Cervixcancer

Kirurgisk behandling af persisterende sygdom eller recidiv efter afsluttet strålebehandling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
25. januar 2025 (DMCG)
Administrativ godkendelse
9. september 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2030

INDEKSERING
DGCG, cervix cancer, recidiv, persisterende sygdom, afsluttet strålebehandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Klinisk og billeddiagnostisk udredning 2
Behandling af persisterende sygdom efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling for cervixcancer 2
Behandling ved påvist recidiv - tidligere strålebehandlede 3
Flow chart for behandling 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 8
Klinisk og billeddiagnostisk udredning 8
Behandling af persisterende sygdom efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling for cervixcancer 9
Behandling ved påvist recidiv - tidligere strålebehandlede 13
4. Referencer 18
5. Metode 21
6. Monitorering 23
7. Bilag 24
8. Om denne kliniske retningslinje 25

1. Anbefalinger (Quick guide)

Klinisk og billeddiagnostisk udredning

1. **PET/CT anbefales gennemført ved biopsiverificeret eller klinisk mistanke om recidiv eller persisterende sygdom for at afklare om sygdom er lokaliseret eller dissemineret (B)**

2. **PET/CT kan anvendes ved mistanke om persisterende lokal sygdom/restsygdom, men tidligst 3 måneder efter afsluttet strålebehandling (B)**

3. **MR anbefales gennemført ved recidiv i bækkenet for at afklare resektabilitet før evt. lokal behandling (B)**

4. **Ekspertbeskrivelse af billeddiagnostik gennemgås på MDT for at vurdere sygdomsudbredning før tilbud om kirurgisk behandling (B)**

Behandling af persisterende sygdom efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling for cervixcancer

5. **Salvage hysterektomi kan være et relevant behandlingstilbud til patienter med persisterende sygdom i cervix eller svarende til enkelte pelvine lymfeknuder efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling for cervixcancer (B)**

6. **Salvage hysterektomi kan gennemføres i form af radikal hysterektomi type B eller C og/eller excision af enkelte FDG-optagende pelvine lymfeknuder. Kirurgisk behandling giver øget overlevelse, som skønnes at opveje risiko for komplikationer efter kirurgisk behandling (B)**

7. **Eksklusionskriterier til salvage hysterektomi: Tumor med affektion af blære og tarm. Intra- og extraabdominal dissemineret sygdom, spredning til paraaortale lymfeknuder, peritoneal karcinose og ikke-resektabel sygdom på bækkenvæg samt betydende komorbiditet og nedsat kognitiv funktion (B)**

8. **Salvage kirurgi kan indbefatte egentlig exenteration (forreste, bagerste eller total) ved uadskillelige adhærence mellem uterus og blære/tarm. Den væsentligste prognostiske faktor er opnåelse af mikroskopisk komplet resektion (R0) (B)**

Behandling ved påvist recidiv - tidligere strålebehandlede

9. **Patienter med isoleret, centralt pelvint recidiv efter tidligere strålebehandling for cervixcancer kan tilbydes exenteration (B)**

10. **Hos patienter med isoleret lateraliseret pelvint recidiv vurderes resektabilitet i forhold til bækkenvæg nøje mhp. om man forventer at kunne opnå komplet resektion (R0) (B)**

11. **Patienter skal nøje selekteres til exenteration, da indgrebet indebærer høj risiko for morbiditet og let forhøjet mortalitet, og dette skal stå mål med relativ høj risiko for akutte komplikationer, senfølger og påvirket livskvalitet (B)**

12. **Eksklusionskriterier til exenteration: Intra- og extraabdominal dissemineret sygdom, spredning til paraaortale lymfeknuder, peritoneal karcinose og ikke-resektabel sygdom på bækkenvæg samt også betydende komorbiditet og nedsat kognitiv funktion (B)**

Flow chart for behandling

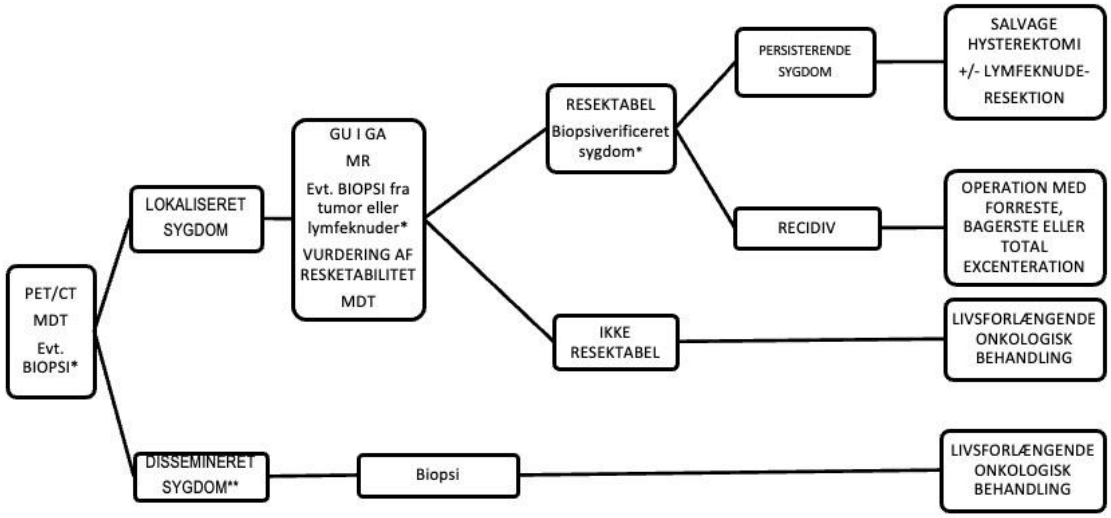
Flowchart er medtaget for give et overblik i forhold til hvilken behandling, der er relevant i de forskellige situationer.

Kirurgisk behandling beskrives i denne guideline. Det drejer sin om patienter med cervixcancer, der har persisterende sygdom eller recidiv efter strålebehandling.

Onkologisk behandling beskrives i "Cervixcancer, onkologisk behandling af isoleret pelvint recidiv efter primær kirurgisk behandling eller ekstrapelvint oligorecidiv" og retningslinje "Cervixcancer, onkologisk behandling af primært dissemineret cervixcancer eller dissemineret recidiv". Der henvises til disse to retningslinjer i de tilfælde, hvor dette er indiceret.

Flow chart

Udredning og behandling ved recidiv eller persisterende sygdom i tidligere bestrålet område for cervixcancer



- Der tilstræbes altid bioptisk verificering af persisterende sygdom/recidiv men det kan være vanskeligt pga. strålenekrose
- ** FDG-optag i lymfeknuder paraaortalt og op over diafragma, intraabdominal sygdom, ikke-resektabel sygdom på bækkenvægge, peritoneal carcinose. metastaser til lunger eller lever

2. Introduktion

I Danmark diagnosticeres ca, 300-400 nye tilfælde af cervixcancer om året og cirka 100 kvinder dør årligt af sygdommen. Cervixcancer forekommer hos kvinder i alle aldre, sjældent før 25-årsalderen. Den alderstandardiserede incidensrate i Danmark er 10/100.000/år. Incidensen er højst hos kvinder i 30-45 års-alderen og hos kvinder >70 år (1) .

