Cervix cancer

Kirurgisk behandling af primær cervixcancer i tidligt stadium

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. december 2022 (DGCG)
Administrativ godkendelse
6. februar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2026

INDEKSERING
DGCG, cervixcancer, kirurgisk behandling)

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Kirurgisk behandling af stadium IA 2
Kirurgisk behandling af cervixcancer stadium IB 3
Lymfeknudefjernelse ved cervixcancer stadium IA-IIA1 4
Fertilitetsbevarende behandling af tidlig cervixcancer 5
Flowchart for behandling af stadium IA cervixcancer 6
Flowchart for behandling af stadium IB cervixcancer 7
2. Introduktion 8
3. Grundlag 9
Kirurgisk behandling af stadium IA 9
Kirurgisk behandling af cervixcancer stadium IB 14
Lymfeknudefjernelse ved cervixcancer stadium IA-IIA1 27
Fertilitetsbevarende behandling af tidlig cervixcancer 33
4. Referencer 39
5. Metode 47
6. Monitorering 48
7. Bilag 49
8. Om denne kliniske retningslinje 50

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kirurgisk behandling af stadium IA

1. **Cervixcancer stadium IA (invasionsdybde <=5mm) med tumormål <= 10mm kan behandles med konservativt indgreb (konus/simpel hysterektomi) på cervix/uterus (B). Ved udbredt LVSI anbefales SLN mapping (C)**

2. **Cervixcancer stadium IA og tumormål >10mm og <=20 mm og ingen eller fokal LVSI kan behandles med konservativt indgreb (konus/ simpel hysterektomi) på uterus/cervix og sentinel node mapping (B)**

3. **Cervixcancer stadium IA og tumormål >10mm og <=17 mm og udbredt LVSI kan behandles med konservativt indgreb (konus/ simpel hysterektomi) på uterus/cervix og sentinel node mapping (B)**

4. **Cervixcancer stadium IA og tumormål >17mm og <=20mm OG udbredt LVSI anbefales opereret med type B radikal hysterektomi og sentinel node mapping (D).**

5. **Cervikale adenocarcinomer stadium IA behandles ligesom planocellulære karcinomer (B)**

6. **Cervixcancer stadium IA og planlagt hysterektomi/radikal hysterektomi anbefales opereret ved robotassisteret laparoskopi (B)**

7. **Ved ikke frie rande (endocervikalt, lateralt eller vaginalt) for karcinom på konus, anbefales re-konisation mhp fastlæggelse af endeligt tumormål og dermed behandlingsplan (B)**

8. **Ved ikke frie rande for CIN1-3 anbefales re-konisation (B) såfremt konisation er den endelige behandling (D). Se dog undtagelse i anbefaling (9)**

9. **Ved ikke frie rande for CIN1 hos patienter med fertilitetsønske kan afventes svar på KBC incl HPV-test efter 3-4 måneder før stillingtagen til re-konisation (D).**

10. **Ved cervixcancer stadium IA og ikke frie rande for CIN1-3 hos kvinder uden graviditetsønske / menopausale kvinder kan udføres hysterektomi uden re-konisation men re-konisation kan være sufficient behandling (B)**

11. **Ved hysterektomi for cervixcancer stadium IA og ikke fri vaginal resektionsrand i konus for CIN1-3 bør der foretages frysemikroskopi på vaginale resektionsrand (D)**

12. **Alle patienter, der koniseres med fund af (eller mistanke om) cervixcancer skal henvises til afdeling med højtspecialiseret funktion indenfor udredning og behandling af cervixcancer mhp revision af konuspræparat, drøftelse på MDT-konference og stillingtagen til evt. yderligere udredning og behandling (D)**

13. **Konus bør udskæres i eet stykke og ikke opklippes, da invasionsdybde og horisontal udbredning ellers er vanskelig at vurdere, og dette er afgørende for behandlingsvalg (D)**

14. **Der anbefales ikke topkonus, da fortolkning af denne er vanskelig (D)**

Kirurgisk behandling af cervixcancer stadium IB

15. **Ved cervixcancer stadium IB1 anbefales Type B1-B2 radikal hysterektomi med SLN mapping (B)**

16. **Ved cervixcancer stadium IB1 og fertilitetsønske kan tilbydes radikal trakelektomi og SLN mapping (B)**

17. **Ved cervixcancer stadium IB1 kan tilbydes robotassisteret kikkertkirurgi (B) Der bør ikke anvendes uterinmanipulator mens vaginalprobe er acceptabelt (D). Der anbefales anvendelse af en beskyttende procedure ved kolpotomi hvis der er synlig tumor (D).**

18. **Ved cervixcancer stadium IB2 anbefales Type C1 radikal hysterektomi (B) med SLN mapping og pelvin lymfadenektomi (B)**

19. **Ved cervixcancer stadium IB2 anbefales operation ved åben adgang (laparotomi) (A)**

20. **Ved anvendelse af robotassisteret kikkertkirurgi for cervixcancer stadium IB2 bør dette foregå i protokolleret regi (A)**

21. **Ved cervixcancer stadium IB3 og IIA1 kan tilbydes åben Type C2 radikal hysterektomi (B), SLN mapping og pelvin lymfadenektomi såfremt patienten vurderes resektabel (C) alternativt kombinationsstrålebehandling og konkomittant kemoterapi(C)**

22. **Ved synlig tumor eller ikke fri vaginal resektionsrand på konus bør der udføres frysemikroskopi på vaginale resektionsrand med henblik på at undgå postoperativ strålebehandling (D)**

23. **Cervikale adenocarcinomer stadium IB behandles ligesom planocellulære karcinomer (B)**

24. **Robotassisteret kikkertkirurgi for cervixcancer bør udføres af kirurger med høj ekspertise inden for robotkirurgi (B).**

25. **Patienter med billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder og resektabel stadium IB cervixcancer kan tilbydes operation. Peroperativt sendes evt klinisk suspekte lymfeknuder til frysemikroskopisk undersøgelse og indgrebet afbrydes ved fund af lymfeknudemetastaser (D)**

26. **Det anbefales at patienten informeres om risiko for varige vandladningsgener og lymfødem samt forbigående seksuelle problemer ved planlagt radikal hysterektomi og pelvin lymfeknudedissektion (B). Risikoen øges med radikalitet af indgrebet.**

Lymfeknudefjernelse ved cervixcancer stadium IA-IIA1

27. **Ved stadium IA cervixcancer anbefales SLN mapping uden efterfølgende pelvin lymfeknudefjernelse ved forekomst af udbredt LVSI (C)**

28. **Ved stadium IA cervixcancer og horisontalt tumormål > 10 mm anbefales SLN mapping uanset forekomst af LVSI (C)**

29. **Ved stadium IB1 cervixcancer anbefales SLN mapping uden efterfølgende pelvin lymfeknudefjernelse (B)**

30. **Ved stadium IB2, IB3 og IIA1 anbefales SLN mapping + fuld pelvin lymfeknudefjernelse mhp identifikation af både mikro- og makrometastaser (B)**

31. **SLN mapping følger kirurgisk algoritme. Ved manglede uni- eller bilateral detektion af mindst én SLN i hver hemipelvis, foretages radikal lymfeknudefjernelse i den ene eller begge hemi-pelvicis (B)**

32. **SLN mapping inkluderer identifikation af både øvre og nedre lymfebaner, optimalt 2 øvre og 1 nedre med hver sine SLNs. Det er kun 1. SLN der skal fjernes sv.t. hver identificeret lymfebane. En lymfebane og 1 SLN på hver side i bækkenet er sufficient mapping, men vanlige områder for de øvrige baner skal opsøges (C)**

33. **Radikal lymfeknudefjernelse inkluderer fjernelse af al lymfoidt væv fra fossa obturatoria, illiaca externa, halvt op på illiaca communis og i præsakrale område (lymfeknude ved den circumflexe vene skal ikke medinddrages) (C)**

34. **Der anbefales ikke peroperativt frysemikroskopi på SLNs, med mindre disse er klinisk suspekte (B)**

35. **Der anvendes altid ultrastaging og immunhistokemi på SLNs til identifikation af mikrometastaser og enkeltcelle metastaser (ITC) (der henvises til patologi retningslinje)**

36. **Indocyanin Green (ICG) er det foretrukne sporstof til SLN mapping (A)**

Fertilitetsbevarende behandling af tidlig cervixcancer

37. **Patienter med cervixcancer stadium IA og tumormål <=17mm kan behandles med konisation (B). Sentinel node mapping er indiceret ved tumor >10 mm (C) og uanset tumorstørrelse såfremt der er udbredt LVSI (C)**

38. **Patienter med cervixcancer stadium IA og tumormål >17mm - ≤ 20mm OG udbredt LVSI eller stadium IB1 kan tilbydes radikal trakelektomi (B) og sentinel node mapping (B)**

39. **Forekomst af LVSI er ikke en kontraindikation for fertilitetsbevarende kirurgi for tidlig cervixcancer (B)**

40. **Der bør foretages re-konus ved ikke-fri resektionsrand for karcinom på konus før stillingtagen til endeligt stadium og evt. tilbud om fertilitetsbevarende operation for tidlig cervixcancer (B)**

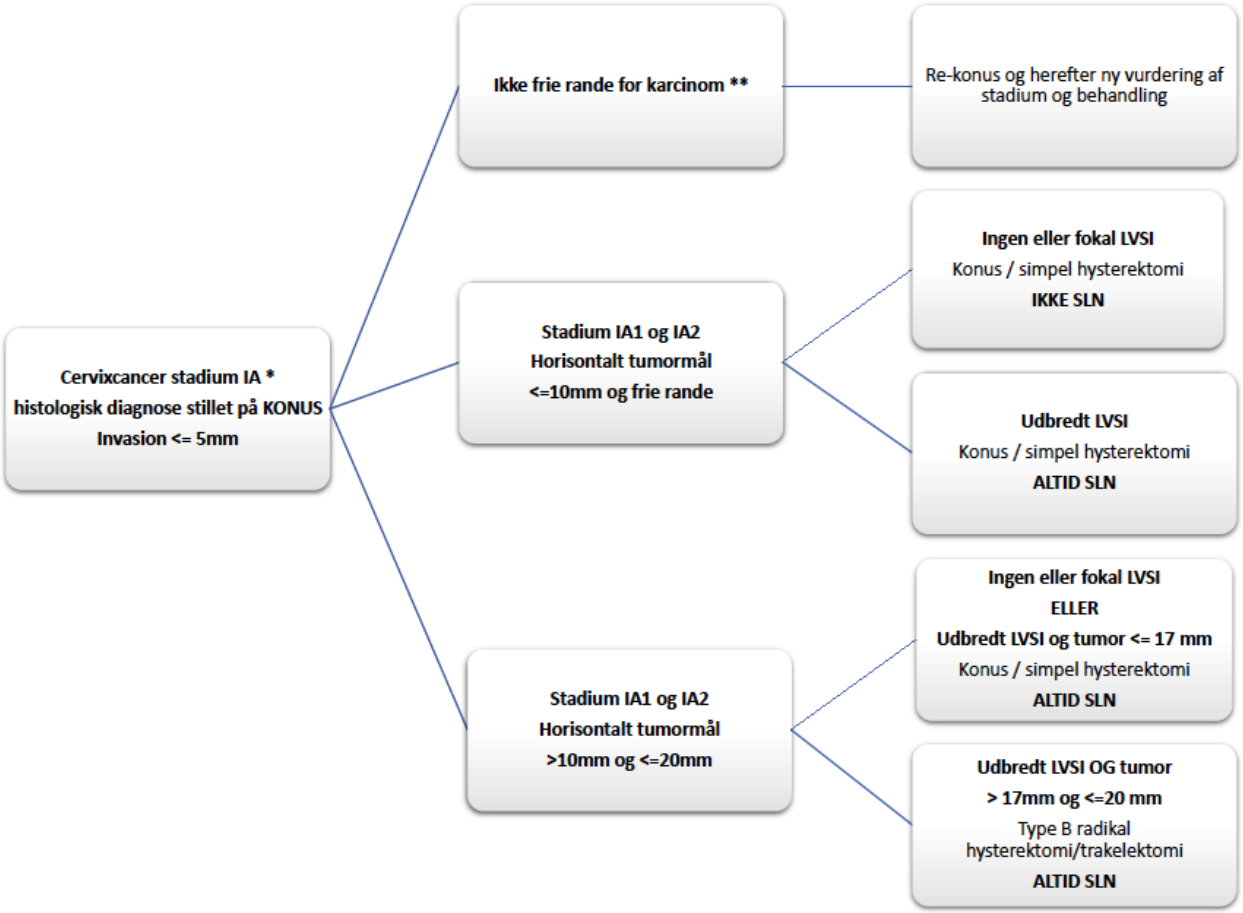
41. **Ved billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder, udføres peroperativt SLN mapping og fjernelse af suspekte lymfeknuder (A). Klinisk suspekte lymfeknuder sendes til frysemikroskopi, og trakelektomi kan gennemføres, hvis der ikke påvises metastaser (B)**

42. **Cervixcancer stadium IA og IB1 og planlagt radikal trakelektomi og SLN mapping kan opereres med robotassisteret laparoskopi (B)**

43. **Indgrebet radikal trakelektomi er centraliseret til Rigshospitalet, mens mere konservative fertilitetsbevarendee indgreb (konus og SLN mapping) kan foretages på alle tre afdelinger med højt-specialiseret funktion indenfor udredning og behandling af cervixcancer (MS)**

Flowchart for behandling af stadium IA cervixcancer

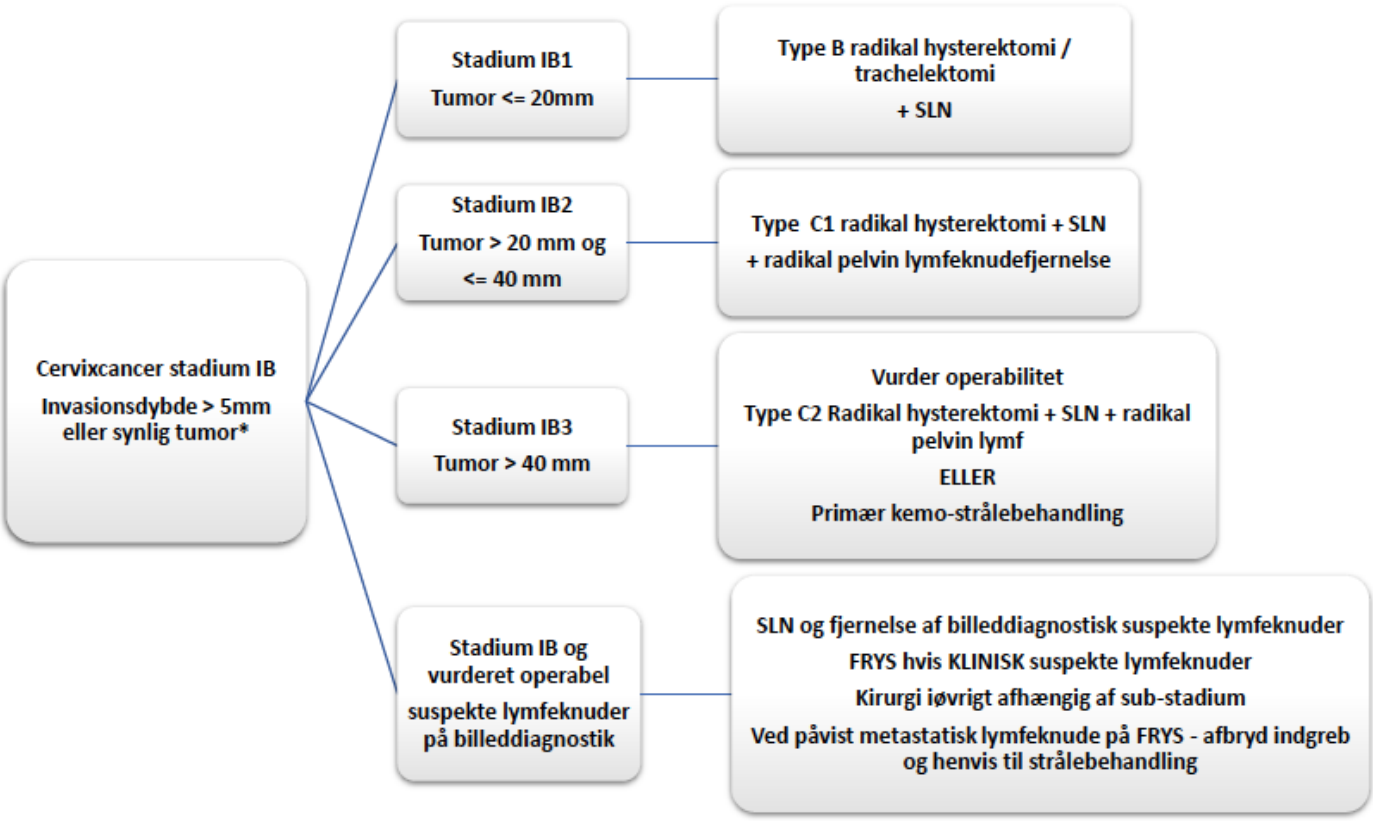
Anbefalinger i de højrestillede bokse angiver den endelige behandling. Hvis anbefaling er "konus/simpel hysterektomi" og det vurderes, at patienten er færdigbehandlet med den primære konus, følges blot anbefaling vedrørende sentinel node mapping.



* Hvis cancerdiagnose er tilfældigt fund efter hysterektomi af benign årsag henvises til retningslinjen: Behandling og håndtering af sjældne tilstande ved cervixcancer samt sjældne tumorer i cervix

** Ved ikke frie rande for CIN1-3, se anbefalinger i Quick guide

Flowchart for behandling af stadium IB cervixcancer



* Vær opmærksom på at blottet cylinderepithel efter konisation kan ligne synlig tumor

Konus med positiv resektionsrand allokerer til FIGO stadium IB, men der er i DK enighed om at udføre re-konus og ud fra dette fastlægge det endelige stadium og behandlingsplan. Dette er i overensstemmelse med ESGO guideline 2022.

2. Introduktion

I Danmark diagnosticeres årligt cirka 350 patienter med cervixcancer sv.t. en aldersstandardiseret incidensrate på 10,0 faldet med 0.5% over de seneste 10 år. Af disse diagnosticeres godt 60% med stadium I sygdom, oftest som led i screeningsprogrammet, og langt de fleste af disse er yngre kvinder under 40 år. I 2017 blev alle danske kvinder født før 1948 tilbudt en HPV-test. Selvom der ikke foreligger endelige tal på dette, er det det kliniske indtryk, at dette har givet anledning til diagnosticering af en del flere ældre kvinder med tidlig cervixcancer end vanligt.
Kvinder med cervixcancer i tidligt stadium kan tilbydes kirurgisk behandling. Overordnet har kvinder med tidlig cervixcancer en 5 års overlevelse på > 90% med yderligere differentiering på sub-stadier. Prævalensen af cervixcancer i Danmark er knap 9000.

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 (fra FIGO 2009 til FIGO 2018, se retningslinje vedr. stadieinddeling) har store konsekvenser for behandling af tidlig cervixcancer. Dette kan give anledning til større variation i kirurgisk praksis end tidligere, idet evidensen på behandlingsområdet endnu ikke foreligger. Cervixgruppen har derfor fundet det væsentligt at opnå national konsensus.
I nærværende retningslinje er afsnittet om minimal invasiv kirurgi opdateret på baggrund af nyligt fremkomne resultater fra den første RCT vedr. kirurgisk behandling af cervixcancer.

