

Cervixcancer en klinisk utmaning

Livmoderhalscancer är världens tredje vanligaste cancerform hos kvinnor. I Sverige är den fortfarande en utmaning, med stor risk för biverkan av behandling och behov av bättre terapi vid spridd sjukdom.

MARIA BJURBERG, med dr, överläkare, VO onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund
maria.bjurberg@skane.se
CATHARINA BESKOW, med dr, överläkare, onkologiska kliniken, Karolinska universitets-

sjukhuset, Solna
PÄIVI KANNISTO, docent, överläkare, VO kvinnosjukvård, Skånes universitetssjukhus, Lund
GABRIEL LINDAHL, doktorand, överläkare, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Livmoderhalscancer, cervixcancer, är den tredje vanligaste cancerformen bland kvinnor globalt, med uppskattningsvis 530 000 nya fall årligen. Ca 85 procent diagnostiseras i utvecklingsländer där dödligheten i sjukdomen är hög [1]. I Sverige har incidensen av cervixcancer halverats sedan 1960-talet, då den organiserade cytologiska screeningverksamheten infördes, men det senaste decenniet har incidensen varit väsentligen oförändrad. 2013 registrerades 468 nya fall, vilket utgör 1,6 procent av all cancer hos kvinnor. Även mortaliteten har sjunkit, och 5-årig sjukdomsspecifik överlevnad för alla stadier rapporterades 2011 till 73 procent [2]. Medianålder för insjuknande är knappt 50 år, och var tredje kvinna som drabbas är under 40 år [3].

Etiologi och riskfaktorer

Genital infektion med humant papillomvirus (HPV) är den största enskilda riskfaktorn för att utveckla cervixcancer, och HPV kan påvisas vid över 98 procent av all cervixcancer [4]. Nedsatt immunförsvar, endogent eller genom immunsupprimerande behandling, predisponerar för persisterande HPV-infektion. Kända riskfaktorer sammanfattas i Fakta I. Genitala HPV-infektioner överförs sexuellt, är vanligt förekommande och har inga eller vaga symtom. De flesta infektioner självläker men persisterande infektion kan ge upphov till cervixdysplasi som i vissa fall utvecklas till cancer. Utveckling från precancerös cellförändring till cancer tar vanligen flera år. HPV förekommer i ett stort antal genotyper varav ett 15-tal har identifierats som onkogen högrisktyper; de vanligaste är HPV 16 och 18. Infektion med högrisk-HPV kan uppreglera onkoproteinerna E6 och E7, vilket i sin tur medför dereglering av cellcykeln och okontrollerad cellproliferation. HPV-typning ingår i screeningprogrammet för att urskilja individer med ökad risk att utveckla cervixcancer. De för närvarande tillgängliga vaccinerna skyddar mot precancerösa cellförändringar orsakade av HPV-typerna 16 och 18 och ingår i vaccinationsprogrammet för flickor i årskurs 5 och 6. Det är viktigt att HPV-vaccinerade kvinnor deltar i den cytologiska screeningverksamheten då vaccinet inte skyddar mot alla onkogen HPV-typer. Lovande data har nyligen presenterats för ett niovalent HPV-vaccin, men det är oklart när detta vaccin kan finnas tillgängligt på marknaden [5].

Symtom

Symptom vid cervixcancer varierar från inga vid subklinisk sjukdom och små tumörer till vaginala blödningar, flytningar eller bäckensmärtor vid större tumörer. Postkoital blödning

anses vara ett kardinalsymtom och är viktigt att utreda, även om risken för bakomliggande cervixcancer vid postkoital blödning är liten. Vid avancerad sjukdom kan överväxt på urinvägar eller rektum ge upphov till kliniska fynd och symtom såsom hydronefros eller fistulering.

Diagnostik och utredning

Diagnosen cervixcancer bekräftas histologiskt med biopsi av cervix. Vidare utredning ses i Tabell I. Cervixcancer stadiindelns delas kliniskt för att kunna erhålla en jämförbar statistik globalt, eftersom sjukdomen är vanligt förekommande i utvecklingsländer med begränsade diagnostiska resurser. Av detta skäl utförs palpation i narkos av tumörinriktad gynekolog och gynonkolog för stadiindelning och behandlingsplanering. Som för övriga gynekologiska maligniteter används FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)-systemet vid stadiindelningen, se Tabell II [6].