Lidt over halvdelen af kvinder med cervixcancer diagnosticeres i screeningsprogrammet. Disse kvinder er ofte symptomfri. 45% af diagnosticerede cervixcancer-tilfælde forekommer hos kvinder i screeningsalderen, som ikke har fulgt tilbuddet om screening. De har ofte symptomer eller patologiske fund på livmoderhalsen. Omkring 45% af kvinder diagnosticeret med cervixcancer er < 45 år (2).

Persisterende sygdom efter kurativt intenderet strålebehandling forekommer med varierende rater. Det samme gør sig gældende for recidiv i bækkenet efter primær strålebehandling varierer i forskellige studier men er stærkt korreleret til det primære stadium. For begge gruppers vedkommende har typen af især brachyterapi stor betydning og indførelsen af moderne billedvejledt brachyterapi har forbedret lokal kontrol væsentligt over de seneste årtier (3, 4).

Definition af persisterende sygdom og recidiv efter primær kurativt-intenderet eller adjuverende strålebehandling er diskuteret i cervix-retningslinjegruppen. Der er konsensus om, at såfremt der klinisk eller billeddiagnostisk biopsiverificeres restsygdom ved 1. opfølgning omkring 3 måneder efter afsluttet strålebehandling benævnes dette *persisterende sygdom.*
Der er ligeledes konsensus om, at det drejer sig om *recidiv* ved opfølgning >3 måneder efter afsluttet strålebehandling, såfremt der ved første opfølgning omkring 3 måneder efter afsluttet adjuverende eller primær strålebehandling ikke har været kliniske tegn til sygdom eller suspekte fund på billeddiagnostik, men nu påvises sygdom foreneligt med patientens primære cervixcancer.

I praksis betyder det, at hvis der på billeddiagnostik er suspekte fund i forbindelse med første opfølgning efter afsluttet strålebehandling, som ikke kan biopsiverificeres og det ved efterfølgende opfølgning fortsat er til stede og kan biopsiverificeres, må det betragtes som *persisterende sygdom og ikke recidiv.*

Kirurgi vil, for begge grupper, være det eneste kurative behandlingstilbud, idet patienten i forvejen har fået høj stråledosis mod bækkenet. Den vigtigste faktor for forbedret overlevelse efter operation for persisterende sygdom eller recidiv, uanset tumorstørrelse og placering, er at opnå mikroskopiske frie resektionsrande (R0) (5)[2b].

Det er væsentligt at pointere, at en del af de kvinder der har persisterende sygdom eller recidiv er yngre, ellers raske kvinder og at 5 års overlevelse efter kirurgi for recidiv er steget væsentligt over de seneste 10 år. I de

seneste studier angives 5-års overlevelsen at være steget fra ca. 30%-40% op til 50%, og med forbedrede operative teknikker er den perioperative mortalitet faldet fra 17% til mindre end 2% (6) [3a].
I det nyeste publicerede systematiske review fandtes en median overlevelse på 38% og en recidivrate på 31.2% efter salvage hysterektomi eller mere ekstensiv kirurgi pga. persisterende sygdom efter strålebehandling for lokal avanceret cervixcancer (7)[3b].

For at opnå gode resultater ved kirurgi for persisterende sygdom eller recidiv efter strålebehandling af cervixcancer, der er sammenlignelige med litteraturen, anbefales fortsat centraliseret tilgang i ekspertteams (5, 6) [2b]. Udredning og behandling håndteres i Danmark af et af de tre nationale centre for cervixcancer behandling: Rigshospitalet, Odense og Århus Universitetshospital (RH, OUH, AUH). Forløbet kan foregå ambulant eller under indlæggelse afhængig af hvilken behandling, der bliver relevant. Patientens komorbiditet og kognitive funktion har stor betydning for tilbud om behandling, da der kan være betydelig morbiditet både mentalt og fysisk efter et større kirurgisk indgreb.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Formålet med behandling af persisterende sygdom og recidiv efter endt strålebehandling er at øge overlevelsen hos disse patienter. Retningslinjens formål er at ensrette behandlingen nationalt i henhold til den eksisterende evidens og sikre strømlinet udredning og strømlinet og ens tilbud om behandling, hvor der dels tages højde for lokalisationen afpersisterende sygdom eller recidiv efter strålebehandling og hvorvidt et kurativt intenderet kirurgisk indgreb forventes af bidrage med overlevelsesgevinst eller om der i stedet bør tilbydes livsforlængende onkologisk behandling.

Patientgruppe

Patienterne er på diagnosetidspunktet inddelt på baggrund af FIGO 2018-stadie. I aktuelle retningslinje beskrives udelukkende udredning og behandling af patienter mistænkt for persisterende sygdom efter primær eller adjuverende strålebehandling for cervixcancer eller patienter, mistænkt for recidiv efter afsluttet primær strålebehandling for cervixcancer.

Definition

Persisterende sygdom: Biopsiverificeret karcinom, af samme type som ved primære biopsier, ved første opfølgning <= 3-4 måneder efter afsluttet kurativt intenderet strålebehandling.

Recidiv: Biopsiverificeret recidiv >3 måneder efter afsluttet kurativt intenderet kemo-strålebehandling eller operation og adjuverende kemo-strålebehandling. Ingen tegn på restsygdom ved første opfølgning 3-4 måneder efter afsluttet strålebehandling.

Persisterende sygdom og recidiv efter endt behandling kan være symptomatisk eller asymptomatisk. Nedenstående kliniske retningslinjer følges i forhold til udredning og planlægning af behandling, når der er i forbindelse med opfølgning er mistanke om persisterende sygdom eller recidiv:

”Cervixcancer, Udredning og kirurgisk behandling af persisterende sygdom eller recidiv efter afsluttet strålebehandling”

” Cervixcancer, onkologisk behandling af isoleret pelvint recidiv efter primær kirurgisk behandling eller ekstrapelvint oligorecidiv””

”Cervixcancer, onkologisk behandling af primært dissemineret cervixcancer eller dissemineret recidiv”.

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.

3. Grundlag

Klinisk og billeddiagnostisk udredning

1. PET/CT anbefales gennemført ved biopsiverificeret eller klinisk mistanke om persisterende sygdom eller recidiv for at afklare, om sygdom er lokaliseret eller dissemineret (B)

2. PET/CT kan anvendes ved mistanke om persisterende lokalsygdom/restsygdom, men tidligst 3 måneder efter afsluttet strålebehandling (B)

3. MR anbefales gennemført ved recidiv i bækkenet for at afklare resektabilitet før evt. lokal behandling (B)

4. Ekspertbeskrivelse af billeddiagnostik gennemgås på MDT for at vurdere sygdomsudbredning før tilbud om kirurgisk behandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ved klinisk mistanke om persisterende sygdom eller lokalt recidiv efter primær strålebehandling foretages gynækologisk undersøgelse i universel anæstesi med portiobiopsier (ved bevaret uterus) eller UL vejledt biopsi af evt. tumor i bækkenet. Der foretages PET/CT mhp. disseminering. En metaanalyse med 20 studier har vist, at ved klinisk mistanke om recidiv, har PET/CT en sensitivitet på 72-90% og specificitet på 96-99% for påvisning af lokalt recidiv af cervixcancer og en sensitivitet på 80-92 % og specificitet 96-98% for påvisning af dissemineret sygdom (8) [2a]. Den høje nøjagtighed for påvisning af recidiv uanset lokalisation støttes af en anden metaanalyse med samlet sensitivitet på 87-97% og specificitet på 74-94% (9)[2a].

MR af bækkenet har høj sensitivitet (80-91%), men lidt lavere specificitet end PET/CT (22-68,4 %) til at påvise recidiv (10, 11) [2b]. MR anbefales i planlægning af behandling med henblik på vurdering af lokal udbredning og resektabilitet i forhold til øvrige organer og kar på bækkenvæggen (12, 13) [2b].

Der er ikke rationale for at udføre billeddiagnostisk vurdering umiddelbart efter kurativt intenderet strålebehandling, hvis der ikke er klinisk mistanke om recidiv/persisterende sygdom. Billeddiagnostisk vurdering af evt. persisterende lokal sygdom/resttumor med PET/CT eller MR bør som grundregel tidligst udføres 3 måneder efter afsluttet kurativ behandling (13-20) [2b].

Ved billeddiagnostisk mistanke om isoleret lymfeknuderecidiv i bækkenet eller paraaortalt bør dette, såfremt det er teknisk muligt, verificeres histologisk enten ved hjælp af UL/MR/CT vejledt biopsi eller ved kirurgisk excision. Billeddiagnostikken bør gennemgås ved multidisciplinære teamkonferencer før tilbud om kirurgisk behandling (21) [2b].

Patientværdier og – præferencer

Patienter følges med billeddiagnostik cirka 3 måneder efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling i bækkenet for at sikre komplet remission. Hos patienter med mistanke om persisterende sygdom eller ved recidiv påvist på et senere tidspunkt i opfølgningsforløbet er det vigtigt at afklare, om det drejer sig om lokaliseret sygdom i bækkenet, samt omfanget i forhold til at planlægge behandlingsstrategien.

Rationale

PET/CT har høj sensitivitet og specificitet til påvisning af lokalrecidiv ved klinisk mistanke [2a]

MR kan anvendes til at vurdere relation af recidiv til omkringliggende organer [3b]

MR har høj sensitivitet, men lav specificitet til påvisning af lokalrecidiv [2b]

Billeddiagnostik til afklaring af resttumor/persisterende lokal asymptomatisk sygdom har højest sensitivitet og specificitet > 3 måneder efter afsluttet strålebehandling [2a]

Bemærkninger og overvejelser

Det må anbefales, at patienter henvises til et af de tre nationale centre med henblik på ekspertbeskrivelse af billeddiagnostik ved mistanke om persisterende sygdom eller recidiv. Billeddiagnostik gennemgås på MDT for at vurdere sygdomsudbredning og foreslå behandlingstilbud afstemt til patientens fysiske og kognitive tilstand.

Behandling af persisterende sygdom efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling for cervixcancer

5. Salvage hysterektomi kan være et relevant behandlingstilbud til patienter med persisterende sygdom i cervix eller svarende til enkelte pelvine lymfeknuder efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling for cervixcancer (B)

6. Salvage hysterektomi kan gennemføres i form af radikal hysterektomi type B eller C og/eller excision af enkelte FDG-optagende pelvine lymfeknuder. Kirurgisk behandling giver øget overlevelse, som skønnes at opveje risiko for komplikationer efter kirurgisk behandling (B)

7. Eksklusionskriterier til salvage hysterektomi: Tumor med affektion af blære og tarm. Intra- og extraabdominal dissemineret sygdom, spredning til paraaortale lymfeknuder, peritoneal karcinose og ikke-resektabel sygdom på bækkenvæg samt betydende komorbiditet og nedsat kognitiv funktion (B)

8. Salvage kirurgi kan indbefatte egentlig exenteration (forreste, bagerste eller total) ved uadskillelige adhærence mellem uterus og blære/tarm. Den væsentligste prognostiske faktor er opnåelse af mikroskopisk komplet resektion (R0) (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Nedenstående gennemgang af litteratur gør sig gældende i forhold til påvist persisterende sygdom efter kurativt intenderet kemo-strålebehandling. Tidligere gennemførte studier med fokus på salvage hysterektomi ved biopsiverificeret persisterende sygdom efter afsluttet kurativt intenderet kemo-strålebehandling har vist, at operation medfører lokalkontrol af sygdommen, betydelig risiko for post-operativ morbiditet og ikke har indflydelse på langtidsoverlevelsen (22-26). Generelt er evidensen på dette område lav og præget af små retrospektive opgørelser, som dog er resumeret i et nyligt review fra 2023 (7) [3b].

Boers et al gennemførte biopsi på 345/491 patienter 8-10 uger efter kurativt intenderet kemo-strålebehandling for cervixcancer FIGO st 1B1-IVA fra 1994 til 2011. Persisterende sygdom blev påvist hos 84 patienter og 61 gennemgik salvage operation (Radikal hysterektomi type 1: 9, type 2: 3, type 3: 44 og forreste bækken eksenteration: 5). De konkluderer, at operationen øgede overlevelsen ved lokaliseret sygdom i cervix sammenlignet med ingen operation ved persisterende sygdom, samt at øget radikalitet ikke har positiv effekt på overlevelse, men medfører øget forekomst af komplikationer (22) [2b].

Castelnau-Marchad et al undersøgte systematisk hysterektomi efter afsluttet kurativt intenderet kemo-strålebehandling på 58 patienter FIGO st 1B1-IIIB. Hos 9 patienter fandt man makroskopisk tumor, hos 10 fandtes mikroskopisk resttumor og hos 39 var der ingen påvist resttumor. Således havde kun 1/3 restsygdom efter endt behandling [2b]. Man konkluderer, at salvage hysterektomi øger overlevelsen hos patienter med persisterende sygdom, hvor der opnås makroskopisk radikal operation, men medfører sene grad 3 til 4 komplikationer fra tarm og blære hos 10%. På baggrund af ovenstående anbefales rutinemæssig kirurgisk behandling ikke efter kurativt intenderet kemo-strålebehandling pga. relativ høj forekomst af senfølger (23) [2b].

I Gosset et al´s retrospektive studie gennemgik 29 patienter radikal salvage hysterektomi på klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om persisterende sygdom efter kurativt intenderet kemo-strålebehandling. FDG-PET/CT havde høj sensitivitet for påvisning af persisterende sygdom (100%), men kun en specificitet på 33%. Klinisk undersøgelse og MR havde kun lidt bedre specificitet, hhv. 40 og 46%. Kun 50% af de opererede havde restsygdom og 24% fik komplikationer Clavien Dindo>grad3a (24) [2b].

Rajasooriyar et al fandt, at PET/CT 6 måneder efter afsluttet strålebehandling, opfulgt med yderligere PET/CT efter 3 måneder hvis der alene var patologisk FDG optag i cervix, var et godt værktøj til vurdering af persisterende sygdom. Kun ved progression efter gentaget PET/CT gennemførtes salvage hysterektomi. På denne måde blev de relevante tilbudt operation: I alt 21 patienter havde FDG-optag efter 6 måneder, efter yderligere 3 måneder havde 14 komplet metabolisk respons og 7 havde fortsat FDG-optag– kun de 7 patienter med FDG-optag fik foretaget salvage operation, alle med histologisk påvist restsygdom. Studiet fandt desuden, at salvage hysterektomi øger lokalkontrol, men var uden indflydelse på overlevelse (25) [2b].

