

Christian Ottosen, överläkare, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Lund samt Affärsområdet barn–familj–kvinnosjukvård, Helsingborgs Lasarett AB (christian.ottosen@helsingborgslasarett.se)

Fertilitetsbevarande kirurgi vid livmoderhalscancer nu möjlig

■ Cervixcancer behandlas med radikal kirurgi eller strålbehandling, vilket medför förlust av kvinnans fertilitet. Mindre invasiva metoder vinner framgång i behandlingen av andra tumörformer. Således är bröstbevarande kirurgi i behandlingen av mammarcancer numera etablerad rutin, och dagens behandling av vulvacancer är mindre stympanande och mer skräddarsydd till tumorsituationen än tidigare. Bevarande av fertiliteten hos yngre kvinnor med vissa äggstockstumörer är idag möjligt med konservativ kirurgi i kombination med kemoterapi. Den ledande principen är god lokal excision av primärtumören och bedömning av regionala lymfkörtlar. Dessa nya metoder ger möjlighet att ta hänsyn till kosmetik, kroppsupfattning och självaktning.

Cervixcancer är relaterad till papillomvirusinfektion och utvecklas via ett förstadium under många år. I Sverige får årligen knappt 500 kvinnor sjukdomen, och ca 3 000 behandlas för cancer in situ. Trenden har dock varit nedåtgående sedan 1960-talet för både cervixcancer och cancer in situ, som ett resultat av cytologisk hälsokontroll. Emellertid är sjukdomen ännu icke möjlig att helt förebygga, och 25–40 kvinnor under 30 år och ytterligare ett 50-tal under 35 års ålder drabbas årligen av livmoderhalscancer (alla stadier), enligt Socialstyrelsens cancerstatistik 1975–1998. Samtidigt är det vanligare att kvinnor väntar med att föda sitt första barn. Medelåldern för svenska förstföderskor var 25,6 år 1985 jämfört med 27,9 år 1998 enligt Statistiska centralbyrån. I vissa orter i Sverige är kvinnorna numera drygt 30 år när de får sitt första barn.

Cervixcancer sprider sig till bäckenets lymfkörtlar i parametriet, längs iliacakärnen samt presakralt. Förekomsten av metastaser är av stor betydelse för prognosen, och vid traditionell kirurgi enligt Wertheim–Meigs görs körtelutrymningen i första hand för att prognostisera och värdera behovet av efterbehandling. Stadieklassifikation av cervixcancer görs dock fortfarande enbart på kliniska grunder, och stadium IA är mikroskopisk cancer, medan stadium IB är synlig tumör. Stadium IA delas i sin tur in i IA1, där invasionsdjupet som högst är 3 mm och den horisontella utbredningen som högst 7 mm, och i IA2, där invasionsdjupet som högst är 5 mm. Större förändringar klassas som stadium IB1 om <4 cm och IB2 om >4 cm. Lymfkörtelmetastaser förekommer hos ca 10 procent av patienterna med stadium IA2.

För stadium IA1 ger konisering tillfredsställande resultat, men metoden anses inte tillräcklig som behandling för stadium IA2 och IB [1–5]. Radikal behandling ger god överlevnad,

SAMMANFATTAT

Hittills har behandlingen av livmoderhalscancer alltid inneburit förlust av fertiliteten.

Nu finns en funktionsbevarande kirurgisk metod som innebär att tumören behandlas med likvärdigt onkologiskt resultat som vid en konventionell operation. Metoden ger kvinnan möjlighet att senare få barn.

I och med att kvinnor föder sitt första barn i allt högre ålder kommer fler att råka ut för denna svåra situation, att få livmoderhalscancer innan de fött barn.

