Cervixcancer

Udredning og stadieinddeling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. december 2022 (DGCG)
Administrativ godkendelse
30. januar2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2027
INDEKSERING
DGCG, cervixcancer, udredning, stadieinddeling, FIGO

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Udredning 2
Billeddiagnostik 2
Håndtering af billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder 2
FIGO stadieinddeling 3
Flow chart: FIGO stadieinddeling 2018 4
English summary 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
Udredning 6
Billeddiagnostik 9
Håndtering af billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder 12
FIGO stadieinddeling 14
4. Referencer 20
5. Metode 23
6. Monitorering 25
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 27

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning

1. **Synlig suspekt tumor på livmoderhalsen eller biopsier eller cervixcytologi med påvist kræft eller mistanke om kræft bør henvises til udredning i kræftpakke på afdeling med højtspecialiseret funktion indenfor udredning og behandling af cervixcancer (D)**

2. **Histologi og evt. billeddiagnostik hos patienter med biopsiverificeret cervixcancer bør drøftes på multidisciplinær teamkonference mhp behandlingsallokering (B)**

3. **Patienter med cervixcancer >= stadium IB1 bør have foretaget gynækologisk undersøgelse i general anæstesi med deltagelse af onkogynækolog og onkolog (D)**

4. **Histologi fra cervixtumor / tumor i konuspræparat bør revideres ved erfaren onkogynæko-patolog (RH / AUH / OUH) (D)**

Billeddiagnostik

5. **Det anbefales, at alle, der udredes for cervixcancer, får foretaget MR skanning som led i den initiale stadieinddeling af formodet stadie >=IB til vurdering af lokal tumorudbredning og eventuelt suspekte lymfeknuder (B)**

6. **Det er fortsat den kliniske undersøgelse (GU i GA), der er afgørende for den endelige beslutning om parametrieinvasion (B)**

7. **FDG-PET/CT anbefales til stadieinddeling af patienter med cervixcancer formodet >= FIGO IB3 (FIGO-2018), men ikke ved lavere stadier (B)**

Håndtering af billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder

8. **MR og/eller PET positive lymfeknuder i bækkenet ved tidlig cervixcancer stadium <= IB3 bør altid afføde yderligere diagnostisk udredning pga lav sensitivitet: fjernelse af PET positiv lymfeknude evt med FRYSEMIKROSKOPI og suppleres med sentinel node mapping, såfremt patienten i øvrigt vurderes resektabel (A)**

9. **Hos patienter med lokal avanceret cervixcancer, behøver PET positive lymfeknuder i bækken eller paraaortalt ikke yderligere diagnostisk udredning (pga høj sensitivitet og specificitet), men kan fjernes eller biopteres, såfremt det får en terapeutisk konsekvens (B)**

10. **PET positive lymfeknuder ekstraabdominalt (på hals, i lyske etc) skal altid biopteres mhp afklaring af tilstedeværende dissemineret sygdom (B)**

FIGO stadieinddeling

11. **Patienter med ny-diagnosticeret cervixcancer skal stadieinddeles iht FIGO 2018 og johjskal indberettes til cancerregisteret iht TNM klassifikationen (D)**

12. **Der bør indberettes metode hvorved tumor status (T), lymfeknudestatus (N) og metastase status (M) er bestemt: klinisk (clinical (c)), billeddiagnostisk (imaging (i)), eller patologi (p) (D)**

13. **Fokus på dybdeinvasion snarere end horisontal fladeudbredning i FIGO 2018 stadieinddeling af tidlig cervixcancer synes korrekt at afspejle risiko for lymfeknudemetastaser og bør altid foreligge ved stillingtagen til kirurgisk omfang ved stadium IA og IB med ikke synlig tumor (B)**

14. **Kombinationen tumor <=20mm, invasionsdybde <=10 mm og ingen LVSI repræsenterer en lav-risiko gruppe hvilket støtter underopdeling af FIGO 2018 i 3 understadier (IB1, IB2 og IB3) (B)**

15. **Patienter med cervixcancer og påvist lymfeknudermetastaser pelvint eller paraaortalt allokeres til stadium IIIC1 hhv. IIIC2 iht FIGO 2018 (B)**

Flow chart: FIGO stadieinddeling 2018

Tabel 1. FIGO stadieinddeling 2018 [Bhatla N, Aoki D, Sharma DN et al. FIGO cancer report 2018: Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018;143 (suppl. 2):22-36] og Bhatla N el al. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129–135] Int J Gynecol Obstet 2019; 147: 279–280

FIGO stadium		LPR T kode	T kode	N	LPR N kode	M	LPR M kode
IA1	Invasionsdybde ≤ 3 mm	AZCD13A1	T1a1	N0 Nx	ACCD30 AZCD39	M0	AZCD40
IA2	Invasionsdybde > 3 mm men ≤ 5 mm	AZCD13A2	T1a2	N0 Nx		M0	
IB1	Tumor med invasionsdybde > 5 mm og tumorstørrelse ≤ 2 cm	AZCD13B1	T1b1	N0 Nx		M0	
IB2	Tumorstørrelse > 2 cm og ≤ 4 cm	AZCD13B2	T1b2	N0 Nx		M0	
IB3	Tumorstørrelse > 4 cm	AZCD13B3	T1b3	N0 Nx		M0	
IIA1	Nedvækst øverste 2/3 af vagina, parametrier frie, tumorstørrelse ≤ 4 cm	AZCD14A1	T2a1	N0 Nx		M0	
IIA2	Nedvækst øverste 2/3 af vagina, parametrier frie, tumorstørrelse > 4 cm	AZCD14A2	T2a2	N0 Nx		M0	
IIB	Udvækst i parametrie(r), tumor når ikke bækkenvægge(n)	AZCD14B	T2b	N0 Nx		M0	
IIIA	Nedvækst i nederste 1/3 af vagina, tumor når ikke bækkenvægge(n)	AZCD15A	T3a	N0 Nx		M0	
IIIB	Udvækst til bækkenvægge(n) og/eller hydronefrose eller udslukt nyre	AZCD15B	T3b	N0 Nx		M0	
IIIC1	Metastase(r) til pelvine lymfeknuder uanset tumorstørrelse og -udbredning	AZCD15C1	T3c1	N1	AZCD31	M0	
IIIC2	Metastase(r) til paraaortale lymfeknuder uanset tumorstørrelse og –udbredning	AZCD15C2	T3c2	N1		M0	
IVA	Spredning til mucosa i blære og/eller rektum	AZCD16A	T4a	N0 N1 Nx		M0	
IVB	Fjernmetastaser	AZCD16B	T4b	N0 N1 Nx		M1	AZCD41

English summary

In Denmark cervical cancer diagnostics and treatment is centralized to three highly specialized cancer centers (surgery, radiotherapy and chemotherapy). We follow FIGO 2018 staging guidelines. This guideline is updated with the most recent evidence regarding imaging and staging of cervical cancer.

2. Introduktion

Halvdelen af de patienter, der får konstateret livmoderhalskræft i Danmark opdages via screeningsprogrammet for cervixcancer og har hverken symptomer eller suspekte fund på cervix. Den resterende del præsenterer sig med synlig tumor på cervix eller symptomer. Ved mistanke om eller påvist cervixcancer henvises kvinden til et af de tre centre (RH, AUH eller OUH), der udreder og behandler cervixcancer i Danmark. Udredning af kræftsygdom anbefales udført i multidisciplinært samarbejde.