Endelig er denne retningslinje opdateret mht. anvendelse af sentinel lymphnode (SLN) teknikken til de tidlige stadier af cervixcancer. Resultater fra et større dansk nationalt studie med adaptation af SLN-teknikken er nyligt publiceret og er medinddraget til kvalifikation af behandlingsvalg i tidligere stadier.

Patientgruppe

Patienter med ny-diagnosticeret tidlig cervixcancer FIGO stadium IA1, IA2, IB1, IB2, IB3 og IIA1.

Udtalt komorbiditet kan være en hindring for, at patienten kan tilbydes operation, men dette er yderst sjældent forekommende. Disse patienter vil henvises til stråle- og evt. kemoterapi. Der henvises til retningslinje om dette.

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.
Retningslinjen er især relevant for gynækologiske speciallæger regionalt og i speciallægepraksis samt på centre med højtspecialiseret funktion inden for udredning og behandling af cervixcancer

3. Grundlag

Kirurgisk behandling af stadium IA

1. **Cervixcancer stadium IA (invasionsdybde <=5mm) med tumormål <= 10mm kan behandles med konservativt indgreb (konus/simpel hysterektomi) på cervix/uterus (B). Ved *udbredt* LVSI anbefales SLN mapping (C)**

2. **Cervixcancer stadium IA og tumormål >10mm og <=20 mm og *ingen eller fokal* LVSI kan behandles med konservativt indgreb (konus/ simpel hysterektomi) på uterus/cervix og sentinel node mapping (B)**

3. **Cervixcancer stadium IA og tumormål >10mm og <=17 mm og *udbredt LVSI* kan behandles med konservativt indgreb (konus/ simpel hysterektomi) på uterus/cervix og sentinel node mapping (B)**

4. **Cervixcancer stadium IA og tumormål >17mm og <=20mm OG *udbredt LVSI* anbefales opereret med type B radikal hysterektomi og sentinel node mapping (D).**

5. **Cervikale adenocarcinomer stadium IA behandles ligesom planocellulære karcinomer (B)**

6. **Cervixcancer stadium IA og planlagt hysterektomi/radikal hysterektomi anbefales opereret ved robotassisteret laparoskopi (B)**

7. **Ved ikke frie rande (endocervikalt, lateralt eller vaginalt) for *karcinom* på konus, anbefales *re-konisation* mhp fastlæggelse af endeligt tumormål og dermed behandlingsplan (B)**

8. **Ved ikke frie rande for CIN1-3 anbefales re-konisation (B) såfremt konisation er den endelige behandling (D). Se dog undtagelse i anbefaling (9)**

9. **Ved ikke frie rande for CIN1 hos patienter med fertilitetsønske kan afventes svar på KBC incl HPV-test efter 3-4 måneder før stillingtagen til re-konisation (D).**

10. **Ved cervixcancer stadium IA og ikke frie rande for CIN1-3 hos kvinder uden graviditetsønske / menopausale kvinder *kan* udføres hysterektomi uden re-konisation men re-konisation kan være sufficient behandling (B)**

11. **Ved hysterektomi for cervixcancer stadium IA og ikke fri vaginal resektionsrand i konus for CIN1-3 bør der foretages frysemikroskopi på vaginale resektionsrand (D)**

12. **Alle patienter, der koniseres med fund af (eller mistanke om) cervixcancer skal henvises til afdeling med højtspecialiseret funktion indenfor udredning og behandling af cervixcancer mhp revision af konuspræparat, drøftelse på MDT-konference og stillingtagen til evt. yderligere udredning og behandling (D)**

13. **Konus bør udskæres i eet stykke og ikke opklippes, da invasionsdybde og horisontal udbredning ellers er vanskelig at vurdere, og dette er afgørende for behandlingsvalg (D)**

14. **Der anbefales ikke topkonus, da fortolkning af denne er vanskelig (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

I det følgende gennemgås litteraturen vedrørende operation på cervix/uterus for stadium IA.
Der er fokuseret på 2 systematiske reviews (1, 2) [2a-3a], nedgraderet pga heterogenicitet], et større databasebaseret studie (3)[2c], et prospektivt dansk studie om risiko for lymfeknudemetastser (4) [1b]. Der er desuden medtaget data fra en artikel med post-hoc analyser fra SENTICOL I og II (RCT om SLN alene vs. SLN+pelvin lymfadenektomi) (5)[2b] og et observationelt studie med konservativ kirurgi på uterus og SLN +/- pelvin lymfadenektomi for at vurdere prædiktorer for lymfeknudemetastaser ved FIGO 2018 stadium IA (6)[3b]. Endeligt inddrages preview af ESGO's rekommandationer anno 2022 (endnu ikke udgivet).

Litteraturgennemgang vedrørende lymfeknudefjernelse findes i afsnittet nedenfor.

Generelt er feltet præget af mange små retrospektive studier med få patienter. Overgang fra FIGO 2009 til FIGO 2018 har betydet, at en del af de patienter, der tidligere blev stadieinddelt til stadium IB1, i dag allokeres til stadium IA (se retningslinje vedr. stadieinddeling). Evidensen vedr. behandling af cervixcancer stadium IA er således sparsom og stammer især fra litteraturen omkring fertilitetsbevarende kirurgi. Langt hovedparten af disse studier inkluderer også såkaldt low-risk stadium IB (tumor <=2 cm, invasionsdybde <10mm og ingen LVSI) og således kan den viden, der uddrages fra disse studier mht sikkerhed ved konservativ behandlingsstrategi, delvist extrapoleres til også at gælde for stadium IA FIGO 2018 (se uddybning nedenfor).

Der er for nyligt publiceret 3 systematiske reviews (Wu J et al 2020, Theofanakis C et al 2020, Zhang Q et al 2017) (1, 2, 7) [2a-3a] nedgraderet pga udtalt heterogenicitet] med inklusion af low-risk tidlig cervixcancer. Kun reviewet af Zhang et al. inkluderer meta-analyse. Disse systematiske reviews inkluderer patienter med stadium IA1 og IA2 men også patienter med low risk stadium IB1. I review af Wu et al indgår data fra et stort databasebaseret studie (Sia TY et al 2019) (3) [2c] med inklusion af i alt 683 patienter med stadium IA2, mens der i de to øvrige alene inkluderes studier med 0-85 patienter med stadium IA. Kvaliteten af review af Wu et al. vurderes at være for ringe til at der reelt kan uddrages evidens. Det er derfor valgt at fokusere på studiet af Sia TY et al. Et Cochrane review fra 2014 søgte at afdække evidens vedr. konservativ kirurgisk behandling af patienter med stadium IA2. På daværende tidspunkt var der ingen studier der imødekom inklusionskriterier og reviewet er ikke opdateret siden (8).

Generelt
Cervixcancer stadium IA er en histologisk diagnose. Der er således ikke synlig tumor og diagnosen er stillet på konus- eller hysterektomipræparat. Iht FIGO 2018 kan patienter med stadium IA have et horisontalt tumormål op til 20mm. I SENTIREC studiet med inklusion af i alt 245 patienter opereret for tidlig cervixcancer fandt man, at 5% af de kvinder, der ved FIGO 2009 ville have været allokeret til stadium IB1, blev allokeret til FIGO 2018 stadium IA (4). Disse patienter havde horisontalt tumormål op til 19 mm.

Såfremt der ikke er fri rand for karcinom, tilsiger FIGO 2018, at patienten allokeres til FIGO stadium IB1. Der er dog enighed i DGCG cervixgruppe om at, såfremt der ikke er synlig tumor (klinisk og billeddiagnostisk), anbefales re-konus. Dette er i overensstemmelse med ESGO 2022 anbefalinger (endnu ikke publiceret). Såfremt der efter re-konus fortsat er tale om stadium IA, behandles patienten i henhold til anbefalinger for stadium IA.

Alle konuspræparater bør så vidt muligt, uanset indikation, fremsendes lukkede og uopklippede (dvs. in toto) som ét samlet vævsstykke for at kunne angive det præcise tumormål og invasionsdybde.
Dette er kritisk for valg af operationsmetode. I tilfælde af at konus brister, eller går op i forbindelse med indgrebet, bør vævet opspændes forsigtigt på plade i genskabt ”in situ”' position analogt med den uopklippede konus og med slimhindesiden væk fra pladen. Alternativt kan konus lukkes med suturer og markeres kl. 12. Der skal ikke rutinemæssigt udføres topkonus; denne er oftest svær at orientere og vurdere rande på.

Alle konuspræparater, hvor der er mistanke om eller fund af karcinom, skal revideres af patolog på et center med højtspecialiseret funktion indenfor udredning og behandling af cervixcancer (Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital) (9). Svarafgivelse bør indebære udmåling af maximal tumordiameter i 3 mål (se patologi retningslinje), invasionsdybde, marginstatus og immunhistokemisk vurdering af tilstedeværelse af LVSI. LVSI bør kvantificeres i fokal eller udbredt.

Opgørelse af overlevelse for stadium IA er baseret på FIGO 2009 og kan i princippet ikke ekstrapoleres til FIGO 2018. I seneste opgørelse fra Dansk Gynækologisk Cancer Database er 5 års overlevelsen for stadium IA1 og IA2 samlet til 98% (95% CI 96-99%) i Danmark. I DGCD-årsrapport 2021/22 (endnu ikke publiceret) findes tilsvarende 5-års overlevelse (98%) når resultater opgøres iht FIGO 2018 (10) [2c]. I data fra US National Cancer Database med inklusion af i alt 1530 patienter med stadium IA2 angives 5-års overlevelse på 95,1% og 97,6% efter hhv radikal og simpel hysterektomi (HR 0,70; 95%CI 0,41-1,20) (3)[2c]. Der er ingen forskel i overlevelse mellem adenocarcinomer og planocellulære karcinomer, hverken i international litteratur eller i danske data.

Behandling
Litteraturen vedr. mindre radikalt indgreb til lav-risikogrupper stammer fra litteraturen om fertilitetsbevarende kirurgi hos yngre kvinder og inkluderer primært patienter med FIGO 2009 stadium IA. Forekomst af parametrieinvasion er stort set ikke forekommende hos disse patienter. For stadium IA2 angives den at være 0-0,5% i ældre retrospektive studier (11-14) [3b]. Der findes ikke større opgørelser over risiko for parametrieinvasion for FIGO 2018 stadium IA.

Der har hidtil været en generel holdning om, at konservativt indgreb på cervix/uterus primært var forbeholdt kvinder med fertilitetsønske, men i ESGOs guideline fra 2022 angives konisation som sufficient operation på

cervix for både stadium IA1 og IA2 og rutine hysterektomi anbefales ikke. Ligeledes anbefales hverken radikal hysterektomi/radikal trachelektomi eller parametrektomi (9). Evidensen bag disse anbefalinger er dog relativ lav [2b-3b] jf nedenstående og der kan være en bekymring vedrørende lymfeknudemetastaser i parametrier ved de allerstørste tumorer (18-20 mm) og samtidig udbredt LVSI.

I det danske nationale SENTIREC-cervix studie indgik 14 patienter med FIGO 2018 stadium IA (IA1 (9 ptt) og IA2 (5 ptt)); 2/14 havde LVSI, ingen havde lymfeknudemetastaser eller parametrieinvasion på trods af horisontale tumormål mellem 3-19 mm (4) [1b]. I post-hoc analyser fra SENTICOL 1 og 2 indgik 30 ptt med FIGO 2018 stadium IA, heraf 11 med stadium IA1 med LVSI og 19 med stadium IA2 (5)[2b] . Man fandt lymfeknudemetastaser hos 2 patienter.

I det systematiske review og metaanalyse af Zhang Q et al indgik 60 studier med i alt 2854 patienter med FIGO 2009 stadium IA; 191 ptt i stadium IA behandlet med konisation (KON) og 188 patienter behandlet med radikal trachelektomi (RT) (2). Pga små populationsstørrelser er det ikke muligt at kontrollere for confounding. I 11 studier med i alt 191 ptt med stadium IA findes et poolet risikoestimat for recidiv på 0,4% (0,0%-1,9%) efter KON mens der i 20 studier med 188 ptt med stadium IA behandlet med RT findes et poolet estimat for recidiv på 0,7% (0,0%-2,3%)[2a nedgraderet pga heterogenicitet]. I poolede data for stadium IA og IB fandtes sygdomsspecifik mortalitet på 0%(0%-0%) efter KON og 0,7%(0,3%-1,1%) efter RT (2) [2a]. Metaanalysen konkluderer at begge kirurgiske modaliteter KON og RT er sikre ved stadium IA, men at KON giver bedre graviditets-outcome end RT [2a].

I det narrative review af Theofanakis et al fra 2020 indgår i alt 8 studier med totalt 36 ptt med FIGO 2009 stadium IA behandlet med KON og 31 patienter behandlet med simpel trachelektomi (1). Alle indgående studier omhandler patientmateriale indsamlet før FIGO 2018. Populationerne er små 2-17 med stadium IA og man har ikke inkluderet nedenstående store databasestudie. Der rapporteres om meget få recidiv tilfælde [3a] men ingen overlevelsesdata præsenteres.

I det store database-baserede studie af Sia et al findes, efter propensity score matching, ingen forskel i 5 års overlevelse for patienter med FIGO 2009 stadium IA2 efter simpel hysterektomi (SH) vs. Radikal hysterektomi (RH)(HR 0,70, 95%CI 0,41-1,20). 5-års overlevelsen var 95,1% efter RH og 97,6% efter SH (3) [2c].

I det nyligt publicerede prospektive kohortestudie af Plante M et al indgår 24 ptt med FIGO 2009 stadium IA og 26 ptt med low-risk stadium IB, alle behandlet med konus eller simpel trachelektomi. Med en median follow up på 76 måneder findes recidiv på én patient samt DFS og OS på hhv 97,9% og 97,6% (15) [3b].

Konklusion

Der synes at være acceptabel evidens for, at de fleste patienter med FIGO 2018 stadium IA kan behandles med konservativt indgreb på uterus/cervix og at relativt få patienter skal have foretaget lymfeknudefjernelse. Der vurderes at være sufficient evidens til at konkludere, at langt de fleste patienter med fertilitetsønske og stadium IA, kan behandles med konisation og evt. SLN mapping og således ikke skal behandles med radikal trakelektomi [2a].

Ved udbredt LVSI OG horisontalt tumormål tæt på 20 mm (>17–20mm) bør man dog overveje mere radikalt indgreb på cervix/uterus for ikke at overse metastaser i parametrier [2a] og der bør altid udføres SLN mapping [2a].

Man bør være opmærksom på, at den foreliggende evidens vedrørende konisation for stadium IA primært kan appliceres på yngre kvinder. Vi har ikke tilgængelige data, der kan belyse, om konisation er sikker hos ældre kvinder med cervixcancer og formodet ringere immunforsvar. Der er level 2c evidens for at disse kvinder sikkert kan behandles med hysterektomi og evt. SLN mapping afhængig af risikofaktorer. Ifølge ESGO 2022 retningslinjer angives konus dog som sufficient behandling uden at der skeles til alder.

Ved ikke-frie resektionsrande for tumor på konus (vaginalt, lateralt og/eller endocervikalt) bør der foretages re-konisation med henblik på endelig fastsættelse af stadium og dermed operationsomfang.

I henholdt til ESGO 2022 guidelines (endnu ikke publiceret) angives relativ aggressiv tilgang ved CIN i konusrande. Der angives rekommandation A for re-konisation ved CIN i resektionsrande, men der synes ikke helt at være litteratur, der kan understøtte dette. Cervixgruppen er blevet enige om nedenstående tilpasning:

Ved ikke frie rande for CIN1-3 anbefales re-konisation, såfremt konisation er den endelige behandling (*se undtagelse)[5]
Re-konisation kan udskydes 4 uger mhp minimering af blødningsrisiko og opnå bedre konuspræparat med mindre inflammation [5]
(*) Ved ikke frie rande for CIN1 hos yngre patienter med fertilitetsønske, kan beslutning om re-konus udskydes 3-4 måneder. Der skal her foretages KBC incl. HPV test. [5]

Ved cervixcancer stadium IA og ikke frie rande for CIN1-3 hos kvinder uden graviditetsønske / menopausale kvinder kan udføres hysterektomi uden re-konisation, men re-konisation kan være sufficient behandling [2a]
Ved hysterektomi for cervixcancer stadium IA og ikke fri vaginal resektionsrand i konus for CIN1-3 bør der foretages frysemikroskopi på vaginale resektionsrand [5].

Patientværdier og – præferencer

I henhold til aktuelle retningslinjer kan alle patienter med stadium IA sygdom tilbydes fertilitetsbevarende indgreb uanset horisontalt tumormål og der anbefales nu kun parametrektomi hos en lille gruppe med stort tumormål.
I den kliniske situation kan der opstå tvivl om man bør anbefale kvinden uden fertilitetsønske konisation eller hysterektomi og der kan opstå tvivl hos patienten i forbindelse med information idet evidensen bygger på et relativt spinkelt grundlag. Begge behandlingsmodaliteter vurderes dog at være sikker men ved konisation skal patienten indgå i et opfølgningsprogram.

Rationale

I publikationerne om FIGO 2018 stadieinddeling, er der ingen behandlingsmæssige anbefalinger.
Cervixgruppen har derfor diskuteret dette indgående og fortolkning og beslutning har været i høring nationalt i flere omgange. Det er besluttet, at vi i Danmark, indtil der foreligger bedre evidens på området, tilgår den nye stadieinddeling med en vis forsigtighed mht behandlings-allokering, men omvendt også har forsøgt at applicere den foreliggende evidens for lav-risikogrupper.

Man bør være opmærksom på, at den foreliggende evidens vedrørende konisation for stadium IA primært kan appliceres på yngre kvinder. Vi har ikke tilgængelige data, der kan belyse, om konisation er sikker hos ældre kvinder med cervixcancer og formodet ringere immunforsvar. Der er level 2c evidens for at disse kvinder sikkert kan behandles med hysterektomi og evt. SLN mapping afhængig af risikofaktorer. Ifølge ESGO 2022 retningslinjer angives konus dog som sufficient behandling uden at der skeles til alder. I cervixgruppen er der en bekymring om at overse højtliggende adenocarcinomer ved konisation alene hos denne aldersgruppe, men der er ingen studier, der har afdækket denne problematik, hvorfor der ikke kan opsættes rekommandationer differentieret på alder.

Generelt bør indgrebets omfang i høj grad tilpasses patientens alder og fertilitetsønske i dialog med patienten.

Bemærkninger og overvejelser

Da det må forventes, at indgrebet radikal trachelektomi nu begrænses til en endnu mindre gruppe end tidligere, må man fortsat anbefale centralisering af dette indgreb til Rigshospitalet og overveje yderligere begrænsning i antal kirurger, der skal udføre dette indgreb.