Et multicenter retrospektivt studie af Takekuma et al sammenlignede overall survival (OS) og sygdomsfri overlevelse ved persisterende sygdom efter kurativt intenderet kemo-strålebehandling hos en gruppe patienter (71) behandlet med salvage hysterektomi med en gruppe patienter (71) (26) behandlet med kemoterapi.

Grupperne var matchet med propensity scores. Salvage hysterektomi blev gennemført som laparotomi med enten simpel, Piver-Rutledge type II eller type III radikal hysterektomi. OS var bedst efter kirurgi ved tumorstørrelse < 4 cm, ingen affektion af blære og tarm eller spredning i øvrigt. Kemoterapi var uden bevazicumab. Der var signifikant bedre PFS og OS i kirurgigruppen i forhold til kemoterapigruppen. OS var 3,8 år i kirurgigruppen versus 1,5 år i kemoterapigruppen (p=0.00193). PFS var 3,2 år i kirurgigruppen med opnåelsen af komplet resektion (R0) versus 0,2 år ved inkomplet resektion (R1) og 0,7 år i kemoterapigruppen (log-rank test: p=0.001) (26) [2b].

De ovenfor nævnte studier er alle mindre studier, der undersøger værdien af og bedste tidspunkt for salvage hysterektomi ved persisterende sygdom efter kurativt intenderet kemo-strålebehandling. Der er enighed om, at det er svært at afgøre, om der er persisterende sygdom på PET/CT gennemført i forbindelse med første opfølgning ca. tre måneder efter afsluttet behandling. Overordnet er det tilrådeligt at gentage PET/CT efter yderligere to-tre måneder, såfremt der ikke er klinisk oplagt eller biopsiverificeret persisterende sygdom. I de tilfælde, hvor der på den gentagne PET/CT fortsat er FDG optag svarende til cervix eller enkelte lymfeknuder på bækkenvæggen, kan patienten tilbydes kirurgisk behandling med salvage hysterektomi og/eller evt. excision af enkelte FDG optagende lymfeknuder på bækkenvæggen mhp. tumordebulking. Det tyder på, at kirurgisk behandling med modificeret kirurgisk intervention af afgrænset persisterende sygdom kan bidrage til bedre overlevelse med det forbehold, at evidensen er sparsom.

Ovenstående støttes af et review publiceret af Conte et al omkring salvage kirurgi efter kurativt intenderet kemo-stråleterapi og persisterende/tilbagekommet sygdom (7) [3b]. På baggrund af 11 retrospektive studier uden kontrolgruppe med samlet 1207 patienter, som havde gennemført kurativt intenderet kemo-stråleterapi for lokalavanceret sygdom, var der 601 patienter, der fik tilbudt salvage kirurgi. Hos 439 (73%) var der restsygdom i operationspræparatet. I alt 369 blev behandlet med simpel/radikal hysterektomi og 232 med exenteration. Simpel/radikal hysterektomi anbefaledes ved tumor < 2 cm. Forekomsten af svære komplikationer var 29,8%. Overall median overlevelse var 38 (13-93) måneder. DFS 13-23 (1-114) måneder, og recidivrate var 31,6%. De anbefaler, at kirurgi kun gennemføres ved biopsiverificeret persisterende sygdom/recidiv, og foreslår, at biopsi optimalt gennemføres omk. 12-16 uger efter gennemført strålebehandling. Overordnet har det størst betydning, at det er lokaliseret sygdom uden lymfeknudeaffektion, og at der opnås mikroskopisk frie resektionsrande (komplet resektion = R0). Ekspert beskrivelse af billeddiagnostik har betydning for udvælgelse af patienter (7) [3b].

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne forventes at være præferencefølsomme. Grundig information om salvage hysterektomi/salvage kirurgi med eventuel udvidelse af indgrebet pga. adhærencer mellem genitalia og blære/tarm samt risiko for post-operativ morbiditet forventes at have betydning for patienters accept af behandlingen. Der skal gives information om kemoterapi som et alternativ til kirurgi. Det er vigtigt med grundig information og betænkningstid fra information til beslutning. Det anbefales, at der på sigt udvikles et fyldestgørende beslutningsstøtteværktøj.

Rationale

Patienter med persisterende sygdom efter gennemført kurativt intenderet kemo-strålebehandling i bækkenet kan være kandidater til salvage hysterektomi, hvis det drejer sig om isoleret sygdom i bækkenet, som vurderes placeret centralt i cervix og parametriet (7) [3b]. Operation for persisterende sygdom udgør oftest den eneste kurative behandling. Mere ekstensiv salvage kirurgi kan være en mulighed for enkelte patienter og vil ligeledes være eneste kurative tilbud. Det er derfor væsentligt, at man i et tæt multidisciplinært samarbejde med eksperter indenfor gyn-onkologi og onkologi vurderer den enkelte patients mulighed for et kirurgisk kurativt indgreb (21) [2b]. Der er bedst overlevelse og mindst morbiditet forbundet med operation af tumorer op til 4 cm, som ikke involverer blære og tarm. Indgrebet kan planlægges robotassisteret ved tumor < 2 cm, og det må individuelt vurderes, hvilken type hysterektomi, der skal foretages for at sikre mikrokospisk komplet resektion (R0). Patientens alder, komorbiditet og mentale sundhed indgår i overvejelserne om tilbud om kirurgisk behandling. Den væsentligste faktor for forbedret overlevelse er fortsat mikroskopisk komplet resektion (R0), mens der foreligger sparsomme data for overlevelse ved imkomplet resektion (R1). Patienten skal være forberedt på, at det peroperativt kan blive nødvendigt at ændre strategi, hvis blære eller tarm ikke kan løsnes fra uterus enten pga. indvækst eller strålesequelae og således må fjernes en-bloc med nødvendig dannelse af stomi.

Overlevelse efter salvage hysterektomi er steget og seneste opgørelse over alvorlige senfølger viser ligeledes faldende og acceptable tendenser, hvis patienterne håndteres i ekspertteams, men generelt er feltet præget af retrospektive studier med høj grad af heterogenicitet i populationerne både mht primære stadier, restsygdom, strålebehandling og komorbiditet. Patienter skal informeres om ovenstående og også om kemoterapi som alternativt behandlingstilbud, der dog sjældent vil være med kurativt sigte [2c].

Bemærkninger og overvejelser

Kirurgisk indgreb for persisterende sygdom er sjælden og ikke noget der anbefales udført rutinemæssigt som led i patientens primære behandling. Uanset hvilket indgreb der er planlagt, bør patienten nøje informeres om vigtigheden af opnåelse af mikroskopisk komplet resektion (R0), og at dette indimellem kan være vanskeligt efter udført strålebehandling pga. adhærence mellem organer og/eller fibrosedannelse. Alle patienter bør derfor forberedes på mulig tarm/blæreresektion og evt. anlæggelse af stomi(er), der oftest vil være permanente.
Det er væsentligt, at der til disse indgreb er den nødvendige kirurgiske kompetence tilgængelig. Centralisering af disse indgreb er derfor fortsat nødvendig.

Den enkelte afdeling bør monitorere egen mikroskopisk komplet resektionrate (R0) som kvalitetsindikator.