Stadieinddeling af cervixcancer foretages i henhold til FIGO´s rekommendationer og har indtil for nyligt bestået af en ren klinisk vurdering, hvor resultater af evt. billeddiagnostik og endelig histologi ikke ændrede det klinisk fastsatte stadium (1). I 2018 har FIGO's Gynækologiske onkologiske komité besluttet at tillade inddragelse af billeddiagnostik og endelig patologi i stadieinddelingen. Den reviderede stadieinddeling blev præsenteret på FIGO XXII World Congress of Gynecology and Obstetrics og er implementeret i Danmark per 1.1.2020.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Ændring i FIGO stadieinddeling har store konsekvenser for udredning og behandling af tidlig cervixcancer, og DGCGs cervixgruppe har derfor haft mange drøftelser både internt og i DGCGs bestyrelse, hvor ændringer er drøftet i relation til den evidens, der foreligger. Ændringen i stadieinddeling kan give anledning til større variation i kirurgisk praksis end tidligere, idet evidensen på behandlingsområdet endnu ikke foreligger. DGCGs Cervixgruppe har derfor fundet det væsentligt at opnå national konsensus.

Patientgruppe

Patienter med mistænkt eller diagnosticeret cervixcancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Primær sektor samt praktiserende gynækologer kan anvende denne retningslinje for korrekt visitation til udredning i et cervixcancer kræftpakkeforløb.

3. Grundlag

Udredning

1. **Synlig suspekt tumor på livmoderhalsen eller biopsier eller cervixcytologi med påvist kræft eller mistanke om kræft bør henvises til udredning i kræftpakke på afdeling med højtspecialiseret funktion indenfor udredning og behandling af cervixcancer (D)**

2. **Histologi og evt. billeddiagnostik hos patienter med biopsiverificeret cervixcancer bør drøftes på multidisciplinær teamkonference mhp behandlingsallokering (B)**

3. **Patienter med cervixcancer >= stadium IB1 bør have foretaget gynækologisk undersøgelse i general anæstesi med deltagelse af onkogynækolog og onkolog (D)**

4. **Histologi fra cervixtumor / tumor i konuspræparat bør revideres ved erfaren onkogynæko-patolog (RH / AUH / OUH) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Nærværende anbefalinger er baseret på national og international konsensus om multidisciplinær håndtering af kræftpatienter. Mht udredning er der lagt vægt på internationale og nationale anbefalinger om centralisering, der sikrer ensartethed i udredning, diagnostik, behandling

Henvisning i Cervixcancer kræftpakke (2)

Følgende symptomer bør føre til gynækologisk undersøgelse i almen praksis.:

- Unormale blødninger fra vagina, herunder blødning i menopausen, nyopståede kraftige, uregelmæssige blødninger præ- eller perimenopausalt, vedvarende blødning efter samleje og blødninger mellem menstruationer.
- Blodigt ildelugtende udflåd

I denne situation anbefales ikke cervixcytologisk undersøgelse på grund af risiko for falsk negativt svar eller fejlfortolkning, hvilket kan føre til forsinket udredning

Patienten skal tilbydes yderligere udredning i filterfunktion ved praktiserende gynækologisk speciallæge, hvis undersøgelsen i almen praksis ikke giver en entydig forklaring på symptomer eller fund fra urinveje eller gastrointestinal-kanalen.

Filterfunktion
Hos praktiserende gynækolog eller på gynækologisk afdeling tilpasses udredning mistanke om livmoderhals- eller livmoderkræft.

Ved mistanke om livmoderhalskræft foretages

- Gynækologisk undersøgelse med vurdering af blødningskilde
- Vaginal UL
- Histologiske prøver fra portio og cervikal cytologisk undersøgelse

Kriterier for henvisning i pakkeforløb for livmoderhalskræft til udredende højtspecialiseret afdeling

- Synlig suspekt tumor på livmoderhalsen
- Histologi fra livmoderhalsen med fund af kræft eller mistanke om kræft (gælder også ved mistanke om kræft på screenings-smear)

Forløbstider for cervixcancer:

Henvisning		
Fra henvisning modtaget til første fremmøde på udredende afdeling		6 kalenderdage
Udredning		
Fra første fremmøde på udredende afdeling til afslutning af udredning		14 kalenderdage
Initial behandling		
Fra afslutning af udredning til start på initial behandling	Kirurgisk behandling	8 kalenderdage
	Strålebehandling	15 kalenderdage
	Medicinsk behandling	11 kalenderdage
Samlet forløbstid		
Fra henvisning modtaget til start på initial behandling	Kirurgisk behandling	28 kalenderdage
	Strålebehandling	35 kalenderdage
	Medicinsk behandling	31 kalenderdage

MDT konference
Der henvises til DMCGs vejledning til MDT konferencen hvor litteraturen vedrørende værdien af indførelsen og anvendelse af MDT konference konceptet er nøje gennemgået:

https://www.dmcg.dk/siteassets/dmcg-udvalg/multidisciplinaer_kraeftbehandling_-_en_vejledning_til_mdt-rev-15-02-2016.pdf

Herudover foreligger en metaanalyse fra 2016, der konkluderer, at diskussion af kræftpatienter, der er drøftet på MDT konference i højere grad gennemgik mere korrekt præ-operativ stadieinddeling og onkologisk behandling. De studier, der indgik i metaanalysen, var dog af relativ lav kvalitet og behæftet med selektionsbias. Der var ingen overbevisende effekt på patientens overlevelse (3)[3a nedjusteret pga ikke-homogenicitet].

Udredning og behandling af cervixcancer er en højt-specialiseret opgave for et multidisciplinært team (MDT) bestående af onkogynækologer, patologer, onkologer og billeddiagnostikere. Når diagnosen er verificeret histologisk og evt. øvrige undersøgelser er udført, drøftes behandlingsplan på MDT-konference ud fra de gældende kliniske retningslinjer.

I udredningsforløbet af cervixcancer sikrer drøftelse på MDT af billeddiagnostik samt patologi før og efter evt. operation, at patienten allokeres til korrekt behandling. Herved sikres ensartethed i udredning, diagnostik, behandling. Endvidere får patienter bedre mulighed for at deltage i relevante kliniske forsøg.

Klinisk undersøgelse

Den diagnostiske procedure har tre hovedelementer: histologisk verifikation af diagnosen cervixcancer, vurdering af sygdomsudbredning samt stadieinddeling, som er essentiel for valg af behandling (1, 4)[2a-3c].

Udredningen omfatter:

1. Samtale og klinisk vurdering af patientens almen tilstand
2. Gynækologisk undersøgelse i general anæstesi (evt. uden anæstesi ved radikal konus) med deltagelse af onkogynækolog og onkolog.
    a. biopsi (såfremt eksisterende biopsier er inkonklusive), evt. diagnostisk konisation.
    b. Vurdering af tumorudbredning (parametrieinvasion og evt nedvækst i vagina)
    c. Cystoskopi og rektoskopi såfremt der mistænkes indvækst i blære/rektum. Biopsi tages.
    d. Transvaginal ultralydsskanning kan overvejes til vurdering af tumorstørrelse ved erfaren sonograf
3. MR skanning mhp vurdering af tumorudbredelse i bækkenet, tumorstørrelse og lymfeknuder i bækken (se under billeddiagnostik)
4. PET/CT skanning anbefales mhp vurdering af fjernmetastasering til alle patienter med stadium >= IB3 og patienter med <IB3 med suspekte lymfeknuder på MR skanning (se under billeddiagnostik)
5. Revision af præparat mhp fastlæggelse af histologisk type, invasionsdybde, tilstedeværende lymphovaskulær invasion (LVSI) og tumorstørrelse i 3 dimensioner (se venligst patologi-retningslinje)

Patientværdier og – præferencer

Patienterne vurderes individuelt med henblik på indikation for at gennemgå systematisk udredning under et kræftpakkeforløb for cervixcancer. Evaluering af sundhedsstatus, herunder co-morbiditet og forventet levetid udgør vigtige parametre i den kliniske beslutning. Ved fx billeddiagnostisk udbredt dissemineret sygdom kan man individuelt afgøre, hvorvidt patienten skal gennemføre det fulde udredningsprogram. Ligeledes er der ikke grund til at gennemføre et stort og omfattende udredningsprogram ved meget lille og radikalt fjernet fokus i konus.