Kirurgisk behandling af cervixcancer stadium IB

15. **Ved cervixcancer stadium IB1 anbefales Type B1-B2 radikal hysterektomi med SLN mapping (B)**

16. **Ved cervixcancer stadium IB1 og fertilitetsønske kan tilbydes radikal trakelektomi og SLN mapping (B)**

17. **Ved cervixcancer stadium IB1 kan tilbydes robotassisteret kikkertkirurgi (B) Der bør ikke anvendes uterinmanipulator mens vaginalprobe er acceptabelt (D). Der anbefales anvendelse af en beskyttende procedure ved kolpotomi hvis der er synlig tumor (D).**

18. **Ved cervixcancer stadium IB2 anbefales Type C1 radikal hysterektomi (B) med SLN mapping og pelvin lymfadenektomi (B)**

19. **Ved cervixcancer stadium IB2 anbefales operation ved *åben adgang (laparotomi)* (A)**

20. **Ved anvendelse af robotassisteret kikkertkirurgi for cervixcancer stadium IB2 bør dette foregå i protokolleret regi (A)**

21. **Ved cervixcancer stadium IB3 og IIA1 kan tilbydes *åben* Type C2 radikal hysterektomi (B), SLN mapping og pelvin lymfadenektomi såfremt patienten vurderes resektabel (C) alternativt kombinationsstrålebehandling og konkomittant kemoterapi(C)**

22. **Ved synlig tumor eller ikke fri vaginal resektionsrand på konus bør der udføres frysemikroskopi på vaginale resektionsrand med henblik på at undgå postoperativ strålebehandling (D)**

23. Cervikale adenocarcinomer stadium IB behandles ligesom planocellulære karcinomer (B)

24. Robotassisteret kikkertkirurgi for cervixcancer bør udføres af kirurger med høj ekspertise inden for robotkirurgi (B).

25. Patienter med billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder og resektabel stadium IB cervixcancer kan tilbydes operation. Peroperativt sendes evt klinisk suspekte lymfeknuder til frysemikroskopisk undersøgelse og indgrebet afbrydes ved fund af lymfeknudemetastaser (D)

26. Det anbefales at patienten informeres om risiko for varige vandladningsgener og lymfødem samt forbigående seksuelle problemer ved planlagt radikal hysterektomi og pelvin lymfeknudedissektion (B). Risikoen øges med radikalitet af indgrebet.

Litteratur og evidensgennemgang

Dette afsnit omhandler kirurgi på uterus/cervix og er opdelt i 3 sektioner:
Litteratur vedr. operationsomfang og modalitet omtales her for de enkelte sub-stadier (IB1-IB3).
Lymfeknudedissektion omtales i et særskilt afsnit herunder.
Fertilitetsbevarende operation omtales for sig selv.

Generelt

Cervixcancer stadium IB underopdeles i 3 substadier IB1-IB3 iht FIGO 2018 for fremtidig bedre prædiktion af overlevelse. Synlig tumor allokerer til stadium IB. Diagnosen kan stilles mikroskopisk på konuspræparat, hysterektomipræparat, billeddiagnostisk eller klinisk. Den endelige histologi overruler de øvrige diagnostiske metoder.
Før indførelsen af FIGO 2018 defineredes en såkaldt "lav-risiko" gruppe af stadium IB1: Tumor <= 2cm, invasionsdybde <= 10mm og ingen LVSI. Traditionelt har man defineret kandidater til fertilitetsbevarende operation til tumorstørrelse <= 2cm, margen negative på konus. Man har her ikke taget hensyn til invasionsdybde og LVSI-status, som er vist at være væsentligste prædiktive faktorer for både lymfeknudemetastaser og recidiv.
I den såkaldte lav-risiko gruppe er der fundet meget lav forekomst af parametrieinvasion (<1%), såfremt der ikke er lymfeknudemetastaser. Det skal dog bemærkes, at patienter allokeres til stadium IB1, uanset om de har LVSI, og de to grupper (FIGO 2018 IB1 og såkaldt low-risk IB1) kan således ikke helt sidestilles.
Generelt kan man sidestille radikal hysterektomi (RH) med radikal trakelektomi (RT) og simpel hysterektomi (SH) med simpel trakelektomi (ST)/ collumamputation (CA). Konisation (KON) er mindre indgreb end de øvrige modaliteter. Den tilgængelige litteratur tillader ikke konklusioner vedrørende ST og CA mens RH, RT, SH og KON er væsentlig bedre belyst mht radikalitetens betydning (RH/RT vs SH/CON)

Stadium IB1 (synlig eller ikke synlig tumor <=2 cm, invasionsdybde >5mm. Synlig tumor allokerer til stadium IB men kan ændres til IA ved endelig histologi

Operationsomfang

Vurdering af operationsmetode baseres på sub-analyser fra 1 RCT (16) [1b, se dog gennemgang], 4 systematiske reviews heraf et med meta-analyse (2, 7, 17, 18)[2a-3a nedjusteret pga heterogenicitet], 1 prospektivt kohortestudie (19)[1b], 1 database epidemiologisk studie (3)[2c] og 1 matchet kohorte studium (20)[2b] (Tabel 1A).

Der er fokuseret på nyeste litteratur med opdaterede reviews og metaanalyser. Generelt er det dog vanskeligt at vurdere litteraturen omkring sikkerhed ved operationsmetode idet denne er baseret på FIGO 2009 hvor stadium IB1 inkluderer et horisontalt tumormål fra 7- 40 mm. I de inkluderede studier har man specifikt fokuseret på en såkaldt lav-risiko gruppe af stadium IB1 med tumor <=2 cm men i princippet kan der i denne gruppe være patienter med lille invasionsdybde < 5 mm, som således har stadium IA.

TABEL 1A Stadium IB1 (tumor <= 20mm) Konservativt vs radikalt indgreb på uterus / cervix

	Design	FIGO	Total antal pt	Antal stadium IB1 <= 2 cm	Recidivrate	Overlevelse/mortalitet
Chen L et al 2018	Randomized controlled trial	2009 IA2-IB1 (< 2cm)	101 NB ved tumor > 2 cm er der givet Neoadj. Kemoterapi dermed ikke korrekt staget	45 (SH) 56 (RH)	SH 5 år 11% RH 5 år 18%	SH 5 år: 93% RH 5 år: 91%
Zhang Q et al 2017	System. Review og metanalyse 60 observationelle studier	2009 IA og IB1	2854	148 (CON) 898 (RT)	CON 0,6% (95%CI 0,0%-2,7%) RT 2,3% (95%CI 0,9%-4,1%)	CON: sygdomsspecifik mortalitet 0% RT: sygdomsspecifik mortalitet 0,7% (0,3%-1,1%)
Wu J et al 2021	System. Review 21 studier, 3 RCTs, 14 retrospektive, 2 prospektive	2009 IA2 og IB1 low risk	2662	1624 SH	NA	7,3% mortalitet
Kuznicki ML et al 2020	System. Review 53 studier 28 retrospektive 25 prospektive observationelle/ database	2009 IA - IIA	1317	381 CON / ST	CON / ST: 4.2%	CON / ST: 0,8%
Wang W et al 2017	Matchet kohorte studie	2009 IB1 tumor <=2cm	647	70 SH 70 matchede kontroller RH	SH vs RH DFS: 98.6% vs. 97.1%, P = 0.56)	SH vs RH 5 års OS: 100.0% vs. 98.5%, P = 0.32
Sia TY et al 2019	Database epidemiologisk studie	2009 IA2+IB1 (<2cm)	5461 1530 IA2 3931 IB1	3931 Efter propensity matching 2585 RH 1466 SH	NA	RH 5 år OS 95,3% (95% 94,1-96,2%) SH 5 års OS 92,4% (95%CI 90,2-94,2%) HR 1,55 (95%CI 1,18-2,03%) Efter justering for PS, nodal status og adj. Behandling dog ikke signifikant forskel
Morice P et al 2022	System. Review	2009 IA-IB1 low risk	5862	2254 CON/ST: 422 RVT ? ART ? LAP RT: 118	CON / ST: 4,1% RVT: 4.7% ART: 2,4% LAP RT: 5.2%	NA
Schmeler K et al CONCERV 2021	Multicenter, internationalt, Prospektivt kohortestudie	2009 IA2-IB1	100 Alle low risk, tumor <=2 cm, ingen LVSI, dybdeinvasion <=10mm	67 44 CON 40 CON+TLH 16 occult cancer fundet ved TLH	2 års kumm. RR 3,5% (95%CI 0,9-9,0) CON + lymf: 2,4% CON+TLH+lymf: 0% TLH pga occult + lymf: 12,5% 2 års DFS 0,95 (95%CI 0,88-0,98)	NA

CON: konisation, SH: Simpel hysterektomi, RH: Radikal hysterektomi, RVT: Radikal vaginal trachelektomi, TLH: total laparoskopisk hysterektomi, LAP RT: laparoskopisk radikal trachelektomi, ART: Åben radikal trachelektomi

Vurdering af den optimale operationsmetode for FIGO 2018 cervixcancer stadium IB1; konservativt vs. radikalt indgreb på cervix/uterus, indebærer en vurdering af risiko for at overse mikroskopisk sygdom i parametrier som prædikterer recidiv og overlevelse.

I et retrospektivt kohortestudie fra Mayo klinikken fra 2009 fandt man parametrieinvasion hos 8% af kvinder med FIGO 2009 stadium 1B1 (tumor op til 4 cm) (12)[4] . Så man imidlertid på gruppen med tumor < 2cm og LVSI negative, var der ingen der havde parametrieinvasion. I det nyligt publicerede danske nationale prospektive SENTIREC studie havde 1/130 (0,7%) med stadium IB1 en lymfeknudemetastase i parametriet og 6% havde pelvine lymfeknudemetastaser (4) [1b]. I en såkaldt lavrisiko gruppe med tumor <=20 mm, invasionsdybde <=10 mm og ingen LVSI var risikoen for lymfeknudemetastaser lille men dog 2,8% hos de LVSI negative og 11.1% hos LVSI positive [1b].

I det retrospektive kohortestudie af Wang W et al fandtes ingen med parametrieinvasion i de 2 x 70 matchede patienter der fik foretaget hhv simpel og radikal hysterektomi og ingen forskel i overlevelsen mellem simpel og radikal hysterektomi (20)[2b].

Recidiv og overlevelse er belyst i flere reviews og et større databasestudie. I et kinesisk RCT, der randomiserer i alt 101 pt til simpel eller radikal hysterektomi findes ingen forskel i recidiv eller overlevelse men en meget høj recidivrate i begges grupper (16). En del af patienterne havde imidlertid større tumorer og havde fået neoadjuverende kemo. Der er ingen styrkeberegning og validiteten af dette studie er således tvivlsom og evidensniveau er således tvivlsomt.

I review af Zhang Q et al. vurderes risiko for recidv efter hhv konisation og radikal trakelektomi som fertilitetsbevarende kirurgisk indgreb (2). De to operative modaliteter er ikke sammenlignet i metaanalysen, men der er lav risiko for recidiv og død ved begge modaliteter, og forfatterne konkluderer, at begge operative modaliteter er anvendelige til kvinder med fertilitetsønske og at konisation har bedre graviditetsresultater [2a].

Det er vanskeligt at ekstrahere resultater af det systematiske review af Wu et al (7). Der angives en 7.3% mortalitetsrate for stadium IB1 (<=2cm); 4.5% efter radikal hysterektomi og 5.8% efter simpel hysterektomi.

I review af Kuznicki ML et al findes en poolet risiko for recidiv efter konisation eller simpel trakelektomi på 4,2% og mortalitet på 0,8% (17). I review af Morice P et al findes tilsvarende risiko for recidiv på 4.1% efter konisation/ simpel trakelektomi. Morice P et al finder samme risiko for recidiv efter radikal vaginal trakelektomi (4.7%) hos patienter med FIGO 2018 stadium IB1 men bedre fertilitets-outcome efter konisation/simpel trakelektomi (18).

I det epidemiologiske studie af Sia et al fra 2019, findes en signifikant øget mortalitet (HR = 1,55 (95%CI 1,18-2,03)) efter simpel hysterektomi vs. radikal hysterektomi hos patienter med FIGO 2009 IB1 tumor <=2 cm. I justerede analyser var forskellen imidlertid ikke signifikant (3)[2c].

Der afventes fortsat resultater fra det netop afsluttede SHAPE studie (NCT01658930), som randomiserede mellem simpel og radikal hysterektomi for lavrisiko FIGO 2009 IB1. Inklusion er afsluttet og man forventer de første resultater til efteråret 2022. Ligeledes afventes resultater fra GOG0278 (NTC01048853); et kohortestudie med adaptation af konservativ kirurgi ved lav-risiko sygdom (tumor <=2cm, invasionsdybde <=10mm og ingen LVSI)

ConCerv studiet er afsluttet og afrapporteret (19)[1b]. Her har man appliceret en konservativ operationsstrategi på patienter med tumor <= 2cm, invasionsdybde <=10mm og ingen LVSI. Studiet har været længe undervejs, og der er inkluderet patienter fra i alt 14 institutioner, selvom der kun er inkluderet 100 pt. Man har inkluderet 16 ptt med tilfældigt fund af cervixcancer efter simpel hysterektomi på benign indikation. Blandt disse 16 ptt er der høj recidivrate (12.5%), mens der i resten af gruppen er lav recidivrate (konisation og lymfeknudedissektion 2.4%; konisation og hysterektomi + lymfeknudedissektion 0%).

Konklusion
På baggrund af den usikkerhed, der p.t. er i litteraturen vedr. sikkerhed ved konservativ operativ strategi for patienter med FIGO 2018 stadium IB1, anbefales Type B1 radikal hysterektomi eller radikal trakelektomi ved fertilitetsønske til patienter med stadium IB1[2a]). Det er væsentligt, at kirurgen er opmærksom på tilretning af parametrektomi jf Tabel 2 således at risiko for varige senfølger minimeres.
Når resultater fra SHAPE studiet foreligger, må dette revurderes for gruppen uden LVSI
Vedr. lymfeknude-staging henvises til afsnittet om lymfeknudedissektion

Operationsmodalitet
Nedenfor er resumeret de 4 systematiske reviews og metaanalyser (21-24) [1a-2a], 5 multicenter retrospektive kohortestudier (25-30)[2b], et collaborativt internationalt retrospektiv studie (31) [2b] og et databasebaseret epidemioloigsk studie (32) [2c], hvor man kan ekstrahere data vedrørende onkologiske sikkerhed ved MIS vs. åben kirurgi for stadium IB1. Der er fokuseret på den seneste litteratur og systematiske review, der har medtaget alle de tidligere studier (Tabel 1B). Der er ingen RCT, der kan belyse problematikken og generelt er metaanalyserne kondenseret af studier med relativ lavt evidensniveau. Af denne grund nedjusteres evidensniveau for visse metaanalyserne.

I 2018 publiceredes det første randomiserede kirurgiske studie, der omhandler operationsmodalitet for cervixcancer, LACC trial (33). Studiet randomiserede mellem åben kirurgi og minimal invasiv kirurgi (MIS) (konventionel laparoskopi eller robotassisteret laparoskopi). Ca 80% af patienterne i MIS gruppen var opereret med konventionel laparoskopi; knap 20% var opereret med robotassisteret laparoskopi. Studiet fandt overraskende en væsentlig ringere sygdomsfri overlevelse (3 års overlevelse 91,2% vs 97,1%; HR 3.74 (95% CI 1,63-8,58) efter MIS i forhold åben kirurgi. Tilsvarende fandtes forringet 3 års OS 93,8% vs 99,0%; HR 6,00 (95%CI 1,77-20,30). Det overraskende resultat affødte drøftelse i de akademiske kredse. Fra dansk side nedsatte man en task force gruppe og har systematisk gennemgået recidiv og overlevelse hos alle patienter, der er opereret siden 2005; siden 2009-2010 med robot og før det med åben kirurgi (34)[2c]. I det danske populationsbaserede studie fandtes ingen forskel i DFS og OS. Tilsvarende er fundet i populationsbaserede opgørelser fra Sverige og Holland (32, 35) [2c].

Forfatterne i LACC trial gør specifikt opmærksom på, at man ikke kan applicere resultaterne fra LACC trial på patienter med tumor <= 2 cm, da studiet ikke har tilstrækkelig styrke til at vurdere denne gruppe. Nedenfor er resumeret resultater fra litteraturen vedr. denne undergruppe. De GULT markerede recidiv og overlevelsesrater svarer til at der IKKE er forskel på MIS og åben kirurgi, mens de GRØNT markerede er signifikante til fordel for åben kirurgi.

TABEL IB Stadium IB1 (tumor <= 20mm) Minimal invasiv kirurgi vs åben kirurgi						
	Design	**FIGO**	**Total antal pt**	**Antal stadium IB1 <= 2 cm**	**Recidivrate**	**Overlevelse/mortalitet**
Sun Si et al 2022	Metaanalyse 61 studier		63369	8375 4333 (MIS RH) 4042 (ARH)	DFS: HR 1,26 (95% CI 0,88-1,79) p=0,31 Obs Store forskelle internationalt (Europa vs Asien vs USA)	NA
Nasioudis D et al 2021	Systematic reviw and metaanalyses 10 studier	FIGO 2009 Tumor <=2cm	4935	2394 (MIS RH) 2541 (ARH)	PFS HR 1,68 (95%CI 1,20-2,36)	Baseret på 5 studier (n=1853) HR 1,64 (95%CI 1,00-2,68)
Smith AJB et al. 2020	System. Review og metaanalyse 50 artikler på 40 kohorter og 1 RCT	FIGO 2009 stadium I	22593	NA men subgruppe analyser foretaget tumor < 2cm	MIS RH vs ARH: RR 1.01 (95%CI 0,51%-2,03) PFS: HR 1,06 (95%CI 0,43-2.58%)	MIS RH vs ARH: Mortalitet: RR 0,83: (95%CI 0,24-2,83) OS: HR 0,4 (95%CI 0.12 – 1,4)
Zhang M et al 2022	System. Review og metaanalyse 48 studier	2009 IA – IIA1	23346	NA	DFS HR 1,04, (95%CI: 0,98-1,09)	NA for IB1 alene
Uppal S et al 2019	Multi-center, retrospektivt kohorte	2009 IA1-IB1	815	OBS tidligere konus/ ingen residual tumor ekskluderet (53 åben, 169 MIS) 264	ARH Recidiv rate: 2,4% MIS RH: recidiv rate: 8,8% P=0,058 HR 2.83; 95%CI 1,1-7,18 Ved 0 residual tumor ved hyst = ingen recidiv 0/53 ARH 0/169 MIS RH	OS ikke angivet for <= 2cm men for hele gruppen: OS HR 1,01 (95% CI 0,50-2,20)
Chiva L et al 2020 SUCCOR	Multicenter, internationalt, observationelt kohorte	2009 IB1	1272 **693** i en vægtet kohorte (291 MIS RH; 402 ARH)	OBS. Pt med tidligere konus er ekskluderet fra studiet 120 MIS RH 168 ARH	4,5 års DFS HR 1,63; 95% CI 0,79-3,40; p=0,19	Mortalitet: HR 2,77; 95%CI 0,91-8,47; p=0,072)
Chen B et al 2020	Multicenter, retrospektivt kohorte	2009 IA-IIA2	10314 1048 robot RH 9266 ARH **1758** i en vægtet kohorte	982	3 år DFS: 92,6% (robot RH) vs 95,6% (ARH) HR 1,27 (95%CI 0,52-3,10)	3 år OS 96,4% (robot RH) vs 98,5% (ARH), HR 1,68 (95%CI 0,42-6,73)
Hu Twy et al 2020	Multicenter, retrospektivt kohorte	2009 IA2-IIA	1065 **812** vægtet kohorte 406 MIS ARH 406 ARH	392 180 MIS RH 212 ARH	ARH recidiv rate 5,7% MIS RH recidiv rate 4,4% DSF HR 0,71, 95%CI 0,24-2,16; p=0,59 Ingen forskel I justerede analyser heller ikke efter propensity matching	ARH mortalitetsrate: 3.8% MIS RH mortalitetsrate: 2,2% 5 år OS HR 0,59, 95%CI 0,11-3,13; p=0,53 Ingen forskel i justerede analyser Heller ikke efter propensity matching
He J et al 2020	Multicenter, retrospektivt kohorte	2009 IA1-IB1	8470 **3202** i vægtet kohorte	739 MIS RH 739 ARH	5 år DSF: 94,5% (MIS RH) vs 95% (ARH); p=0,22	5 år OS 96,9% (MIS RH) vs 97,3% (ARH); p=0,44
Wenzel H et al 2020	Database studie	2009 IA1-IIA1	1109	434 183 MIS RH 251 ARH	5 yr DFS 96,0 (MIS RH) vs 91,4 (ARH) HR 0,44 (95%CI 0,16-1,27)	5 yr OS 98,5% (MIS RH) vs 96,4% (ARH) HR 0,39 (95% CI 0,08-1,86)
Li P et al 2021	Multicenter, retrospektivt kohorte	2009 IB1	1484	585 MIS 899 ARH	DFS: 93,3% (MIS) vs 93,1% (ARH) HR 0,96; 95%CI 0,58-1,58; p=0,87 Ingen forskel uanset synlig vs ikke synlig tumor	5 år OS: 96,2% (MIS) vs 97,5% (ARH) HR: 1,37; 95%CI 0,65-2,89: p=0,41 Ingen forskel uanset synlig vs ikke synlig tumor
Salvo G et al 2022	Collaborativt internationalt retrospektivt kohorte	2009 IB1	646	288 MIS 358 ART	DFS: 91,5% (MIS) vs 94,3% (ART) p=0,37 Ingen forskel i en propensity score mathet population p=0,42	4,5 år OS: 99,0% (MIS) vs 99,2% (ART) p=0,49

MIS RH laparoskopisk/robot radikal hysterektomi, RH: radikal hysterektomi, MIS: minimally invasiv kirurgi, ARH: aaben radikal hysterektomi, DFS: disease-free survival, OS: overall survival, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence interval, NA: not available

Som det fremgår af gennemgangen finder de fleste metaanalyser [2a], 1 større populationsbaseret databasestudie (32)[2c] samt 2 større internationale multicenter studier (26, 31)[2b] samt alle multicenter retrospektive kohortestudier [2c], at der ikke er forskel på recidiv og overlevelse mellem MIS og åben kirurgi ved operation af cervixcancer med tumor <=2cm [2a-2c]. Flere af studierne har inkluderet lav-risiko patienter, (tumor <= 2 cm, invasionsdybde <10 mm og ingen LVSI) mens andre blot har extraheret resultater for patienter opereret for tumor <=2 cm. Én metaanalyse (Nasioudis et al) (21)[2a] finder øget risiko for recidiv og grænse-signifikant forringet overlevelse efter MIS i forhold til åben kirurgi.