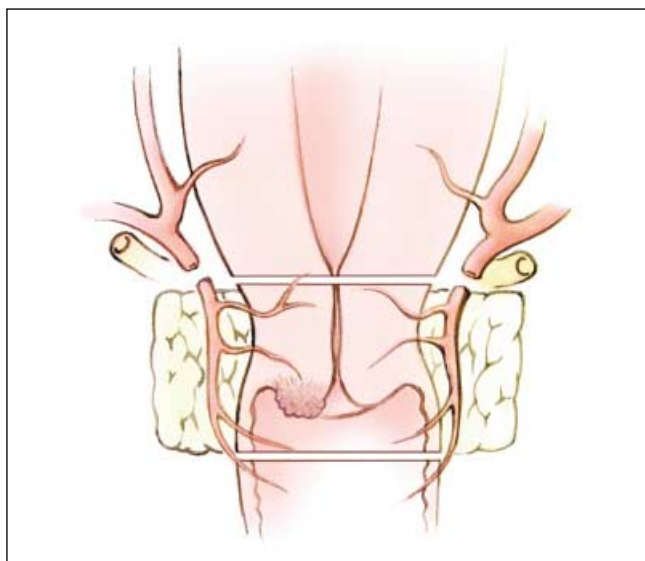
I artikeln refereras litteraturen i ämnet. Dessutom ges fallbeskrivningar över de första kvinnorna i Sverige som opererats med metoden.

men både strålbehandling och operation medför infertilitet och annan morbiditet. För kvinnan och paret som inte reproducerat sig kommer beskedet om allvarlig sjukdom och radikal behandling som en katastrof. Vid International Gynecologic Cancer Societys senaste världskongress (i Buenos Aires 2000) ägnades ett helt symposium åt fertilitetsbevarande behandling av cervixcancer, och man konkluderade att tiden är mogen att erbjuda radikal exstirpation av livmodershalsen, trakelektomi, i selekterade fall. För att följa resultaten föreslogs inrättandet av ett globalt patientregister.

■ Metod

Daniel Dargent och medarbetare i Lyon utförde 1987 för första gången en radikal trakelektomi genom en kombination av ett laparoskopiskt och ett vaginalt ingrepp. De publicerade tekniken 1994 [6]. Laparoskopisk pelvin lymfadenektomi, som beskrevs av Querleu 1991, är det första momentet i den grundläggande teknik för laparoskopisk och vaginal radikal kirurgi som Dargent utvecklat sedan början av 1980-talet [7]. De första svenska fallen av cervixcancer behandlad enligt denna metod rapporterades på riksstämman 1997 (finns att läsa på www.inkpot.nu/ottosen).

Operationen inleds således med laparoskopi för att avlägs-



Figur 1. Tumören avlägsnas radikalt.

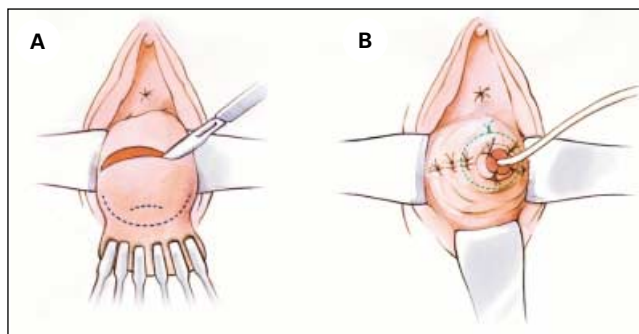
na regionala bäckenlymfkörtlar. Därefter sker undersökning av fryssnitt, och vid förekomst av metastaser konverteras till öppen, traditionell metod enligt Wertheim–Meigs. Om lymfkörtlarna är fria från metastaser fortsätter operationen från det vaginala hållet, med den teknik som bygger på metoden för radikal vaginal hysterektomi som beskrevs 1901 av Schauta. Vid ingreppet exstirperas de översta centimetrarna av vagina, större delen av livmoderhalsen samt paracervikal vävnad (Figur 1 och 2A). Det vesikovaginala spatiet öppnas i mittlinjen, och sedan dissekeras det paravesikala och det pararektala spatiet på sidorna. Uretären friläggs efter delning av blåspelaren, och arteria uterina förlöpp blir synligt. Här skiljer sig operationen från den gamla tekniken på så sätt att kärllet bevaras och endast grenar till cervix delas. Kardinalligamentet kapas 1–2 cm från sin insertion, och hela uterus mobiliseras neråt. Det är nu möjligt att separera cervix från isthmus uteri, strax under inre modernmunden. Ett permanent cerklage anläggs, som sedan täcks när vagina sys tillbaka på uterus (Figur 2B).