Rationale

Nærværende anbefalinger er baseret på national og international konsensus om multidisciplinær håndtering af kræftpatienter. Mht udredning er der lagt vægt på internationale og nationale anbefalinger om centralisering, der sikrer ensartethed i udredning, diagnostik, behandling.

Billeddiagnostik

5. **Det anbefales, at alle der udredes for cervixcancer, får foretaget MR skanning som led i den initiale stadieinddeling af formodet stadie >=IB til vurdering af lokal tumorudbredning og eventuelt suspekte lymfeknuder (B)**

6. **Det er fortsat den kliniske undersøgelse (GU i GA), der er afgørende for den endelige beslutning om parametrieinvasion (B)**

7. **FDG-PET/CT anbefales til stadieinddeling af patienter med cervixcancer formodet >= FIGO IB3 (FIGO-2018), men ikke ved lavere stadier (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

MR skanning

Anvendelsen af MR til vurdering af lokal tumorudbredelse er belyst i en metaanalyse, hvori indgår flere prospektive studier men på heterogene patientpopulationer samt retrospektive studier (5)[2a].
Den anbefalede billeddiagnostik fra FIGO i den initiale stadieinddeling af cervixcancer er MR skanning til at vurdere lokal tumorudbredelse, da MR-skanning har høj bløddelsopløsning (5-10)[2a-3a].
MR bruges primært til at vurdere T-stadiet sammen med den kliniske undersøgelse i generel anæstesi. En gruppe fra Århus har i to forskellige populationer retrospektivt undersøgt de parametre i T-stadiet, der har betydning for prognosen (11, 12) [2b]. Man fandt frem til 8 parametre: udbredning i cervix, involvering af vagina, af corpus uteri, af parametrierne (højre/venstre), af blæren, ureter og rektum. Ved at inddele de 8 parametre i flere undergrupper kunne man udregne en T-score, der viste sig at korrelere omvendt med overlevelsen, således at højere T-score betød ringere prognose. Udbredningen i cervix blev vurderet ved største tumordiameter på MR.

Indvækst i parametrierne vurderet ved MR er et supplement til den kliniske undersøgelse, hvor den kliniske vurdering vægter højest. Udbredningen i vagina vurderes bedst ved den kliniske undersøgelse, men bør også

rapporteres i MR beskrivelsen. Indvækst i blære og rektum samt evt. hydronefrose bør også vurderes ved MR, ligesom suspekte regionale lymfeknuder beskrives. I en metaanalyse fra 2019 blev sensitiviteten og specificiteten for indvækst i parametrierne belyst (5) [3a nedjusteret heterogenicitet]. Undersøgelsen er dog behæftet med bias, idet de fleste af de inkluderede undersøgelser er retrospektive og kun inkluderer patienter, der er opereret. De patienter, der havde parametrieindvækst på MR og derfor blev sendt til strålebehandling blev ikke inkluderet i alle studier, og det er primært den negative prædiktive værdi, der er fokuseret på. I analysen fandt man en sensitivitet og specificitet for indvækst i parametrierne på hhv. 75% og 92% (19 studier, 1748 patienter) og for spredning til lymfeknuder hhv. 51% og 89% (15 studier 997 patienter) (5) [3a nedjusteret heterogenicitet]. *Det er derfor fortsat den kliniske undersøgelse (GU i GA), der er afgørende for den endelige beslutning om parametrieinvasion*.

MR-skanning bør udføres på en MR-skanner med feltstyrke på mindst 1,5 Tesla. Patienten bør have fastet i 4 timer inden undersøgelsen for at mindske artefakter fra tarmene. Det anbefales at give 40 mg Buscopan eller 1 mg Glukagon im inden undersøgelsen for yderligere at hæmme peristaltikken, medmindre der er kontraindikationer til disse lægemidler. Patienten bør endvidere tømme blæren ca. 1 time inden undersøgelsen for at sikre en vis fyldning, men ikke overfyldning, af denne (7, 10). Man kan fylde vagina med ultralydgelé, men der er ikke konsensus om dette og af hensyn til den praktiske gennemførelse anbefales det ikke som rutine. Det anbefales at bruge saturationsbånd fortil og bagtil. Patienten skannes i rygleje. *Der bør være gået mindst 1 uge efter biopsi/keglesnit.*

Til den primære udredning af cervixcancer foreslås følgende sekvenser (7):

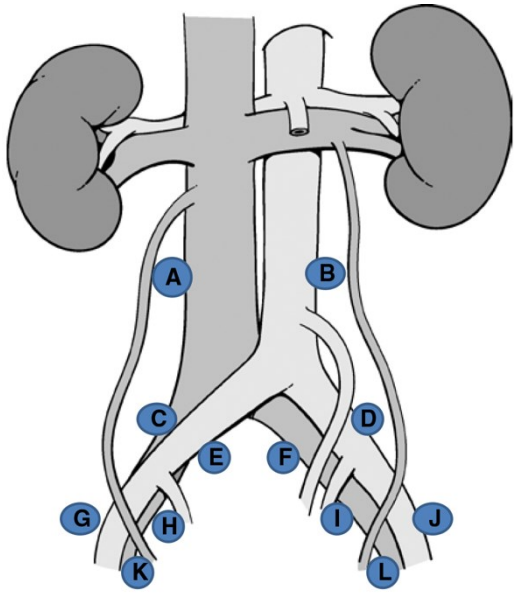
Sekvens	**Plan**	**Formål**
T2 FSE	Sagital (lille FOV)	Måle tumorstørrelse og udbredning
T2 FSE	Axial	Overblik over bækkenet, lymfeknuder
T2 FSE	Coronal (stort FOV)	Hydronefrose, overblik over nedre abdomen og bækken
T2 FSE	Axial på cervix (lille FOV,vinkelret på cervix' længdeakse)	Tumorstørrelse og parametrier
T1	Axial hele bækkenet	Lymfeknuder, blødningsfølger
DWI (b: 0, 200, 1000)	Axial på cervix	Tumor

Tumor ses tydeligst på de T2 vægtede sekvenser, hvor den er moderat hyper- til hyperintens, og på diffusionssekvenserne.
I MR-beskrivelsen anbefales det at inkludere de 8 parametre nævnt ovenfor evt. i skemaform (Skema 1) inkl. eventuelle patologisk udseende lymfeknuder i stationerne markeret på (Figur 1).

Skema 1:

Tumorudbredning	**Tilstedeværelse**
Cervix uteri	Ikke synlig ≤ 2 cm 2< x <= 4 cm > 4 cm
Corpus uteri	Ikke involveret Nederste 1/3 Midterste 1/3 Øverste 1/3
Vagina	Ikke involveret Øverste 1/3 Midterste 1/3 Nederste 1/3
Venstre parametrium	Ikke involveret Involveret
Højre parametrium	Ikke involveret Involveret
Blære	Ikke involveret Involveret
Ureteres	Ikke involveret Unilateral involvering Bilateral involvering
Rektum	Ikke involveret Mesorektum Rektum væggen
Lymfeknuder	Hvis ja (se nedenfor)
Bækkenet (se tegning)	
a. iliaca externa (h/v)	
a. iliaca interna (h/v)	
Fossa obturatoria	
Præsakralt	
aa. iliaca comunis (h/v)	
Paraaortalt	
Under IMA	
Over IMA	
Ved h/v nyrevene	

Figur 1:



A + B: Paraaortalt

C + D: Aa. Iliaca Communis

E+ F: Præsakralt

G + J: A. Iliaca Externa

H + I: A. Iliaca Interna

K + L: Fossa obturatorius

Håndtering af billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder

8. **MR og/eller PET positive lymfeknuder i bækkenet ved *tidlig cervixcancer stadium* <= *IB3* bør altid afføde yderligere diagnostisk udredning pga lav sensitivitet: fjernelse af PET positiv lymfeknude evt med FRYSEMIKROSKOPI og suppleres med sentinel node mapping, såfremt patienten i øvrigt vurderes resektabel (A)**