Både SUCCOR studiet og metaanalysen af Uppal S et al, har ekskluderet patienter med tidligere konus og/eller ingen residualsygdom efter operation af analyserne. I det nyligt publicerede prospektive ConCerv studie fandtes ingen recidiver hos gruppen, der fik foretaget simpel hysterektomi uden residualsygdom efter konus (19). Ovenstående ekskludering af de to grupper vil påvirke recidiv og overlevelse i negativ retning hvilket ikke synes korrekt.

Der har været drøftet mange årsager til fund i LACC trial. Som anført var ca 80% af patienterne opereret med konventionel laparoskopi, hvor man ofte anvender uterinmanipulator. Man har drøftet, om dette kan medvirke til tumormanipulation peroperativt og dermed større risiko for spredning. Ligeledes har det været drøftet om kolpotomi og højt insuffleringstryk kunne forårsage tumorspredning ved synlig tumor. Endelig har man drøftet

vigtigheden af at anerkende at radikal hysterektomi med MIS er en vanskelig procedure, som bør udføres af kirurger med høj ekspertise. I metaanalysen af Sun Si et al fra 2022 fandt man, på trods af et overordnet resultat med ingen forskel mellem MIS og åben operation ved tumor <=2cm, en øget risiko for recidiv ved MIS i studier fra Asien, i små-populationsstudier og fra centre med lavt patientvolumen (23) [1a]. I Danmark er operation af cervixcancer centraliseret på 3 centre i DK og opereres af få kirurger med høj ekspertise indenfor robotassisteret kirurgi.

Konklusion

Patienter med FIGO 2018 stadium IB1 kan opereres med robotassisteret kikkertkirurgi [1a-2a].
Der bør ikke anvendes uterinmanipulator mens vaginalprobe er acceptabelt [5]
Der anbefales anvendelse af en beskyttende procedure ved kolpotomi, hvis der er synlig tumor [5]
Robotassisteret kikkertkirurgi for cervixcancer bør udføres af kirurger med høj ekspertise inden for robotkirurgi [2c]
Pga. det relativt lave volumen af patienter i DK anbefales det at fastholde centralisering af dette indgreb.

IB2 (tumor > 2 cm og <= 4 cm) og IB3 (tumor > 4cm) samt IIA1

Operationsomfang

Vurdering af operationsomfang omhandler risiko for parametrieinvasion. I et retrospektivt kohortestudie fra Mayo klinikken fra 2009 fandt man parametrieinvasion hos 8% af kvinder med FIGO 2009 stadium 1B1 (tumor op til 4 cm) (12)[1b]. I det danske SENTIREC cervix studie fandt man en parametrie-invasionsrate på 7,8% hos patienter med FIGO 2018 stadium IB2 men yderligere 5 patienter med metastatiske lymfeknuder i parametriet, alle identificeret ved radikal hysterektomi-proceduren (4) [1b].
Det vurderes indiceret at foretage parametrektomi hos patienter med stadium IB2 og IB3. Mhp opnåelse af radikalitet bør indgrebet omfang tilrettes efter tumorstørrelse og grad af invasionsdybde. Således anbefales radikal hysterektomi Type C1 for stadium IB2 og Type C2 for stadium IB3 (se tabel 2 og reference for yderligere detaljer) (36).

Tabel 2

Summary of the main landmarks in each type of radical hysterectomy on each part of the parametria

Dimension Type of radical hysterectomy	Paracervix or lateral parametrium	Ventral parametrium	Dorsal parametrium
A	Halfway between the cervix and ureter (medial to the ureter–ureter identified but not mobilized)	Minimal excision	Minimal excision
B1	At the ureter (at the level of the ureteral bed–ureter mobilized from the cervix and lateral parametrium)	Partial excision of the vesicouterine ligament	Partial resection of the rectouterine-rectovaginal ligament and uterosacral peritoneal fold
B2	Identical to B1 plus paracervical lymphadenectomy without resection of vascular/nerve structures	Partial excision of the vesicouterine ligament	Partial resection of the rectouterine-rectovaginal ligament and uterosacral fold
C1	At the iliac vessels transversally, caudal part is preserved	Excision of the vesicouterine ligament at the bladder. Proximal part of the vesicovaginal ligament (bladder nerves are dissected and spared)	At the rectum (hypogastric nerve is dissected and spared)
C2	At the level of the medial aspect of iliac vessels completely (including the caudal part)	At the bladder (bladder nerves are sacrificed)	At the sacrum (hypogastric nerve is sacrificed)
D	At the pelvic wall, including resection of the internal iliac vessels and/or components of the pelvic sidewall	At the bladder. Not applicable if part of exenteration	At the sacrum. Not applicable if part of exenteration

Querly-Morrow Classification of Radical hysterectomy.

Operationsmodalitet

I det følgende er der inddraget litteratur fra 1 RCT (33), 4 metaanalyser, der er publiceret efter LACC trial (23, 24, 33, 37)[2a nedjusteret da der kun indgår data fra 1 RCT, mens resten af studierne er kohortestudier]. Det er desuden medtaget et større internationalt multicenter retrospektivt studie (26) [2b], 5 større populationsbaserede epidemiologiske studier (26, 32, 34, 35, 38)[2c], samt 6 nyere større retrospektive studier med mindst 500 patienter inkluderet (25, 27, 29, 30, 39-41) [3b]. Generelt skelnes der kun mellem konventionel og robotassisteret laparoskopi i databasebaserede studier udgået fra Skandinavien og Holland. I de øvrige studier sammenlægges resultater i de fleste tilfælde til "minimal invasiv kirurgi (MIS)) eller åben kirurgi.

Siden publikation af LACC trial i 2018 er litteraturen vedr. operationsmodalitet til patienter med cervixcancer stadium IB nærmest eksploderet (33). I samme nummer af NEJM publicerede Melamed et al, et større databasebaseret epidemiologisk studie involverede 2461 kvinder fra USA hvoraf 80% var opereret med robotkirurgi (38) [2c]. Også her fandtes minimal invasiv kirurgi at være associeret med højere risiko for død sammenlignet med åben kirurgi (HR 1,61 (95%CI 1,18-2,21). Forud for LACC trial lå der flere metaanalyser, hvor der ikke var påvist forskelle mellem minimal invasiv kirurgi og åben kirurgi ved operation for tidlig cervix cancer (42-44)[2a nedjusteret pga heterogenicitet og studiernes karakter].

I det nyligst publicerede review af Sun S et al (2022) er der medtaget analyser vedr. publikationskarakteristika (før eller efter LACC trial), center-geografi (Europa vs Asien vs USA) og populationsstørrelse og populationsvolumen (23)[2a]. Metaanalysen har inkluderet 61 studier med i alt 63369 patienter. De konkluderer, at der er sammenlignelige overlevelsesdata for patienter med cervixcancer og tumor < 2cm ved MIS og åben kirurgi samt i studier publiceret før LACC trial, i studier publiceret i Europæiske tidsskrifter, udført

på enkelt center i Europa eller på institutioner med højt MIS volumen. Omvendt findes MIS at være inferiør i forhold til åben kirurgi ved tumor >2cm i studier publiceret efter LACC trial, med et multicenter studie-design, udført i Asien eller USA, eller som udgår fra centre med lavt MIS sample volumen [2a]. Af dette konkluderer forfatterne, at de fra metaanalysen ikke finder evidens for, at man ikke kan anvende MIS som et alternativ til åben kirurgi i Europa [2a]. De anfører dog samtidig, at deres metaanalyse er baseret på ikke-randomiserede undersøgelser og derfor skal fortolkes med forsigtighed og primært er hypotese-genererende. Sun S et al diskuterer endvidere, om den øgede risiko for recidiv associeret med MIS, i højere grad reflekterer uens kirurgiske færdigheder ved MIS teknikken rundt omkring på centre i verden snarere end inferioritet ved den kirurgiske procedure i sig selv. I tre nyligt publicerede studier findes den institutionelle læringskurve for robotassisteret kikkertkirurgi ved cervixcancer (radikal hysterektomi) at have klar sammenhæng med overlevelse (45-47) [2c].

I nedenstående tabel er resultater fra ovennævnte studier resumeret. Generelt er det vanskeligt at resumere litteraturen for tumor > 2cm alene. Det kan dog konkluderes, at der foreligger både en RCT [1b], 3 metaanalyser [2a] og et internationalt kohortestudie [2b] der peger i retning af, at MIS kan være inferiør i forhold til åben kirurgi med hensyn til risiko for recidiv/sygdomsfri overlevelse. I metaanalyserne indgår dog primært observationelle studier med høj grad af heterogenicitet og disse er derfor nedgraderet. Omvendt foreligger der flere populationsbaserede retrospektive studier, hvor der ikke er fundet forskel mellem MIS og åben kirurgi [2c]. Det er dog karakteristisk for disse studier, at de stammer fra lande (DK, Sverige og Holland) med høj grad af centralisering, central patologirevision og høj kirurgisk ekspertise indenfor robotkirurgi. De GULT markerede recidiv og overlevelsesrater svarer til, at der IKKE er forskel på MIS og åben kirurgi, mens de GRØNT markerede er signifikante til fordel for åben kirurgi.

TABEL IC FIGO 2018 Stadium IB2+IB3 Minimal invasiv kirurgi vs åben kirurgi						
	Design	FIGO	Total antal pt	Antal stadium FIGO 2018 IB2	Recidivrate	Overlevelse/mortalitet
Ramirez PT et al. 2018	Randomiseret kontrolleret studie	2009 IA1-IB1	631 319 MIS (84,4% LAP, 15.6% Robot) 312 Åben	580 293 (MIS RH) 287 (ARH)	Median follow up 2.5 år (range 0-6,3 år) 3 år DSF, 91,2% vs 97,1%, HR 3,74 (95%CI 1,63-8,58)	3 års OS: 93,8% vs 99,0% HR 6,00 (95%CI 1,77-20,30)
Sun Si et al 2022	Metaanalyse 61 studier	2009 stadium I	63369	39809 i vægtet kohorte 21145 (MIS RH) 18664 (ARH)	MIS vs ARH DFS HR 1,21 (95%CI 1,10-1,33) LRH vs ARH DFS HR 1,28 (95%CI 1,14-1,43) RRH vs ARH DFS HR 1,30 (95%CI 1,13-1,50) Subgruppe analyse for tumor >= 2 cm HR 1,79 (95%CI 1,40-2,87)	MIS vs ARH OS HR 1,13 (95%CI 1,01-1,25) LRH vs ARH: OS HR 0,95 (95%CI 0,82-1,09) RRH vs ARH: OS data ej angivet men angives som ingen forskel
Smith AJB et al. 2020	System. Review og metaanalyse 50 artikler på 40 kohorter og 1 RCT	2009 stadium I	22593	NA	MIS vs ARH DFS 1,54 (95%CI 1,24-1,94) >36 mth HR 1,48 (95%CI 1,21-1,82) >60 mth HR 2,02 (95%CI 1,36-3,00)	MIS vs ARH OS HR 0,94 (95%CI 0,66-1,35) >36 mth OS HR 0,99 (95%CI 0,66-1,48) >60 mth OS HR 1,35 (95%CI 0,73-2,51)
Zhang M et al 2022	System. Review og metaanalyse 48 studier	2009 IA – IIA1	23346 11220 MIS RH 12126 ARH	NA men overlevelses-analyser baseret på 5/48 studier	5 års DFS (32 studier – 13025 ptt) HR 1,02 (95%CI 0,98-1,07) Tumor >2cm 5 år DFS HR 1,65 (95%CI: 1,02-1,2,66) p=0,041	5 års OS (32 studier – 15551 ptt) HR 1,01 (95%CI 0,97-1,05) Tumor >2cm 5 års OS: HR 1,76 (95%CI 0,97-3,19) p=0,063
Tantitamit T et al 2020	System. Review og metaanalyse 30 studier	2009 IA-IB1	1271 529 LRH 705 ARH	NA	5 års DSF RR 1,02 (95%CI 0,97-1,06 p=0,99	5 års OS RR 1,0 (95%CI 0,98-1,03) p=0,33
Chiva L et al 2020 SUCCOR	Multicenter, internationalt, observationelt kohorte	2009 IB1	1272 693 i en vægtet kohorte (291 MIS RH; 402 ARH)	OBS. Pt med tidligere konus er ekskluderet fra studiet 235 MIS RH (78,5% LAP) 170 ARH	Tumor > 2cm 4,5 års DFS 79% vs 89% HR 2,31; 95% CI 1,37-3,90; p=0,002	Tumor > 2cm 4,5 års OS: 89% vs 97% HR 2,26; 95%CI 1,18-4,36; p=0,014)
Uppal S et al 2019	Multicenter retrospektiv kohorte	2009 IA1-IB1	815 560 MIS RH 255 ARH 315 i en vægtet kohorte	Obs. 222 pt med ingen residual tumor efter RH ekskluderet af analyser 317 105 MIS RH 79 ARH	Tumor > 2cm 16,6% recidiv efter MIS RH 14,4% recidiv efter ARH I den matchede kohorte øget risiko for recidiv efter MIS: HR 2,83 (95%CI 1,10-7,18)	5 år OS HR 0,60 (95%CI 0,19-1,85)
Chen B et al 2020	Multicenter, retrospektivt kohorte	2009 IA-IIA2	10314 1048 robot RH 9266 ARH 1758 i en vægtet kohorte	879 robot RH 879 ARH	3 år DFS: 91,1% (robot RH) vs 95,4% (ARH) HR 2,34 (95%CI 1,54-3,56) p<0,001	3 år OS 94,4% (robot RH) vs 97,8% (ARH), HR 2,86 (95%CI 1,59-5,16) p<0,001
Hu Twy et al 2020	Multicenter, retrospektivt kohorte	2009 IA2-IIA	1065 812 vægtet kohorte 406 MIS ARH 406 ARH	492 240 LRH 252 ARH	DSF HR 1,65 95%CI 1,00-2,73; p=0,048	5 år OS HR 1,60, 95%CI 0,89-2,88; p=0,12
He J et al 2020	Multicenter, retrospektivt kohorte	2009 IA1-IB1	8470 1796 i en vægtet kohorte	898 LRH 898 ARH	5 år DSF: 84,7& (LRH) vs 90,8% (ARH); p=0.001	5 år OS 90,9% (LRH) vs 93,8% (ARH); p=0,08
Rodriguez J et al 2021	Multicenter Retrospektivt kohorte	2009 IA2-IB1	1385 1379 i en vægtet kohorte 681 LRH 698 ARH	181 LRH 188 ARH (vægtet kohorte)	4 år DSF 88,7% (LRH) vs 93% ARH HR 1,64 (95%CI 1,09-2,46) p= 0,02	4 år OS HR 2,14 (95% CI 1,05-4,37) p= 0,03
Baiocchi G et al 2022	Multicenter retrospektiv kohorte	2018 IA2-IB2	776 526 i en vægtet kohorte 263 MIS RH 263 ARH	135 MIS RH 144 ARH	3 år DFS 88,2% (MIS RH) vs 90,3% (ARH) HR 1.32 (95%CI 0,76-2,29) Ingen forskel mellem DFS eller OS for tumor >2cm	5 år OS 91,8% (MIS RH) vs 91,0% (ARH) HR 0,80 (95%CI 0,40-1,61)
Melamed A et al 2018	Database studie (SEER database, USA)	2009 IA2-IB1	2461 1225 MIS RH 1236 ARH	NA	NA	4 års mortalitet 9,1% (MIS) vs 5.3% (ARH) HR 1.65 (95%CI 1,22-2,22) p=0,002
Wenzel H et al 2020	Databasestudie (Holland)	2009 IA1-IIA1	1109	96 MIS RH 329 ARH	5 år DFS tumor > 2cm 82,5% (MIS RH) vs 85,5% (ARH) HR 1,18 (95%CI 0,64-2,21)	5 år OS tumor > 2cm 92,8% (MIS RH) vs 94,2% (ARH) HR 1,26 (95% CI 0,53-2,99)
Alfonzo E et al 2019	Databasestudie (Sverige)	2009 IA1-IB	864 464 I en vægtet kohorte 232 Robot RH 232 ARH	151 robot RH 70 ARH	5 år DFS 84% (robot RH) vs 85% (ARH) HR 1,08 (95% CI 0,66-1,78) p = 0,76	5 yr OS 92% (robot RH) vs 92% (ARH) HR 1,00 (95%CI 0,50-2,01)
Jensen PT et al 2020	Databasestudie (Danmark)	2009 IA2-IB1	1125 595 robot RH 530 ARH	273 robot RH 289 ARH	5 år DFS 91,0 (robot RH) vs. 91,8% (ARH) HR 1,23 (95% CI 0,79-1,93)	5 år OS 94,4% (robot RH) vs. 92,3% (ARH) HR 0,62 (95%CI 0,40-1,09)
Sert BM et al 2021	Enkelt institution, retrospektivt (Radium hospitalet)	2009 IA-IB1	582	36 MIS RH 94 ARH	5 år DSF HR 2,73 (95%CI 1,28-7,20) p <0,001	5 år OS HR 2,35 (95%CI 1,21-4,05) p=0,02 Men ingen forskel ved tumor > 2cm: 5 års OS MIS RH 97,2 (81,9-99,6) 5 års OS ARH 94,7 (87,7-97,7)

MIS RH laparoskopisk/robot radikal hysterektomi, RH: radikal hysterektomi, MIS: minimally invasiv kirurgi, ARH: aaben radikal hysterektomi, DFS: disease-free survival, OS: overall survival, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence interval, NA: not available

Konklusion IB2

Ved stadium IB2 anbefales Type C1 radikal hysterektomi [2b-3b]

Ved stadium IB2 anbefales åben kirurgi som standardbehandling [1b-2a]

Anvendelse af robotassisteret kikkertkirurgi ved stadium IB2 bør foregå i protokolleret regi [1b-2a]

Der bør ikke anvendes uterinmanipulator mens vaginalprobe er acceptabelt [5]
Der anbefales anvendelse af en beskyttende procedure ved kolpotomi [5]
Vedr. lymfeknude-staging henvises til afsnittet om lymfeknudedissektion

|IB3-IIA1

Det er vanskeligt at uddrage evidens vedrørende kirurgi for FIGO 2018 stadium IB3 og IIA1. I et opdateret Cochrane review fra 2018 konkluderes det, at der ikke er nogen studier, der kan belyse hvorvidt denne patientgruppe bedst behandles med kirurgi eller strålebehandling (48). Denne patientgruppe indgik ikke i LACC trial men er inddraget i flere af metaanalyserne, om end der ikke er udført stratificerede analyser.