II Litteratur

Schneider i Jena [8] beskrev 1996 två fall med en noggrann genomgång av tekniken. Operationstiden var 225 respektive 275 minuter, med ett utbyte av 49 respektive 27 lymfkörtlar. Vårdtiden var fem dagar.

Sheperd i London [9] rapporterade 1998 om fyra års erfarenhet av totalt tio patienter. Trots att samtliga opererades för små tumörer hade ändå tre av patienterna lymfkörtelmetastaser, vilket illustrerar betydelsen av laparoskopisk pelvin lymfadenektomi. Tre av de tio kvinnorna fick senare barn genom kejsarsnitt, två i vecka 35 och en i vecka 37, och tre fick missfall. Författarnas åsikt var att eftersom tillgången på experter i radikal, vaginal kirurgi är begränsad bör dessa fall centraliseras till sjukhus med erforderlig expertis och god uppföljning. Samma forskargrupp [10] publicerade nyligen sina resultat efter 30 operationer, med en medeluppföljningstid på 23 månader utan recidiv. Av de 13 kvinnor som försökte bli gravida uppnådde 8 kvinnor 14 graviditeter, vilka resulterade i 9 levandefödda barn. Av de 9 var 7 prematura, i vecka 25, 26, 28, 31, 35, 35 och 36. I artikeln diskuteras orsaker och prevention av prematur förlösning.

Roy och Plante i Quebec [11] började använda operationsmetoden 1991 och sammanfattade 1998 sin sju och ett halvt års långa erfarenhet av 34 patienter. Fyra ingrepp hade konverterats till radikala vaginala hysterektomier, tre av dessa på grund



Figur 2A. Incision på livmoderhalsen. De översta centimetrarna av vagina exstirperas tillsammans med tumören. **B.** Ett permanent cerklage anläggs och vagina sys tillbaka på uterus.

av bristande radikalitet och lymfkörtelmetastaser. En patient hade fått recidiv i parametriet och avlidit. Ingreppet hade komplicerats av två artärlesioner, en blödning från parametriet och en blåsskada. Mediantiden för operationen var 285 minuter och blodförlusten i snitt 200 ml. I genomsnitt hade 30 körtlar tagits ut. Sju patienter hade blivit gravida under den relativt korta observationstiden och fyra barn hade fötts, i vecka 25, 34, 38 och 39. Tre kvinnor hade fått missfall. Sedan 1997 har man begränsat sig till att operera patienter med:

1. önskemål om att bevara fertiliteten
2. avsaknad av kliniska tecken till nedsatt fertilitet
3. tumörer i stadium IA2 till IB1
4. tumörstorlek under 2 cm
5. begränsad endocervikal utbredning av tumören
6. avsaknad av tecken på metastaser i bäckenlymfkörtlar.

Vikten av träning i såväl radikal vaginalkirurgi som laparoskopisk lymfadenektomi betonas.