9. **Hos patienter med *lokal avanceret cervixcancer*, behøver PET positive lymfeknuder i bækken eller paraaortalt ikke yderligere diagnostisk udredning (pga høj sensitivitet og specificitet), men *kan fjernes eller biopteres*, såfremt det får en *terapeutisk* konsekvens (B)**

10. **PET positive lymfeknuder ekstraabdominalt (på hals, i lyske etc) skal altid biopteres mhp afklaring af tilstedeværende dissemineret sygdom (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

PET/CT

Stadieinddeling med FDG-PET/CT af patienter med nydiagnosticeret cervixcancer er belyst i systematiske reviews og metaanalyser foretaget på heterogene patientpopulationer med varierende FIGO stadier (13-15) [2a] og omhandler primært diagnostik af lymfeknudemetastaser. Ved tidlige sygdomsstadier (I-IIAI) har FDG-PET/CT begrænset værdi pga. lav forekomst af lymfeknudemetastaser og minimal metastaseringsgrad (16)[2a]. Gennemgående for studierne findes moderate sensitiviteter for FDG-PET/CT på 57-59 % (13-15) [2a]. Dette er formentlig gældende for både pelvine og paraaortale lymfeknuder, omend resultaterne herfor er inkonsekvente. Adam et al. rapporterer lavere sensitivitet til diagnostik af paraaortale (40 %) end pelvine

lymfeknuder (88 %) ved patienter med lokalavanceret cervixcancer (13)[2a], mens Liu et al. omvendt rapporterer højere sensitivitet til diagnostik af paraaortale (68 %) end pelvine lymfeknuder (48 %) i en heterogen patientgruppe med varierende FIGO stadier (14)[3a].

Specificiteten af FDG-PET/CT til lymfeknudediagnostik rapporteres oftest til > 90 %, og denne sammen med den positive prædiktive værdi (PPV) er stigende ved højere sygdomsstadier, idet forekomsten af lymfeknudemetastaser er stigende ved højere stadie (13-15)[2a]. Det er velkendt, at positive prædiktive værdier stiger ved øget sygdomsprævalens, hvilket understreges i studiet af Adam et al., der overvejende omfatter patienter med stadie > IIB cervixcancer. De finder PPV på op til 96 % hos patienter med høj forekomst af lymfeknudemetastaser. Med høj specificitet og PPV kan FDG-PET/CT derfor især bidrage til behandlingsplanlægning ved påvisning af FDG-positive lymfeknuder, fx ved planlægning af strålebehandling (16)[2a]. Patienter med metastasesuspekte lymfeknuder på FDG-PET/CT (eller anden billeddiagnostik) vil ifølge FIGO-2018 klassifikationen upstages til FIGO IIICr (r=radiologic) (17). I FIGO klassifikationen skelnes mellem, om der kun er metastasesuspekte lymfeknuder pelvint (IIIC1r), eller der også er paraaortale suspekte lymfeknuder (IIIC2r), idet dette har prognostisk betydning.

FDG-PET/CT har høj sensitivitet og specificitet til diagnostik af fjernmetastaser, hvilket mest er belyst i metaanalyser til diagnostik af recidiverende cervixcancer, hvor der rapporteres sensitivitet og specificitet på 87 % og 97 %, respektivt (18)[2a]. Fjernmetastaser er hyppigst forekommende ved tumores med større lokaludbredelse, hvor der er øget risiko for hæmatogen spredning.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalinger vedrørende de to billeddiagnostiske procedurer vurderes ikke at være give anledning til forskellighed i patientpræferencer.

Det er velkendt, at operation i 2 seancer ved PET positive lymfeknuder er forbundet med højere grad af kompleksitet og dermed risiko for komplikationer. Dette bør derfor så vidt muligt undgås. Der henvises til kirurgisk retningslinje for anbefaling ved PET positive lymfeknuder.

Rationale

Da lymfeknudemetastasering ved nydiagnosticeret cervixcancer udgør en væsentlig prognostisk faktor og har konsekvens for valg af behandling, er det af stor betydning at anvende en højsensitiv metode til lymfeknudestaging. FDG-PET/CT lever ikke op til dette. FDG-PET/CT kan altså ikke anbefales til at udelukke lymfeknudemetastaser hos patienter med nydiagnosticeret cervixcancer.

Diagnostik med histologisk undersøgelse såsom sentinel node mapping eller fuld lymfeknudefjernelse har derimod høj sensitivitet (96%) (19)[1b]. Herudover har sentinel node proceduren potentialet til at reducere bivirkninger, idet fuld lymfeknudefjernelse – og bivirkningerne hertil – kan undgås hos patienter uden metastaser til sentinel nodes. Endelig er Sentinel node proceduren vist at kunne påvise mikrometastaser som ikke vil erkendes ved billeddiagnostik. Sentinel node proceduren kan således med fordel erstatte anden billediagnostik såsom FDG-PET/CT til diagnostik af lymfeknudemetastasering hos patienter med tidlig cervixcancer; i litteraturen påvist stor nøjagtighed ved tumor op til 2 cm men også til tumorer op til 4 cm

vurderes metoden at være betydelig mere sensitiv end FDG-PET/CT (11, 19)[1b]. I praksis kan en præoperativ MR-skanning være vejledende for, hvornår der er indikation for FDG-PET/CT.

Det er værd at bemærke, at foreliggende studier af diagnostisk sikkerhed af FDG-PET/CT til lymfeknudestaging er foretaget med fuld lymfeknudefjernelse som referencestandard (13-15). Imidlertid opnås ofte en bedre diagnostik ved ultrastaging i forbindelse med sentinel node proceduren, og derfor kan foreliggende sensitivitetsberegninger oven i købet være falsk forhøjede. Man må dermed forvente, at sensitiviteten af FDG-PET/CT til lymfeknudediagnostik ved nydiagnosticeret cervixcancer er lavere end de ca. 57-59 %, hvilket netop er rapporteret i det danske multicenterstudie SENTIREC, der bruger ultrastaging ved sentinel node som referencestandard og finder en sensitivitet af FDG-PET/CT på kun 15 % for patienter med overvejende FIGO IB1/IB2 sygdom (19)[1b].

Bemærkninger og overvejelser

For praktisk udførelse af FDG-PET/CT og beskrivelse heraf henvises til retningslinjerne i Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin. Til undersøgelse af patienter med cervixcancer anbefales, at CT-delen af undersøgelsen foretages som en kontrastforstærket diagnostisk CT-skanning (13-19).

FIGO stadieinddeling

11. Patienter med ny-diagnosticeret cervixcancer skal stadieinddeles iht FIGO 2018 og skal indberettes til cancerregisteret iht TNM klassifikationen (D)

12. Der bør indberettes metode hvorved tumor status (T), lymfeknudestatus (N) og metastase status (M) er bestemt: klinisk (clinical (c)), billeddiagnostisk (imaging (i)), eller patologi (p) (D)

13. Fokus på dybdeinvasion snarere end horisontal fladeudbredning i FIGO 2018 stadieinddeling af tidlig cervixcancer synes korrekt at afspejle risiko for lymfeknudemetastaser og bør altid foreligge ved stillingtagen til kirurgisk omfang ved stadium IA og IB med ikke synlig tumor (B)

14. Kombinationen tumor <=20mm, invasionsdybde <=10 mm og ingen LVSI repræsenterer en lav-risiko gruppe, hvilket støtter underopdeling af FIGO 2018 i 3 understadier (IB1, IB2 og IB3) (B)

15. **Patienter med cervixcancer og påvist lymfeknudermetastaser pelvint eller paraaortalt allokeres til stadium IIIC1 hhv. IIIC2 iht FIGO 2018. (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Nedenstående litteraturgennemgang baseres på 1 systematisk review (20), 2 sammenlignende kohortestudie og 3 større database-baserede studier med vurdering af tumorstørrelse som prognostisk faktor (21). Endeligt et

nyligt publiceret randomiseret studie med post hoc analyse af betydning af tumorstørrelse (22), et nyligt publiceret internationalt retrospektivt multicenterstudie af recidiv og overlevelse efter trachelektomi og et nationalt prospektivt studie (23), der har evalueret om den nye FIGO 2018 stadieinddeling korrekt reflekterer risiko for lymfeknudemetastaser (24). Endelig inddrages et nyligt publiceret dansk retrospektivt studie, der har belyst den prognostiske værdi af billeddiagnostisk påviste lymfeknudemetastaer samt et nyligt publiceret dansk databasebaseret studie med vurdering af den prognostiske betydning af FIGO 2018 re-allokering (25, 26).

