Behandling og håndtering af sjældne tilstande ved cervixcancer samt sjældne tumorer i cervix

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
14. november 2022 (DGCG)
Administrativ godkendelse
29. november 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2027

INDEKSERING
DGCG, cervix, tumor , sjælden, cancer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Cervixcancer i graviditeten 2
Tilfældigt diagnosticeret (okkult) cervixcancer efter simpel hysterektomi 2
Stumpkarcinom 2
Neuroendokrint Carcinom (NEC) i Cervix 3
Adeno-Squamøst Carcinom (ASC) i cervix 3
Cervikalt Adeno-Sarkom (CAS) 3
Flow-chart for behandling af cervixcancer i graviditeten 4
Flow-chart for behandling af okkult cervixcancer efter hysterektomi på formodet benign indikation 5
Flowchart for behandling af NEC i cervix (iht algoritme fra Society of Gynecologic Oncology) 6
2. Introduktion 7
3. Grundlag 8
Cervixcancer i graviditeten 8
Tilfældigt diagnosticeret (okkult) cervixcancer efter simpel hysterektomi 12
Stumpkarcinom 15
Neuroendokrint Carcinom (NEC) i cervix 16
Adeno-Skvamøst Carcinom (ASC) 18
Cervikalt Adenosarkom (CAS) 19
4. Referencer 21
5. Metode 25
6. Monitorering 26
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 27

1. Anbefalinger (Quick guide)

Cervixcancer i graviditeten

1. **Behandling af cervixcancer i graviditeten afhænger af sygdommens stadie, gestationsalder og kvindens ønske om at bevare graviditeten og fremtidig fertilitet (D)**

2. **Minimal invasiv (robot-assisteret eller laparoskopisk) lymfeknudestaging op til uge 22 anbefales ved FIGO st. IA med tumorstørrelse >10mm - FIGO IB1 - IIA1 cervixcancer (D)**

3. **Ved synlig eller resttumor skal foster forløses ved sectio for at undgå tumor spredning (D)**

Tilfældigt diagnosticeret (okkult) cervixcancer efter simpel hysterektomi

4. **Onkologisk behandling anbefales ved ikke-frie resektionsrande for okkult cervixcancer efter simpel hysterektomi (D)**

5. **Ingen yderligere behandling anbefales ved frie rande for FIGO IA med tumormål ≤ 10 mm og ingen eller fokalt LVSI (B)**

6. **Pelvin lymfadenektomi kan diskuteres ved frie rande for FIGO IA med tumormål ≤ 10 mm og udtalt LVSI (D)**

7. **Pelvin lymfadenektomi anbefales ved frie rande for FIGO IA med tumormål >10 mm, FIGO IB1, IB2 og IIA1 cervixcancer (D)**

8. **Hos patienter med lavrisiko kriterier som tumorstørrelse <=2cm og stromal invasionsdybde <10mm samt frie resektionsrande efter primær kirurgi, kan radikal parametrektomi undlades (D)**

Stumpkarcinom

9. **Behandling og udredning af stumpkarcinom følger samme retningslinjer som i de tilfælde, hvor uterus er intakt (D)**

Neuroendokrint Carcinom (NEC) i Cervix

10. **Ved NEC i cervix i tidlig stadie, FIGO I-IIA1 (tumor ≤ 4cm) anbefales multimodal behandling bestående af radikal hysterektomi, pelvin lymfadenektomi og postoperativ platinbaseret kemoterapi (Cis- eller Carboplatin + Etoposid) med eller uden strålebehandling (C)**

11. **Ved lokal avanceret sygdom (FIGO IIB – IVA) anbefales platinbaseret kemoterapi (Cis- eller Carboplatin + Etoposid) samt strålebehandling iht øvrige guidelines for cervixcancer (C)**

12. **Ved kirurgisk resektabel tumor > 4cm uden radiologiske tegn til spredning (FIGO IB3-IIA2, anbefales neo-adjuverende kemoterapi forud for kirurgi, efterfulgt af postoperativ platinbaseret kemoterapi (Cis- eller Carboplatin + Etoposid) med eller uden stråleterapi (C)**

13. **Ved FIGO st. IVB anbefales pallierende kemoterapi (C)**

Adeno-Squamøst Carcinom (ASC) i cervix

14. **ASC anbefales udredt og behandlet i henhold til den øvrige guideline for cervixcancer (C)**

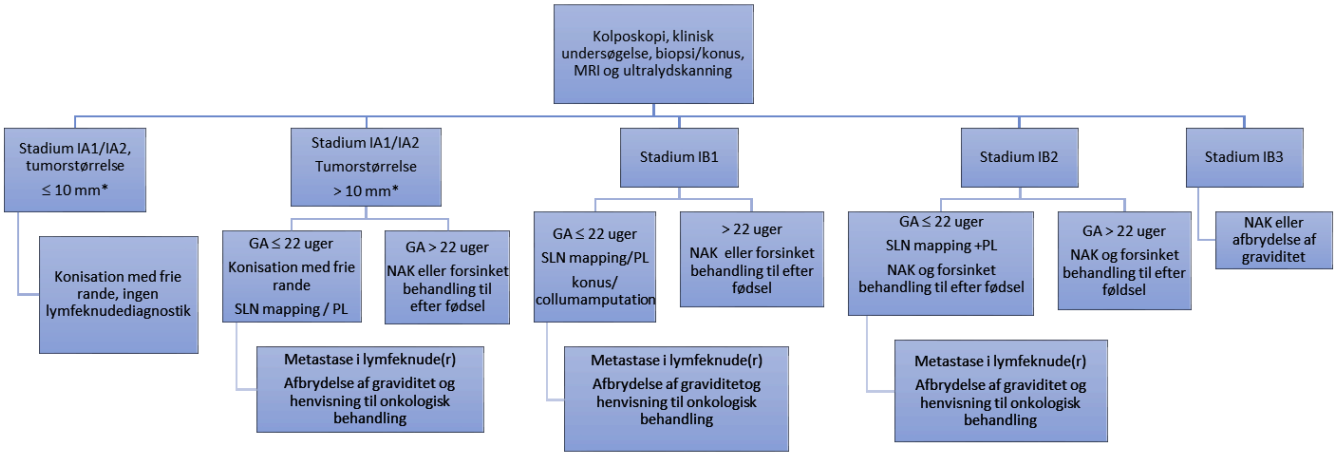
Cervikalt Adeno-Sarkom (CAS)

15. **Staging lymfadenektomi og parametrektomi kan undlades i behandling af CAS, da tumoren spreder sig hæmatogent (D)**

16. **Der anbefales BSO, da de fleste adenosarkomer er østrogen og/eller progesteroreceptor positive. Mulighed for ovariepræserverende behandling kan dog diskuteres med yngre kvinder (D)**

17. **10 års opfølgning bør overvejes pga sene recidiver og skal inkludere thorax diagnostik (typisk CT-thorax), da de fleste recidiver opstår i lungerne. MR-skanning af abdomen kan anvendes for at kontrollere evt. loko-regional recidiv (D)**