Covens i Toronto [12] antog metoden i mars 1994 och redovisade 1999 i en fall-kontrollstudie sina 34 trakelektomerade patienter. Två av patienterna hade metastaser och fick strålbehandling. Övriga 32 jämfördes med 30 matchade och 556 omatchade kontroller. Kontrollgruppen på 30 patienter var Wertheim-opererad och matchad med trakelektomigruppen avseende ålder, tumörstorlek, histologi, invasionsdjup, förekomst av kärlinvasion och metastaser samt användandet av bestrålning vid behandlingen. Konisering var utförd initialt hos 94 procent av de trakelektomerade, utan tecken till resttumör i preparatet. Operationstiden för den trakelektomerade gruppen var längre, men gruppen hade blött mindre, varit kortare tid på sjukhus och haft snabbare etablering av blåsfunktion än patienterna i kontrollgrupperna. Det förekom dock fler intraoperativa komplikationer; sex okomplicerade blåsskador, en kärlskada och en tarmskada. Av de patienter som så önskade blev 37 procent gravida inom ett år. En patient fick ett recidiv i parametriet och fick strålbehandling, men avled med lungmetastaser. Den omatchade kontrollgruppen på 556 patienter hade genomgått radikal hysterektomi. Covens kunde inte påvisa någon signifikant skillnad i recidivfri överlevnad och fann att trakelektomin var ett acceptabelt alternativ.

Dargent och medarbetare i Lyon [13] publicerade år 2000 sina resultat från åren 1987–1996. Under denna period var 56 kvinnor aktuella för trakelektomi och 47 opererades. De exkluderade patienterna blev föremål för mer radikal kirurgi på grund av olika onkologiska orsaker. Operationstiden var i genomsnitt för den laparoskopiska delen 62 minuter och för den vaginala 67 minuter. Två patienter fick tumörrecidiv, varav en avled och den andra lever efter kompletterande kirurgi och strålbehandling. Bland de tretton patienter som hade möjlig-

ANNONS

ANNONS

het att koncipiera förekom tjugo graviditeter, med tretton födda barn som resultat. Metodens upphovsman och medarbetare fann att behandlingen med trakelektomi inte innebar någon ökad risk för recidiv, vilket i högre grad är relaterat till biologiska faktorer än till operationsmetoden. Tre faktorer är av stor betydelse:

1. den preoperativa utredningen med konisering och magnetkameraundersökning
2. kirurgens träning
3. att patologen lämnar säkra data.

II Fallbeskrivningar

Patient nr 1. En 28-årig kvinna, I-gravida, 0-para. Vid preventivmedelsrådgivning hos barnmorska i oktober 1999 togs cytologiproov som visade cancer in situ, och vid utredning i november fanns klinisk misstanke om cervixcancer. Den provexcision som gjordes visade medelhögt differentierad skivepitelcancer med infiltration i stroma. Tumören, som uppmättes till 1,5×2 cm, var väl synlig på portio och klassades som stadium IB1. Utredning med datortomografi och magnetkamera visade inga metastaser.

Radikal traditionell kirurgi diskuterades men accepterades inte av patient och make. Det utfördes en konisering med laser för att närmare karakterisera tumören. Den växte 4 mm djupt i preparatet och hade en största horisontell utbredning på 14 mm. Tumören uppvisade områden med låg differentiering, men utan kärlinvasion. I januari 2000 gjordes en laparoskopisk pelvin lymfadenektomi och radikal trakelektomi med anläggande av ett permanent cerklage. Peroperativt undersöktes 20 lymfkörtlar från höger sida och nio från vänster sida utan tecken till metastaser. I formalinfixerat material påträffades ytterligare 11 negativa körtlar. Cervixpreparatet mätte 6×4×2 cm och var utan resttumör. Operationstiden var 190 minuter och blödningsmängden uppmättes till 175 ml. I det postoperativa förloppet förekom övergående blåstömningsbesvär. Vårdtiden var 5 dagar.

Kliniska kontroller visade god läkning. Kvinnan blev gravid och förloppet var normalt till vecka 31+1, då vattnet gick utan värkar eller tecken till infektion. Hon fick sedan sammandragningar, som kuperades med tokolytika, och det beslutades om sectio. I maj 2001, i havandeskapsvecka 31+5, förlöstes patienten med kejsarsnitt och fick en pojke som vägde 1 720 gram. Vid operationen noterades inga sammanväxningar eller tecken till tumör i buken. Ordinärt efterförlopp.