I 2018 publicerede FIGO en ny og væsentlig ændret anbefaling til stadieindeling af cervixcancer. Cervixcancer stadieinddeling havde indtil da primært været baseret på klinisk undersøgelse af tumorudbredning i bækkenet (1, 27), der kunne vurderes ved rektovaginal exploration. Årsagen til denne tilgang var manglende adgang til avanceret kirurgi og billeddiagnostik i 3. verdens lande, hvor cervixcancer forekommer med høj incidens.

De væsentligste ændringer i forhold til ældre versioner af FIGO stadieinddeling vedrører stadium IA og IB samt allokering til stadium IIIC ved positive lymfeknuder. Endvidere, at der nu tillades inddragelse af både billeddiagnostik og endelig histologi til fastsættelse af stadium.

Nedenstående er de væsentligste ændringer resumeret:

1. Mikroskopisk sygdom med invasionsdybde <= 5mm allokerer altid til stadium IA uanset horisontal udbredelse
2. Synlig tumor lokaliseret til cervix allokerer altid til stadium IB
3. Mikroskopisk sygdom med invasionsdybde >5mm allokerer til stadium IB uanset horisontal udbredelse
4. Stadium IB underopdeles i i 3 understadier: IB1 (tumor <=20mm), IB2 (tumor >20mm og <=40mm), IB3 (tumor >40 mm).
5. Postoperativ endelig histologi eller histologi fra fx formodet metastase allokerer til endeligt stadium og tilsidesætter både klinisk og billeddiagnostisk vurdering
6. Postoperativt histologisk påvist parametrieinvasion og positiv margen paracervikalt vil allokere til stadium IIB.
7. Spredning til lymfeknude(r) i bækken eller paraaortalt allokerer til stadium IIIC (IIIC1 hhv IIIC2)

Det bemærkes således, at man principielt kan allokere til stadium IIIC, alene på billeddiagnostik. Dette omtales yderligere ovenfor i afsnittet om håndtering af billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder (28). Ligeledes henvises til diskussion nedenfor og til bilag A, hvor alle ændringer fra FIGO 2009 til 2018 er beskrevet med tilhørende kommentarer.

FIGO stadium IB1-3

Baggrunden for yderligere underopdeling af stadium IB og allokering til stadium IA ved overfladisk invasionsdybde er de foreløbige resultater fra studier vedrørende fertilitetsbevarende kirurgi, der har vist bedre prognose for patienter med tumor <= 2cm (29-36)[2a-2b]. I et systematisk review identificeres en såkaldt low-risk gruppe bestående af patienter med cervixcancer tumorstørrelse $\leq$ 2cm, invasionsdybde <=10mm, ingen LVSI og uden lymfeknudemetastaser ud fra en gennemgang af retrospektive studier (20)[3a]. Denne gruppe synes at have en parametrieinvasions-risiko på <1%, og man konkluderer, at denne selekterede gruppe har betydelig bedre prognose.

I et database-baseret studie fra 2015 har Kato T et al. vurderet parametrieinvasion og overlevelse hos patienter med tumorstørrelse ≤ 2cm og > 2cm og finder signifikant højere risiko for parametrieinvasion og ringere overlevelse hos pt med tumorstørrelse > 2cm [2c]. Studiet er dog behæftet med betydelig bias pga manglende data hos ca 25% af patienterne, og der bemærkes en meget høj rate af parametrieudvækst (12%) hos pt med tumorstørrelse >2cm, hvilket meget vel kan afspejle insufficient stadieinddeling (35). I et mindre prospektivt studie har Plante M et al. sammenlignet overlevelse hos patienter med cervixcancer tumorstørrelse ≤ 2 cm vs. > 2 cm efter radikal vaginal trakelektomi (31)[3b]. Der findes signifikant højere recidivrate og forringet overlevelse hos patienter med tumor > 2 cm. Det bemærkes dog at gruppen med tumor > 2cm alene udgør 12% af materialet sv.t. 15 patienter. I nyligt publicerede populationsbaserede registerstudier samt et større internationalt cohortestudie og et randomiseret internationalt studie bekræftes tumorstørrelse ≤ 2cm at have signifikant indflydelse både på risiko for recidiv og overlevelse (21, 22, 37)[1b-2c]. Det bemærkes dog at, det randomiserede studie ikke havde tilstrækkelig styrke til at vurdere recidiv og overlevelse i tumorstørrelse stratificerede analyser (22).

I det nyligt publicerede danske databasestudie, baseret på DGCD data tilbage fra 2005 ses minimal effekt på 5-års overlevelsen for FIGO 2018 stadium IB, når patienter med lymfeknudemetastaser allokeres til stadium IIIC. Ligeledes ses der stort set at være samme overlevelse blandt patienter med FIGO 2018 stadium IB1-3 (26)[2c]. I det retrospektive danske studie med vurdering af den prognostiske betydning af FDG/PET positive lymfeknuder ses en væsentlig effekt (forbedring) i overlevelsen for stadium IB3 efter re-allokering, mens der heller ikke i dette studie ses en væsentlig forskel i overlevelsen mellem de forskellige sub-stadier indenfor stadium IB (25)[2b].

Nogle forfattere har advokeret for at, det i en overgangsfase mellem FIGO 2009 og 2018 kan være nødvendigt at tage beslutning om endelig behandling ud fra tumormål, invasionsdybde og øvrige risikofaktorer fremfor stadiet (28). Man kan dog konkludere, at der ud fra den tilgængelige litteratur, er lav recidivrate og mortalitet ved konservativ behandling af cervixcancer med tumorstørrelse ≤ 2 cm [2a-3b]. Ovenstående litteratur danner rimelig valid baggrund for underopdeling af stadium IB yderligere som det nu er gjort i FIGO 2018 i tre sub-stadier IB1-3.

FIGO stadium IIIC

Begrundelsen for allokering af patienter med positive lymfeknuder til nyt FIGO stadium IIIC er, at lymfeknudemetastaser sammen med parametrieinvasion og positiv paracervikal margen, udgør de væsentligste negative prognostiske faktorer for patienter med tilsyneladende stadium I sygdom. Studier har vist væsentlig forringet overlevelse ved tilstedeværelse af disse såkaldte højrisikofaktorer, og det har derfor tidligere været problematisk, at man ikke inddrog disse histo-patologiske fund i den endelige stadieinddeling.

I et nyligt publiceret nationalt prospektivt studie evaluerede man, om den nye FIGO 2018 stadieinddeling korrekt reflekterede risiko for lymfeknudemetastaser som surrogat markør for recidiv og overlevelse (24)[1b]. Alle patienter havde fået foretaget sentinel node mapping og patienter med tumor >2cm tillige fuld pelvin lymfeknudefjernelse. Alle sentinel nodes blev undersøgt med ultrastaging og LVSI var immunhistokemisk verificeret.

I alt 245 patienter indgik i studiet. Nedenfor ses stage-migration som følge af overgangen fra FIGO 2009-2018. I alt knap 55% af patienter ændrede stadium og 28.4% af patienterne blev op-graderet til stadium IIIC1 pga. lymfekenudemetastaser.