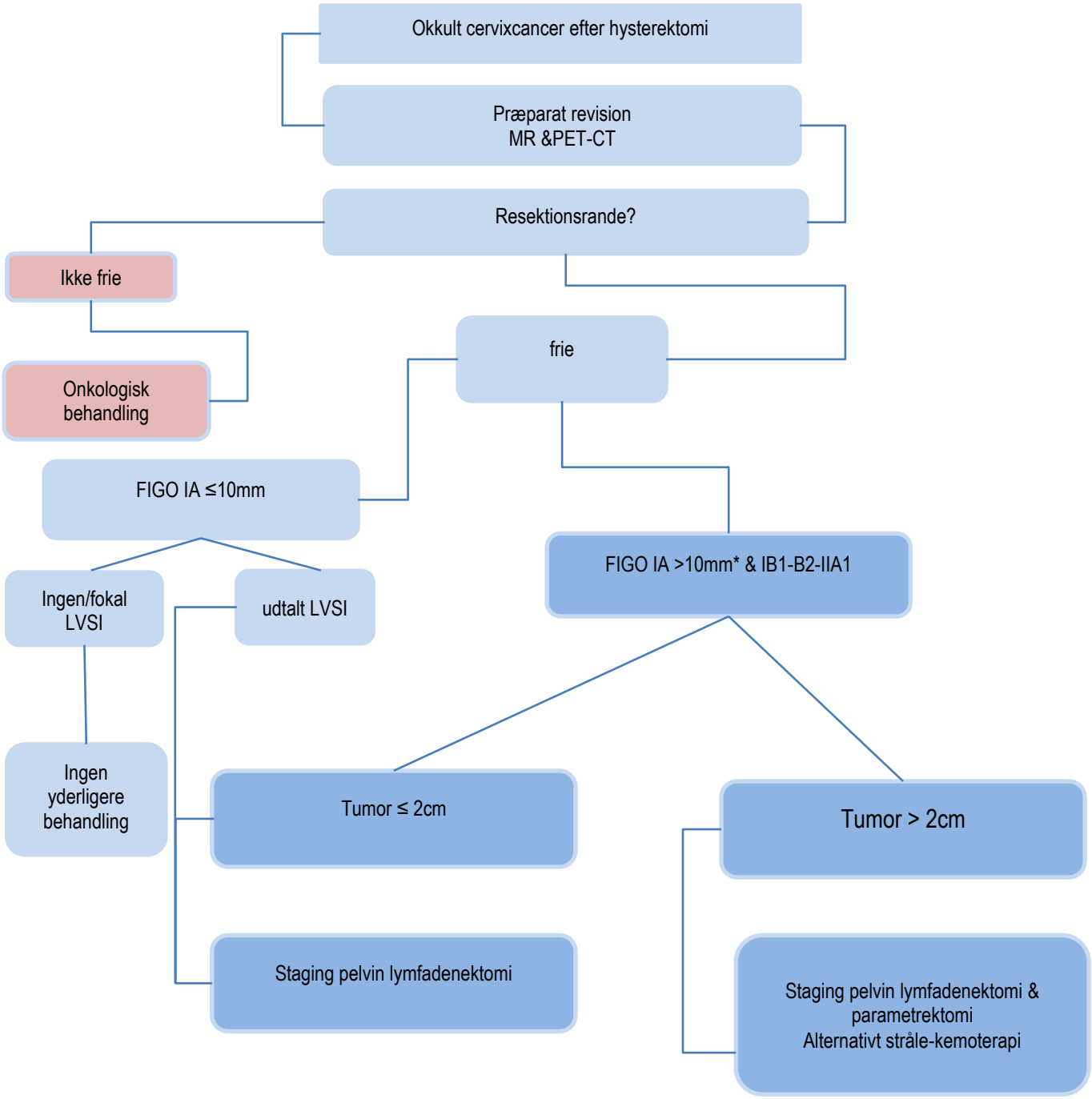
Flow-chart for behandling af cervixcancer i graviditeten



*diagnosen stilles på conus.

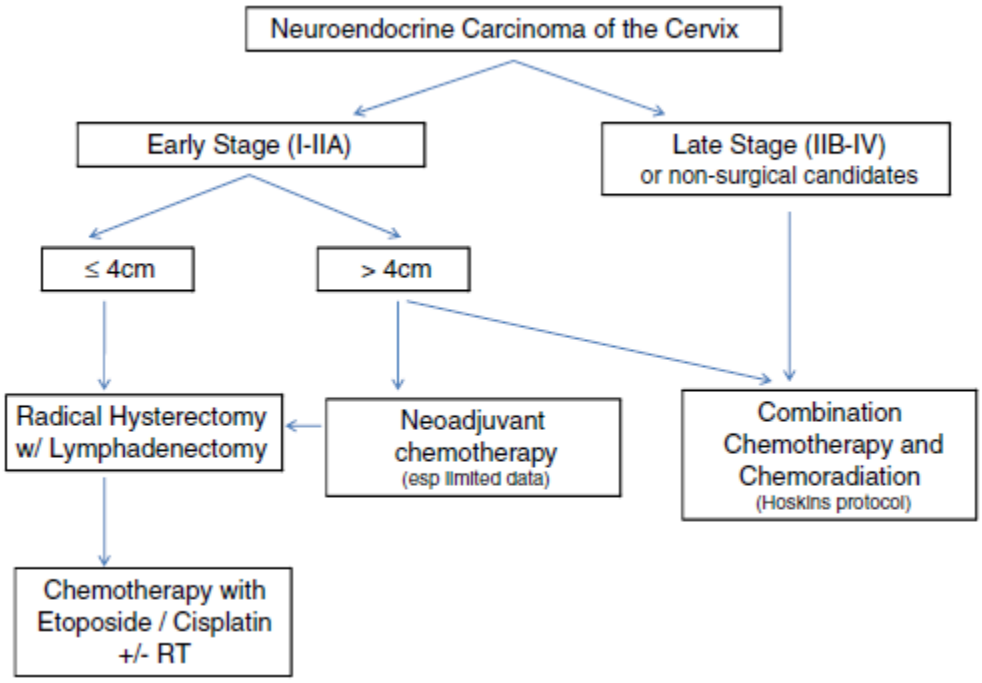
MRI: Magnet-resonans imaging, GA: Gestationsalder, NAK: neoadjuverende kemoterapi, SLN: sentinel lymfeknude, PL: pelvin lymfeknudefjernelse

Flow-chart for behandling af okkult cervixcancer efter hysterektomi på formodet benign indikation



*ptt. med FIGO st. IA og tumormål ≤ 10 & udtalt LVSI samt tumormål >10 mm uanset LVSI status, burde ifølge nuværende anbefalinger fra cervixcancergruppen, tilbydes SN mapping, hvilket dog ikke er mulig efter hysterektomi. Differentieret individuel vurdering sammen med pt.mhp pelvin lymfadenektomi med fokus LVSI-status, per-og postoperativ risiko samt onkologisk gevinst.

Flowchart for behandling af NEC i cervix (iht algoritme fra Society of Gynecologic Oncology)



Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. Gynecol Oncol. 2011;122:190–8. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.04.011.

2. Introduktion

Denne guideline omhandler sjældne tilstande med cervixcancer (cervixcancer i graviditeten, okkult cervixcancer efter simpel hysterektomi på formodet benign indikation og karcinom i cervixstumpen efter subtotal hysterektomi) samt sjældne tumorer i cervix (neuroendokrint carcinom, adenoskvamøst karcinom, cervikalt adenosarkom).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med retningslinjen er at præsentere eksisterende evidens og tilvejebringe en række anbefalinger baseret på dette.

Patientgruppe

Gravide kvinder med nydiagnosticeret cervixcancer, kvinder med okkult cervixcancer efter simpel hysterektomi på formodet benign indikation, kvinder med karcinom i cervixstump efter tidligere subtotal hysterektomi samt kvinder med sjældne tumorer i cervix.

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. Primært gynækologer, obstetrikker, onkologer, patologer og radiologer.

3. Grundlag

Cervixcancer i graviditeten

1. **Behandling af cervixcancer i graviditeten afhænger af sygdommens stadie, gestationsalder og kvindens ønske om at bevare graviditeten og fremtidig fertilitet (D)**

2. **Minimal invasiv (robot-assisteret eller laparoskopisk) lymfeknudestaging op til uge 22 anbefales ved FIGO st. IA med tumorstørrelse >10mm - FIGO IB1 - IIA1 cervixcancer (D)**

3. **Ved synlig eller resttumor skal foster forløses ved sectio for at undgå tumor spredning (D)**

Cervixcancer er den 3.hyppigste kræftform i graviditeten, omend det forstsat er tale om en ekstrem sjælden tilstand med incidensen på 1.4 – 4.6 /100.000 graviditeter(1). Cervixcancer i graviditeten er en udfordring, da det gravide organ selv er involveret. Den tætte relation mellem tumor og foster påvirker både diagnostiske og terapeutiske strategier. Der skal tages både maternelle (udsættelse af den onkologiske behandling af hensyn til foster modning, bevarelse af reproduktive potentiale) og føtale hensyn (risiko for påvirkning ifm udredning og behandling, præmatur forløsning), når der skal træffes beslutning om videre udredning og behandling.

Litteratur og evidensgennemgang

Da tilstanden er sjælden findes der ingen data fra prospektive eller randomiserede studier. Evidensen stammer hovedsageligt fra retrospektive data, små case-serier og ekspert anbefalinger (LoE 4). I 2014 blev International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) under European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) etableret, hvis formål er at indsamle og levere data vedrørende graviditet og kræft, samt komme med evidensbaserede anbefalinger. INCIP har en hjemmeside (www.cancerinpregnancy.org), hvor man kan præsentere sin case og spørge panelet til råds. Anbefalingerne i denne guideline læner sig stærkt mod INCIPs rekommandationer (2).

Håndtering af cervixcancer i graviditeten afhænger af gestationsalder ved diagnosen, sygdommens stadie, kvindens ønske om at bevare graviditeten og fremtidig fertilitet. Alle patienter diagnosticeret med cervixcancer i graviditeten skal diskuteres og vurderes af et multidisciplinært team af onko-gynækologer, onkologer, obstetrikere, neonatologer, patologer, radiologer og anæstesiologer (3). Udredningen og behandlingen skal foregå på et højtspecialiseret cancer center.