Patient nr 2. Ensamstående 31-årig kvinna, 0-gravida. I oktober 1999 visade vaginalcytologi och provexcision carcinoma in situ. I februari 2000 gjordes en konisering med diatermislynga. Konen var icke-radikal, man fann skivepitelcancer med ett infiltrationsdjup på 2,6 mm och det fanns misstanke om kärlinvasion. Tumören klassades som stadium IA2. Utredning med datortomografi och magnetkamera visade inget patologiskt.

Det utfördes en knivkonisering som var radikal, med 4,8 mm:s marginal upptill. Tumörens infiltrationsdjup var 3,65 mm. I april 2000 gjordes en laparoskopisk pelvin lymfadenektomi och en radikal trakelektomi med anläggande av ett permanent cerklage. Operationen tog 220 minuter och det blödde 350 ml. Patienten fick övergående blåstömningsbesvär. Vårdtiden var fem dagar. I operationspreparatet fanns ingen resttumör, och de 27 lymfkörtlar som undersöktes var utan metastaser.

Patient nr 3. Kvinna, 32 år, I-para. En hälsokontroll visade grav dysplasi, och efter provexcision fanns misstanke om adenokarcinom. Det utfördes en laserkonisering. Preparatet visade radikalt avlägsnad grav skivepiteldysplasi och adeno-

karcinom, med ett invasionsdjup på 10 mm utan kärlinvasion. Tumören klassades som kliniskt stadium IB1.

I januari 2001 gjordes en laparoskopisk pelvin lymfadenektomi och en radikal trakelektomi med anläggande av ett permanent cerklage. Operationstiden var 195 minuter och blödningsmängden 600 ml. Vårdtiden var fem dagar. Operationspreparatet visade ingen resttumör, och 31 körtlar var negativa.

II Diskussion

En randomiserad studie som belyser frågan om säkerhet vid trakelektomi vore önskvärd men går knappast att genomföra. För att påvisa 5–10 procents skillnad i överlevnad krävs mellan 300 och 900 opererade patienter, vilket är svårt att uppnå då det är få operatörer som har tillräcklig träning för att utföra proceduren. Vi får förlita oss på resultaten av serier av behandlade patienter, i likhet med studier av konisering som definitiv behandling av mikroinvasiv cervixcancer [4, 5].

Frågan om vilka patienter som är aktuella för trakelektomi är svår att besvara. Majoriteten av patienterna med stadium I-tumör har en sjukdom som i hög grad låter sig kureras med kirurgi, samtidigt som traditionell, radikal hysterektomi inte botar alla. Risken för återfall beror på faktorer som tumörstorlek, invasionsdjup samt förekomst av lymfkärlinvasion. Emellertid förekommer ogynnsam histologi i nästan hälften av fallen, och det vore inte rätt att exkludera en så stor grupp från möjligheterna till fertilitetsbevarande behandling.

Angående operationens radikalitet kan hävdas att det skulle räcka med en stor konisering och bäckenlymfadenektomi, men detta har ännu icke prövats i studier. Konservativ kirurgisk metod med traditionell teknik har prövats av de rumänska gynekologerna Aburel och Sirbu, utan att någon av kvinnorna senare blev gravida. Abdominell teknik har beskrivits av Smith 1997 [14] och av Rodriguez 2001 [15]. Dessa två publikationer rör dock endast ett fåtal patienter, och en enskilda patient har senare blivit gravid.

Resultaten avseende graviditetsutfall skall ses i relation till alternativen som medför ofruchtbarhet. Ytterligare en fertilitetsnedsättande faktor, förutom kirurgisk behandling, är ökad förekomst av bäckeninflammationer hos patienter med cervixcancer. Därtill medför trakelektomi en potentiell skada på uterina kärl och påverkan på cervixsekret. Dessa två faktorer påverkar resultaten av sena missfall och prematuritet. Dargent föreslår att man som profylax syr igen översta delen av vagina när graviditeten har etablerats omkring vecka tolv, enligt metod beskriven av Saling [16].