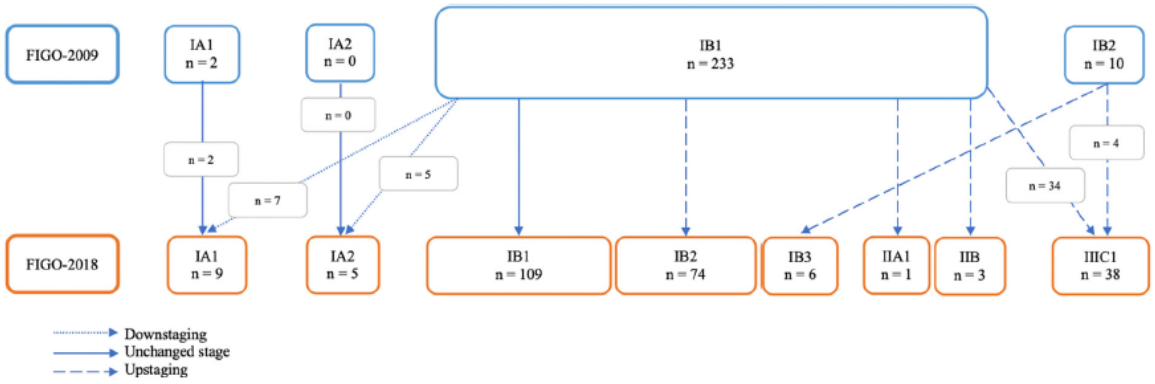


Fig. 1. Transition of stages from FIGO-2009 to FIGO-2018 in women with early-stage cervical cancer.

I multivariabel analyse var FIGO 2018 >=IB2 (tumor >2 cm og invasion >5mm)(RR 2.64, 95% CI 1.13-6.20), dyb stromal nedvækst >2/3 (RR 1.88, (95% CI 1.05-3.35) og forekomst af LVSI (RR 5.56, 95% CI 2.92-10.62) signfikant associeret med forekomst af lymfeknudemetastaser. 5% af patienter med stadium IB1 blev down-staget til stadium IA mens 47% af patienter med FIGO 2009 stadium IB1 blev allokeret til FIGO 2018 stadium IB1 og således havde en meget lav risiko for lymfeknudemetastaser.

Efter publicering af FIGO 2018 har flere forfattere vurderet allokering til stadium IIIC (38, 39). To nyligt publicerede større database cohortestudier finder, at den nye stadieinddeling i høj grad var i stand til at adskille patienter med forskellig overlevelse i stadium IB [2c]. Samtidig problematiserer begge forfattere dog allokeringen af alle patienter med positive lymfeknuder til et samlet stadium, idet dette resulterer i en heterogen gruppe af patienter med meget varierende overlevelse indenfor stadium IIIC (fx 1 mikrometastase vs. 4 makrometaser). Desuden viste begge studier bedre overlevelse i stadium IIIC1 (positive pelvine lymfeknuder) sammenlignet med stadium IIIA (nedvækst i nederste 1/3 af vagina) og IIIB (udvækst til en eller begge bækkenvægge).

I et nyligt publiceret dansk studie vurderede man den prognostiske værdi af lymfeknudemetastaser identificeret ved billeddiagnostik (MR og FDG PET/CT) (25)[2b]. I figuren nedenfor ses den cancer-specifikke overlevelse især at ændre sig for patienter med FIGO stadium IB3 og II når man frasorterer patienter med billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder. Det fremgår, at den cancer-specifikke overlevelse for FIGO IIIC er på niveau med FIGO2018 stadium IIIA og IIIB, hvilket kunne advokere for en fremtidig yderligere underopdeling af stadium IIIC.

Figur fra Holm J et al, Gynecol Oncol, 2022 online ahead of print (25)

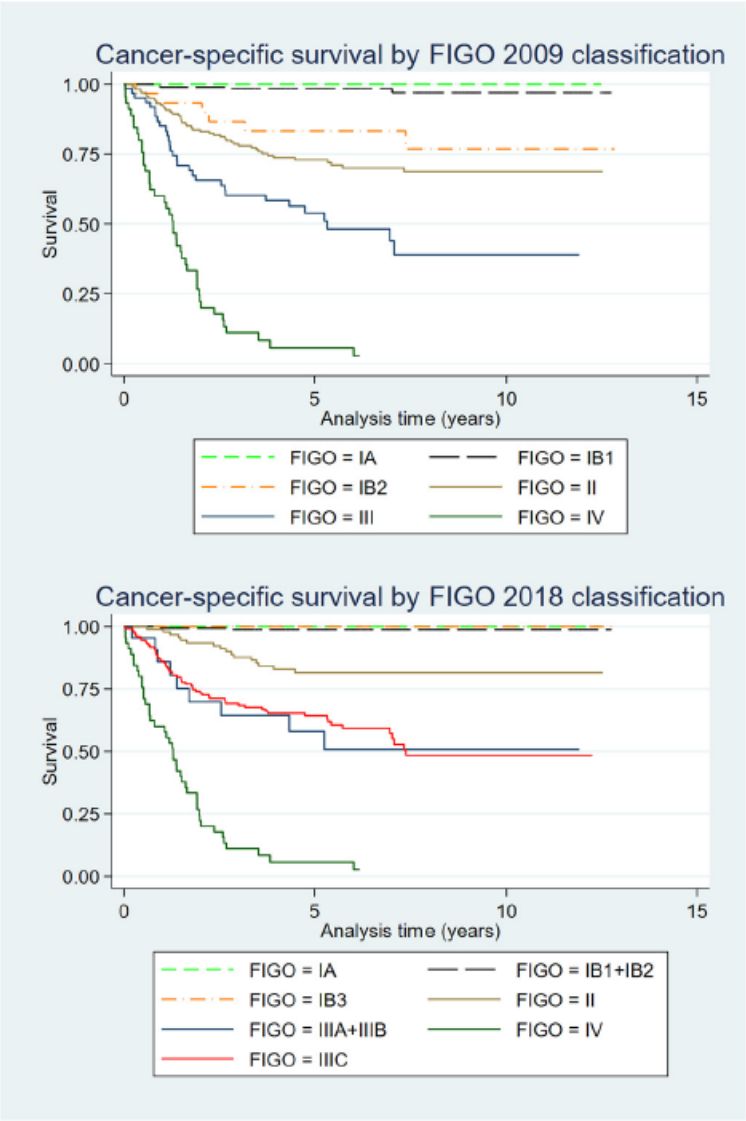


Fig. 3. CCU cancer-specific survival plots stratified by stage according to the FIGO-2009 classification (top) and illustration of the same cohort restaged by FIGO-2018 classification with added a separate stage IIIC (red plot) for the image-node-positive patients (bottom).

Patientværdier og – præferencer

De aktuelle anbefalinger vurderes ikke at være patient-præferencefølsomme. Den ændrede FIGO 2018 stadieindeling har affødt omfattende litteraturgennemgang og har haft relativ stor indflydelse på den kirurgiske tilgang (se venligst retningslinje for kirurgisk behandling af primær tidlig cervixcancer). For de fleste patienter vil dette medføre en mere konservativ kirurgisk strategi hvilket vil medføre lavere risiko for bevirkninger.

Rationale

Implementering af FIGO 2018 stadieinddeling vil flytte en del patienter med tidlig stadium cervixcancer fra stadium IB til IA. Ændringerne er foretaget på meget sparsomt evidensgrundlag og der foreligger ligeledes meget ringe evidens vedr. hvilke behandlingsmæssige konsekvenser man kan (og bør?) applicere på det enkelte stadium, idet stort set al foreliggende litteratur baserer sig på FIGO 2009 stadieinddeling.

Såfremt man ukritisk applicerer de hidtidige behandlingsalgoritmer på den nye stadieinddeling, er der risiko for underbehandling af patienten, mens der tidligere var risiko for overbehandling af patienten. Fremtidige studier vil afklare dette, og i mellemtiden må der udvises forsigtighed med at applicere for konservativ behandlingsstrategi.