Udredning

Den primære udredning består af gynækologisk undersøgelse, kolposkopi og biopsier/konisation. Konisation kan både være diagnostisk for det samlede tumormål, men også terapeutisk ved små tumorer. Det mest optimale tidspunkt for konisation mht den obstetriske sikkerhed er mellem 12.-20.gestationsuge (4).

Billeddiagnostisk udredning af cervixcancer i graviditeten bør begrænses til undersøgelser, der ikke er til fare for foster. Ioniserede procedurer (CT og FDG-PET/CT skanninger) bør derfor fravælges til fordel for de ikke-ioniserede metoder så som ekspert ultralyd- og MR-skanning, der kan bruges til bestemmelse af tumorens størrelse og mulig lymfeknudeinvolvering under hele graviditeten. Et studie fra 2018 viste at helkrops-diffusions-MR-skanning kunne erstatte FDG-PET/CT skanning, da den var lige så god til at detektere lymfeknude-og fjernemetastaser hos gravide kvinder med solide tumorer og lymfomer (LoE4)(5).

Pelvin lymfadenektomi er standard staging-procedure ved cervixcancer i tidlig stadie, og spiller en central rolle i planlægning af den videre behandling for sygdommen i graviditet. Den er gennemførlig i graviditeten op til uge 22. Pelvin lymfadenektomi er derimod ikke rekommanderet efter uge 22, idet den voksende uterus besværliggør adgang til lymfeknuderne og øger risiko for en inkomplet staging(6). Minimal invasiv teknik (laparoskopisk eller robot-assisteret) for lymfeknudestaging er at foretrække frem for laparotomi, idet den er forbundet med færre maternelle og føtale komplikationer samt færre præmature kontraktioner såfremt operationstid holdes under 90-120 min.(7-9). Robot-assisteret Sentinel Node (SN) mapping procedure med Indocyanine Green (ICG) bruges efterhånden som standard metode for lymfeknudestaging ved lavrisiko cervixcancer i Danmark. Metoden er gennemførlig i graviditeten, men pga manglende data må betragtes som værende eksperimentel (10). Brugen af ICG under graviditeten er ikke undersøgt tilstrækkeligt, men prøverne fra føtalt blod viste at ICG ikke krydser placenta efter iv administration af doser fra 0.5 -5mg/kg (11). Fordele og ulemper ved SN mapping vs pelvin lymfadenektomi bør derfor diskuteres med den gravide kvinde som led i fælles beslutningstagning.

Behandling

Sygdommens prognose synes ikke at være påvirket af graviditeten i sig selv, hvilket åbner mulighed for graviditetsbevarende behandling. På baggrund af INCIP/ESGO og cervixcancergruppens anbefalingerne foreslås der følgende muligheder for behandling (1, 3, 12).

<u>Graviditetsbevarende strategi</u>

1. Conus med frie rande er sufficien behandling ved FIGO IA og tumormål ≤ 10 mm uanset LVSI status. Peroperativ risiko for den gravide og foster, sparsom evidens og lav risiko for lymfeknudemetastaser gør, at her afviges der fra den generelle anbefaling fra cervixcancergruppen vedr. SN mapping ved udtalt LVSI
2. Cervixcancergruppen anbefaler SN mapping ved tumormål >10mm, hvilket også bør diskuteres med ptt.i FIGO IA1-IA2 op til graviditetsuge 22. Risiko for lymfeknudemetastaser skal vurderes ift per-og postoperativ risiko, inkl.risiko for abort. Ved negative lymfeknuder, konus med frie rande eller collum amputation ville være sufficien behandling
3. For FIGO IB1 op til uge 22– anbefales staging lymfadenektomi/evt. SN mapping som første trin. Graviditeten må afbrydes ved fund af lymfeknudemetastaser. Da risiko for parametrieinvolvering ved små tumorer (≤ 2cm) og negative lymfeknuder er meget lille, kan man nøjes med en stor konus eller collum amputation (13). Radikal trakelektomi i graviditeten er forbundet med stor risiko for obstetriske og kirurgiske komplikationer, og kan derfor ikke anbefales (1).
   Såfremt behandlingen forudsætter radikal hysterektomi (f.eks.dyb tumor invasion i cervix & tilstedeværelse af LVSI), kan denne, i samråd med neonatologer og obstetrikere, udsættes indtil foster lungemodning er opnået (=Delayed Treatment After Delivery, DTAD).
4. for FIGO IB2 ≤ uge 22 findes der følgende muligheder:

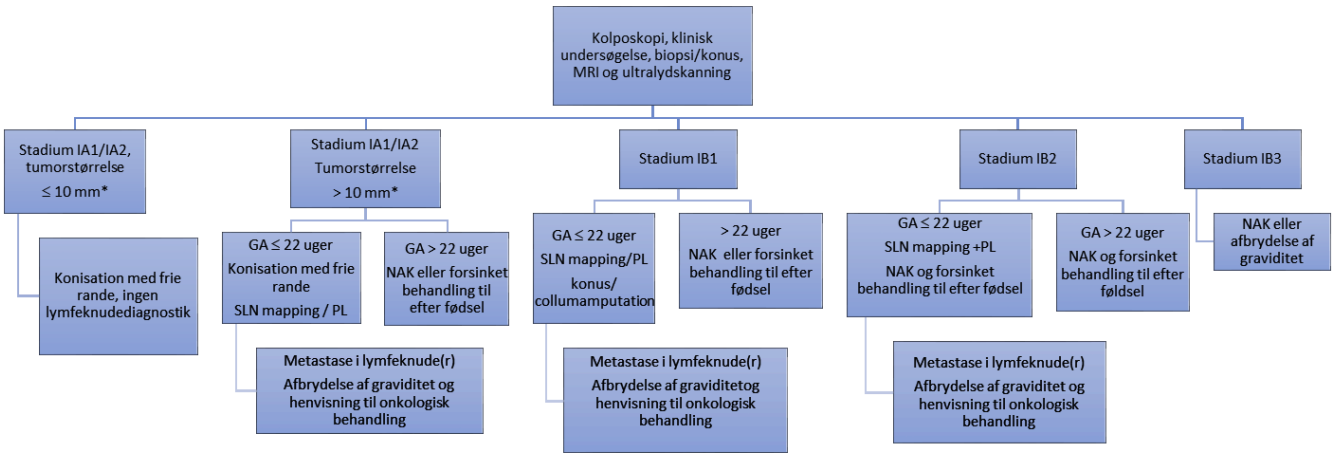
- pelvin lymfadenektomi efterfulgt af neo-adjuverende kemoterapi (NAKT) eller follow-up ved negative lymfeknuder med udsættelse af den definitive behandling efter forløsningen (DTAD). Follow-up af 1B1-1B3 tumorer efter staging lymfadenektomi er beskrevet med gode onkologiske resultater, og med en gennemsnitlig udsættelsestid af behandling i op til 16 uger (14)
- NAKT med efterfølgende kirurgisk behandling efter forløsningen (DTAD)
- Ved fund af lymfeknudemetastaser anbefales afbrydelse af graviditet. Såfremt patienten ikke ønsker dette kan NAKT være en mulighed indtil definitiv stråle-kemoterapi kan påbegyndes efter forløsningen. Fælles beslutningstagning har central betydning i processen, idet pt. skal informeres om mulig dårligere sygdomsprognose samt manglende data der understøtter denne strategi.

5. FIGO IA og tumormål >10mm - IB1>uge 22 – staging lymfadenektomi er ikke mulig, og behandlingen kan, i samråd med obstetrikere og neonatologer, enten udsættes til efter GA 34+0 eller hos gravide i GA 23+5 til GA 33+6 til der er givet lungemodnede behandling iht de gældende retningslinjer(15); alternativt NAKT kan påbegyndes for at kontrollere sygdommen.
6. For FIGO IB2 >uge 22 er NAKT den eneste mulighed for behandling i graviditeten. Den definitive onkologiske behandling udsættes, i samråd med obstetrikkere og neonatologer, indtil foster lungemodning er opnået (se ovenfor) og følger i øvrigt nationale anbefalinger for dette stadie.
7. For FIGO IB3 er NAKT den eneste graviditetsbevarende mulighed, selvom evidensen er sparsom (16).(LoE3a)
8. Kemoterapi er kontraindiceret i 1.graviditetstrimester pga dennes teratogene effekt (17) , og bør udsættes til 2.trimester af hensyn til foster. Udsættelse af kemoterapi for beskyttelse af foster skal altid balanceres mod den onkologiske risiko for moderen, og skal altid ske på baggrund af MDT beslutning og i samråd med patienten. Når indiceret, bør kemoterapi fortsætte indtil foster lungemodning er opnået, idet for tidlig fødsel viste sig at have støre negativ indvirkning på føtal neuroudvikling end eksponering af foster til kemoterapi (LoE 2b) (18). 3 ugers interval fra sidste kemokur til planlagt forløsningstidpunkt er nødvendig for at udgå komplikationer forbundet med knoglemarvspåvirkning.
9. Som NAKT vælges oftest cisplatin-holdige regimer - enten som enkeltstof eller i kombination med paclitaxel. Andre kombinationsbehandlinger kan være cisplatin med adriamycin, bleomyvin, vincristine eller etoposid. Responsraterne på NAKT er gode, om end data er sparsomme. Strålebahandling har ingen plads i første og andet trimester pga høj foster-dødelighed (LoE3b) (3)
10. Foster anbefales forløst ved sectio ved synlig- eller resttumor for at undgå blødning fra tumoren og spredning af denne til vagina/episiotomi. Abdominale bugvægsmetastaser er beskrevet efter almindelig cerviko-korporal sectio, hvorfor klassisk longitudinal uterotomi anbefales (LoE5) (1, 19).