Laparoskopisk teknik vid lymfkörtelutrymning används i ökande omfattning internationellt och kommer sannolikt att etableras även i Sverige. Vaginal teknik vid hysterektomi på benign indikation har redan accepterats och är en rutin som krävs av den tumörkirurg som vill fortsätta utveckla trakelektomin. I dag har få svenska gynekologer den nödvändiga träningen i avancerad laparoskopi, vaginal kirurgi och tumörkirurgi. Samtidigt är patientunderlaget litet, och sannolikt blir resultaten av operationsmetoden beroende av om erfarenheten kommer att samlas och redovisas centralt.

II Sammanfattning

Cervixcancer med krav på radikal kirurgi drabbar ett antal unga kvinnor som önskar bevara fertiliteten. Kirurgisk metod som uppfyller såväl onkologiska som obstetriska mål finns nu tillgänglig i Sverige.

Referenser

1. Benedet LL, Pecorelli S, editors. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynecologic cancers by the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000;70:207-312.

2. Morgan PR, Anderson MC, Buckley CH, Murdoch JB, Lopes A, Duncan ID, et al. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists micro-invasive carcinoma of the cervix study: preliminary results. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:664-8.
3. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995;57:3-6.
4. Jones WB, Mercer GO, Lewis RL, Rubin SC, Hoskins WJ. Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;51:26-32.
5. Morris M, Mitchel MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conization as the definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;51:193-6.
6. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. La trachélectomie élargie (T.E.) Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur le faces externe du col utérin. *J Obstet Gynaecol* 1994;2:285-92.
7. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:579-81.
8. Schneider A, Krause N, Kühne-Heid R, Nöschel H. Erhaltung der Fertilität bei frühem Zervixkarzinom: Trachelektomie mit laparoskopischer Lymphonodektomie. *Zentralbl Gynakol* 1996;118:6-8.
9. Sheperd JH, Crawford RAF, Oram DH. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:912-6.
10. Sheperd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:882-5.
11. Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1491-6.
12. Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrisk G, Laframboise S, et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999;86:2273-9.
13. Dargent D, Martin X, Saccheton A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:1877-82.
14. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1196-200.
15. Rodríguez M, Guimares O, Rose PG. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:370-4.
16. Saling E. Der frühe totale Muttermundverschluss zur Vermeidung habitueller Aborte und Frühgeburten. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie* 1981;185:259-61.

SUMMARY

Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix is now possible

Christian Ottosen

Läkartidningen 2002;99:2630-4

This article describes the first Swedish experience with fertility preserving surgery according to the technique of Dargent. Minimally invasive methods gain acceptance in the treatment of other tumours and this method seems to treat adequately and preserve function. The literature is reviewed and discussed. In Sweden about 25–40 women under 30 years of age are each year diagnosed with cancer of the cervix. Three women with early cancer of the cervix were treated and one successful pregnancy reported.

Correspondence: Christian Ottosen, dept ob/gyn, Helsingborgs Lasarett AB, SE-251 87 Helsingborg, Sweden (christian.ottosen@helsingborgslasarett.se)

Särtryck Läkartidningen

När Försäkringsmedicinska Sällskapet bildades för att främja försäkringsmedicinens utveckling samlades 14 artiklar publicerade i Läkartidningen 1996 till ett särtryck. Detta belyser hur försäkringsläkare arbetar inom allmän och privat försäkring och tar upp försäkringsmedicinska problem från patientens synvinkel.

Riskbedömning vid barnförsäkringar, etiska problem i samband med gentestning och försäkring, samt de kniviga ärenden som gäller nack-skulderbesvär, inklusive pisksnärtskador, behandlas bland annat i artiklarna.

Priset är 40 kronor

Försäkringsmedicin



Beställer härmed.....ex
av "Försäkringsmedicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker