpings universitetssjukhus, Linköping
Angeliki.Papagiannopoulou@regionostergotland.se

Diana Taslica, Akademiska sjukhuset, Uppsala
diana.lizuca.taslica@akademiska.se

Anna Tolf, Akademiska sjukhuset, Uppsala
anna.tolf@akademiska.se

Sandra Wessman, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
sandra.wessman@karolinska.se

Sofia Westbom-Fremer, Skånes universitetssjukhus, Lund
sofia.westbom-fremer@skane.se

Referenser

1. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2013;32(1):76-115.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Young RH, Herrington CS. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs: International Agency for Research on Cancer; 2014.
3. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract [Elektronisk resurs]. Boston, MA: Springer US; 2011.
4. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. The American journal of surgical pathology. 2010;34(8):1077-87.
5. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, et al. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. International journal of cancer Journal international du cancer. 2011;128(6):1354-62.

6. Mutter. Pathology of the Female Reproductive Tract [Elektronisk resurs]: Elsevier; 2014.
7. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. Histopathology. 2013;62(1):176-202.
8. McIlwaine P, Nagar H, McCluggage WG. Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2014;33(3):213-7.
9. RCPA. Cervical Cancer Structured Reporting 2013 [Available from: www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Cancer-Protocols/Gynaecological/Protocol-Cervical-cancer.aspx].
10. Lester SC. Manual of Surgical Pathology: Expert Consult - Online and Print: Elsevier Health Sciences; 2010.
11. Clement PB, Stall JN, Young RH. Atlas of gynecologic surgical pathology. Amsterdam: Elsevier; 2020.



BILAGA 9

Förändringar jämfört med tidigare versioner

Version 2.1 2022-06-14

- Ny stadiindelning vaginalcancer.
- Vid spridd sjukdom, fjärrmetastaser, cytostatikabehandling vid återfall: Ställningstagande till tillägg av pembrolizumab till platinuminnehållande cytostatikabehandling \pm bevacizumab för patienter med PD-L1 ≥ 1 enligt ”combined positive score” (CPS) metoden. Avsnitt [10.4](#).
- Nya referenser inlagda.

Version 2.0 2020-06-16

- Övergripande: Införande av ny version av stadiindelning enligt FIGO 2018.
- Avsnitt 6.2: PIN är inte längre nödvändigt vid stadium IA.
- Avsnitt 10.1:
 - Enkel hysterektomi alt. rekonisering ersätter radikal hysterektomi vid stadium IA2.
 - Portvaktskörtelbiopsi ersätter pelvin lymfkörtelutrymning vid stadium IA (förutsatt att tekniken är etablerad).
 - Laparotomi rekommenderas vid radikal hysterektomi.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se