I sjældne tilfælde kan et exenterativt kirurgisk indgreb komme på tale hos patienter, der efter strålebehandling eller kirurgi har udviklet store abscesser eller fistler i bækkenet. Bagerste, forreste eller total exenteration kan da have rent palliativt sigte, hvor patienten ligeledes skal forberedes på permanent urin/tarmafledning og evt. hel eller delvis kolpektomi. Det primære formål med disse operationer er symptomlindring. Disse operationer er sjældne og bør også foregå i et centraliseret højtspecialiseret setting (5, 27) [2a].

Der foregår i øjeblikket et dansk samarbejde med den internationale PelvEx-gruppe omkring en international protokol "Palliative exenteration som symptomlindring for kræftpatienter". Protokollen er affilieret til ACROBATIC – DCCC Dansk Center for kirurgisk kræftforskning.

Behandling ved påvist recidiv - tidligere strålebehandlede

9. Patienter med isoleret, centralt pelvint recidiv efter tidligere strålebehandling for cervixcancer kan tilbydes exenteration (B)

10. Hos patienter med isoleret lateraliseret pelvint recidiv vurderes resektabilitet i forhold til bækkenvæg nøje mhp. om man forventer at kunne opnå komplet resektion (R0) (B)

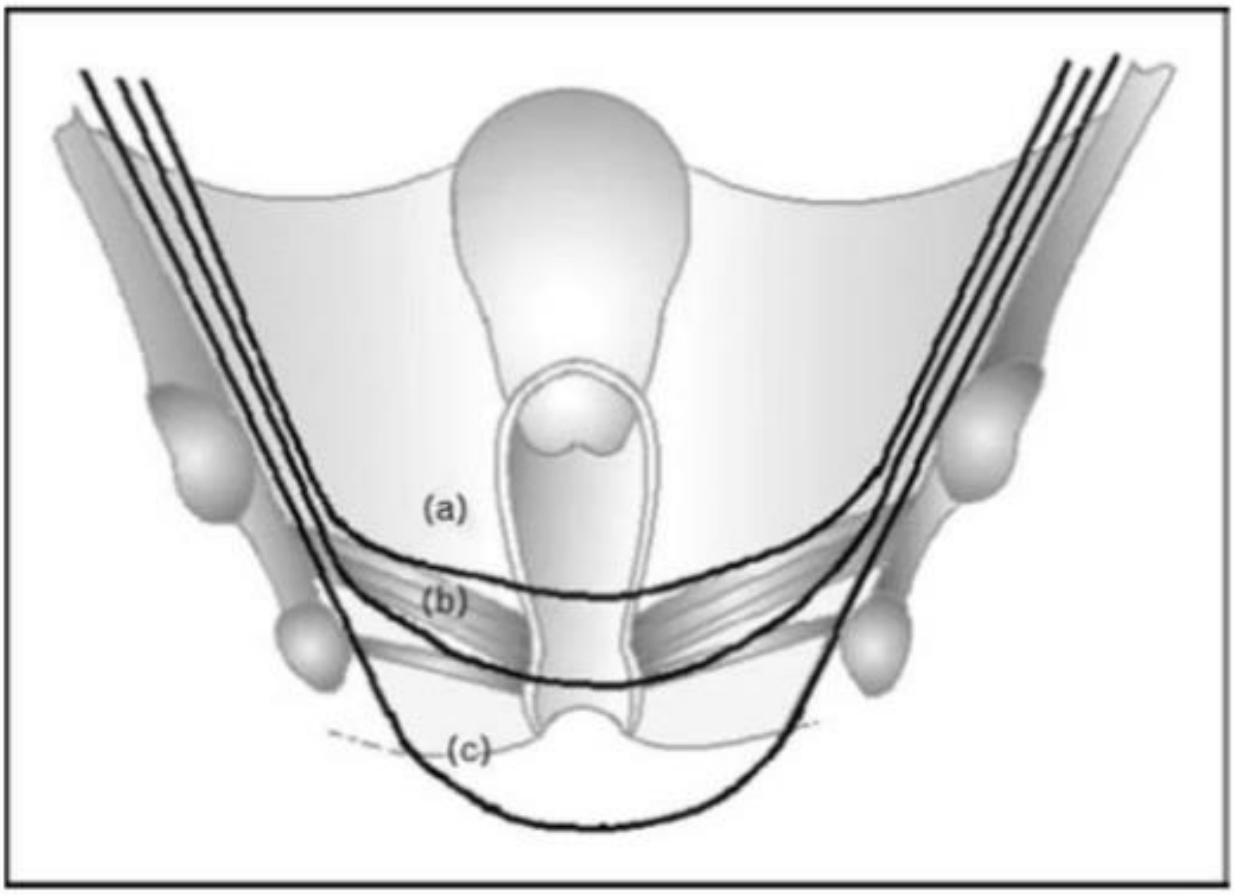
12. Patienter skal nøje selekteres til exenteration, da indgrebet indebærer høj risiko for morbiditet og let forhøjet mortalitet, og dette skal stå mål med relativ høj risiko for akutte komplikationer, senfølger og påvirket livskvalitet (B)

13. Eksklusionskriterier til exenteration: Intra- og extraabdominal dissemineret sygdom, spredning til paraaortale lymfeknuder, peritoneal karcinose og ikke-resektabel sygdom på bækkenvæg samt også betydende komorbiditet og nedsat kognitiv funktion (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Forekomsten af recidiv efter primær strålebehandling for cervixcancer er tæt korreleret til det initiale tumorstadium. Perez et al. angiver således incidensen af pelvint recidiv efter strålebehandling til 10% i stadium IB, 17% i stadium IIA, 23% i stadium IIB, 42% i stadium III og 74% i stadium IVA (28) [2b]. Pötter et al har opgjort lokal og pelvin kontrol efter kurativt intenderet MR-vejledt brachyterapi samt extern stråle-kemoterapi i EMBRACE II studiet: FIGO Ib1 og Ib2 (lokal)93-96% og (pelvin) 89-91%, FIGO IIB (lokal) 93-96% og (pelvin) 89-91%, og ved FIGO III/IVA er lokal og pelvin kontrol mere variabel mellem 73-86% (3) [2b]. Ingen af studierne oplyser om forekomst af dissemineret sygdom.

Fornyet bestråling vil kun undtagelsesvist være muligt, da den oftest vil være forbundet med uacceptabel høj morbiditet. Den eneste mulighed for kurativ behandling af disse patienter er derfor kirurgisk ved såkaldt exenteration, dvs. en-bloc fjernelse af de pelvine organer. Der kan være tale om forreste (genitalia interna og blære), bagerste (genitalia interna og rektum) samt total exenteration (genitalia interna, blære og rektum) (21) [2b]. Exenteration inddeles endvidere i henhold til dybde af resektion i bækkenet i henholdsvis supra- og infralevatorisk [3a] som illustreret nedenfor:



Figur M3.1 (a) Supralevatorisk – (b) Infralevatorisk – (c) Infralevatorisk med vulvektomi

Den vigtigste faktor for forbedret overlevelse efter operation uanset tumorstørrelse og placering er at opnå mikroskopisk frie resektionsrande (R0) [3b]. Det kan være nødvendigt med resektion af iliakale kar, femorale, ischiatiske eller obturator nerver, muskulatur og knogler på bækkenvægge for at opnå dette. Denne kirurgiske strategi vil have betydning for patientens funktionsniveau efter operationen, og det er derfor altid nødvendigt at veje disse funktionstab op imod livskvalitet efter operationen (29) [2b].