<u>Ikke-graviditetsbevarende strategi</u> vælges ved lokal avanceret sygdom (FIGO ≥ IIB2) eller ved lavere stadier, hvor kvinden ikke ønsker at bevare graviditeten.

1. for FIGO IA2 – IB2 - simpel/radikal hysterektomi med SN mapping/pelvin lymfadenektomi iht nuværende guidelines enten med foster in utero (1.eller tidlig 2.trimester) eller efter uterotomi (sent i 2.trimester eller 3.trimester) (1).
2. Behandling af FIGO IB3 eller højere stadier følger vanlige anbefalinger for onkologisk behandling iht nuværende guidelines enten med foster in situ (1.trimester) eller efter uterotomi i 2.trimester (1).

Flow-chart for behandling af cervixcancer i graviditeten



*diagnosen stilles på conus.
MRI: Magnet-resonans imaging, GA: Gestationsalder, NAK: neoadjuverende kemoterapi, SLN: sentinel lymfeknude, PL: pelvin lymfeknudefjernelse

Patientværdier og – præferencer

Det kan være svært for kvinden at træffe beslutning vedr. håndtering af cervixcancer i graviditeten. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtte værktøj vil være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

Som anført findes der ingen randomiserede eller større prospektive undersøgelser om emnet. I 2014 blev International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) under European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) etableret, bestående af netværk af eksperter fra 67 hospitaler og 28 lande, hvis formål er at indsamle og levere data vedrørende graviditet og kræft, samt komme med evidensbaserede anbefalinger for at støttet læger og deres patienter i den udfordrende kliniske beslutningstagning (2). Anbefalingerne i denne guideline bygger hovedsageligt på INCIPs rekommandationer.

Tilfældigt diagnosticeret (okkult) cervixcancer efter simpel hysterektomi

4. **Onkologisk behandling anbefales ved ikke-frie resektionsrande for okkult cervixcancer efter simpel hysterektomi (D)**

5. **Ingen yderligere behandling anbefales ved frie rande for FIGO IA med tumormål ≤ 10 mm og ingen eller fokalt LVSI (B)**

6. **Pelvin lymfadenektomi kan diskuteres ved frie rande for FIGO IA med tumormål ≤ 10 mm og udtalt LVSI (D)**

7. **Pelvin lymfadenektomi anbefales ved frie rande for FIGO IA med tumormål >10 mm, FIGO IB1, IB2 og IIA1 cervixcancer (D)**

8. **Hos patienter med lavrisiko kriterier som tumorstørrelse <2cm og stromal invasionsdybde < 10mm samt frie resektionsrande efter primær kirurgi, kan radikal parametrektomi undlades (D)**

Incidensen af okkult cervixcancer efter simpel hysterektomi på formodet benign indikation er uklar, men er beskrevet i 3.5% - 15% tilfælde. (20-22)

Litteratur og evidensgennemgang

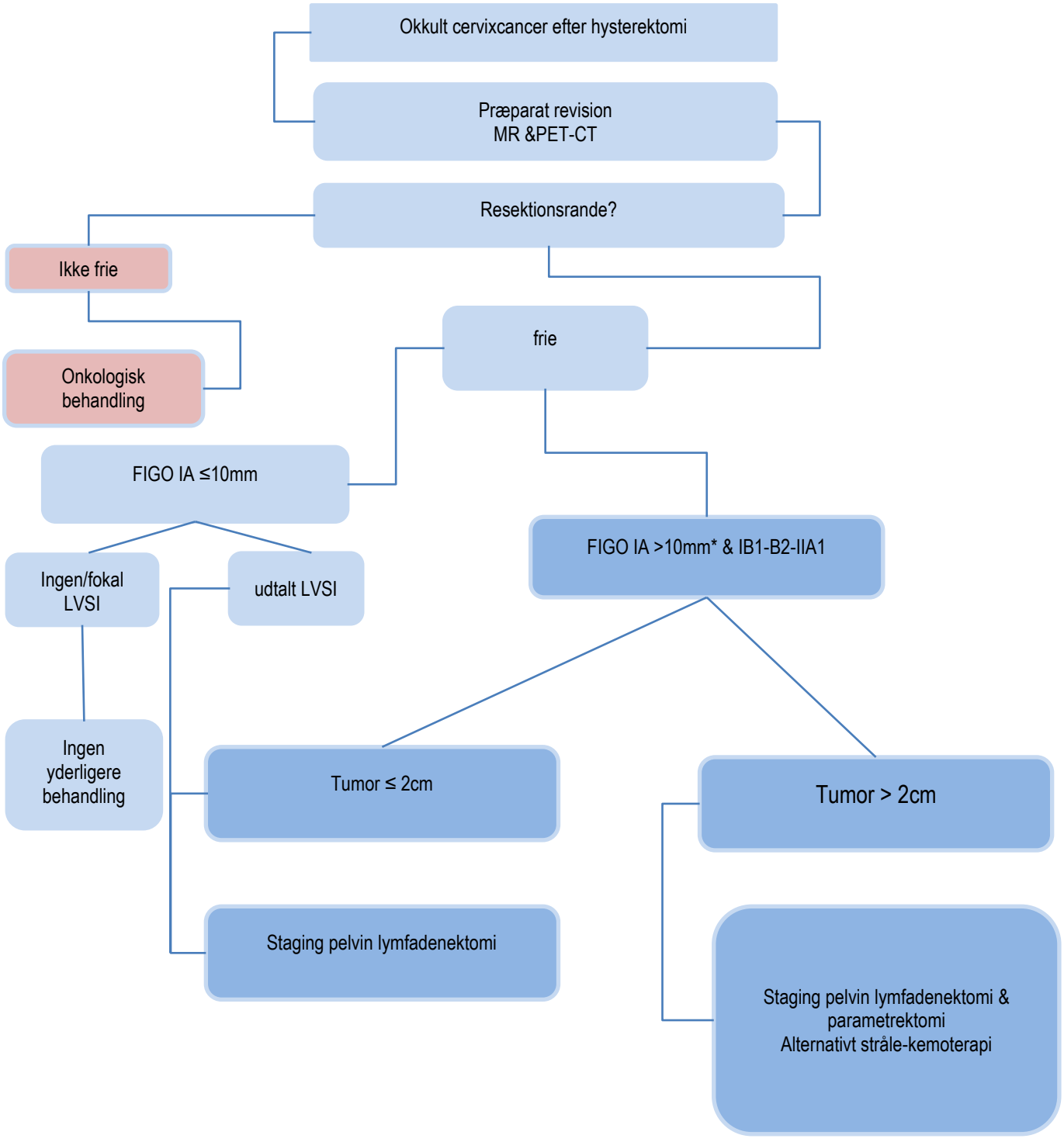
Evidensen vedr. håndtering af fund af okkult cervixcancer efter simpel hysterektomi på benign indikation er sparsom og stammer udelukkende fra små retrospektive studier samt efterrationalisering fra studier om andre patientpopulationer med cervixcancer i lignende sygdomsstadier og intakt uterus (LoE 4-5).
Håndtering af okkult sygdom skal baseres på central patologi revision af hysterektomi præparatet med fokus på resektionsrande, tumorstørrelse, stromal tumorinvasionsdybde og LVSI. Behandlingsstrategi skal diskuteres på multi-disciplinær teams (MDT konference. Generelt følges retningslinjer for udredning og behandling af det pågældende stadium.