Behandling av tidiga stadier

Kirurgisk behandling. Den mikroinvasiva cervixcanceren i stadium IA1 kan behandlas med konisering om tillräckliga tumörfria marginaler kan uppnås och det inte ses kärlnväxt. Lymfkörtelutrymning bedöms inte nödvändig [7].

Stadium IA2–IIA1, undantaget stadium IB2, behandlas med radikal hysterektomi och pelvin lymfkörtelutrymning. Ingreppet omfattar förutom uterus även medtagande av de uterina kärlen lateralt om urinledaren, delning av sakrouterinligamentet och separation av urinblåsan från preparatet samt en vaginalmanschett anpassad till tumörens storlek [8]. Regionalt lymfkörtelstatus ingår inte i stadiindelning enligt FIGO men är en viktig prognostisk faktor, och metastasering bör uteslutas inför radikaloperation eller vid fertilitetsbevarande ingrepp [9]. Vid pelvin lymfkörtelutrymning tas körtlarna systematiskt längs kärlen från och med iliaca communis till och med proximalt om inguinalligamentet och anteriort om obturatoriusnerven. För tumörer <2 cm kan portvaktskörtelteknik i vissa fall vara lämplig i syfte att undvika full körtelutrymning [10]. Om portvaktskörteln är metastatisk kan operationen avbrytas till förmån för strålbehandling för att undvika en dubbel behandling och därmed ökade biverkningar [11].

Utifrån tumörens storlek och utseende kan kirurgin i dag ofta individualiseras för att minimera biverkningar som blåstömningssvårigheter, lymfödem och sexuell dysfunktion. Vid lågriskhistologi och tumörstorlek upp till 2 cm kan radikal trakelektomi utföras vid önskemål om bibehållen fertilitet. Ingreppet omfattar radikal exstirpation av livmoderhals och parametrier samt en vaginalmanschett. Inför detta ingrepp måste lymfkörtelmetastasering kirurgiskt uteslutas. Långsiktiga risker med trakelektomi är extrem prematuritet vid

SAMMANFATTAT

Globalt sett är cervixcancer den tredje vanligaste kvinnliga cancerformen. I Sverige insjuknar årligen ca 450 kvinnor. Var tredje drabbad svensk kvinna är under 40 år och överlevnaden för alla stadier är i Sverige 73 procent. **Humant papillomvirus (HPV)** kan påvisas vid majoriteten av all cervixcancer.

Behandling utgörs av kirurgi i tidiga stadier och av radiokemo-

terapi med brakyterapi vid lokalt avancerad sjukdom. Behandling vid spridd sjukdom är palliativ.

Sena effekter efter behandling kan ha uttalad påverkan på livskvaliteten.

Pågående forskning rör bland annat kirurgiska metoder, optimering av radioterapi, neoadjuvant behandling, målstyrd terapi och immunmodulering inkluderande terapeutiska vacciner.

FAKTA 1. Kända riskfaktorer för att utveckla cervixcancer [4]

- Kvarstående genital HPV-infektion
- Nedsatt immunförsvar
- Rökning
- Tidigare genital infektion
- Långvarigt p-pillerintag

TABELL I. Utredning av cervixcancer [19, 20]

Metod	Syfte
MRT bäcken	Kartläggning av: tumörutbredning inväxt parametrier inväxt urinblåsa inväxt rektum
DT eller PET/DT torax/buk	Kartläggning av: urinvägar lymfkörtelspridning fjärrspridning
Palpation i narkos	Stadieindelning och behandlingsplanering

uppkommen graviditet samt att förlossning måste ske med kejsarsnitt.

I Sverige görs kirurgin vid cervixcancer i dag ofta minimalinvasivt med robotassisterad teknik där blödningsmängden är ringa och sjukhusvistelsen kort [12]. En internationell randomiserad multicenterstudie pågår med syfte att undersöka om den progressionsfria överlevnaden vid cervixcancer skiljer sig åt vid operation med öppen teknik jämfört med vid laparoskopisk eller robotassisterad teknik. Resultat lär dock dröja eftersom överlevnaden är god med båda teknikerna.

Postoperativ adjuvant behandling. Postoperativ adjuvant behandling är indicerad vid bristande kirurgiska marginaler, vid lymfkörtelspridning och vid oväntad upptäckt av tumörstorlek ≥ 4 cm. Den adjuvanta behandlingen består av radiokemoterapi (RCT), daglig strålbehandling kombinerad med cisplatin givet en gång per vecka. En stråldos om 45–50 Gy ges mot operationsområde och pelvina lymfkörtelstationer [13].