Ofte fremføres argumentet at en relativ stor del af disse patienter enten vil have lymfeknudemetastaser eller skal have postoperativ radio-kemoterapi pga. af intermediære risikofaktorer – og at man vil undgå behandling med to modaliteter. Med indførelsen af SLN mapping systematisk til alle patienter, der opereres for tidlig cervixcancer identificeres nu også mikrometastaser. Dermed opnås en mere præcis allokering til adjuverende behandling. I det nyligt publicerede SENTIREC studie indgik i alt 7 patienter med stadium IB3. Af disse havde kun en metastase (14.3%). Det er forventeligt at man i fremtiden alene vil anbefale adjuverende behandling til patienter med makro- eller mikrometastaser og ikke til patienter, der alene har intermediære risikofaktorer. Dette er i tråd med ESGO 2022 anbefalinger, der nu lyder:
”Adjuvant chemoradiation can be considered in the intermediate risk group (B)….if an adequate type of radical hysterectomy has been performed, observation is an alternative option, especially in teams experienced in this approach”

Der er fortsat ingen studier, der har kunnet påvise øget forekomst af bivirkninger ved kombineret operation og adjuverende ekstern strålebehandling (ART) i forhold til primær ekstern og intern strålebehandling (PRT). Der henvises ofte til et ældre studie fra 1997 hvor patienter med cervixcancer stadium IB-IIA blev randomiseret til enten PRT eller radikal hysterektomi (RH) og ART ved påvist højrisikofaktorer (49). I dette studie fandtes øget forekomst af urologiske senfølger hos gruppen behandlet med RH+ART. Omvendt fandtes øget forekomst af proctitis hos patienter, der modtog PRT. Studiet er gammelt med en meget høj recidiv-forekomst i begge grupper (25-26%) og der er anvendt gammeldags strålebehandling. Senfølger er ikke vurderet af patienten men af lægen og ikke på systematisk vis. Disse resultater kan derfor ikke tages til indtægt for en øget bivirkningsprofil ved kombinationsbehandling.
I et nyligt review fra 2022 har Wenzel H og medarbejdere vurderet litteraturen vedrørende recidiv og overlevelse samt akutte og sene komplikationer efter RH+ART eller PRT hos patienter, hvor man peroperativt fandt en suspekt lymfeknude (50)[2c]. I reviewet indgår et større studie af Cibula D et al fra 2021 (51). Man finder ikke forskel i onkologiske outcomes mellem de to behandlingsstrategier og konkluderer, at der efter RH+ART findes højere risiko for lymfødem, mens der ses højere grad af urologiske, gastrointestinale og seksuelle senfølger efter PRT (50). Forfatterne advokerer for at ovenstående medtages i en fælles beslutningsproces omkring behandlingsmodalitet i samarbejde med patienten.

Konklusion IB3

Såfremt patienten vurderes at have resektabel sygdom FIGO 2018 stadium IB3 eller IIA1 og ønsker dette, anbefales åben radikal hysterektomi type C2 [2c].
Ved stadium IB3-IIA1 anbefales åben kirurgi som standardbehandling [2a]

Anvendelse af robotassisteret kikkertkirurgi ved stadium IB3 bør foregå i protokolleret regi [2a]
Der bør ikke anvendes uterinmanipulator mens vaginalprobe er acceptabelt [5]
Der anbefales anvendelse af en beskyttende procedure ved kolpotomi [5]
Vedr. lymfeknude-staging henvises til afsnittet om lymfeknudedissektion

Komplikationer/senfølger til radikal hysterektomi og lymfeknudefjernelse
Der foreligger ingen studier, der systematisk har opgjort komplikationer til operation, stråle- og kemoterapi for cervixcancer. Visse komplikationer kan vurderes objektivt og graderes efter forskellige graderings-systemer, mens andre bedst vurderes ved, at patienten subjektivt angiver sine gener. Sidstnævnte giver det bedste mål for, hvorvidt patienten anser sine gener som et problem. Generelt er der enighed om, at bivirkninger til behandling underrapporteres og at der er stor diskrepans mellem lægens og patientens vurdering af senfølger. Overordnet set har flere reviews og metaanalyser fundet færre intra- og postoperative komplikationer ved minimal invasiv kirurgi sammenlignet med åben kirurgi; heraf det seneste fra 2022 (52) [2a nedjusteret idet kun observationelle studier indgår]. Man fandt ingen forskelle mellem robotkirurgi og konventionel laparoskopi men generelt mindre blodtab, færre organlæsioner og kortere liggetid ved de minimalt invasive procedurer sammenlignet med åben kirurgi.

I tidligere årsrapporter fra Dansk Gynækologisk Cancer database var peroperativt blodtab > 500 ml en indikator. Knap halvdelen af patienter der fik foretaget åben radikal hysterektomi havde blodtab > 500 ml. Med indførelsen af robotkirurgi i årene 2009-2010 blev denne indikator taget ud, idet blodtab ved robotkirurgi var minimalt, således at indikatoren ikke længere gav mening. Ved genindførelse af åben kirurgi for de større tumorer kan denne indikator igen blive relevant.

Øvrige peroperative og postoperative komplikationer til radikal hysterektomi er ureterlæsion eller blærelæsion i forbindelse med frilægning eller som følge af diatermiskade. Herved opstår typisk ureterovaginal eller vesicovaginal fistel. I henhold til ESGO's indikatorsæt bør dette ligge på <=3% indenfor 30 dage på landsplan (53). Det er et ønske fra cervixgruppen at denne indikator medtages i fremtidige årsrapporter.

De akutte postoperative komplikationer (≤ 3 måneder efter afsluttet behandling) er især relateret til læsion af både parasympatiske og sympatiske nervegrene fra plexus hypogastricus, operationsbetinget vævsødem, blødning og infektion (54). I tiden efter operation ses således ofte blæresensibilitetsforstyrrelser, og blæretømningsproblemer men også nykturi og inkontinens er kendte gener, om end ofte forbigående (55-57).

De sene postoperative komplikationer relaterer sig dels til manglende restitution af den autonome nervefunktion i bækkenet, dels til adhærence- og fibrosedannelse samt til den pelvine lymfadenektomi. Over tid falder andelen af kvinder med blæretømnings- og blæresensibilitetsproblemer, men dog sådan at der persisterer en øget risiko for varige vandladningsgener hos 20-30% af kvinder (56-58). I et svensk tværsnitsundersøgelse fandtes en 9x øget risiko for blæretømningsbesvær i forhold til aldersmatchet kontrolkvinder 2-5 år efter radikal hysterektomi (59). I et ældre dansk studie angav 80% af de med blæreproblemer, at de ikke var generet af deres vandladningsymptomer.

Efter pelvin lymfadenektomi (PL) kan der forekomme ansamling af lymfevæske i bækkenet; lymfoceler. Prævalensen af symptomgivende og ikke-symptomgivende pelvine lymfoceler er ukendt. Forekomsten af perifert lymfødem efter radikal hysterektomi er belyst i 2 ældre tværsnitsundersøgelser (59, 60). I den ene

undersøgelse fandtes prævalens af "generende lymfødem" på 25% sv.t. en 8-fold øget risiko i forhold til kvinder fra den generelle befolkning. I den anden undersøgelse fandtes en justeret odds ratio på 3.3 hos de der havde fået foretaget PL i forhold til dem som ikke havde. I det danske SENTIREC studie foreligger der data på tidligt lymfødem (3 måneder postoperativt). Her sås forekomst af lymfødem hos 32,2% efter PL og hos 5.6% efter SLN mapping. Man bemærkede, at patienter rapporterede lymfødem både sv.t ben, lyskeregion og vulva. De, der rapporterede lymfødem, havde påvirkning af flere livskvalitetsparametre; fysisk, psykologisk, socialt og seksuelt (61) [1b].

I et ældre dansk longitudinelt studiet fandt man at ca. 10% af patienter med cervixcancer i tidligt stadium, opereret med radikal hysterektomi og pelvin lymfadenektomi, rapporterede udtalte lubrikationsproblemer 12 og 24 måneder efter operationen (RR=2.9 sammenlignet med aldersmatchet rask kontrolgruppe), formentlig pga. kronisk skade på autonome nerver i bækkenet (62) [1b]. I samme studium angav 19% af kvinderne (RR=3.1) at skeden føltes afkortet ved seksuelt samvær, men efter 12 måneder generede dette dem ikke længere.

Patientværdier og – præferencer

Da man i Danmark har opereret patienter med cervixcancer med robotassisteret kikkertkirurgi igennem de seneste 12 år, kan det være vanskeligt for patienten at forstå og acceptere en ændret behandlingsstrategi. Patienter kan have en præference for minimal invasiv kirurgi, især i lyset af at der i danske data ikke har kunnet påvises en forskel mellem åben og minimal invasiv kirurgi og da der i flere studier er påvist lavere per- og postoperativ komplikationsrisiko. Der er dog i DGCG bestyrelse enighed om, at man kun bør operere patienter med tumor > 2 cm med robotasssiteret kikkertkirurgi i protokolleret regi. Alle patienter med tumor > 2 cm og som opfylder inklusionskriterier til studiet, tilbydes i dag at indgå i RACC trial, hvor der sker tilfældig fordeling til enten åben kirurgi eller robotassisteret kirurgi. Såfremt patienten ikke ønsker at deltage i RACC trial, er der enighed om, at patienten bør opereres med åben kirurgi indtil resultater fra RACC trial foreligger.

Rationale

LACC trial er det hidtil første og eneste RCT, der er udført med sammenligning af MIS og åben kirurgi for cervixcancer. Der er blevet stillet spørgsmålstegn ved studiets eksterne og interne validitet. Der er rejst bekymring om, hvorvidt der har været tilstrækkeligt fokus på kirurgisk ekspertise og højt volumen. Det er kritiseret, at der formentlig er anvendt manipulator til mange af MIS indgrebene, og at der ikke har været anvendt central patologisk revision af præparater. Man har undret sig over, at recidivraten var meget høj på enkelte centre, og at alle recidiver var fordelt på 1/3 af centrene. Man har ligeledes drøftet, om der kan være forskel på MIS udført med laparoskopi og robotkirurgi. Radikal hysterektomi er en vanskelig procedure, som ud fra et teknisk synspunkt er lettere at lære og udføre med robotkirurgi uden brug af uterinmanipulator. Endeligt har man drøftet fortolkningsvanskeligheder ved sjældne outcomes, som recidiv efter operation for tidlig cervixcancer er.
Omvendt må man også anerkende LACC trial for at have gennemført et kirurgisk randomiseret studie og dermed tilvejebringe højere grad af evidens, end der hidtil har været tilstede og dette er årsagen til en national ændring i behandlingsstrategi for patienter med tumor > 2 cm.
De fleste er dog enige om i dag, at studiet kalder på gennemførelse af yderligere studier. Der er on-going RCTs både i Sverige (RACC trial ClinicalTrials.gov NCT03719547) (63) og i USA (GOG ROCC trial ClinialTrials.gov NCT04831580) og nyligt publicerede kinesiske protokoller (64, 65). (ClinicalTrials.gov NCT03739944 + NCT03739944) der alle skal undersøge feltet yderligere. Fra dansk side er der opnået VEK godkendelse til deltagelse i RACC trial, der randomiserer mellem robotassisteret kikkertkirurgi og åben kirurgi,

og det er besluttet at alle tre centre deltager og inkluderer patienter med tumor >2cm. Det danske studie med opgørelse af hele den danske kohorte af kvinder opereret siden 2005 for livmoderhalskræft, giver tilstrækkelig sikkerhed ved den robotkirurgiske metode til, at cervixgruppen finder det forsvarligt at tilbyde patienter deltagelse i RACC trial.

Bemærkninger og overvejelser

Da incidensen af cervixcancer er relativ lav er det fortsat væsentligt at kirurgi for cervixcancer holdes på relativt få kirurger for at opnå tilstrækkeligt volumen. Omvendt er det også væsentligt at de kirurger, der aktuelt varetager den kirurgiske behandling af patienter med cervixcancer i Danmark, påtager sig et ansvar for oplæring af den næste generation af kirurger.

Lymfeknudefjernelse ved cervixcancer stadium IA-IIA1

27. **Ved stadium IA cervixcancer anbefales SLN mapping uden efterfølgende pelvin lymfeknudefjernelse ved forekomst af *udbredt* LVSI (C)**

28. **Ved stadium IA cervixcancer og horisontalt tumormål > 10 mm anbefales SLN mapping *uanset* forekomst af LVSI (C)**

29. **Ved stadium IB1 cervixcancer anbefales SLN mapping *uden* efterfølgende pelvin lymfeknudefjernelse (B)**

30. **Ved stadium IB2, IB3 og IIA1 anbefales SLN mapping + fuld pelvin lymfeknudefjernelse mhp identifikation af både mikro- og makrometastaser (B)**

31. **SLN mapping følger kirurgisk algoritme. Ved manglede uni- eller bilateral detektion af mindst én SLN i hver hemipelvis, foretages radikal lymfeknudefjernelse i den ene eller begge hemi-pelvicis (B)**

32. **SLN mapping inkluderer identifikation af både øvre og nedre lymfebaner, optimalt 2 øvre og 1 nedre med hver sine SLNs. Det er kun 1. SLN der skal fjernes sv.t. hver identificeret lymfebane. En lymfebane og 1 SLN på hver side i bækkenet er sufficient mapping, men vanlige områder for de øvrige baner skal opsøges (C)**

33. **Radikal lymfeknudefjernelse inkluderer fjernelse af al lymfoidt væv fra fossa obturatoria, illiaca externa, halvt op på illiaca communis og i præsakrale område (lymfeknude ved den circumflexe vene skal ikke medinddrages) (C)**

34. **Der anbefales *ikke* peroperativt frysemikroskopi på SLNs, med mindre disse er klinisk suspekte (B)**

35. Der anvendes altid ultrastaging og immunhistokemi på SLNs til identifikation af mikrometastaser og enkeltcelle metastaser (ITC) (der henvises til patologi retningslinje)

36. Indocyanin Green (ICG) er det foretrukne sporstof til SLN mapping (A)

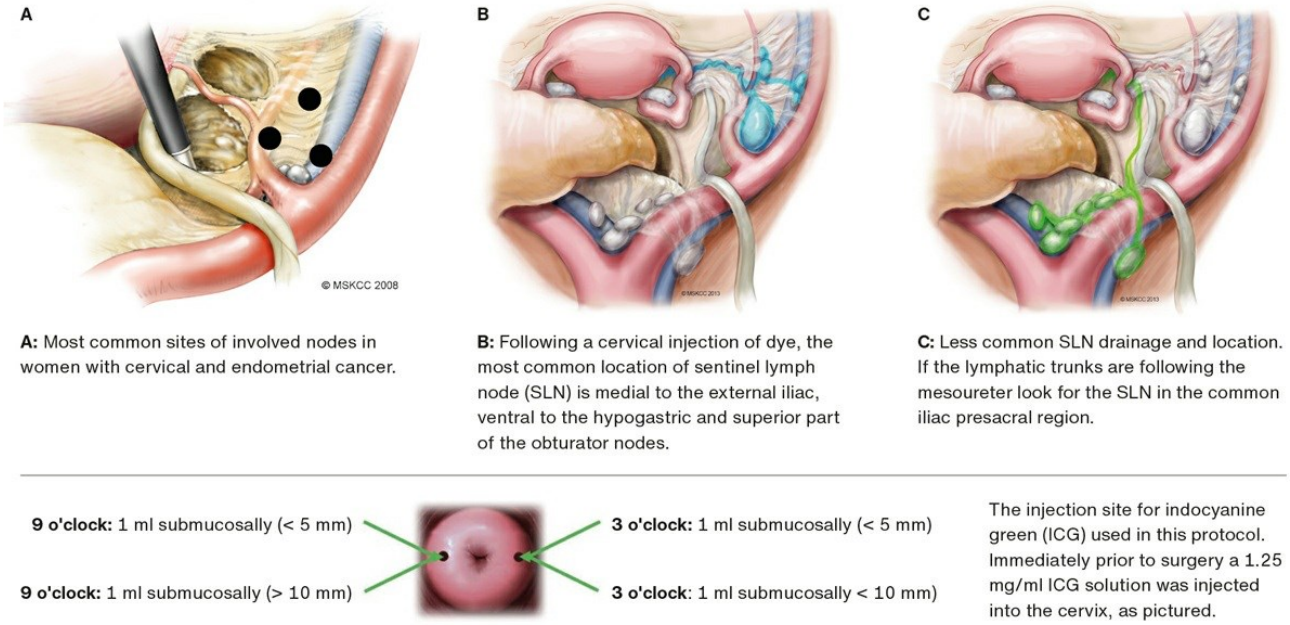
Litteratur og evidensgennemgang

Generelt

Ovenstående anbefalinger er baseret på data fra et randomiseret studie (66)[1b] (kun afdækkende bedste tracer til SN mapping), 9 prospektive studier (61, 67-74) [1b-2b], 3 retrospektive studier (75-77) [3b], 9 reviews (76, 78-85) [2a nedjusteret da ingen indeholder RCTs], hvor af 3 af dem inkluderer meta-analyser.