Ved ikke frie resektionsrande for okkult cervixcancer efter simpel hysterektomi eller radiologiske tegn til restsygdom, anbefales onkologisk behandling iht eksisterende guidelines.
For FIGO st.IA med tumormål ≤ 10 mm og ingen eller fokal LVSI-status er der ikke indikation for supplerende behandling iht nuværende guideline for cervixcancer.

Patienter med FIGO st. IA og tumormål ≤ 10 med udtalt LVSI samt tumormål >10 mm uanset LVSI status, burde ifølge nuværende anbefalinger fra cervixcancergruppen, tilbydes SN mapping, hvilket dog ikke er mulig efter hysterektomi. Pelvin lymfadenektomi bør således diskuteres med disse patienter med fokus på risiko ved fornyet kirurgi, senfølger efter pelvin lymfadenektomi og onkologisk gevinst/konsekvens.
For FIGO IB1, IB2 & IIA1 og frie resektionsrande efter simpel hysterektomi, skal potentiel restsygdom i parametrier samt lymfeknuder adresseres. Behandlingsmuligheder kan være kemo-stråleterapi eller yderligere kirurgisk staging med pelvin lymfadenektomi og evt. evt. radikal parametrektomi. Formålet med kirurgisk

staging er at undgå unødvendig strålebehandling hos kvinder uden restsygdom. Radikal parametrektomi er teknisk udfordrende operation med øget risiko for per-og postoperative komplikationer, især læsion på urinveje, tarme og fisteldannelse. Raten af komplikationer varierer, men er beskrevet fra ca.15% og opefter (20, 23). Korrekt selektering af patienter til radikal parametrektomi er derfor nødvendig for at minimere komplikationsrisiko. Betydning af indgrebet er ikke entydig, da parametrieinvolvering er sjælden ved tumorer ≤ 2cm, der angives at være <1% i litteraturen (24-27). "Lav risiko kriterier" som tumorstørrelse ≤ 2cm, invasionsdybde ≤ 10mm og ingen LVSI har været foreslået mhp risiko stratificering for evt. restygdom i parametrier og lymfeknuder. LVSI betragtes som værende surrogatmarkør for lymfeknuderinvolvering, men dennes prognostiske betydning for parametrieinvolvering ved især små tumorer er mindre klar. Ma et al har forsøgt at belyse problematikken i en meta-analyse fra 2018, og konkluderede, at LVSI er en risiko faktor for parametreinvolering (28). Kvaliteten af de inkluderede studier var dog lav med stor statistisk heterogenitet, og uden stratificering for tumorstørrelse (LoE 3a). Park et al har i en retrospektiv opgørelse af 1415 ptt med FIGO IA2-IIA cervixcancer, fundet at LVSI kun var associeret med RFS (recurrence free survival) og OS i univariant, men ikke multivariant analyse (29) . Derimod fandt man, at risiko for recidiv og død steg gradvist med tiltagende tumorstørrelse efter justering for bl.a. LVSI, alder, FIGO stadie, vaginal-, parametrie-og lymfeknudeinvolvering, histologi og dybde af cervikal invasion (LoE 4). I et review fra Ramirez et al over 8 retrospektive studier med i alt 260 kvinder med tidlig cervixcancer og tumorstørrelse ≤ 2cm, blev resultaterne af en mere konservativ behandling, uden radikal parametrieresektion, beskrevet (LoE 3a) (30). Samtlige patienter har dog gennemgået lymfeknudestaging. Raten af LVSI lå mellem 0 - 42%. Efter follow-up tid på op til 168 mdr, fik 2 ptt. (0.76 %) recidiv af sygdommen og 1 (0.38 %) døde af denne. Studiet støtter, at LVSI alene ikke burde indicere radikal parametrektomi ved tumorer ≤ 2cm. Pareja et al har opgjort resultater over 30 kvinder med okkult cervixcancer med lav risiko faktorer (tumor <2cm, invasionsdybde <10 mm) efter simpel hysterektomi, der har gennenmgået radikal parametrektomi og pelvin lymfadenektomi som led i staging af sygdommen (LoE 4) (31). Raten af per-og postoperative komplikationer efter radikal parametrektomi var op til 56.6%, hvoraf raten af svære komplikationer var på 23%. 20 % var LVSI positive, hvorimod LVSI status manglede hos 40%. Der blev ikke påvist nogen restsygdom i hverken parametrier, vagina eller lymfeknuder, uanset tumorstørrelse. I 73% af tilfælde var tumor dog mindre end 10mm. Ingen patienter modtog adjuverende onkologisk behandling. Efter median follow-up på 99 mdr., 1 patient (3.3 %) recidiverede 14 mdr efter staging kirurgi. Denne pt.havde tumor på 10mm, med 4mm invasionsdybde og ingen LVSI. Man har derfor konkluderet, at for kvinder med okkult cervixcancer og lav risiko kriterier som tumorstørrelse <2cm, cervikal invasionsdybde <10mm og frie resektionsrande efter primær kirurgi, pelvin lymfadenektomi uden radikal parametrektomi, kan være sufficient som stagingsprocedure (LoE 4).

Flow-chart for behandling af okkult cervixcancer efter hysterektomi på formodet benign indikation



*ptt. med FIGO st. IA og tumormål ≤ 10 & udtalt LVSI samt tumormål >10 mm uanset LVSI status, burde ifølge nuværende anbefalinger fra cervixcancergruppen, tilbydes SN mapping, hvilket dog ikke er mulig efter hysterektomi. Differentieret individuel vurdering sammen med pt.mhp pelvin lymfadenektomi med fokus LVSI-status, per-og postoperativ risiko samt onkologisk gevinst.

Patientværdier og – præferencer

Håndtering af okkult cervixcancer efter hysterektomi på formodet benign indikation kan være præferencefølsomt, især ved frie rande for karcinomet. Der skal balanceres mellem risici ifm ny kirurgisk staging opr.og onkologisk konsekvens/gevinst. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtteværktøj kan i denne situation være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af en given behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

Behandlingsstrategi bør fokuseres på at undgå kombinationen af fornyet radikal kirurgi og stråleterapi, da den kombinerede behandling er forbundet med højeste morbiditet (LoE 1b) (32).

Stumpkarcinom

9. Behandling og udredning af stumpkarcinom følger samme retningslinjer som i de tilfælde, hvor uterus er intakt (D)

Karcinom i en efterladt cervixstump ses i 1-3 % tilfælde hos kvinder efter subtotal hysterektomi. Hellström et al fandt 161 patienter med stumpkarcinom bland 8.028 kvinder med cervixcancer behandlet i perioden 1959-2004, svt 2% af alle tilfælde med cervixcancer (33). Man fandt flere patienter i højere sygdomsstadie blandt dem med stumpkarcinom, hvilket kan tyde på dårligere opfølgning efter subtotal hysterektomi.

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes kun sparsom litteratur vedr. håndtering af karcinomet i cervixstump. Det drejer sig udelukkende om små retrospektive studier (LoE 4). Prognosen for stumpkarcinom ser dog ikke ud til at være dårligere sammenlignet med tilsvarende stadier med intakt uterus.
Behandling og udredning ved stumpkarcinom følger samme retningslinjer som i de tilfælde, hvor uterus er intakt: kirurgisk fjernelse af cervixstumpen med eller uden radikal parametrektomi/lymfadenektomi afhængigt af sygdomsstadiet samt primær stråle-kemoterapi ved ikke operable tilfælde (3). Se dog nedenfor vedr. præferancefølsomme overvejelser.

Patientværdier og – præferencer

Håndtering af stumpkarcinomet kan være præferencefølsomt, især ved radikal fjernelse af cervixtump med tilhørende parametrektomi og pelvin lymfadenektomi, da det indebærer højere risiko for per-og postoperative komplikationer pga evt.fibrose i relation til urinblære, ureteres og rectum som følge af tidligere kirurgi. Kurativt intenderet stråle-kemoterapi kunne være en mulighed i stedet for kirurgi i tilfælde, hvor risiko for kirurgisk morbiditet forventes at være for høj. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtte værktøj kan i denne situation være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af en given behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

På baggrund af eksisterende litteratur, der ikke tyder på dårligere prognose ved stumpkarcinomet sammenlignet med tilsvarende sygdomsstadier med intakt uterus, bør behandling følge de generelle retningslinjer for cervixcancer dog med mulighed for individualisering afhængigt af tilstedeværelse af kirurgiske og/eller medicinske risiko faktorer.