Behandling av lokalt avancerad sjukdom

Stadium IB2, IIA2 samt IIB–IVA behandlas primärt och i botande syfte med RCT i kombination med brakyterapi. Vid brakyterapi sker dosplanering på underlag från MR-undersökning med instrumenten på plats i tumören. Detta kan minska doserna till riskorganen samtidigt som en skraddarsydd botande dos till tumören kan uppnås [14]. Brakyterapi är sedan länge väl dokumenterad som en oundgänglig del i den botande behandlingen och kräver ett multidisciplinärt team bestående av expertis inom gynekologisk onkologi, strålningsfysik och bildiagnostik. Hur stor del av den totala stråldosen som ges med extern radioterapi respektive med brakyterapi anpassas efter tumörstorlek, där en total dos till tumör på ≥ 85 Gy bör uppnås [15]. Sena effekter efter radioterapi beror delvis på fibrosbildning som utvecklas i olika grad hos olika patienter och medför symtom från tarmkanal och urinvägar, upphävd ovarialfunktion, påverkad sexualitet och infertilitet.

Behandling av spridd sjukdom

Vid generaliserad sjukdom är behandlingen i princip alltid palliativt syftande och avpassas utifrån spridningsmönster. Vanligen ges radioterapi mot primärtumören för att uppnå lokal kontroll och förhindra framtida symtom från tumörområdet. Systemisk behandling är oftast nödvändig men kompliceras inte sällan av tumörsakad postrenal njurfunktionsnedsättning. Cytostatika i form av cisplatin kombinerat med pak-

TABELL II. Klinisk stadieindelning av cervixcancer enligt FIGO [6]

Stadium I	Tumörväxt begränsad till cervix oberoende av eventuell inväxt i corpus
IA	Endast mikroskopisk sjukdom med invasionsdjup ≤ 5 mm och utbredning ≤ 7 mm
IA1	Mikroskopisk sjukdom med invasionsdjup ≤ 3 mm och utbredning ≤ 7 mm
IA2	Mikroskopisk sjukdom med invasionsdjup > 3 mm men ≤ 5 mm och utbredning ≤ 7 mm
IB	Kliniskt synlig tumör eller mikroskopisk sjukdom större än stadium IA
IB1	Kliniskt synlig tumör $\leq 4,0$ cm i största diameter
IB2	Kliniskt synlig tumör $> 4,0$ cm i största diameter
Stadium II	Tumörväxt utanför cervix men ej till distala tredjedelen av vagina eller till bäckenväggar
IIA	Tumörväxt i vagina men ej i parametrier
IIA1	Kliniskt synlig tumör $\leq 4,0$ cm i största diameter
IIA2	Kliniskt synlig tumör $> 4,0$ cm i största diameter
IIB	Tumörväxt i parametrier
Stadium III	Tumörväxt till distala tredjedelen av vagina eller till bäckenväggar, hydronefros eller tyst njure utan annan känd orsak
IIIA	Tumörväxt till distala tredjedelen av vagina men ej till bäckenväggar
IIIB	Tumörväxt till bäckenväggar, hydronefros eller tyst njure utan annan känd orsak
Stadium IV	Tumörspridning utanför bäckenet eller genomväxt till blås- eller rektalslemhinna
IVA	Tumör genomväxt till blås- eller rektalslemhinna
IVB	Tumörspridning utanför bäckenet

litaxel eller topotekan är förstahandsalternativ vid systemisk behandling [15]. En nyligen publicerad studie indikerar att tillägg av angiogeneshämmaren bevacizumab till kombinationen cisplatin–paklitaxel kan förlänga överlevnaden för patienter med tumör återfall [16].

Framtida behandlingsstrategier

Det finns stort behov av mer effektiva behandlingar, i synnerhet vid avancerad eller spridd sjukdom. En ofta diskuterad strategi vid lokalt avancerad cervixcancer är neoadjuvant kemoterapi följt av radiokemoterapi eller kirurgi. I en metaanalys från 2004 kunde ingen överlevnadsvinst påvisas med neoadjuvant kemoterapi följt av radiokemoterapi jämfört med enbart radiokemoterapi, däremot med neoadjuvant kemoterapi följt av kirurgi jämfört med enbart radiokemoterapi [17]. Resultaten var dock svårtolkade och randomiserade studier efterlystes. För närvarande pågår tre internationella randomiserade multicenterstudier där neoadjuvant kemoterapi följt av kirurgi respektive radiokemoterapi undersöks. Farhågor med dessa strategier är att den potentiellt botande radioterapin fördröjs samt att dubbla behandlingsmodaliteter medför ökad morbiditet.