Radikal pelvin lymfadenektomi (PL) har længe været standard-staging metode for cervixcancer. PL inkluderer fjernelse af lymfoidt væv fra fossa obturatoria, illiaca externa, halvt op på illiaca communis og i præsakrale område (lymfeknude ved den circumflexe vene skal ikke medinddrages). PL betragtes fortsat som gold standard metode, men gennem de seneste 10 år har der været gennemført mange studier for at afdække muligheden af at kunne erstatte PL med sentinel lymphnode (SLN) teknikken. Ved vurdering af sikkerhed om teknikken indgår både overvejelser vedrørende metodens detektionsrate, sensitivitet, positiv prædiktiv og negative prædiktive værdi. De fleste studier er udført på blandede befolkningsgrupper, hvor man har inkluderet patienter med meget forskellig risikoprofil mht risiko for lymfeknudemetastaser. Dette er problematisk ved vurdering af en metodes sikkerhed.

SLN mapping er en teknik, der anvendes til at identificere de såkaldte skildvagtslymfeknuder. Disse er de første lymfeknuder, der dræner en given tumor. Uterus er en midlinie-struktur og ved cervixcancer er der således krav om bilateral mapping i bækkenet. Ved SLN mapping opsøges og forsøges identificeret alle 3 lymfebaner i begge sider af bækkenet. De to løber typisk fra parametriet med separate baner til fossa obturatoria og til illiaca externa eller illiaca communis mens den nedre bane typisk løber fra parametriet, pararektalt/medialsiden af illiaca interna til SLN præsakralt eller på illiaca communis (Figur 2).



Figur 2. The indocyanine green injection and SLN mapping technique
(fra Dr. Sara Sponholz's PhD afhandling – med tilladelse

Fordelen ved at anvende SLN mapping i stedet for PL er, som ved vulva- og mammacancer samt malignt melanom, betydeligt reduceret morbiditet både på kort sigt (mindre risiko for kar- og nerveskade) og på langt sigt (mindre risiko for lymfødem og pelvine lymfeansamlinger) (61). Teknikken kan desuden identificere eventuelt metastatiske lymfeknuder udenfor de vanlige anatomiske områder for PL (figur 3)(76) [2a] og ved samtidig brug af ultrastaging forbedres diagnostikken af lymfeknudemetastaser (72, 74, 86).

Ultrastaging øger chancen for detektion af mindre metastaser; makrometastaser (MAC) (>2mm) og mikrometastaser (MIC) (> 0.2 mm og ≤ 2 mm) og isolerede tumorceller (ITC) (≤ 0,2 mm) (71, 79). Flere studier har vist at ved ultrastaging identificeres også MAC, som ikke nødvendigvis ville have været inddraget i de snit, der vanligvis anvendes ved H&E farvning.
I henhold til TNM 8, svarer MAC og MIC til pN1, mens ITC svarer til pN0 (87). Der er i litteraturen enighed om at MAC har prognostisk værdi for overlevelsen, hvorimod betydning af MIC og ITC ikke er enslydende. Flere retrospektive studier har vist, at MIC var associeret med signifikant lavere overlevelse (88). Dette kunne dog ikke bekræftes i Senticol I og II, hvor patienter med MIC og ITC (24 patienter) havde samme sygdomsfri overlevelse (92.7%), som patienter uden lymfeknudemetastaser og adjuverende behandling hos patienter med MIC og ITC havde ikke indflydelse på sygdomsfri overlevelse (89)[1b].

I et nationalt studie SENTIREC cervix, var der ingen patienter, der kun havde ITC i SN, men ITC var set sammen med MIC og/eller MAC (61). Guidelines gruppen anbefaler, på linje med ESGO 2022 guidelines, adjuverende strålebehandling ved MIC og MAC (se retningslinje vedr. strålebehandling). Ved ITC i SN må indikationen for adjuverende strålebehandling vurderes individuelt for hver patient, hvor andre faktorer, som tilstedeværelse af intermediære risikofaktorer kan tages med i betragtning.

I Danmark anvendes samme ultrastaging protokol på de tre centre, og der anvendes altid immunhistokemi til at identificere metastaser (se patologi retningslinje).

Flere studier har påvist høj falsk-negativ rate og begrænset sensitivitet ved frysemikroskopi af SN peroperativt (67). I SENTIX kunne frysemikroskopi ikke detektere 54% af positive lymfeknuder (pN1), heraf 28% af MIC og 90% af MAC (68). I et prospektivt studie af Bats et. al kunne frysemikroskopi ikke detektere 70% af MAC og 100% af MIC (67). Frysemikroskopi af SN vurderes derfor ikke at være tilstrækkeligt sikkert og anbefales ikke [2b].

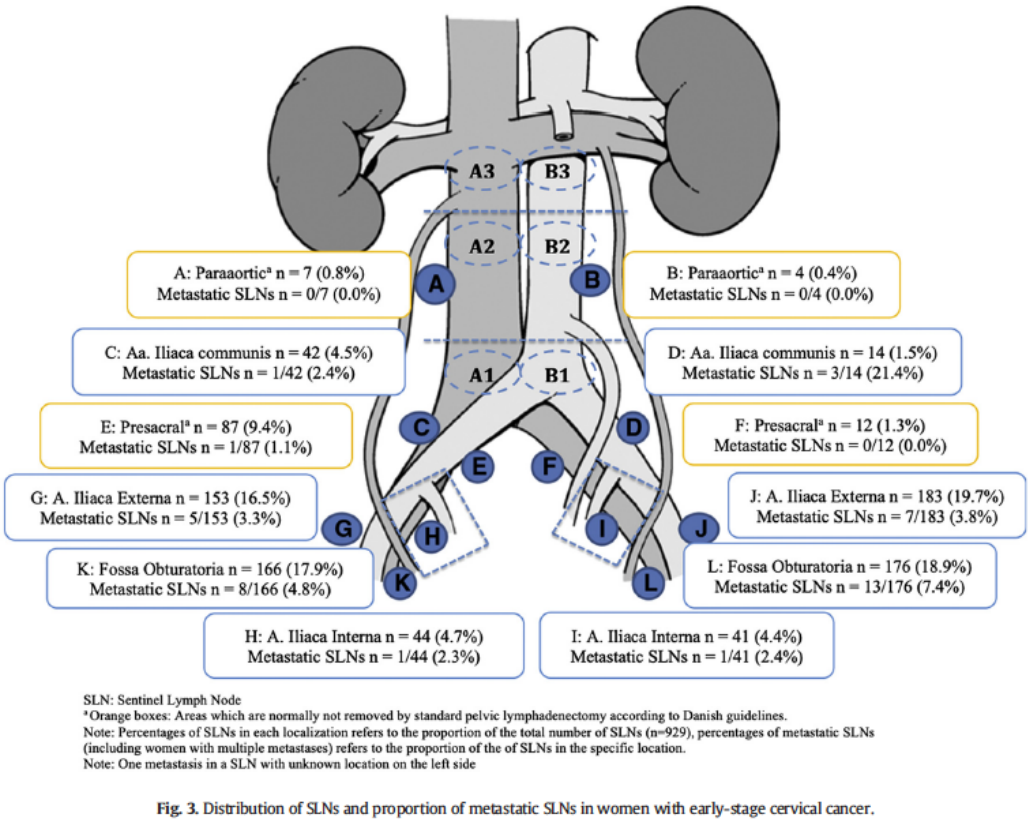


Fig. 3. Distribution of SLNs and proportion of metastatic SLNs in women with early-stage cervical cancer.

Figur 3. Fordelingen af sentinel nodes i SENTIREC cervix studiet

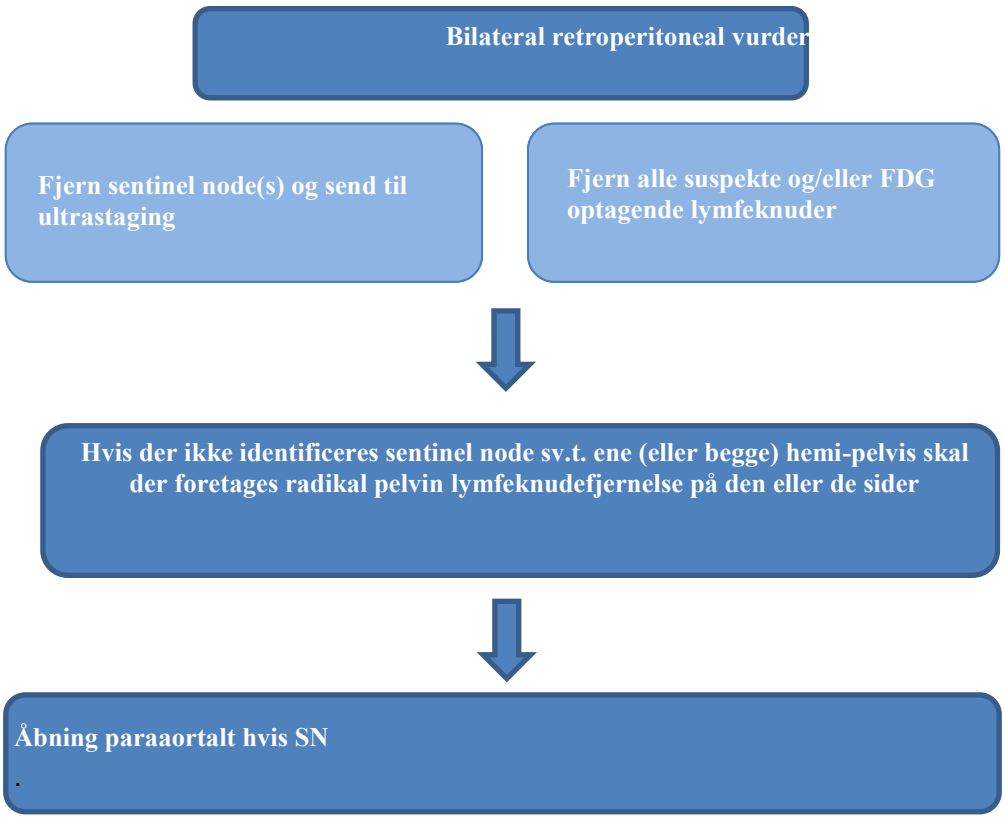
Forskellige tracere er beskrevet til identifikation af SLN. Det konkluderes generelt i litteraturen, at anvendelse af ICG har mindst lige så god detektionsrate, som kombination af kolloid og blue dye og ICG identificerer flere SLNs (totalt og bilateralt) (66, 82, 90). I et prospektivt observationelt multicenterstudie 'SENTIX' var detektionsraten på 91%. Tumor størrelse, BMI og kirurgisk metode (laparotomi, laparoskopi, robot assisteret laparoskopi) havde ikke indflydelse på detektionsraten. Der fandtes lavere SLN detektionsrate hos ældre patienter og på centre med færre cases (66). De typiske beliggenheder af SLNs var kaudalt for a. iliaca communis bifurkaturen (90%) og medialt for a. iliaca externa og i fossa obturatoria (65-85 %) (67, 74). Cirka 10 % af SLNs var lokaliseret i mindre typiske regioner, som ikke er inkluderet ved traditionel PL, f.eks. præsakralt eller over aorta bifurkaturen.

Ved indførelse af SLN teknikken anbefales anvendelse af en kirurgisk algoritme (Figur 4). Såfremt der ikke identificeres mindst en SLN i begge sider af pelvis, udføres radikal pelvin lymfadenektomi på den side hvor der

ikke er identificeret SLN. Såfremt der peroperativt identificeres suspekte lymfeknuder skal disse sendes til frysemkroskopi, og indgrebet afbrydes såfremt der påvises lymfeknudemetastase

SLN mapping ved stadium IA-IB1

Flere studier har vist høj sensitivitet (92-96.4%) og negativ prædiktiv værdi (NPV) (91-100 %) samt lav falsk-negativ rate på 3.6-8% ved brug af SN-proceduren, og konkluderer generelt, at metoden er sikker til detektion af lymfeknudemetastaser til patienter med tidlig cervixcancer (71, 77, 83)[2a-2b]. Metoden er ligeledes for nyligt vurderet i flere reviews og metaanalyser af de tilgængelige data (35, 69, 72, 78, 79, 83-85, 91)[2a]. Hos patienter med tumor <= 2 cm er forekomst af lymfeknudemetastaser i SN lav 5.4-6,7% af patienterne (69, 74) [1b]. I det nyligt publicerede danske SENTIREC cervix studie allokeredes patienter med tumor <=2 cm til SLN alene; man anvendte kirurgisk algoritme med uni- eller bilateral pelvin lymfadenektomi ved ikke-detekteret SLN i det ene eller begge hemi-pelvis. I alt 7/109 (6%) af patienter med FIGO 2018 stadium IB1 havde metastaser, 5 med makrometastaser, 2 med mikrometastaser; 6 havde metastaser i SLNs, 1 havde metastatisk lymfeknude i parametriet (4). Ingen af de 14 patienter med stadium IA havde lymfeknudemetastaser. LVSI fandtes at være den væsentligste prediktive faktor for lymfeknudemetastaser (69).



Figur 4. Kirurgisk algoritme ved indførelse af SLN teknikken

I et studie af Devaja et al. var der ingen recidiver i pelvine eller paraortale lymfeknuder ved median follow-up på 53 måneder hos patienter der havde fået foretaget SLN only (69) [1b].

SENTIREC cervix studiet afdækkede forekomst af tidlig lymfødem (3 måneder postoperativt). Studiet viste tydelig forskel på de to grupper; 5,6% risiko for lymfødem efter SLN mapping og 32,3% risiko for tidligt lymfødem efter pelvin lymfadenektomi. Studiet viste, at de patienter, der rapporterede lymfødem, havde påvirkning af mange aspekter af deres livskvalitet, body-image og seksualitet (61) [1b]. Der afventes resultater for langtidsopfølgning.

Der afventes fortsat opfølgningsdata for onkologisk sikkerhed fra SENTIREC studiet og andre pågående studier, men disse studier har ikke styrke til at vurdere sikkerhed for SLN mapping alene for patienter med tumor <=2cm.

Konklusion
Med den lave lymfeknudemetastase-forekomst, en meget høj SN detektionsrate på de 3 danske centre, den høje sensitivitet og NPV kendt fra litteraturen, er der i cervixgruppen national enighed om, at risikoen for komplikationer efter radikal PL opvejer risikoen for at overse lymfeknudemetastaser hos kvinder med cervixcancer og tumorer ≤ 2 cm (69, 77, 83) [2a-2b]. Man vurderer, at SLN-metoden er en yderst sensitiv metode, der sikrer identifikation af både makro- og mikrometaster. Sikkerheden ved SLN mapping forudsætter, at man altid anvender SLN algoritmen og at der foretages egentlig SLN mapping således at alle mulige lokalisationer af SLNs opsøges.

Ved stadium IB1 anbefales SLN uden efterfølgende PL [2a-2b]
Ved stadium IA anbefales SLN uden efterfølgende PL ved forekomst af udbredt LVSI [3b] og hos patienter med horisontalt tumormål >10mm uanset LVSI status [4].

Sentinel node mapping ved stadium IB2+IB3
Større tumor størrelse (>2 cm) er associeret med lavere SLN detektionsrate og højere risiko for falsk negativ SLN (71, 81, 92) [1b-2b]. Dette kan skyldes vanskelig injektion på grund af tæt tumorvæv, eksofytisk tumorvækst, der skjuler det sædvanlige injektionssted, og indvirkning på lymfedrænage, der fører til atypisk SLN-placeringer (71).

Et dansk nationalt multicenter studie SENTIREC cervix viste høj sensitivitet (96.3%) og NPV (98.7%), når man fulgte SLN-algoritmen dvs. foretog PL, hvis SLN ikke kunne identificeres (74). I studiet identificeredes metastaser hos 26.2% af patienter med tumorer > 2 cm (61). På trods af høj sensitivitet vurderes studiets explorative design og relativt brede konfidensinterval på sensitiviteten at fordre yderligere evidens, før metoden kan konkluderes at kunne indføres uden PL. Resultaterne var sammenlignelige med et retrospektivt studie, der har inkluderet patienter med cervixcancertumorer > 2 cm (75)[2b]. I dette studie rapporterede Dostalek et. al en sensitivitet på 92.9% og 100% hos kvinder med tumorstørrelse på hhv. 2,0-3,9 cm og ≥4 cm (75).
I et større (645 patienter) retrospektivt multicenter studium er SLN metoden testet og anvendt ved tumorer helt op til stadium IIB (69)[2b] . Alle patienter fik foretaget PL efter SLN mapping. I dette studie fandtes høj sensitivitet (97%) og lav falsk negativ rate (1.3%) ved bilateral SN-detektion, og det bemærkes, at hos 11% af patienterne fandt man alene mikrometastaser i SLN, der ikke ville have været identificeret ved almindelig patologisk undersøgelse (69, 93) .Det er dog uklart hvor stor en andel af patienterne der havde små tumorer < 2 cm. En stor andel vil påvirke sensitiviteten i positiv retning. Flere mindre kohortestudier samt et prospektivt

studie SENTIX har undladt PL i tilfælde af negativ SN ved tumorer op til 40 mm og konkluderer, at metoden også er sikker til patienter med tumor på op til 4 cm (68, 71, 72, 83, 86) [1b-3b].

Der er kun ét prospektivt studie, der har rapporteret overlevelsesdata på patienter med tumor > 2 cm (70). Fire-års follow-up i SENTICOL 2 studiet blev publiceret i 2021. Studiet inkluderede 206 kvinder på tværs af 25 centre over tre år, der blev randomiseret til laparoskopisk kirurgi med SLN alene eller SLN kombineret med PL. Der var ingen signifikant forskel på sygdomsfri overlevelse hos kvinder, der blev randomiseret til SLN alene (89,5%) versus kvinder, der gennemgik SLN og PL (93,1%) (p = 0,53) [26]. Studiet inkluderede kvinder med tumorer ≤2 cm (28 kvinder) og > 2 cm (126 kvinder). Studiedesignet tilsagde at kun patienter med negativ sentinel node på frysemikroskopi kunne randomiseres. Resultaterne kan derfor ikke sammenlignes med de studier, hvor der kun blev inkluderet kvinder med tumorer > 2 cm og som følger vanlig algoritme (70).

Konklusion
Trods resultater fra flere studier for tumorer > 2cm, vurderes evidensen fortsat for svag til, at SLN mapping kan erstatte PL for denne gruppe. Der afventes data fra to igangværende prospektive internationale multicenter studier, der vurderer onkologisk sikkerhed efter SLN mapping som et primært outcome (SENTIX NCT02494063; SENTICOL III NCT03386734).

Ved stadium IB2 og IB3 anbefales anvendelse af SLN-mapping efterfulgt af PL hos patienter mhp identifikation af både makro- og mikrometaser (89)[1b].

Patientværdier og – præferencer

Indførelsen af SN metoden synes at have en klar patientfordel i form af nedsat risiko for lymfødem i forhold til PL. Da lymfødem synes at have stor indflydelse på patientens livskvalitet, er det naturligt at patienten vil foretrække SN fremfor PL. Som fagperson må dette drøftes med patienten og der kan afviges fra anbefalinger ved patient-ønske eller andre tilstedeværende risikofaktorer. Man bør dog samtidig forholde patienten at der for nuværende ikke vurderes at være tilstrækkelig evidens for at undlade PL ved større tumorer pga risiko for at overse metastaser i non-SLNs.

Rationale

Der afventes fortsat resultater fra flere RCTs inden man kan endeligt afgøre sikkerheden ved SN alene ved tumor > 2 cm. SN metoden afdækker dog mikrometastaser som ikke tidligere er identificeret ved vanlig patologisk procedure. Af denne grund er der lagt vægt på at hos patienter med tumor >2 cm bør der udføres både SN og PL.