Beskrivelse af udredning og stadieinddeling er baseret på publikationer vedr. FIGO 2018 cervixcancer stadieinddeling. De kirurgiske medlemmer af DGCGs cervixcancer gruppe har nøje gennemgået litteraturen vedr. de kliniske konsekvenser af en den reviderede stadieinddeling. Man har herefter drøftet, hvorvidt der var videnskabeligt grundlag for en fuld adaptation af den nye stadieinddeling rent behandlingsmæssigt både i DGCGs cervixgruppe og efterfølgende i DGCG bestyrelse. Konklusionen af disse drøftelser er resumeret i nærværende retningslinje og uddybes yderligere i retningslinjen om kirurgisk behandling af primær tidlig cervixcancer. I 2019 publicerede DGCG cervixgruppe en foreløbig forsigtig behandlingsalgoritme på DGCGs hjemmeside, som nu i 2022 revideres yderligere. Der er opnået national konsensus, således at de tre centre applicerer samme fortolkning og behandlingsalgoritme.

Bemærkninger og overvejelser

Det bemærkes at fund af mikrometastaser (0.2-2.0 mm) og makrometastaser (> 2mm) allokerer pt til stadium IIIC (N1) mens isolerede tumor celler (ITC < 0.2 mm) ikke allokerer til stadium IIIC. Behandlingsmæssigt er det nationalt besluttet at patienten anbefales postoperativt radio-kemoterapi uanset om det drejer sig om ITC, mikro- eller makrometastaser (40). Der henvises til retningslinje vedr. kirurgisk behandling af tidlig cervixcancer og retningslinie vedr. adjuverende behandling af cervixcancer.

4. Referencer

1. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:22-36.
2. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for livmoderhalskræft - For fagfolk. 2019.
3. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2016;42:56-72.
4. Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. Radiother Oncol. 2018;127(3):404-16.
5. Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. Eur Radiol. 2020;30(3):1405-18.
6. Devine C, Viswanathan C, Faria S, Marcal L, Sagebiel TL. Imaging and Staging of Cervical Cancer. Semin Ultrasound CT MR. 2019;40(4):280-6.
7. ESUR. Quick guide to Female Pelvis Imaging ESUR Female Pelvis Imaging Working Group 2019;v.1.0, kapitel 1 og 2a.
8. Haldorsen IS, Lura N, Blaakaer J, Fischerova D, Werner HMJ. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? Curr Oncol Rep. 2019;21(9):77.
9. Kusmirek J, Robbins J, Allen H, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski EA. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. Abdom Imaging. 2015;40(7):2486-511.
10. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. Radiology. 2019;292(1):15-24.
11. Lindegaard JC, Petric P, Lindegaard AM, Tanderup K, Fokdal LU. Evaluation of a New Prognostic Tumor Score in Locally Advanced Cervical Cancer Integrating Clinical Examination and Magnetic Resonance Imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;106(4):754-63.
12. Lindegaard JC, Petric P, Schmid MP, Nesvacil N, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. Prognostic Implications of Uterine Cervical Cancer Regression During Chemoradiation Evaluated by the T-Score in the Multicenter EMBRACE I Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022;113(2):379-89.
13. Adam JA, van Diepen PR, Mom CH, Stoker J, van Eck-Smit BLF, Bipat S. [(18)F]FDG-PET or PET/CT in the evaluation of pelvic and para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review of the literature. Gynecol Oncol. 2020;159(2):588-96.
14. Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. Gynecol Obstet Invest. 2017;82(3):209-22.
15. Woo S, Atun R, Ward ZJ, Scott AM, Hricak H, Vargas HA. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2020;30(10):5560-77.

16. Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, et al. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. Radiographics. 2020;40(6):1807-22.
17. Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:2-3.
18. 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. Nucl Med Commun. 2014;35(2):144-50.
19. 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). Gynecol Oncol. 2021;162(3):546-54.
20. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? Gynecol Oncol. 2013;131(1):222-30.
21. Jensen PT, Schnack TH, Froding LP, Bjorn SF, Lajer H, Markauskas A, et al. Survival after a nationwide adoption of robotic minimally invasive surgery for early-stage cervical cancer - A population-based study. Eur J Cancer. 2020;128:47-56.
22. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1895-904.
23. Salvo G, Ramirez PT, Leitao MM, Cibula D, Wu X, Falconer H, et al. Open vs minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: International Radical Trachelectomy Assessment Study. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(1):97 e1- e16.
24. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, Schledermann D, Parner E, Markauskas A, et al. From FIGO-2009 to FIGO-2018 in women with early-stage cervical cancer; Does the revised staging reflect risk groups? Gynecol Oncol. 2021;163(2):281-8.
25. Holm J, Gerke O, Vilstrup MH, Spasojevic D, Sponholtz SE, Jochumsen KM, et al. Improved stratification of stage-specific survival for cervical uterine cancer by integrating FDG-PET/CT and MRI for lymph node staging in 2018 FIGO classification. Gynecol Oncol. 2022.
26. Mohamud A, Hogdall C, Schnack T. Prognostic value of the 2018 FIGO staging system for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2022;165(3):506-13.
27. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129-35.
28. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, Gaffney DK, Lee SI, Kilcoyne A, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. J Gynecol Oncol. 2019;30(2):e40.
29. Hauerberg L, Hogdall C, Loft A, Ottosen C, Bjoern SF, Mosgaard BJ, et al. Vaginal Radical Trachelectomy for early stage cervical cancer. Results of the Danish National Single Center Strategy. Gynecol Oncol. 2015;138(2):304-10.
30. 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. J Surg Oncol. 2014;110(3):252-7.
31. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. Gynecol Oncol. 2011;121(2):290-7.
32. Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple Vaginal Trachelectomy: A Valuable Fertility-Preserving Option in Early-Stage Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(5):1021-7.

33. Poka R, Molnar S, Darago P, Lukacs J, Lampe R, Krasznai Z, et al. Intention-to-Treat Analysis of Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer With Special Reference to Oncologic Failures: Single-Institutional Experience in Hungary. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(7):1438-45.
34. Ramirez PT, Pareja R, Rendon GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? Gynecol Oncol. 2014;132(1):254-9.
35. T K. Clinical tumor diameter and prognosis of patitents with FIGO 1B1 cervical cancer Gynecol oncol 2015.
36. Tomao F, Maruccio M, Preti EP, Boveri S, Ricciardi E, Zanagnolo V, et al. Conization in Early Stage Cervical Cancer: Pattern of Recurrence in a 10-Year Single-Institution Experience. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(5):1001-8.
37. Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, Staf C, Radestad AF, Reynisson P, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study. Eur J Cancer. 2019;116:169-77.
38. Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, McCourt C, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. Gynecol Oncol. 2020;157(3):639-43.
39. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Tergas AI, Hou JY, Khoury-Collado F, et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. Obstet Gynecol. 2019;134(1):49-57.
40. Delomenie M, Bonsang-Kitzis H, Bats AS, Ngo C, Balaya V, Xuan HTN, et al. The clinical implication of lymph nodes micrometastases and isolated tumor cells in patients with cervical cancer: A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;241:71-6.
41. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, et al. Carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2003;83 Suppl 1:41-78.
42. Pecorelli S, Odicino F. Cervical cancer staging. Cancer J. 2003;9(5):390-4.
43. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2):107-8.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er søgt litteratur indenfor hvert emne på PubMed. Alle studietyper er medtaget. Vedr. billeddiagnostik er der søgt på søgeord: Cervix, cervical cancer, PET/CT, MRI, imaging, accuracy, sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, lymph node metastases. Vedr. Stadieinddeling er anvendt søgeord: staging, Cervical cancer, early stage, FIGO, fertility-sparing surgery, concervative surgery. Man har gennemgået tidligere (2003 + 2009) (41-43) Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) rapporter samt alle nyeste publikationer om FIGO stadieinddeling fra 2018 (1, 17, 27).