Neuroendokrint Carcinom (NEC) i cervix

10. **Ved NEC i cervix i tidlig stadie, FIGO I-IIA1 (tumor ≤ 4cm) anbefales multimodal behandling bestående af radikal hysterektomi, pelvin lymfadenektomi og postoperativ platinbaseret kemoterapi (Cis- eller Carboplatin + Etoposid) med eller uden strålebehandling (C)**

11. **Ved lokal avanceret sygdom (FIGO IIB – IVA) anbefales platinbaseret kemoterapi (Cis- eller Carboplatin + Etoposid) samt strålebehandling iht øvrige guidelines for cervixcancer (C)**

12. **Ved kirurgisk resektable tumorer > 4cm uden radiologiske tegn til spredning (FIGO IB3-IIA2, anbefales neo-adjuverende kemoterapi forud for kirurgi, efterfulgt af postoperativ platinbaseret kemoterapi (Cis- eller Carboplatin + Etoposid) med eller uden stråleterapi (C)**

13. **Ved FIGO st. IVB anbefales pallierende kemoterapi (C)**

Neuroendokrine neoplasier (NEN) er neoplastiske tilstande, der opstår i neuroendokrine celler fra typisk gastrointestinal kanal, pancreas og lunger. I kvindelige genitalia ses de hyppigst i cervix, hvor de udgør ca.1.4% af de samlede cervixcancer tilfælde. NEN kan inddeles i:

- low-grade /højdifferentierede neuroendokrine tumorer (NET) som NET G1 (typisk carcinoid) og NET G2 (atypisk carcinoid)
- high-grade/lavdifferentierede neuroendokrine carcinomer (NEC), der kan være med småcellet (80%) eller storcellet (20%) morfologi

NEC er er langt hyppigere end de yderst sjældent forekommende NET (34).
Histopatologisk vil NEC præsentere sig som lavt differentieret carcinom med neuroendokrin morfologi af små- eller storcellet type og positiv immunfarvning for synaptofysin og evt kromogranin A og CD56. Proliferationsindeks bedømt ved Ki67-index i hotspots er højt, oftest 50-100 % (34, 35). NEC i cervix er stærkt korreleret til både HPV 16 og 18, og P16 farvning er positiv i størstedelen af tilfældene af cervix-NEC (36, 37). NEC har hyppigt LVSI og har større risiko for lymfogene og hæmatogene metastaser allerede på diagnosetidspunktet. Ca. 40% af tilfælde med NEC i klinisk stadium 1b1 (FIGO 2009) findes med lymfeknudemetastaser, mens lymfeknude involvering ses hos 10-15% med planocellulært karcinom i tilsvarende kliniske stadie (38). Tumor størrelse, højere sygdoms stadie, ren småcellet histologi, tilstedeværelse og antal af lymfeknudemetastaser samt rygning er blevet associeret med dårligere prognose hos småcellet NEC i cervix (39). Overordnet set er prognosen for cervix-NEC dårlig: ca 34% er i live efter 5 år,

og den mediane overlevelse er 22-25 måneder. Sygdomsstadiet er den vigtigste prognostiske faktor; 5 årsoverlevelsen for stadie I-II og III-IV er henholdsvis 31-51% og 0-7% (40, 41).

Litteratur og evidensgennemgang

Stadieinddeling af NEC i cervix foretages som for andre typer af cervixcancer (39). Pga udtalt metastatisk potentiale, vil FDG-PET-CT altid være indiceret for at udelukke fjernmetastaser og primær småcellet lungecancer. Rutine hjerne skanning foreslås ikke medmindre der er neurologiske symptomer eller fjernmetastaser i lever/lunge (40). Fordelingen af lokaliseret versus dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet er omtrent 50/50 (41).

Pga sygdommens sjældenhed findes der ingen prospektive eller randomiserede undersøgelser, der kan underbygge anbefalingerne vedr. behandling. Der er ingen prospektive kliniske studie, der sammenligner primær kirurgi med radioterapi eller adjuverende kemoterapi versus kontrol.

- Multimodal behandling (operation, postoperativ cis- eller carboplatin plus etoposid og evt. strålebehandling) øger overlevelsen ved NEC i cervix (tumor ≤ 4 cm)

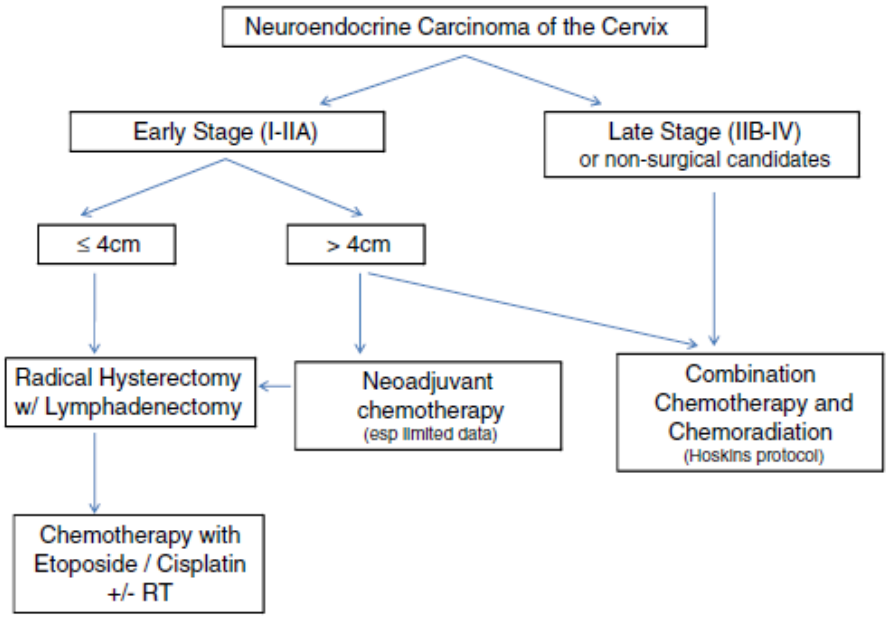
Tempfer CB et al har i et systematisk review fra 2018 inkluderet 3.538 patienter med NEC i cervix. De fleste studier, inkluderet i dette review, var dog små, bestående af små case-serier og case-rapporter, med betydelig heterogenitet (LoE 4). Den hyppigste form for behandling var radikal hysterektomi i kombination med kemoterapi (enten neo-adjuverende eller adjuverende), mens kemoterapi eller stråle-kemoterapi alene var mere sjældne. Langtidsoverlevere er næsten udelukkende fundet blandt kvinder med små tumorer i tidlig stadie, der fik foretaget komplet tumor resektion i kombination med kemoterapi med eller uden stråleterapi. Der findes ingen standard kemoregime for NET i cervix, men Cisplatin/Carboplatin med Etoposid var den hyppigste kemo-kombination (41). Blandt kvinder i tidlig stadie (FIGO IA1-IB2) er 3-års recidivfri overlevelse fundet signifikant bedre hos dem, der fik kemoterapi som en del af den multimodale behandling, sammenlignet med dem, der ikke gjorde det (83 % vs 0 %) (42).

- Multimodal behandling (neo-adjuverende kemoterapi, operation, postoperativ kemoterapi og evt. strålebehandling) øger overlevelsen i forhold til kemo-radioterapi alene

Cohen et al finder i en retrospektiv analyse af 188 patienter med NEC i cervix, at radikal hysterektomi og kemoterapi (primær, adjuverende eller konkomitan) var uafhængige prognostiske faktorer for overlevelse i en multivariant analyse hos patienter med sygdom i tidlig stadie (I-IIA) (LoE 4). 5-års overlevelse var signifikant højere bland dem, der fik foretaget radikal hysterektomi, 38% vs 24 % (42). Ishikawa et al finder HR for død på 4.74 (95% CI 1,01-15.9) blandt 93 patienter med NEC i cervix stadium I-II, der ikke blev opereret som led i deres behandling (LoE 4) (43).

Værdien af profylaktisk cerebral bestråling ved NEC i cervix er ikke så belyst som ved småcellet lungecancer. I en retrospektiv analyse af 21 patienter var de fleste recidiver systemiske og ingen af dem opstod udelukkende i CNS. To patienter har udviklet simultane lunge og hjernemetastaser, hvilket kunne tyde på, at lungemetastaser kunne være en prædiktor for hjernemetastaser (44).

Society of Gynecologic Oncology (SGO) har anbefalet følgende behandlings algoritme for NEC i cervix (39)



Patientværdier og – præferencer

Håndtering af NEC i cervix kan være præferancefølsom hos yngre kvinder, der ønsker fertilitetsbevarende løsning, grundet mere aggressiv sygdoms adfærd og dårligere prognose. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtteværktøj kan i denne situation være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af en given behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

Behandlingen af NEC i cervix er,ligesom NEC fra andre lokalisationer, delvist ekstrapoleret fra behandlingen af småcellet neuroendokrin lungekræft. Behandlingen må ofte individualiseres. Evidens og rekommandationer hviler på gennemgang af retrospektive, case-baserede opgørelser (LoE 4) (39-41).

Adeno-Skvamøst Carcinom (ASC)

14. ASC anbefales udredt og behandlet i henhold til den øvrige guideline for cervixcancer (C)

Navnet Glassy Cell Carcinom (GCC) blev tidligere forbeholdt de lavdifferentierede adeno-skvamøse carcinomer (ASC), men ifølge den seneste WHO klassifikation af tumorer, er denne terminologi ikke længere rekommanderet (45). ASC udgør 1-5% af alle cervixcancere og består af både glandulære og planocellulære maligne komponenter. Tumorer er associeret med hr-HPV (16, 18, 32) og udviser diffus reaktion for p16. Sammenlignet med de to gængse cervixcancertyper (adeno-og planocellulære carcinomer), findes der flere lavt differentierede tumorer bland ASC og højere forekomst af lymfeknudemetastaser. Kvinderne med ASC er

typisk yngre på diagnosetidspunktet end dem med adeno- og planocellulære carcinomer (median alder 44 år vs henholdsvis 45 og 47 år) (28).

Litteratur og evidensgennemgang

På grund af sygdommens sjældne forekomst, findes der ingen randomiserede eller prospektive studier, der belyser den specifikke behandlingsstrategi for ASC. Anbefalingerne baseres således på retrospektive undersøgelser og case-studier (LoE 2b og 4).
Ifølge to reviews fra 2014, der begge omhandler Glassy Cell carcinomer, følger behandlingen de generelle retningslinjer for cervixcancer (46, 47). I et review finder Guitarte et al at strålebehandlig (primær eller adjuverende) er associeret med forbedret lokal sygdomskontrol (46). Prognosen for lavt differentieret ASC er fundet dårligere i ældre studier, sammenlignet med de planocellulære/adeno- carcinomer (46). Imidlertid viser den seneste opgørelser lignende overlevelsesresultater som for cervikale adeno-carcinomer (28, 48).

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og præferencer adskiller sig ikke fra øvrige cervixcancer patienter med planocellulære –og adenokarcinomer.

Rationale

Evidensen bag anbefalingerne er ganske sparsom qua sjældent forekomst af sygdommen.

Cervikalt Adenosarkom (CAS)

15. **Staging lymfadenektomi og parametrektomi kan undlades i behandling af CAS, da tumoren spreder sig hæmatogent (D)**

16. **Der anbefales BSO, da de fleste adenosarkomer er østrogen og/eller progesteroreceptor positive. Mulighed for ovariepræserverende behandling kan dog diskuteres med yngre kvinder (D)**

17. **10 års opfølgning bør overvejes pga sene recidiver og skal inkludere thorax diagnostik (typisk CT-thorax), da de fleste recidiver opstår i lungerne. MR-skanning af abdomen kan anvendes for at kontrollere evt.loko-regional recidiv (D)**

Cervikalt adenosarkom (CAS) er en yderst sjælden tumor type i cervix. Der er beskrevet godt 100 tilfælde i litteraturen. Tumoren er ikke associeret til HPV infektion. Den består af en benign epiteliel/glandulær komponent blandet med en malign stromalt/sarkomatøst komponent. De fleste adenosarkomer opstår i endometriet (87 %), men kan også stamme fra cervix (9 %) eller andre ekstrauterine rester af Mülleriske gange (4 %) (49). CAS ses hyppigst hos yngre kvinder i fertil alder (median alder 37 år), mens en 1/3 del findes bland piger <15 år (50) . Det hyppigste symptom er vaginal blødning sammen med en polypøs struktur prolaberende fra cervix. CAS diagnose bør overvejes hos alle kvinder i fertil alder, der har recidiverende cervikale polyper (51).

De fleste adenosarkomer er lavmaligne, men en undergruppe er med sarkomatøs overvækst. Når den sarkomatøse komponent udgør mere end 25% af tumoren, med tilstedeværelse af især high-grade komponent (som rhabdomyosarkom), er tilstanden forbundet med øget risiko for recidiv og dårligere prognose (52). Andre faktorer associeret med dårligere prognose er LVSI, høj alder og dyb stromal cervixinvasion. Disse patienter præsenterer sig i en mere avanceret sygdomsstadie, har øget risiko for recidiv og død som følge af sygdommen (53, 54).

Litteratur og evidensgennemgang

Da tilstanden er ekstrem sjælden, findes der ingen randomiserede eller prospektive studier, som kan underbygge behandlingsstrategi. Anbefalingerne bygger på de publicerede case-studier (LoE 4). De fleste CAS diagnosticeres i stadium I og kan behandles med simpel hysterektomi og BSO. Værdien af fertilitetsbevarende og ovariebesparende behandling er uklar pga manglende viden. De fleste adenosarkomer farves for østrogenreceptorer (ER) (33 til 75 %), progesteronreceptorer (PR) (50 % til 76 %) og androgenreceptorer (AR) (35 %)(55) . Tab af ER- og PR-ekspression er blevet associeret med sarkomatøs overvækst. I et studie var farvning for ER 78 % og PR 81 % hos patienter uden sarcomatøs overvækst, mens farvning for ER var 14 % og PR 57 % hos patienter med sarkomatøs overvækst (56). Det åbner en teoretisk mulighed for ovariepræservation hos præmenopausale kvinder, men som pga begrænset data kun bør ske på individuel basis (57) . Fertilitetsbevarende og uterusbevarende behandling kan dog overvejes hos yngre kvinder med eksofytisk voksende CAS uden negative prognostiske faktorer som sarkomatøs overvækst, heterologe komponenter, LVSI og dyb stromal invasion i cervix.

Værdien af parametrieresektion og lymfadenektomi er uklar, da sygdommen spreder sig hæmatogent. Af denne grund anbefales præoperativ CT-skanning af thorax for at udelukke lungemetastaser (58). Sygdommen kan recidivere sent, hvorfor man anbefaler en opfølgningsperiode på 10 år (59). European Society of Medical Oncology (ESMO) foreslår følgende tidsplan for opfølgning efter endt behandling af bløddels-og viscerale sarkomer: hver 3.-4. måned de første 2-3 år, herefter to gange årligt op til 5 år efter endt behandling, og efterfølgende 1 gang om året (58). Opfølgningen skal inkludere thorax diagnostik (CT) da de fleste recidiver opstår i lungerne. MR-skanning af abdomen kan anvendes for at kontrollere for evt.loko-regional recidiv. Præcis køreplan for opfølgning fastsættes af sarkom multidisciplinær team konference.

Patientværdier og – præferencer

Håndtering af CAS kan være præferencefølsom, især hos yngre kvinder der ønsker fertilitetsbevarende behandling. Denne behandling kan overvejes hos kvinder med eksofytvoksende CA uden højrisiko komponenter (sarkomatøs overvækst, dyb cervikal stromainvasion), og efter grundig information. Fælles beslutningstagning eventuelt med brug af et beslutningsstøtte værktøj kan i denne situation være væsentligt i forhold til at hjælpe patienterne med at afveje fordele, ulemper og effekt af en given behandling i forhold til patienternes værdier og præferencer.

Rationale

Den tilgrundliggende evidens bag anbefalingerne er sparsom.

4. Referencer

1. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019;30(10):1601-12.
2. Maggen C, Wolters V, Cardonick E, Fumagalli M, Halaska MJ, Lok CAR, et al. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. Curr Oncol Rep. 2020;22(2):17.
3. 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.
4. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005;19(4):611-30.
5. Han SN, Amant F, Michielsen K, De Keyzer F, Fieuws S, Van Calsteren K, et al. Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. Eur Radiol. 2018;28(5):1862-74.
6. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143 Suppl 2:22-36.
7. Shigemi D AS, Matsui H et al. . Safety of laparoscopic surgery for benign diseases during pregnancy: a nationwide retrospective cohort study. J Minim Invasive Gynecol 2019.
8. Jackson H, Granger S, Price R, Rollins M, Earle D, Richardson W, et al. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: an evidence-based review. Surg Endosc. 2008;22(9):1917-27.
9. Ye P, Zhao N, Shu J, Shen H, Wang Y, Chen L, et al. Laparoscopy versus open surgery for adnexal masses in pregnancy: a meta-analytic review. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(3):625-34.
10. Papadia A, Mohr S, Imboden S, Lanz S, Bolla D, Mueller MD. Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Pregnant Cervical Cancer Patients. J Minim Invasive Gynecol. 2016;23(2):270-3.
11. Wang X, Zhang Y, Yang H, Xu Y. Maternal-fetal transfer of indocyanine green: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):8181-5.
12. Halaska MJ, Uzan C, Han SN, Fruscio R, Dahl Steffensen K, Van Calster B, et al. Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: a multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Int J Gynecol Cancer. 2019.
13. Strnad P RH, Skapa P et al. A prospective study of sentinel lymphnode status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. Gynecol Oncol 2008.
14. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. Lancet. 2012;379(9815):558-69.
15. Gustafson L, Hansen, A. Hvidman, L et al. . Antenatal corticosteroid. 2018.
16. Rydzewska L TJ, Vale CL, Symonds PR. . Neoadjuvant chemotherapyplus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane DatabaseSyst Rev. 2012.

17. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. Expert Rev Anticancer Ther. 2004;4(5):889-902.
18. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol. 2018;19(3):337-46.
19. Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Iaco P. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches. J Cell Physiol. 2019;234(9):14975-90.
20. F. Narducci BM, L. Bresson, N. Katdare, F. Le Tinier, A. Cordoba, et al. Occult invasive cervical cancer found after inadvertent simple hysterectomy: is the ideal management: systematic parametrectomy with or without radiotherapy or radiotherapy only? Ann Surg Oncol. 2022.
21. Munstedt K, von Georgi R, Zygmunt M, Misselwitz B, Stillger R, Kunzel W. Shortcomings and deficits in surgical treatment of gynecological cancers: a German problem only? Gynecol Oncol. 2002;86(3):337-43.
22. Park JY KD, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy. Ann Oncol. 2010.
23. Tran AQ, Sullivan SA, Gehrig PA, Soper JT, Boggess JF, Kim KH. Robotic Radical Parametrectomy With Upper Vaginectomy and Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Occult Cervical Carcinoma After Extrafascial Hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(5):757-63.
24. 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.
25. 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.
26. M. Stegeman ML, J. van der Velden, F.J. ten Kate, M.A. den Bakker, C.W.Burger, et al., . The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. Gynecol Oncol. 2007.
27. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. Cancer. 2007;110(6):1281-6.
28. Ma Y, Zhao A, Zhang J, Wang S, Zhang J. Analysis of clinical characteristics and prognosis with cervical adenosquamous carcinoma: a large population-based study. Future Oncol. 2021;17(13):1637-52.
29. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. Ann Oncol. 2011;22(1):59-67.
30. 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.
31. Pareja R, Echeverri L, Rendon G, Munsell M, Gonzalez-Comadran M, Sanabria D, et al. Radical parametrectomy after 'cut-through' hysterectomy in low-risk early-stage cervical cancer: Time to consider this procedure obsolete. Gynecol Oncol. 2018;149(3):520-4.
32. 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.
33. Hellstrom AC, Hellman K, Pettersson BF, Andersson S. Carcinoma of the cervical stump: fifty years of experience. Oncol Rep. 2011;25(6):1651-4.

34. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol. 2018;31(12):1770-86.
35. Uccella S, La Rosa S, Metovic J, Marchiori D, Scoazec JY, Volante M, et al. Genomics of High-Grade Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumor with High-Grade Features (G3 NET) and Neuroendocrine Carcinomas (NEC) of Various Anatomic Sites. Endocr Pathol. 2021;32(1):192-210.
36. Alejo M, Alemany L, Clavero O, Quiros B, Vighi S, Seoud M, et al. Contribution of Human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10,575 invasive cervical cancer cases. Papillomavirus Res. 2018;5:134-42.
37. Castle PE, Pierz A, Stoler MH. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. Gynecol Oncol. 2018;148(2):422-9.
38. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. A human papillomavirus type 18-associated cancer. Am J Surg Pathol. 1991;15(1):28-32.
39. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. Gynecol Oncol. 2011;122(1):190-8.
40. Salvo G, Gonzalez Martin A, Gonzales NR, Frumovitz M. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(6):986-95.
41. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. BMC Cancer. 2018;18(1):530.
42. Zivanovic O, Leitao MM, Jr., Park KJ, Zhao H, Diaz JP, Konner J, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. Gynecol Oncol. 2009;112(3):590-3.
43. Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, Fukunaga M, Sakamoto A, Kaku T, et al. Prognostic factors and optimal therapy for stages I-II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: A multi-center retrospective study. Gynecol Oncol. 2018;148(1):139-46.
44. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. Gynecol Oncol. 2004;93(1):27-33.
45. WHO. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. 2020.
46. Guitarte C, Alagkiozidis I, Mize B, Stevens E, Salame G, Lee YC. Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2014;133(2):186-91.
47. Zolciak-Siwinska A, Jonska-Gmyrek J. Glassy cell carcinoma of the cervix: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;179:232-5.
48. Zhang X, Lv Z, Xu X, Yin Z, Lou H. Comparison of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma prognoses in Chinese patients with FIGO stage IB-IIA cervical cancer following radical surgery. BMC Cancer. 2020;20(1):664.
49. Clement PB SR. Mullerian adenosarcoma of the uterus; a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. 1990.
50. Jones MW, Lefkowitz M. Adenosarcoma of the uterine cervix: a clinicopathological study of 12 cases. Int J Gynecol Pathol. 1995;14(3):223-9.
51. Zaloudek CJ NH. Adenofibroma and adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic study of 35 cases. 1981.

52. Carroll A, Ramirez PT, Westin SN, Soliman PT, Munsell MF, Nick AM, et al. Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. Gynecol Oncol. 2014;135(3):455-61.
53. Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, Miller A, Fetter B, Brady MF. Adenosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. Int J Gynecol Pathol. 1992;11(2):75-88.
54. Patrelli TS, Gizzo S, Di Gangi S, Guidi G, Rondinelli M, Nardelli GB. Cervical Mullerian adenosarcoma with heterologous sarcomatous overgrowth: a fourth case and review of literature. BMC Cancer. 2011;11:236.
55. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. Curr Oncol Rep. 2016;18(11):68.
56. Soslow RA, Ali A, Oliva E. Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases. Am J Surg Pathol. 2008;32(7):1013-21.
57. Amant F, Schurmans K, Steenkiste E, Verbist L, Abeler VM, Tulunay G, et al. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor positivity in uterine adenosarcoma. Gynecol Oncol. 2004;93(3):680-5.
58. Gronchi A MA, Dei Tos AP et al. . Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Ann Oncol 2021.
59. Bagga R, Keepanasseril A, Srinivasan R, Dey P, Gainder S, Saha SC, et al. Adenosarcoma of the uterine cervix with heterologous elements: a case report and review of literature. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(4):669-75.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er taget udgangspunkt i den litteratur, som er brugt ved formuleringen af den tidligere guideline. Denne litteraturliste er opdateret efter Pubmed søgning fra 2017 og frem med søgeord:"cervical cancer AND pregnancy", "cervical cancer AND cut-through AND hysterectomy", "cervical cancer AND occult", "cervical cancer AND stump","cervi* AND neuroendocrine","cervi* AND glassy cell carcinoma", "cervi* AND adeno-squamous carcinoma","cervi* AND adenosarcoma". ESGO guideline gennemgået.

Litteraturgennemgang

Cervixcancer arbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen 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

Denne retningslinje er udarbejdet uden patient-eller anden 3. partsinvolvering.

Høring og godkendelse

Efter drøftelse og justering i cervixcancer arbejdsgruppen under DGCG, sendes retningslinien i høring på DGCGs hjemmeside blandt alle medlemmer og/eller andre interessenter. Retningslinjen drøftes og vedtages herefter i DGCGs forretningsudvalg og bestyrelse efter evt. justering

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ingen anbefalinger der medfører en merudgift.

Forfattere

- Overlæge Algirdas Markauskas, Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Gitte-Bettina Nyvang, Kræftafdelingen, Odense Universitetshospital
- Overlæge Lise Lotte Torvin Andersen, gynækologisk-obstetrisk afd. Odense Universitetshospital, har hjulpet med cervixcancer i graviditeten guideline.
- Seppo W.Langer, overlæge, Onkologisk klinik, Rigshospitalet, afsnittet om Neuro-endokrine tumorer.
- Med høring og kommentering i den øvrige cervixgruppe:
- Professor, Overlæge PhD, Pernille T. Jensen, Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Ligita Paskeviciute Froeding, Afdeling for Kvindesygdomme, Rigshospitalet
- Overlæge Charlotte Søgaard, Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet
- Overlæge Katrine Fuglsang, Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Malene 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 Henrik Roed, Kræftafdelingen, Rigshospitalet
- 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)

Ingen interessekonflikter til anbefalinger i denne retningslinje.

6. Monitorering

Alle patienter med cervixcancer registreres i Dansk gynækologisk Cancer Database (DGCD).

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

7. Bilag

Denne kliniske 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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

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