Studier inom extern radioterapi rör förfinad teknik och protonbehandling. Utveckling av »image-guided adaptive brachytherapy« (IGABT) sker genom internationellt multicentersamarbete i EMBRACE-studien. Målet är ökad tumörkontroll och minskade sena effekter.

Vidare pågår ett antal studier i tidig fas där immunmodulerande substanser som visat effekt på andra tumörtyper testas på patienter med avancerad cervixcancer. Några resultat föreligger ännu inte, och huruvida dessa preparat kommer att utgöra en del av den framtida behandlingsarsenalen är således oklart.

Flera studier har undersökt effekten av olika terapeutiska vacciner riktade mot HPV-infekterade celler hos patienter med cervixdysplasier. Resultaten har varierat, men i en koreansk studie från 2014 fann man utläkning hos 7 av 9 patienter med

CIN3 (cervikal intraepitelial neoplas, grad 3) [18]. Studier av terapeutiska vacciner mot cervixcancer ligger inom räckhåll.

Uppföljning

Uppföljningen består av kliniska kontroller, inkluderande gynekologisk undersökning, under fem år. Det saknas internationell konsensus om bildiagnostisk uppföljning. Om strålbehandling givits saknar vaginalcytologi värde på grund av atypier inducerade av radioterapi. Hos strålbehandlade patienter är sena effekter i det behandlade området viktiga att värdera då dessa biverkningar kan ha stor inverkan på livskvaliteten. Ett psykosocialt stöd till patienterna är viktigt.

Sammantaget är cervixcancer den tredje vanligaste kvinnliga cancerformen globalt och i Sverige en klinisk utmaning. Behandlingen medför stor biverkningsrisk. Behovet av effektivare terapi vid spridd sjukdom är stort. Frågan är om världen är villig att satsa på vaccin och screening för att utrota denna i utvecklingsländerna så vanliga orsak till lidande och död hos kvinnor?

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Maria Bjurberg och Päivi Kannisto har erhållit arvode från Roche för föreläsning och undervisning.*

REFERENSER

1. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol.* 2011;22:2675-86.
2. Sveriges officiella statistik. Dödsorsaker 2013. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014. Artikelnr 2015-2-42.
3. Sveriges officiella statistik. Cancerincidens i Sverige 2013. Nya diagnostiserade cancerfall år 2013. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014. Artikelnr 2014-12-10.
4. Harper DM, Demars LR. Primary strategies for HPV infection and cervical cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57:256-78.
5. Joura E, Vuocolos S. Efficacy of a novel 9-valent HPV vaccine against high-grade lesions and cancer in 16 to 26-year-old women [abstract]. *International Gynecologic Cancer Society (IGCS), 15th biennial meeting, 8-11 nov 2014.*
6. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:103-4.
7. Lee KB, Lee JM, Park CY, et al. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:1184-7.
8. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008;9:297-303.
9. Gien LT, Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Surg Oncol.* 2009;99:242-7.
10. Darlin L, Persson J, Bossmar T, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol.* 2010;117:266-9.
11. Pieterse QD, Kenter GC, Maas CP, et al. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities. Longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1717-25.
12. Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, et al. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol.* 2010;117:260-5.
13. Rogers L, Siu SS, Luesley D, et al. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4)CD007583.
14. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011;100:116-23.
15. Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:1388-416.
16. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:734-43.
17. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001774.
18. Kim TJ, Jin HT, Hur SY, et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nat Commun.* 2014;5:5317.
19. Choi HJ, Ju W, Myung SK, et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci.* 2010;101:1471-9.
20. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, et al. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2013;23:2005-18.

SUMMARY

Cervical cancer is the third most common female cancer world wide. In Sweden, some 450 cases are diagnosed annually. One out of three affected Swedish women is under the age of 40. Survival for all stages is 73 % in Sweden. Human papilloma virus (HPV) can be detected in the majority of all cervical cancers. Treatment consists of surgery for early stages, and a combination of chemoradiation and brachytherapy for locally advanced disease. For metastatic disease, the treatment is palliative. Late side effects after treatment may have serious impact on the quality of life. There is a strong need for more efficient treatment of metastatic disease. Current lines of research include surgical strategies, optimised radiotherapy, neoadjuvant therapy, targeted therapy, and immunotherapy including therapeutic vaccines.