Det tilstræbes, at der foreligger bioptisk verificering af recidiv eller persisterende sygdom (21) [2b]. Det kan være vanskeligt at opnå sufficiente biopsier fra et strålefelt pga. nekrose. Tolkning af billeddiagnostik kan ligeledes være vanskelig kort tid efter afsluttet strålebehandling, hvorfor billeddiagnostik, histologi og patientens sygehistorie nøje bør gennemgås på multidiciplinær team konference med deltagelse af eksperter indenfor billeddiagnostik, kirurgi, patologi og onkologi (21) [2a].

Der kan være tilfælde, hvor der ikke kan opnås sufficiente biopsier pga. udtalt nekrose i tidligere strålefelt. Ekspertteamet må da revurdere billeddiagnostik, patientens symptomer og kliniske fund og opveje risiko for at overse recidiv med ulemper forbundet med et stort kirurgisk indgreb.

Vurdering af resektabilitet foregår typisk ved GU i generel anæstesi i samarbejde mellem flere specialer (gynonkologi, urologi, mavetarmkirurgi). Der bør være enighed om, at der er høj sandsynlighed for at opnå

mikroskopisk frie resektionsrande (R0) forud for gennemførsel af et ekstensivt kirurgisk indgreb. Patienten bør være i god fysisk almen tilstand, kognitivt velbevaret og mental sund [2a].

Det er nødvendigt med en vis ydmyghed i forhold til disse selektionskriterier, da sygdomsbilledet ofte er komplekst, og der er høj risiko for både akutte og sene komplikationer til indgrebet. Der må accepteres en risiko for, at der ikke opnås frie resektionsrande trods den præoperative vurdering. I litteraturen fra de seneste 10 år er der opnået frie resektionsrande med en variation mellem 55 – 79% [3a]. Yderligere skal der være respekt omkring patientens situation og valgmulighed, som ofte er et valg mellem ekstensiv kirurgi med chance for helbredelse og forbedret overlevelse overfor alternativet med lindrende onkologisk behandling (30).

Postoperativ morbiditet inkluderer tidlige komplikationer som anastomoselækage (brickerblære, tyndtarmsanastomose), pelvine abscesser, postoperativ blødning, sepsis og andre infektioner. De hyppigste senfølger er tarm-/ureter-obstruktion og fisteldannelse (31) [2b]. Med forbedrede operative teknikker er den perioperative mortalitet faldet fra 17% til mindre end 2% (3a). Omkring 34% af patienterne vil opleve mindst en alvorlig komplikation eller senfølge (5, 31-34) [2b].

Forud for et exenterativt indgreb skal patienterne udredes nøje for ekstrapelvin sygdom. Der er enighed om, at såfremt der findes extrapelvin metastatisk sygdom, kan patienten ikke tilbydes exenteration (21) [2a].

I et nyligt review fra 2024 gennemgås den nyeste litteratur på området. Overordnet er der forbedret chance for overlevelse efter kirurgisk behandling af isoleret centralt eller lateraliseret sygdom, når vurdering af resektabilitet og den kirurgiske behandling foretages i ekspertteams (6) [3a]. Der er en tendens til, at prognosen er bedst ved isoleret tumor på op til 3 cm, som er placeret centralt i bækkenet. Nyere litteratur viser imidlertid, at der også er gode resultater for forbedret overlevelse efter kirurgisk behandling af større tumorer, som strækker sig ud lateralt i bækkenet (6) [3a]. De bedste resultater opnås ved små centrale recidiver (<3-5 cm), ingen peritoneal sygdom og negative pelvine og paraaortale lymfeknuder (7, 31, 32, 35) [2a].

Et retrospektivt studie har opgjort deres resultater efter neo-adjuverende kemoterapi (NACT) efterfulgt af exenteration hos patienter med bækkenrecidiv, der ikke fandtes primært operable. I dette studie fandtes samme overlevelse efter NACT, som ved primært centralt operable recidiver (36) [2b]. Disse exenterative indgreb, hvor der indimellem fjernes knogle- og muskelvæv samt muskeltranspositioner og kar-re-anastomoseringer for at opnå frie resektionsrande, skal betragtes som risikable og eksperimentelle, og det er derfor væsentligt, at patienterne selekteres meget nøje.

Anvendelse af minimal invasiv teknik, især robotassisteret, er rapporteret at give færre peroperative komplikationer, afkorte indgrebets længde og give bedre overblik over det kirurgiske felt peroperativt uden at kompromittere overlevelsesgevinsten (35, 37-40) [2a]. Dette afhænger dog af tilgængelige kirurgiske færdigheder på det enkelte center. Aktuelt er der på baggrund af LACC trial rejst tvivl om sikkerheden ved minimal invasiv teknik ved operation for primær cervixancer, hvilket i DK har medført ændring i anbefalinger vedr. operation for tumorer > 2 cm. Den foreliggende evidens kan imidlertid ikke overføres til situationen med pelvint recidiv efter strålebehandling, og valg af kirurgisk modalitet må således bero på tilgængelig ekspertise og individuel vurdering.

I de seneste studier angives 5-års overlevelsen at være steget fra ca. 30%-40% op til 50%. Positivt prædiktive faktorer for 5-års overlevelsen er mikroskopisk frie resektionsrande (R0, ingen spredning til evt. resecerede pelvine lymfeknuder og tumor < 5 cm [3b].

Udredning, vurdering af resektabilitet og operation af recidiv af cervixcancer foregår i et tæt multidisciplinært samarbejde med radiologer, nuklearmedicinere, gyn-onkologiske, mavetarm-kirurgiske, urologiske og evt. plastikkirurgiske eksperter og bør alene udføres på de institutioner, der varetager udredning og behandling af cervixcancer i Danmark: RH, OUH og AUH.

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør selekteres nøje til et exenterativt indgreb. Det er vigtigt at inddrage patienten i ovenstående overvejelser i forhold til at forventningsafstemme fordele og ulemper og afklare livskvalitet forud for og efter det kirurgiske indgreb. Indgrebet kan være ganske omfattende og medføre funktionsnedsættelse for at opnå frie resektionsrande, og generelt skal indgrebet kunne stå mål med chancen for at opnå sygdomsfrihed og forlænget overlevelse. Desuden er der risiko for, at der ikke opnås mikroskopisk frie resektionsrande ved et større kirurgisk indgreb på trods af det grundige forarbejde med vurdering af billeddiagnostik og klinisk undersøgelse ved ekspertteamet. Indgrebet vil ofte indebære 1-2 stomier, alternativt primær dannelse af interne reservoirs (4, 33). Stomier vil kun undtagelsesvist kunne lægges tilbage og erstattes af interne reservoirs på et senere tidspunkt. Endelig er der risiko for funktionsnedsættelse og ændret livskvalitet (QoL). Der foreligger et studie, som undersøger patienters QoL efter central og lateral bækkenexenteration, der viser, at patienterne oplever acceptabel livskvalitet og tilfredshed med behandlingen uafhængig af omfanget af det kirurgisk indgreb (29, 41) [2b].

Det kan være vanskeligt for patient og pårørende at opnå fuldstændig forståelse af omfanget af et ekstensivt kirurgisk indgreb, mulige konsekvenser og risici for senfølger, samt hvad dette kræver af mentalt overskud. Der skal gives information om kemoterapi som alternativ til kirurgi. Det er vigtigt med omhyggelig vurdering af patientens fysiske almen tilstand før et eksenterativt tilbud præsenteres for patienten. Der skal gives grundig information og betænkningstid fra information til beslutning. Det anbefales, at der på sigt udvikles et fyldestgørende beslutningsstøtteværktøj.

Rationale

Hos patienter med recidiv efter primær eller adjuverende strålebehandling i bækkenet udgør operation for recidiv den eneste kurativt intenderet behandling [2a].
5 års overlevelsen efter exenteration for recidiv af cervixcancer angives i litteraturen til 50% hvis udført centraliseret af expertteams [2a]. Det er derfor væsentligt, at man i et tæt multidisciplinært samarbejde med eksperter indenfor gyn-onkologi, mavetarm-kirurgi, urologi og evt. plastikkirurgi vurderer den enkelte patients mulighed for et eksenterativt kurativt indgreb [2b]. Der er bedst overlevelse og mindst morbiditet forbundet med operation af små centrale recidiver, men lateraliserede recidiver, evt. efter neoadjuverende kemoterapi må individualiseres i forhold til resektabilitet. Patientens alder, komorbiditet og mentale sundhed indgår i overvejelserne om tilbud om kirurgisk behandling. Den væsentligste faktor for forbedret overlevelse er fortsat mikroskopisk komplet resektion (R0), mens der foreligger sparsomme data for overlevelse ved R1 resektion og

efter neoadjuverende kemoterapi. Overlevelse efter exenterative indgreb er steget og seneste opgørelse over alvorlige senfølger viser ligeledes faldende og acceptable tendenser, såfremt patienterne håndteres i ekspertteams [2a].
Exenteration kan tilbydes til patienter med isoleret recidiv i bækkenet efter afsluttet strålebehandling, hvis patient og sygdomsudbredning opfylder kriterier for tilbud, og der er forventning om bedret overlevelse efter vurdering i multidisciplinært ekspert team. Patienten skal være forberedt på, at jo større kirurgisk indgreb, der er nødvendigt at gennemføre på bækkenvægge, jo større risiko for blivende funktionsnedsættelse efter operationen. Dette skal være italesat, og patienten skal have givet tydelig accept til dette, samt til urin- og tarmafledning [2b].

Bemærkninger og overvejelser

Kirurgisk indgreb for recidiv efter tidligere strålebehandling for cervixcancer er sjældent og er ikke at betragte som en "standardoperation". Uanset hvilket indgreb der er planlagt, bør patienten nøje informeres om vigtigheden af opnåelse af mikroskopisk komplet resektion (R0) og at dette indimellem kan være vanskeligt efter udført strålebehandling pga. adhærence mellem organer og/eller fibrosedannelse. Alle patienter bør derfor forberedes på mulig tarm/blæreresektion og evt. anlæggelse af stomi(er), der oftest vil være permanente.
Det er væsentligt, at der til disse indgreb er den nødvendige kirurgiske kompetence tilgængelig. Centralisering af disse indgreb er derfor fortsat nødvendig.

Den enkelte afdeling bør monitorere egen mikroskopisk komplet resektionrate (R0) som kvalitetsindikator.

I sjældne tilfælde kan et exenterativt kirurgisk indgreb komme på tale hos patienter, der efter strålebehandling eller kirurgi har udviklet store abscesser eller fistler i bækkenet. Bagerste, forreste eller total exenteration kan da have rent palliativt sigte, hvor patienten ligeledes skal forberedes på permanent urin/tarmafledning og evt. hel eller delvis kolpektomi. Det primære formål med disse operationer er symptomlindring. Disse operationer er sjældne og bør også foregå i et centraliseret højtspecialiseret setting (5, 27) [2a].
Der foregår i øjeblikket et dansk samarbejde med den internationale PelvEx-gruppe omkring en international protokol ”Palliative exenteration som symptomlindring for kræftpatienter”. Protokollen er affilieret til ACROBATIC – DCCC Dansk Center for kirurgisk kræftforskning.

4. Referencer

1. Hammer A, Kahlert J, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates in Denmark during 2002-2015: A registry-based cohort study. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2019;98(8):1063-9.
2. Dugué P-A, Lynge E, Bjerregaard B, Rebolj M. Non-participation in screening: the case of cervical cancer in Denmark. Preventive Medicine. 2012;54(3-4):266-9.
3. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clinical and Translational Radiation Oncology. 2018;9:48-60.
4. Lynge E, Rygaard C, Baillet MV-P, Dugué P-A, Sander BB, Bonde J, et al. Cervical cancer screening at crossroads. APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 2014;122(8):667-73.
5. PelvExCollaborative. Pelvic Exenteration for Advanced Nonrectal Pelvic Malignancy. Annals of Surgery. 2019;270(5):899-905.
6. Ubinha ACF, Pedrão PG, Tadini AC, Schmidt RL, Santos MHD, Andrade CEMdC, et al. The Role of Pelvic Exenteration in Cervical Cancer: A Review of the Literature. Cancers. 2024;16(4):817.
7. Conte C, Della Corte L, Pelligra S, Bifulco G, Abate B, Riemma G, et al. Assessment of Salvage Surgery in Persistent Cervical Cancer after Definitive Radiochemotherapy: A Systematic Review. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2023;59(2):192.
8. Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Nuclear Medicine Communications. 2014;35(2):144-50.
9. Ding X-P, Feng L, Ma L. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014;290(4):741-7.
10. Sanei Sistani S, Parooie F, Salarzaei M. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG-PET/CT and MRI in Predicting the Tumor Response in Locally Advanced Cervical Carcinoma Treated by Chemoradiotherapy: A Meta-Analysis. Contrast Media & Molecular Imaging. 2021;2021:8874990.
11. Kinkel K, Ariche M, Tardivon AA, Spatz A, Castaigne D, Lhomme C, et al. Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. Radiology. 1997;204(1):55-63.
12. Babar S, Rockall A, Goode A, Shepherd J, Reznek R. Magnetic resonance imaging appearances of recurrent cervical carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2007;17(3):637-45.
13. Ciulla S, Celli V, Aiello AA, Gigli S, Ninkova R, Miceli V, et al. Post treatment imaging in patients with local advanced cervical carcinoma. Frontiers in Oncology. 2022;12:1003930.
14. Gandy N, Arshad MA, Park W-HE, Rockall AG, Barwick TD. FDG-PET Imaging in Cervical Cancer. Semin Nucl Med. 2019;49(6):461-70.
15. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zareski E, Gouy S, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy : correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. Cancer. 2008;113(8):2158-65.
16. Kidd EA, Thomas M, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Changes in cervical cancer FDG uptake during chemoradiation and association with response. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013;85(1):116-22.

17. Bjurberg M, Kjellén E, Ohlsson T, Bendahl P-O, Brun E. Prediction of patient outcome with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose-positron emission tomography early during radiotherapy for locally advanced cervical cancer. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(9):1600-5.
18. Lakhman Y, Aherne EA, Jayaprakasam VS, Nougaret S, Reinhold C. Staging of Cervical Cancer: A Practical Approach Using MRI and FDG PET. AJR American journal of roentgenology. 2023;221(5):633-48.
19. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2019;17(1):64-84.
20. Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, Gui B, Gigli S, Vinci V, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. Eur Radiol. 2021;31(10):7802-16.
21. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2023;33(5):649-66.
22. Boers A, Arts HJG, Klip H, Nijhuis ER, Pras E, Hollema H, et al. Radical surgery in patients with residual disease after (chemo)radiation for cervical cancer. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2014;24(7):1276-85.
23. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Bouaita R, Dumas I, Farha G, Kamsu-Kom L, et al. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique. 2015;19(8):710-7.
24. Gosset M, Chargari C, Bentivegna E, Leary A, Genestie C, Maulard A, et al. Should We Cease to Perform Salvage Hysterectomy After Chemoradiation and Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer? Anticancer Research. 2019;39(6):2919-26.
25. Rajasooriyar C, Lin M-Y, Kalra R, Lim A, Narayan K. The role of positron emission tomography in the selection of patients for salvage hysterectomy following chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2019;29(2):266-71.
26. Takekuma M, Takahashi F, Mabuchi S, Kudaka W, Horie K, Ikeda M, et al. Propensity score-matched analysis of systemic chemotherapy versus salvage hysterectomy for persistent cervical cancer after definitive radiotherapy/concurrent chemoradiotherapy. BMC cancer. 2020;20(1):1169.
27. Kroon HM, Dudi-Venkata NN, Bedrikovetski S, Thomas ML, Kelly ME, Aalbers AGJ, et al. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. European Journal of Surgical Oncology. 2019;45(10):1787-95.
28. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 1995;31(4):703-16.
29. Cibula D, Lednický Š, Höschlová E, Sláma J, Wiesnerová M, Mitáš P, et al. Quality of life after extended pelvic exenterations. Gynecologic Oncology. 2022;166(1):100-7.
30. Lampe B, Luengas-Würzinger V, Weitz J, Roth S, Rawert F, Schuler E, et al. Opportunities and Limitations of Pelvic Exenteration Surgery. Cancers (Basel). 2021;13(24).
31. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. Gynecologic Oncology. 2005;99(1):153-9.

32. Chiva LM, Lapuente F, González-Cortijo L, González-Martín A, Rojo A, García JF, et al. Surgical treatment of recurrent cervical cancer: state of the art and new achievements. Gynecologic Oncology. 2008;110(3 Suppl 2):S60-6.
33. Martínez-Gómez C, Angeles MA, Martinez A, Malavaud B, Ferron G. Urinary diversion after pelvic exenteration for gynecologic malignancies. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2021;31(1):1-10.
34. Mabuchi S, Shimura K, Matsumoto Y. The significance of post-radiotherapy parametrial involvement and the necessity of parametrial resection in locally-recurrent or persistent cervical cancer developed after radiotherapy. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2021;50(10):102190.
35. Schneider A, Köhler C, Erdemoglu E. Current developments for pelvic exenteration in gynecologic oncology. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009;21(1):4-9.
36. Landoni F, Zanagnolo V, Rosenberg PG, Lopes A, Radice D, Bocciolone L, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer: single institution experience. Gynecologic Oncology. 2013;130(1):69-74.
37. Bizzarri N, Chiantera V, Loverro M, Sozzi G, Perrone E, Gueli Alletti S, et al. Minimally invasive versus open pelvic exenteration in gynecological malignancies: a propensity-matched survival analysis. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2023;33(2):190-7.
38. Van Trappen P, Walgraeve M-S, Roels S, Claes N, De Cuypere E, Baekelandt F, et al. Robotic-Assisted Pelvic Exenteration for Cervical Cancer: A Systematic Review and Novel Insights into Compartment-Based Imaging. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(13):3673.
39. Höckel M, Sclenger K, Hamm H, Knapstein PG, Hohenfellner R, Rösler HP. Five-year experience with combined operative and radiotherapeutic treatment of recurrent gynecologic tumors infiltrating the pelvic wall. Cancer. 1996;77(9):1918-33.
40. Davis M-A, Adams S, Eun D, Lee D, Randall TC. Robotic-assisted laparoscopic exenteration in recurrent cervical cancer Robotics improved the surgical experience for 2 women with recurrent cervical cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010;202(6):663.e1.
41. Rodionova IA, Gao Y, Monk J, Hefner Y, Wong N, Szubin R, et al. A systems approach discovers the role and characteristics of seven LysR type transcription factors in Escherichia coli. Scientific Reports. 2022;12(1):7274.

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: ” Pelvic exenteration and cervical cancer”, ”Pelvic exenteration and gynecological cancer”, ”Salvage hysterectomy and cervical cancer”.

Litteraturgennemgang

Cervixcancer gruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford hierakiet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er skrevet af enkeltperson med størst fagligt 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 eller andre ikke-DMCGér involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring

Har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Efter drøftelse og justering i cervixcancer arbejdsgruppen under DGCG, sendes retningslinjen i høring på DGCG´s hjemmeside blandt alle medlemmer og/eller andre interessenter. Retningslinjen drøftes og vedtages herefter i DGCG´s forretningsudvalg og bestyrelse efter evt. justering.

Administrativ godkendelse:
9. september 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne i denne retningslinje vil ikke medføre betydelige merudgifter. Behandlingen tilbydes allerede i klinisk praksis på baggrund af den tidligere gældende guideline. Der vil fortsat være fokus på multidisciplinært samarbejde om udredning, vurdering og behandling på de tre centre som behandler cervixcancer i Danmark (Rigshospitalet, Odense og Århus Universitetshospital).

Behov for yderligere forskning

Som tidligere anført foregår der i øjeblikket et dansk samarbejde med den internationale PelvEx-gruppe omkring en international protokol "Palliative exenteration som symptomlindring for kræftpatienter". Protokollen er affilieret til ACROBATIC – DCCC Dansk Center for kirurgisk kræftforskning.

Forfattere og habilitet

- Katrine Fuglsang (forfatter), Gynækologi, Overlæge, PhD, Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Jorun Holm, Overlæge, Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Med høring og kommentering i den øvrige cervixcancer gruppe:

- Pernille Tine Jensen, Gynækologi, Professor, Overlæge, PhD, Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- Ligita Paskeviciute Froeding, Gynækologi, Overlæge, Kvindeafdelingen, Rigshospitalet
- Algirdas Markauskas, Gynækologi, Overlæge, Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Jon Thor Asmussen, Overlæge, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Caroline Ewertsen, Afdelingslæge, Radiologisk afdeling, Rigshospitalet
- Annika Loft, Overlæge, Nuklearmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet
- Hanne From Mathiesen, Overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Trine Jakobi Nøttrup. Overlæge, PhD, Afdeling for kræftbehandling, Rigshospitalet
- Jacob Lindegaard, Overlæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Gitte-Bettina Nyvang. Overlæge, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Marie Bønnelycke, Overlæge, PhD, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet
- Anne Pernille Christiansen, Overlæge, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet
- Nadia Villena, Afdelingslæge, Patologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ingen interessekonflikter til anbefalinger i denne retningslinje.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Retningslinje skal senest opdateres 1. januar 2030. Det vil ske i DGCG regi.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Gynækologisk cancer database (DGCD) i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.