Fertilitetsbevarende behandling af tidlig cervixcancer

37. Patienter med cervixcancer stadium IA og tumormål <=17mm kan behandles med konisation (B). Sentinel node mapping er indiceret ved tumor >10 mm (C) og uanset tumorstørrelse såfremt der er *udbredt* LVSI (C)

38. **Patienter med cervixcancer stadium IA og tumormål >17mm - ≤ 20mm OG udbredt LVSI eller stadium IB1 kan tilbydes radikal trakelektomi (B) og sentinel node mapping (B)**

39. **Forekomst af LVSI er ikke en kontraindikation for fertilitetsbevarende kirurgi for tidlig cervixcancer (B)**

40. **Der bør foretages re-konus ved ikke-fri resektionsrand for karcinom på konus før stillingtagen til endeligt stadium og evt. tilbud om fertilitetsbevarende operation for tidlig cervixcancer (B)**

41. **Ved billeddiagnostisk suspekte lymfeknuder, udføres peroperativt SLN mapping og fjernelse af suspekte lymfeknuder (A). Klinisk suspekte lymfeknuder sendes til frysemikroskopi, og trakelektomi kan gennemføres, hvis der ikke påvises metastaser (B)**

42. **Cervixcancer stadium IA og IB1 og planlagt radikal trakelektomi og SLN mapping kan opereres med robotassisteret laparoskopi (B)**

43. **Indgrebet radikal trakelektomi er centraliseret til Rigshospitalet, mens mere konservative fertilitetsbevarendee indgreb (konus og SLN mapping) kan foretages på alle tre afdelinger med højt-specialiseret funktion indenfor udredning og behandling af cervixcancer (MS)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående anbefalinger er baseret på data fra seks prospektive studier (6, 15, 19, 94-96) [1b], 14 retrospektive studier (11, 31, 97-108)[2b] , ti systematiske reviews (2, 17, 18, 97, 105, 109-113)[2a nedjusteret da RCTs ikke indgår] , ESGO 2015 guidelines (114) samt FIGO 2018 rapport (115).

FIGO 2018 stadium IA

For detaljeret litteratur gennemgang læs afsnit Kirurgisk behandling af stadium IA cervixcancer samt afsnit om Lymfeknudefjernelse ved cervixcancer stadium IA-IIA1

Der er meget lav risiko for lymfeknude-metastasering og parametrieinvasion ved cervixcancer stadium IA. Patienter med fertillitetsønske og cervixcancer FIGO 2018 stadium IA kan derfor tilbydes fertilitetsbevarende kirurgisk behandling med konisation og evt. SLN, hvor man sikrer sig tumorfri rande, i overensstemmelse med ESGO guidelines samt FIGO 2018 rapport (115).

Ved stort horisontalt tumormål (>17-20 mm) OG samtidig udbredt LVSI må man overveje mere radikal kirurgi (radikal trachelektomi og SLN). Ved ikke fri resektionsrand for karcinom på konus allokeres patienten i princippet til stadium IB iht FIGO 2018, men det er nationalt besluttet, at der anbefalers re-konus før stillingtagen til endeligt stadium og behandlingsomfang.

Såfremt re-konus er uden resttumor forbliver pt i stadium IA og kan behandles i henhold til dette.

Ved ikke frie rande for CIN2-3 anbefales re-konisation, såfremt konisation er den endelige behandling.

Ved ikke frie rande for CIN1, kan beslutning om re-konus udskydes 3-4 måneder. Der skal her foretages KBC incl. HPV test.

Ved stort tumormål (>17-20mm) OG samtidig udbredt LVSI og planlagt radikal trakelektomi foretages IKKE re-konus ved CIN i resektionsrande, idet både proximale og distale resektionsrande tjekkes ved frysemikroskopi peroperativt.
Der henvises til afsnit om lymfeknudefjernelse vedrørende indikation for SLN mapping

FIGO 2018 stadium IB1

Radikal trachelektomi er et alternativ til radikal hysterektomi for kvinder med cervixcancer stadium IB1 og fertilitetsønske. Adskillige studier har vist, at proceduren er sikker hos en selekteret patientgruppe med tumorer ≤2 cm, hvad recidiv og overlevelse angår og har sammenlignelig bivirkningsprofil som radikal hysterektomi. Radikal trakelektomi er i Danmark centraliseret til Rigshospitalet (24, 96, 109).

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 (96). Der findes signifikant højere recidivrate og forringet overlevelse hos patienter med tumor > 2 cm [2b].

Zhang Q et al. har i 2017 gennemført et systematisk review med inklusion af i alt 60 mindre observationelle studier med i alt 2854 patienter med cervixcancer stadium IA1-IB1 (FIGO 2009), der enten har fået foretaget konisation (375 (13.1%)) eller radikal trachelektomi (2479 (86.9%))(2)[2a]. Konisation (KON) er primært foretaget ved stadium IA1 sygdom, mens de fleste patienter i trakelektomi-gruppen (TR) havde stadium IB1. Hos begge grupper findes en lav recidivrate og cancer specifik mortalitet: KON 0.4% (95%CI 0.0-1.4) recidivrate og 0% mortalitet; TR 2.3% (95%CI 1.3-3.4) recidivrate og 0.7% (95%CI 0.3-1.1) mortalitet. Det konkluderes, at der er lav recidivrate og mortalitet efter konisation eller radikal trakelektomi ved cervixcancer med tumorstørrelse ≤2 cm [2a].

I et andet systematisk review, finder Bentivegna et al. også lavt recidiv rate på 6% efter radikal trachelektomi hos patienter med stadium IA-IB1 (FIGO 2009) cervixcancer med LVSI [2a] (109).

Blandt patienter med lille tumorbyrde (tumor ≤ 2 cm, invasionsdybde ≤ 10 mm, og negative pelvine lymfeknuder) er risiko for parametriel udvækst lav; 0.6 % (90% CI 0-1.1%) (97). Efter konisation i denne gruppe har omkring 65% ingen restsygdom i trakelektomi-præparatet (96, 100, 101) . Mange patienter med lille tumorbyrde er derfor formentlig overbehandlede i dag. Read et al. fandt i et review af 341 patienter med cervixcancer ≥ IA2 (FIGO 2009) og udført simpel hysterektomi eller simpel trakelektomi en recidivrate på 6.3% og sygdomsrelateret mortalitet på 1.5%, som svarer til recidivrate og mortalitet efter radikal trakelektomi i denne gruppe (112) [2a].

I et andet review på 203 patienter med tidlig cervix cancer, tumor ≤ 2 cm, finder Willow et al. recidivrate på 2.7% og mortalitet på 0.5%, efter simpel trakelektomi eller konisation. Dette er sammenligneligt med fund hos patienter, der har fået foretaget radikal trachelektomi(113) [2a].

I det nyligt publicerede prospektive kohortestudie af Plante M et al indgår 24 ptt med FIGO 2009 stadium IA og 26 ptt med low-risk stadium IB, alle behandlet med konus eller simpel trachelektomi. Med en median follow up på 76 måneder findes recidiv på én patient samt DFS og OS på hhv 97,9% og 97,6% (6)[2b].

I review af Kuznicki ML et al findes en poolet risiko for recidiv efter konisation eller simpel trachelektomi på 4,2% og mortalitet på 0,8% (17) [2a]. I reveiw af Morice P et al findes tilsvarende risiko for recidiv på 4.1% efter konisation/ simpel trachelektomi. Morice P et al finder samme risiko for recidiv efter radikal vaginal trachelektomi (4.7%) hos patienter med FIGO2018 stadium IB1 men bedre fertilitets-outcome efter konisation/simpel trachelektomi (18)[2a].

ConCerv studiet er afsluttet og afrapporteret (19). Her har man appliceret en konservativ operationsstrategi på patienter med tumor <= 2cm, invasionsdybde <=10mm og ingen LVSI. Studiet har været længe undervejs og der er inkluderet patienter fra i alt 14 institutioner selvom der kun er inkluderet 100 pt. Man har inkluderet 16 ptt med tilfældigt fund af cervixcancer efter simpel hysterektomi på benign indikation. Blandt disse 16 ptt er der høj recidivrate (12.5%) mens der i resten af gruppen er lav recidivrate (konisation og lymfeknudedissektion 2.4%; konisation og hysterektomi + lymfeknudedissektion 0%) [1b].

Konklusion stadium IB1 fertilitetsbevarende kirurgi

Mindre radikal kirurgi (simpel trachelektomi/collum amputation eller konisatio) kan derfor også overvejes for patienter med cervixcancer stadium IB1, lille tumorbyrde og fertilitetsønske (11, 13, 97) [1b-2a]. Enkelte udenlandske centre anbefaler konisation/simpel trachelektomi kombineret med laparoskopisk iliakal lymfadenektomi hos udvalgte patienter med cervixcancer stadium IB1 (6, 94, 106, 110, 116) [1b-2a].
Patienter med stadium IB1 anbefales alene SLN mapping (se under lymfeknudefjernelse). Kirurgisk algoritme følges ved manglende SN mapping og/eller suspekte lymfeknuder (Figur 3)

Udredning før stillingtagen til kirurgisk tilbud

Før stillingtagen til omfang af operation, gennemføres stadieinddeling og MR-skanning, som led i udredning. Ved mistanke om spredning til lymfeknuder suppleres eventuelt med PET/CT-skanning, men det skal bemærkes at sensitivitet af PET/CT-skanning, især efter nylig konus er lav (se retningslinje om udredning og stadieinddeling af cervixcancer). Ved fortsat mistanke om lymfeknudemetastaser anbefales SLN-mapping med samtidig fjernelse af evt. suspekt(e) lymfeknude(r) til frysemikroskopi. Ved benign histologi kan der gennemføres operation på cervix i samme seance.

Præoperativ konisation er vist at nedsætte risikoen for recidiv med baggrund i mere sikker selektion af patienter (107) [4]. Trakelektomi kan gennemføres vaginalt eller robot-assisteret laparoskopisk med samme lave recidivrate og høje overlevelses rate (95, 105) [2a-3b]. Siden foråret 2014 gennemføres indgrebet som udgangspunkt robot-assisteret laparoskopisk i Danmark. I et retrospektivt studie på 246 patienter med tidlig cervix cancer, viste Matsuo et.al. (104) [3b] ingen forskel i overlevelse ved robotassisteret laparoskopisk trakelektomi vs. åben trackelektomi. Sikkerheden ved minimal invasiv kirurgi (MIS) bekræftes i et andet internationalt retrospektivt multicenter studie på 646 patienter, hvor der ikke var forskel på hverken recidiv rate (4.7% åben vs. 6.2% MIS) eller 4.5 års OS (99.2 åben vs. 99.0% MIS) (31) [2b].

Kirurgisk metode

Ved radikal trakelektomi fjernes det meste af cervix og parametrium suppleret med vaginalkrave. Ved både den vaginale og robot-assisterede abdominale operation indledes med frilægning af a. og v. uterinae, men kun den descenderende gren af a. uterina deles. Der bør bevares ½-1 cm af cervix. Der bør sikres frie rande ved frysesnit fra kranielle kant mod uterus. Ved manglende radikalitet sv.t. kranielle resektionsrand fortsættes der

med radikal hysterektomi. Efter selve indgrebet anlægges cerclage og vaginalslimhinden sutureres til den tilbageværende cervix. Evt. fremtidig fødsel foregår ved kejsersnit.

Følgende kriterier skal være opfyldt:

1. Cervixcancer stadium IA (tumormål >17mm og ≤ 20mm OG udbredt LVSI) eller IB1, hvor alternativet er radikal hysterektomi.
2. Konisation udført for at vurdere histologi og udbredning.
3. Største tumormål ≤20 mm
4. Alle typer af HPV relateret histologi (ikke neuroendokrine-, clearcelle karcinomer eller karcinomsarkom)
5. Lymfovaskulær invasion er ikke kontraindikation.
6. Tumor vurderes begrænset til den distale cervix uteri med mulighed for at opnå 1 cm´s fri rand kranielt i resektatet.
7. Patienten har fertilitetsønske.
8. Realistiske fertilitetsmuligheder med hensyn til anamnese og alder.
9. MR-skanning uden tegn på dissemineret sygdom.
10. Histologien revurderes af patolog ved Rigshospitalet.
11. Patienten er stadieinddelt af gynækolog og onkolog ved et af landets centre, der behandler cervixcancer.

Radikal trachelektomi (RT) har samme bivirkningsprofil som radikal hysterektomi (RH) men mere udtalte seksuelle senfølger. Dette kan muligvis skyldes patientens unge alder. Kvinden og partner bør være orienteret om risiko for senfølger inden indgrebet.

Fjernelse af parametrier og øverste del af vagina er associeret med øget risiko for senfølger (se afsnit ovenfor om per- og postoperative komplikationer og senfølger). I et dansk longitudinelt studie fandt Frøding et al. at 50 % af kvinder efter RT og 41 % af kvinder efter RH havde blæretømningsbesvær et år efter operationen (98) [2b]. I samme studie fandtes 12 måneder efter operationen signifikant højere forekomst af seksuel dysfunktion og bekymring omkring seksualiteten efter RT i forhold til raske kontrol-kvinder og kvinder, der havde fået foretaget RH. Patienter, der havde fået foretaget RT rapporterede høj forekomst af dyspareuni, afkortet skede og gener ved samleje (98, 99). Senfølgerne påvirkede patienternes livskvalitet negativt.
Ligeledes bør kvinden og partneren evt. i samråd med fertilitetslæge informeres om fertilitetsmuligheder efter RT. I et systematisk review af obstetrisk outcome hos 2777 patienter, der havde fået foretaget fertilitetsbevarende kirurgi for cervixcancer, viste Bentivegna et al. en fertilitetsrate på 55%; 70% af patienterne fik mindst et levende barn og 38% fødte præmaturt (109). Der var signifikant flere, der fødte præmaturt efter radikal trachelektomi sammenlignet med efter konisation/simpel trachelektomi (P<.001). Kvinden bør endvidere informeres om eventuelle problemer i forbindelse med cervixcytologiske prøver, f.eks. insufficiente prøver, smerter, cervixstenose og dysmenoré.

Konklusion

Omfanget af operation for patienter med cervixcancer og fertilitetsønske diskuteres fortsat internationalt. Der afventes resulter fra det randomiserede SHAPE studie og det prospektive GOG-0278 (se tidligere) inden dette kan endeligt afklares. Indtil disse resultater foreligger anbefales fortsat radikal trakelektomi ved enkelte

patienter med FIGO 2018 stadium IA (stort tumormål >17-20 mm OG udbredt LVSI) samt til patienter med FIGO 2018 stadium IB1 cervixcancer

FIGO stadium IB2.

Enkelte mindre studier har undersøgt RT, som fertilitetsbevarende behandling hos patienter med tumor størrelse 2-4 cm og har konkluderet, at indgrebet er onkologisk sikkert, men at der hos flere patienter er indikation for adjuverende strålebehandling pga. lymfeknudemetaster eller intermediære risikofaktorer (102, 117). Herved er der alligevel ikke mulighed for fertilitetsbevarelse. I Danmark anbefales ikke fertilitetsbevarende operation ved tumor > 2 cm udenfor protokolleret regi.

Den anden udvikling omhandler neo-adjuverende kemoterapi (NACT) til kvinder med tumor op til 4 cm efterfulgt af radikal trakelektomi (103) Der foreligger ingen randomiserede studier og tilgængelige data stammer fra retrospektive studier. Dette betragtes i dag som eksperimentel behandling, men foreløbig data tyder på, at metoden ikke er forbundet med større risiko for recidiv end efter RT for mindre tumorer (3,8-7,6%) (113). I de små serier er graviditetsraten højere efter NACT og konservativt indgreb (konus/simpel trakelektomi) vs. RT hos patienter med tumorer > 2 cm (111). Der pågår aktuelt et internationalt prospektivt studie med NACT for patienter med cervixcancer tumor 2-4 cm (118). Cervixgruppen anbefaler ikke NACT og konus/trakelektomi udenfor randomiseret protokolleret regi.

Patientværdier og – præferencer

Generelt bør patientens fertilitetsønske altid medinddrages i beslutning om behandlingsanbefaling. Med de aktuelle retningslinjer vurderes det at færre patienter behøver at få foretaget RT end tidligere idet en del flere vil kunne tilbydes konisation, der er vist at medføre bedre obstetrisk outcome.

Trods manglende evidens på området kan patienter have ønske om fertilitetsbevarende operation selv ved større tumorer. Dette må fortsat betragtes som eksperimentelt hvilket patient og partner skal informeres om.

Rationale

Indførelse af FIGO 2018 stadieinddeling og dermed opdeling af stadium IB i 3 understadier og allokering af en del patienter fra FIGO IB til IA er fornuftigt ud fra et prognostisk synspunkt, men vil i den næste decade have en betydning for fortolkning af litteraturen vedr. behandling og prognose for alle 4 stadier. Det kan give forvirring både i de faglige kredse men også blandt patienter og andet sundhedspersonale, hvis man fokuserer på ældre litteratur, hvor resultaterne ikke nødvendigvis kan appliceres på FIGO 2018 stadier. Det har derfor været væsentligt at fokusere på den absolut nyeste litteratur og opdaterede metaanalyser for derved at give den bedst mulige vurdering af sikkerhed ved allokering til behandling, men samtidig også tage højde for at mere radikale indgreb eller anden operationsmodalitet medfører højere risiko for komplikationer og senfølger og for de med fertilitetsønske, også større risiko for forringet fertilitet. Denne retningslinje vil løbende blive opdateret både med hensyn til behandlingsmodalitet, radikalitet sv.t. cervix og pelvine lymfeknuder.

Bemærkninger og overvejelser

Med den aktuelle kliniske retningslinje indføres en mere individualiseret kirurgisk tilgang til behandling af cervixcancer. Dette kan føre til større variation indenfor behandlingen i Danmark. Internationalt er Danmark kendt for sin centraliserede kræftbehandling og tætte adaptation til nationale retningslinjer. Cervixgruppen har

arbejdet meget for, via national dialog, at opnå konsensus omkring fortolkning og beslutning om behandlings-retningslinjer, selv på områder, hvor der endnu ikke er god evidens, eller hvor evidensen kan fortolkes i flere retninger. Der er i gruppen enighed om at konferere med hinanden på tværs af landet i tvivlsspørgsmål.

4. Referencer

1. Theofanakis C, Haidopoulos D, Thomakos N, Rodolakis A, Fotopoulou C. Minimizing Fertility-sparing Treatment for Low Volume Early Stage Cervical Cancer; Is Less the (R)Evolution? Anticancer Res. 2020;40(7):3651-8.
2. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(28):46580-92.
3. Sia TY, Chen L, Melamed A, Tergas AI, Khoury-Collado F, Hou JY, et al. Trends in Use and Effect on Survival of Simple Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. Obstet Gynecol. 2019;134(6):1132-43.
4. 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.
5. Balaya V GB, Mereaux J, Magaud L, Pache B, Bonsang-Kitzis H, et al. . Can Conization Specimens Predict Sentinel Lymph Node Status in Early-Stage Cervical Cancer? A SENTICOL Group Study. Cancers (Basel). 2021.
6. Plante M, Gregoire, MD, Renaud, M. et al. Simple Vaginal Trachelectomy in Early-Stage Low-Risk Cervical Cancer - A Pilot Study of 16 Cases and Review of the Literature Int J Gynecol Cancer 2013
7. Wu J, Logue T, Kaplan SJ, Melamed A, Tergas AI, Khoury-Collado F, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(4):348-58 e5.
8. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Jeyarajah A. Surgical treatment of stage IA2 cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(5):CD010870.
9. 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. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):641-55.
10. Steding-Jessen M DK, Heyrup M. . Dansk Gynækologisk Cancer gruppe. Landsdækkende klinisk database for gynækologisk kræft - National Årsrapport 2020/2021 2021.
11. Bouchard-Fortier G, Reade CJ, Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? Gynecol Oncol. 2014;132(3):624-7.
12. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. Obstet Gynecol. 2009;114(1):93-9.
13. 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.

14. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, dos Reis R, Nick AM, Coleman RL, et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? Gynecol Oncol. 2010;119(2):183-6.
15. Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy in women with early-stage low-risk cervical cancer who wish to preserve fertility: the new standard of care? Int J Gynecol Cancer. 2020;30(7):981-6.
16. Chen L, Zhang WN, Zhang SM, Gao Y, Zhang TH, Zhang P. Class I hysterectomy in stage Ia2-Ib1 cervical cancer. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018;13(4):494-500.
17. Kuznicki ML, Chambers LM, Morton M, Son J, Horowitz M, Crean-Tate KK, et al. Fertility-Sparing Surgery for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review of the Literature. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(3):513-26 e1.
18. Morice P, Maulard A, Scherier S, Sanson C, Zarokian J, Zaccarini F, et al. Oncologic results of fertility sparing surgery of cervical cancer: An updated systematic review. Gynecol Oncol. 2022;165(1):169-83.
19. 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. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(10):1317-25.
20. Wang W, Shang CL, Du QQ, Wu D, Liang YC, Liu TY, et al. Class I versus Class III radical hysterectomy in stage IB1 (tumor </= 2 cm) cervical cancer: a matched cohort study. J Cancer. 2017;8(5):825-31.
21. Nasioudis D, Albright BB, Ko EM, Haggerty AF, Giuntoli Ii RL, Kim SH, et al. Oncologic outcomes of minimally invasive versus open radical hysterectomy for early stage cervical carcinoma and tumor size <2 cm: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(7):983-90.
22. Smith AJB, Jones TN, Miao D, Fader AN. Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(3):544-55 e7.
23. Sun S, Cai J, Li R, Wang Y, Zhao J, Huang Y, et al. A meta-analysis of survival after minimally invasive radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy in cervical cancer: center-associated factors matter. Arch Gynecol Obstet. 2022;306(3):623-37.
24. Zhang M, Dai W, Si Y, Shi Y, Li X, Jiang K, et al. Comparison of Minimally Invasive Versus Abdominal Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: An Updated Meta-Analysis. Front Oncol. 2021;11:762921.
25. Chen B JM, Li P, Liu P, Zou W, Zhao Z, et al. Comparison between robot-assisted radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer: A multicentre retrospective study Gynecol Oncol 2020.
26. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, Martin-Calvo N, Arevalo-Serrano J, Capilna ME, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(9):1269-77.
27. He J, Hao M, Liu P, Liu Z, Lang J, Bin X, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for early stage cervical cancer: oncologic outcomes based on tumor diameter. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(9):1308-16.
28. Li P CL, Ni Y, Liu J, Li D, Guo J, et al. Comparison between laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for stage IB1 and tumor size <2 cm cervical cancer with visible or invisible tumors: a multicentre retrospective study. . J Gynecol Oncol. 2021.

29. Uppal S, Gehrig PA, Peng K, Bixel KL, Matsuo K, Vetter MH, et al. Recurrence Rates in Patients With Cervical Cancer Treated With Abdominal Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy: A Multi-Institutional Retrospective Review Study. J Clin Oncol. 2020;38(10):1030-40.
30. Hu TWY, Huang Y, Li N, Nie D, Li Z. Comparison of laparoscopic versus open radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: a multicenter study in China. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(8):1143-50.
31. 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.
32. Wenzel HHB, Smolders RGV, Beltman JJ, Lambrechts S, Trum HW, Yigit R, et al. Survival of patients with early-stage cervical cancer after abdominal or laparoscopic radical hysterectomy: a nationwide cohort study and literature review. Eur J Cancer. 2020;133:14-21.
33. 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.
34. 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.
35. Alfonzo E WE, 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.
36. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3406-12.
37. Tantitamit T, Huang KG, Lee CL. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in women with early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(4):481-8.
38. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1905-14.
39. Sert BM, Kristensen GB, Kleppe A, Dorum A. Long-term oncological outcomes and recurrence patterns in early-stage cervical cancer treated with minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy: The Norwegian Radium Hospital experience. Gynecol Oncol. 2021;162(2):284-91.
40. Baiocchi G, Ribeiro R, Dos Reis R, Falcao DF, Lopes A, Costa RLR, et al. Open Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: The CIRCOL Group Study. Ann Surg Oncol. 2022;29(2):1151-60.
41. Rodriguez J, Rauh-Hain JA, Saenz J, Isla DO, Rendon Pereira GJ, Odetto D, et al. Oncological outcomes of laparoscopic radical hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: a multicenter analysis. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(4):504-11.
42. Cao T, Feng Y, Huang Q, Wan T, Liu J. Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2015;25(12):990-8.
43. Geetha P, Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. J Minim Access Surg. 2012;8(3):67-73.

44. Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. BMC Cancer. 2015;15:928.
45. Baeten I, Hoogendam JP, Schreuder H, Jurgenliemk-Schulz IM, Verheijen R, Zweemer RP, et al. The influence of learning curve of robot-assisted laparoscopy on oncological outcomes in early-stage cervical cancer: an observational cohort study. BJOG. 2021;128(3):563-71.
46. Ekdahl L, Wallin E, Alfonzo E, Reynisson P, Lonnerfors C, Dahm-Kahler P, et al. Increased Institutional Surgical Experience in Robot-Assisted Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer Reduces Recurrence Rate: Results from a Nationwide Study. J Clin Med. 2020;9(11).
47. Eoh KJ LJ, Nam EJ, Kim S, Kim SW, Kim YT. The institutional learning curve is associated with survival outcomes of robotic radical hysterectomy for early-stage cervical cancer-a retrospective study. BMC Cancer 2020.
48. Nama V AG, Twigg J, Murdoch JB, Bailey J, Lawrie TA. . Type II or type III radical hysterectomy compared to chemoradiotherapy as a primary intervention for stage IB2 cervical cancer. . Cochrane Database of Systematic Reviews 2018(Issue 10. Art. No.: CD011478.).
49. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350(9077):535-40.
50. Wenzel HHB, Olthof EP, Bekkers RLM, Boere IA, Lemmens V, Nijman HW, et al. Primary or adjuvant chemoradiotherapy for cervical cancer with intraoperative lymph node metastasis - A review. Cancer Treat Rev. 2022;102:102311.
51. Cibula DD, L. Hillemanns, P. et al. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study. European journal of cancer. 2020.
52. Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, Flock T, Hertel H, Klapdor R, et al. Perioperative morbidity of different operative approaches in early cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis comparing minimally invasive versus open radical hysterectomy. Arch Gynecol Obstet. 2022;306(2):295-314.
53. Cibula D, Planchamp F, Fischerova D, Fotopoulou C, Kohler C, Landoni F, et al. European Society of Gynaecological Oncology quality indicators for surgical treatment of cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(1):3-14.
54. Maas CPea. Cervixcancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2013.
55. Chou MH, Meng E, Wu ST, Cha TL, Sun GH, Yu DS, et al. Increased incidence of neurogenic bladder after radical hysterectomy for cervical cancer: A nationwide population-based cohort study. J Chin Med Assoc. 2021;84(10):942-50.
56. Duan D, Liu B, Li L. Efficacy of laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy in the treatment of early cervical cancer. J BUON. 2020;25(2):743-9.
57. Jin Kyu Oh MSC, Joongyub Lee, Noh-Hyun Park, and Seung-June Ohcorresponding author. Short-term Effect of Radical Hysterectomy with or without Adjuvant Radiation Therapy on Urodynamic Parameters in Patients with Uterine Cervical Cancer. int Neurourol Journal 2012.
58. Jafari MD, Jafari F, Foe-Paker JE, Phelan MJ, Carmichael JC, Pigazzi A, et al. Adhesive Small Bowel Obstruction in the United States: Has Laparoscopy Made an Impact? Am Surg. 2015;81(10):1028-33.
59. Lee D, Beom J, Oh BM, Seo KS. Effect of magnetic stimulation in spinal cord on limb angiogenesis and implication: a pilot study. Ann Rehabil Med. 2012;36(3):311-9.

60. 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.
61. Sponholtz SE, Ezendam NPM, de Rooij BH, Parner E, Mogensen O, Hildebrandt MG, et al. SENTIREC - The sentinel node mapping in women with cervical cancer study - Patient-reported early lymphedema and its impact on quality of life. Gynecol Oncol. 2022;164(3):463-72.
62. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy, and sexual function. A longitudinal study. Cancer. 2004;100(1):97-106.
63. 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. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(6):1072-6.
64. Chao X, Li L, Wu M, Wu H, Ma S, Tan X, et al. Minimally invasive versus open radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: protocol for a multicenter randomized controlled trial in China. Trials. 2020;21(1):1022.
65. Xiaopei Chao LL, Ming Wu, Shuiqing Ma, Xianjie Tan , Sen Zhong , Jinghe Lang, Aoshuang Cheng, Wenhui Li 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 Chin. National Library of Medicine 2019.
66. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1394-403.
67. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. Ann Surg Oncol. 2013;20(2):413-22.
68. Cibula D, Kocian R, Plaikner A, Jarkovsky J, Klat J, Zapardiel I, et al. Sentinel lymph node mapping and intraoperative assessment in a prospective, international, multicentre, observational trial of patients with cervical cancer: The SENTIX trial. Eur J Cancer. 2020;137:69-80.
69. Devaja O, Papadopoulos AJ, Bharathan R, Montalto SA, Coutts M, Tan A, et al. Sentinel lymph node biopsy alone in the management of early cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(1):15-20.
70. Favre G, Guani B, Balaya V, Magaud L, Lecuru F, Mathevet P. Sentinel Lymph-Node Biopsy in Early-Stage Cervical Cancer: The 4-Year Follow-Up Results of the Senticol 2 Trial. Front Oncol. 2020;10:621518.
71. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. J Clin Oncol. 2011;29(13):1686-91.
72. Niikura H OS, Otsuki T, et al. . Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-negative cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010.
73. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, Gregoire J, Renaud MC, Tetu B, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. Gynecol Oncol. 2011;122(2):269-74.
74. 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.

75. Dostálek L ZM, Fischerova D, Kocian R, Germanova A, Frühauf F, et al. . SLN biopsy in cervical cancer patients with tumors larger than 2cm and 4cm. Gynecol Oncol. 2018.
76. Ouldamer L, Marret H, Acker O, Barillot I, Body G. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: a review. Surg Oncol. 2012;21(3):e153-7.
77. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2017;145(1):96-101.
78. Cibula D, McCluggage WG. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. Gynecol Oncol. 2019;152(1):202-7.
79. Cibula D, Oonk MH, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015;27(1):66-72.
80. Holman LL, Levenback CF, Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer. J Minim Invasive Gynecol. 2014;21(4):540-5.
81. Rossi EC, Tanner E. Controversies in Sentinel Lymph Node Biopsy for Gynecologic Malignancies. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(3):409-17.
82. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23(11):3749-56.
83. Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. Gynecol Oncol. 2015;139(3):559-67.
84. Tu H, Gu HF, Huang H, Liu KJ, Yun JP, Chen JP, et al. Sectioning protocol determines accuracy of intraoperative pathological examination of sentinel lymph node in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2020;158(2):489-97.
85. Wang XJ, Fang F, Li YF. Sentinel-lymph-node procedures in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Med Oncol. 2015;32(1):385.
86. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dube V, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? Gynecol Oncol. 2010;116(1):28-32.
87. 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. Gynecol Oncol. 2012;124(3):496-501.
88. Kocian R, Slama J, Fischerova D, Germanova A, Burgetova A, Dusek L, et al. Micrometastases in Sentinel Lymph Nodes Represent a Significant Negative Prognostic Factor in Early-Stage Cervical Cancer: A Single-Institutional Retrospective Cohort Study. Cancers (Basel). 2020;12(6).
89. Guani B, Dorez M, Magaud L, Buenerd A, Lecuru F, Mathevet P. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(3):447-52.
90. Qurat Ulain LH, Qian Wu, Lanbo Zhao, et al. Indocyanine green can stand alone in detecting sentinel lymph nodes in cervical cancer. J Int Med Res. 2018.
91. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. Eur J Surg Oncol. 2015;41(1):1-20.

92. Balaya V, Bresset A, Guani B, Magaud L, Montero Macias R, Delomenie M, et al. Risk factors for failure of bilateral sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2020;156(1):93-9.
93. Papadia A, Gasparri ML, Genoud S, Bernd K, Mueller MD. The combination of preoperative PET/CT and sentinel lymph node biopsy in the surgical management of early-stage cervical cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143(11):2275-81.
94. Demirkiran F, Kahramanoglu I, Bese T, Turan H, Meseci E, Arvas M. Simple vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: A tertiary cancer center experience. Ginekol Pol. 2018;89(9):475-80.
95. Persson J, Imboden S, Reynisson P, Andersson B, Borgfeldt C, Bossmar T. Reproducibility and accuracy of robot-assisted laparoscopic fertility sparing radical trachelectomy. Gynecol Oncol. 2012;127(3):484-8.
96. 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.
97. Covens A RB, Murphy J, Laframboise S, Depetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of
the cervix? Gynecol Oncol. 2002.
98. Froding LP, Ottosen C, Mosgaard BJ, Jensen PT. Quality of life, urogynecological morbidity, and lymphedema after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(4):699-706.
99. Froeding LP, Ottosen C, Rung-Hansen H, Svane D, Mosgaard BJ, Jensen PT. Sexual functioning and vaginal changes after radical vaginal trachelectomy in early stage cervical cancer patients: a longitudinal study. J Sex Med. 2014;11(2):595-604.
100. JH S. Cervical cancer. Best practice & research Clinical obstetrics &gynaecology. 2012.
101. Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(8):1458-64.
102. Lintner B SS, Tarnai L, Novak Z, Palfalvi L, Del Priore G, Smith JR, Ungar L. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. Int J Gynecol Cancer 2013.
103. Marchiole P, Tigaud JD, Costantini S, Mammoliti S, Buenerd A, Moran E, et al. Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO stage IB-IIA1). Gynecol Oncol. 2011;122(3):484-90.
104. Matsuo K. Trachelectomy for reproductive-aged women with early-stage cervical cancer: minimally invasive surgery versus laparotomyMedical Journal. 2019.
105. Salvo G, Pareja R, Ramirez PT. Minimally invasive radical trachelectomy: Considerations on surgical approach. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;75:113-22.
106. Slama J, Cerny A, Dusek L, Fischerova D, Zikan M, Kocian R, et al. Results of less radical fertility-sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5years of experience. Gynecol Oncol. 2016;142(3):401-4.
107. Uzan C, Gouy S, Desroque D, Pomel C, Duvillard P, Balleyguier C, et al. Analysis of a continuous series of 34 young patients with early-stage cervical cancer selected for a vaginal radical trachelectomy: should "staging" conization be systematically performed before this procedure? Int J Gynecol Cancer. 2013;23(2):331-6.

108.Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Chi DS, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(7):1251-7.
109.Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2016;17(6):e240-e53.
110.Fokom Domgue J, Schmeler KM. Conservative management of cervical cancer: Current status and obstetrical implications. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;55:79-92.
111.Pareja R, Rendon GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. Gynecol Oncol. 2015;137(3):574-80.
112.Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? Gynecol Oncol. 2013;131(1):222-30.
113.Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. Gynecol Oncol Res Pract. 2016;3:9.
114.Guidelines E. Cervical Cancer - Pocket Guidelines. 2015.
115.Bhatla N DL. FIGO Cancer Report 2018. Int J Gynaecol Obstet. 2018.
116.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.
117.Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, Alektiar KM, Tew WP, Chi DS, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(6):1092-8.
118.Plante M, van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, et al. FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(5):969-75.

5. Metode

Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er baseret på en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne. Alle studietyper blev inkluderet i søgningen. Den systematiske søgning vedr. kirurgisk modalitet, omfang er foretaget i PubMed (Keywords: cervical cancer, surgery, fertility sparing surgery, conization, simpel hysterectomy, radical hysterectomy, simple trachelectomy, radical trachelectomy, minimally invasive surgery; open surgery, robotic surgery, small volume disease, small tumor, parametrial involvement, stromal invasion, lympho-vascular space invasion, survival*, review*). Søgning vedr. lymfeknudefjernelse: cervical cancer, sentinel node mapping, sentinel lymph node, pelvic lymphadenectomy, pelvic lymph node dissection, accuracy, sensitivity, negative predictive value, safety.

Litteraturgennemgang

PTJ har gennemgået litteraturen vedrørende behandlingsomfang og modalitet ved cervixcancer stadium IA-IIA1, vægtet publikationerne, syntetiseret resultater som herefter er drøftet med primært LPF, AM, CHS og KF og efterfølgende med hele cervixcancerarbejdsgruppen. Herefter er evidensniveau vurderet i forhold til Oxford hierarkiet. Pga relativ ringe evidens især i forhold til stadium IA er evidensniveauet nedjusteret.
LPF har gennemgået litteraturen vedr. sentinel node mapping, lymfeknudefjernelse samt fertilitetsbevarende kirurgi. LPF har vægtet publikationerne og syntetiseret resultater, som herefter er drøftet med AM, CHS og KF og efterfølgende med hele cervixcancer arbejdsgruppen, hvorefter evidensniveau er vurderet i forhold til Oxford hierarkiet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er skrevet af enkeltperson med størst faglig kendskab på det pågældende emne, rundsendt til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patientinvolvering i udformning af denne retningslinje.
Vedr. sentinel node mapping har LPF ad hoc konsulteret læge Sara Sponholtz, der er PI på det danske SENTIREC studie.

Høring og godkendelse

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

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Retningslinjen vurderes ikke at medføre merudgift. I perioden 2017-2021 gennemførtes et dansk nationalt multicenterstudie SENTIREC, hvor SLN mapping blev indført til patienter med tumor <= 2 cm og sikkerheden

testet ved tumor >2cm. I projektperioden blev udgifter ved SLN mapping (patologisk ultrastaging) af den enkelte institution, men i høj grad også af fondsmidler tilknyttet projektet. Studiet viste stor klinisk nytte (identifikation af mikrometastaser og dermed optimeret allokering til adjuverende behandling) og SLN mapping er nu indført som standardbehandling. Dette er accepteret af alle tre centre.

Forfattere og habilitet

- (Forperson) Professor, Overlæge PhD, Pernille T. Jensen (PTJ), Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Ligita Paskeviciute Froeding (LPF), Afdeling for Kvindesygdomme, Rigshospitalet

Med høring og kommentering i den øvrige cervixgruppe:

- Overlæge Algirdas Markauskas (AM), Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Charlotte H. Søgaard, (CHS) Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Katrine Fuglsang (KF), Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Malene Grubbe Hildebrandt, Nuclearmedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital
- Afdelingslæge Caroline Ewertsen, Radiologisk afdeling, Rigshospitalet
- 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 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

Med indførelse af nye operative tiltag bør man i fremtiden nøje monitorere:

- Recidiv efter kirurgisk behandling

- Andel der får foretaget SN procedure
- Overlevelse i alle understadier

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Denne retningslinje har ingen bilag.

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/

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