Litteraturgennemgang

Vedr. billeddiagnostik: CE har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford hierarkiet angående MR skanning. MGH har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford hierarkiet angående PET/CT skanning. Vedr MDT konference og stadieinddeling: PTJ har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford hierarkiet. Den øvrige cervixcancer gruppe har bistået med drøftelse af konklusioner og anbefalinger iht evidensen.

Formulering af anbefalinger

Formulering af anbefalinger er udarbejdet i cervixgruppen. Anbefalinger vedrørende MR og PET/CT skanning har været i høring på alle tre institutioner (RH, OUH og AUH) inden endelig udformning.

Interessentinvolvering

Denne retningslinje er udarbejdet uden patientinvolvering eller anden 3. part.

Høring og godkendelse

Anbefalingerne har været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i offentlig høring i en måned. Herefter er anbefalingerne er revideret i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalinger synes ikke at udløse mer-udgift (se dog under bemærkning og overvejelser).

Behov for yderligere forskning

Fremtidige studier bør afklare om FIGO 2018 stadieinddeling korrekt afspejler prognose. I mellemtiden må der udvises forsigtighed med at applicere for konservativ behandlingsstrategi hos patienter der iflg. FIGO 2018 allokeres til lavere stadium.

Bemærkninger og overvejelser

Det bemærkes, at der nu anbefales MR skanning på alle patienter med cervixcancer. Dette har været standard billeddiagnostik på OUH og AUH hele tiden mens det ikke har været tilfældet på RH. Alle tre institutioner finder evidensen tilstrækkelig til at dette nu indføres som led i standard udredning af patienter med cervixcancer.

Forfattere og habilitet

- (Forperson) Professor, Overlæge PhD, Pernille T. Jensen(PTJ), Gynækologisk Obstetrisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Caroline Ewertsen (CE), Radiologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Malene Grubbe Hildebrandt (MGH), Nuclearmedicinsk afdeling*, Odense Universitetshospital*

Med høring og kommentering i den øvrige cervixgruppe:

- Overlæge Ligita Paskeviciute Froeding, Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Algirdas Markauskas, Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Charlotte Søgaard, Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Katrine Fuglsang, Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Annika Loft, Nuclearmedicinsk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Jon Asmussen, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Jacob Lindegaard, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Trine Nøttrup, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- Overlæge Hanne From, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- Overlæge Henrik Roed, Kræftafdelingen, Rigshospitalet (nu udgået af gruppen)
- Overlæge Gitte-Bettina Nyvang, Kræftafdelingen, Odense Universitetshospital
- Overlæge Anne Pernille Christiansen, Patologisk afdeling, Rigshospitalet
- Afdelingslæge Nadia Villena, Patologisk afdeling, Aalborg
- Afdelingslæge Jolinda van Heusden, Patologisk afdeling Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Doris Schledermann, Patologisk afdeling, Vejle Sygehus (nu udgået af gruppen)

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Drøftelse af patientforløb og resultater på MDT konference er en væsentlig kvalitetsindikator og bør monitoreres for at sikre ensartet national kvalitet.

Det bør være muligt i fremtidig kvalitetsdatabase at sammenligne overlevelse og recidiv på tværs af FIGO 2009 og FIGO 2018 stadieinddeling.

7. Bilag

Tabel 1. FIGO stadieinddeling 2009 og 2018 (Ny)

FIGO stadium 2009	FIGO stadium 2018	Kommentarer
IA1 Invasionsdybde ≤ 3 mm flade ≤ 7 mm	**IA1** Invasionsdybde ≤ 3 mm	- Stadium IA1 og IA2 diagnosticeres i konuspræparat som inkluderer hele tumorområdet -Den horisontale fladeudbredning medtages ikke længere i tumorstadiet, der nu alene fastsættes ud fra dybdeinvasionen
IA2 Invasionsdybde > 3 mm - ≤ 5 mm flade ≤ 7 mm	**IA2** Invasionsdybde > 3 mm-≤ 5 mm	
IB1 Tumorstørrelse > IA2- ≤ 4 cm	**IB1** Invasionsdybde > 5 mm og tumorstørrelse ≤ 2	-Hvis der i konus ikke er frie resektionsrande for carcinom allokeres patient til stadium IB. DOG ved invasionsdybde (< 5mm) foretages re-konus mhp fastsættelse af endeligt tumormål -Ved klinisk synlig tumor allokeres til stadium IB -Ved mikroskopisk tumor i konus med dybdeinvasion > 5mm allokeres pt ligeledes til stadium IB
	IB2 Tumorstørrelse > 2 cm - ≤ 4 cm	
IB2 Tumorstørrelse > 4 cm	**IB3** Tumorstørrelse > 4 cm	
IIA1 Nedvækst øverste 2/3 af vagina, parametrier frie, synlig tumor ≤ 4 cm	**IIA1** Nedvækst øverste 2/3 af vagina, parametrier frie, tumorstørrelse ≤ 4 cm	Uændret mht. tumorudbredning sv.t. cervix, vagina og parametrium
IIA2 Nedvækst øverste 2/3 af vagina, parametrier frie, synlig tumor > 4 cm	**IIA2** Nedvækst øverste 2/3 af vagina, parametrier frie, tumorstørrelse > 4 cm	Uændret mht. tumorudbredning sv.t. cervix, vagina og parametriu
IIB Udvækst i parametrie(r), tumor når ikke bækkenvægge(n)	**IIB** Udvækst i parametrie(r), tumor når ikke bækkenvægge(n)	Uændret mht. tumorudbredning sv.t. parametrium
IIIA Nedvækst i nederste 1/3 af vagina, tumor når ikke bækkenvægge(n)	**IIIA** Nedvækst i nederste 1/3 af vagina, tumor når ikke bækkenvægge(n)	Uændret mht. tumorudbredning sv.t. vagina og parametrium
IIIB Udvækst til bækkevægge(n) og/ eller hydronefrose	**IIIB** Udvækst til bækkenvægge(n) og/eller hydronefrose	Uændret mht. tumorudbredning sv.t. parametrium
	IIIC1 Metastase(r) til pelvine lymfeknuder uanset tumorstørrelse og -udbredning	Nyt stadium indført. Pelvine lymfeknudemetastaser uanset tumorstørrelse
	IIIC2 Metastase(r) til paraaortale lymfeknuder uanset tumorstørrelse og – udbredning	Nyt stadium indført. Paraaortale lymfeknudemetastaser uanset tumorstørrelse
IVA Gennemvækst til mucosa i blære og/eller rektum	**IVA** Spredning til mucosa i blære og/eller rektum	Uændret
IVB Fjernmetastaser	**IVB** Fjernmetastaser	Uændret

-
Tilstedeværelse af lymphovascular space invasion (LVSI) noteres, men ændrer ikke stadiet
- Opvækst i corpus uteri ændrer ikke stadiet
- Det bemærkes, at hvis der er tvivl om stadiet, fx usikkerhed omkring invasionsdybde, bør tumor tilskrives laveste stadium

Stadium IIIC
- Isolerede tumor celler (ITC < 0.2 mm) allokerer ikke (N0) til stadium IIIC
- Mikrometastaser (0.2-2.0 mm) og makrometastaser (> 2mm) allokerer til stadium IIIC (N1)
- Det bør indberettes om stadium IIIC er diagnosticeret alene på billeddiagnostik (r) eller histologisk verificeret (p)

- Billeddiagnostik og histo-patologisk undersøgelse kan anvendes som supplement til de kliniske fund både med hensyn til tumorstørrelse og lymfeknudeinvolvering.
- Der anbefales så vidt muligt histologisk verificering ved mistanke om metastaser og lavt T-stadium

Stadium IVA og B
-Det bemærkes fortsat at stadium IV bør histologisk verificeres og at bulløst ødem alene ikke er tilstrækkeligt til at allokere til stadium IVA

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKK