

Radikal konusbehandling af cervikal intraepitelial neoplasi

Susani Rothmann, Mette Mikkelsen & Pinar Bor

I de seneste årtier er der tilkommet megen udvikling og viden om ætiologi og behandling af cervikale intraepiteliale neoplasier (CIN). Humant papillomvirus (HPV)-infektion, især type 16 og 18, er associeret med udvikling af CIN [1]. HPV-infektionen er hyppig og helbredes i langt de fleste tilfælde spontant. Ved persisterende infektion kan CIN udvikle sig til cervix-cancer [1]. Korrekt og tidlig behandling af forstadierne er essentiel, da udviklingen hos mange patienter derved kan undgås. Celleforandringer, der er fundet ved screening, udredes med kolposkopi, portioibiopsi og cyto-brush fra cervikalkanalen. Histologisk klassificerer man ifølge WHO fundene i normale celler, atypi, let dysplasi (CIN1), moderat dysplasi (CIN2), svær dysplasi, carcinoma in situ (CIS) (CIN3) og invasivt karcinom [2]. Til den cytologiske klassifikation har man anvendt Bethesda-nomenklaturen i Danmark i de seneste år [3]. Let dysplasi anses for at være et udtryk for akut manifestation af en forbigående HPV-infektion og er derfor ikke en behandlingsindikation. Moderat dysplasi, svær dysplasi, CIS og adenocarcinoma in situ er behandlingsindikationer [4]. Næsten 15.000 danske kvinder får hvert år konstateret CIN [5]. Der udføres årligt ca. 5.000 konisationer i Danmark [6]. Der ses manglende frie resektionsrande og restdysplasi ved ca. 10% af konisationerne [7].

Formålet med denne artikel er at undersøge, om valget af konisationsmetode er afgørende for succesfuld behandling af CIN defineret som radikal konus med frie resektionsrande. Desuden undersøges det, om radikalitetsfrekvensen er afhængig af operatørfaring, peroperativ kolposkopi eller anvendt anæstesiologisk metode (lokalbedøvelse versus generel bedøvelse).

METODE

Der er søgt efter relevante artikler i PubMed ud fra følgende søgeord: *cervical dysplasia*, CIN, *conisation*, *LEEP*, *procedure*, *residual disease*, *lesion margin*, *anesthetic* og *pathologist*. Søgeordene er anvendt som enkelte søgeord, i kombinationer og som MeSH-termer, bortset fra *anesthetic*, *pathologist* og *procedure*, der kun blev anvendt i kombination med de øvrige søgeord. Desuden er der udvalgt artikler via referencelister i fundne artikler. Artiklerne skulle være på engelsk, dansk, svensk eller norsk. Denne artikel er baseret på

22 udvalgte artikler, hvoraf et er et review, og 21 er originalartikler, der omhandler emnet. Af de udvalgte artikler er 11 retrospektive studier af konisationsmetode [8-18], syv er prospektive [19-24], og fem er randomiserede [19-22, 25]. De relevante artikler er skematisk opstillet i **Tabel 1**. I 16 af de udvalgte artikler [8, 10-21, 23, 25, 26] oplyses der en konkret radikalitet i form af frie resektionsrande ved konisation.

KONUSRADIKALITET

Radikalitetsprocenten ved konisation var 58-95 i de forskellige artikler [8, 10-21, 23, 26]. *Giachelone et al* [25] fandt en radikalitet på 100%, men dette studie var dog kun baseret på 66 patienter. Et enkelt studie skiller sig ud med en radikalitet på den endocervikale margin helt ned til 47% [21]. Risikoen for dysplasi-recidiv stiger med op til 40% efter ikke-radikal konisation [27]. Patienter med ikke-radikal konisation skal derfor kontrolleres hyppigere med cervikal-smear, HPV-test og eventuelt kolposkopi 3, 6, 12 og 24 måneder efter konisationen [4]. Afhængig af dysplasiens udbredelse og længden af cervix er det i de fleste tilfælde muligt at foretage rekonisation ved recidiv.

TEKNIKKER OG RADIKALITET

Der skelnes mellem to metoder til behandling af cervikale celleforandringer i transformationszonen: lokale destruktive metoder og excisionsmetoder (konisation). Lokale destruktive metoder består af frysebehandling, laserevaporation og diaterminering [26]. Disse anbefales ikke, idet det ikke er muligt at fratage histologisk materiale til behandlingsvurdering, hvorfor særlig tæt kontrol efter behandlingen er nødvendig [28]. Konisationsmetoder er bl.a. knivkonisation (CKC), laserkonisation, *loop electrosurgical excision procedure* (LEEP) og *needle excision of the transformation zone* (NETZ).



Konus.

STATUSARTIKEL

Gynækologisk/
obstetrisk Afdeling,
Regionshospitalet
Randers

Ugeskr Læger
2014;176:V10120605

TABEL 1

Artikelloversigt.

Reference	Metode	Konus-metode	Antal patienter	Followup	Anæstesi, %	Kolposkopi	Resultat (konusradikalitet, %)	Kommentar
<i>Miroshnichenko et al, 2009</i> [11]	Retrospektiv	CKC, LEEP	157 CKC: 61 LEEP: 96	Ingen	?	?	CKC (84) LEEP (62) CKC signifikant ↑ radikalitet	Anbefaler CKC ved diagnostisk konisation
<i>Nordland et al, 2005</i> [12]	Retrospektiv	CKC, laser	651 CKC: 212 Laser: 439	6 mdr.	Generel (CKC: 88) Lokal (CKC: 12, laser)	Per-OP (laser)	CKC (65) Laser (69) Ingen signifikant forskel	Laser ↓ fri øvre kant vs. CKC (10% vs. 20%) Laser ↓ komplikationer (blødning, infektion, cervikal stenose)
<i>Shin et al, 2009</i> [14]	Retrospektiv	CKC, LEEP	118 CKC: 39 LEEP: 79	Ingen	Generel	Præ-OP	LEEP (73) CKC (82) Ingen signifikant forskel	Kvinder > 45 år signifikant ↑ radikalitet ved CKC
<i>Sun et al, 2009</i> [15]	Retrospektiv	CKC, NETZ	207 CKC: 65 NETZ: 142	3 år	?	Præ- + Post-OP	Samlet (73) CKC (80) NETZ (70) Ingen signifikant forskel	Betydende faktorer for positiv konusmargin: paritet, cytologisk grad, konusdybde og multi-kvadrant CIN3 ved biopsi
<i>Woo et al, 2011</i> [16]	Retrospektiv, followup	LLETZ	967	5 år	Lokal	Post-OP	LLETZ (58)	Radikal konus ↓ recidivrisiko CIN3 ↑ recidiv risiko vs. CIN2
<i>Chen et al, 2009</i> [17]	Retrospektiv	CKC, LEEP	1.113 LEEP: 453 CKC: 660	2 år	?	?	CKC (95) LEEP (76) CKC signifikant ↑ radikalitet	Positiv margin (RR: 7,3) ved LEEP vs. CKC CKC signifikant ↑ radikalitet større læsioner → ↑ risiko positiv konusmargin
<i>Duesing et al, 2012</i> [18]	Retrospektiv	LEEP	266	6 mdr.	?	Præ- + per- + post-OP	LEEP (84)	Komplikationer (blødning, smerte: 5%)
<i>Duggan et al, 1999</i> [19]	Prospektiv, randomiseret	CKC, LEEP	180 CKC: 89 LEEP: 91	12 mdr.	Generel (CKC) Lokal (LEEP)	Præ- + per- + post-OP	CKC (71) LEEP (80) Ingen signifikant forskel	Ingen forskel Residualsygdom, recidiv, konusmargin til histologi
<i>Mathevet et al, 1994</i> [21]	Prospektiv, randomiseret	CKC, LEEP, laser	110 CKC: 37 LEEP: 37 Laser: 36	6 mdr.	Lokal	Præ- +, per- + post-OP	Eksocervikal margin: CKC (73) Laser (62) LEEP (50) Endocervikal margin: CKC (86) Laser (49) LEEP (47) CKC signifikant ↑ radikalitet	LEEP og Laser → termisk skade LEEP ↓ OP-tid Anbefaler LEEP, dog CKC ved mikroinvasion
<i>Mints et al, 2006</i> [27]	Prospektiv	C-LETZ	174	6 mdr.	Lokal	Præ- + post-OP	C-LETZ (86)	Få komplikationer Tryk, præcis og effektiv behandling af CIN

? = ukendt; ↑ = øget; ↓ = nedsat; → = uændret

CIN = cervikal intraepitelial neoplas; CKC = knivkonisation; C-LETZ = *contour-loop excision of the transformation zone*; LEEP = *loop electrosurgical excision procedure*; LLETZ = *large loop excision of the transformation zone*; NETZ = *needle excision of the transformation zone*; OP = operativt; RR = relativ risiko

Knivkonisation versus laser

I fem studier har man sammenlignet CKC med laserkonisation [10, 12, 20-22]. I to studier [12, 20] har man fundet samme radikalitet ved laserkonisation og CKC. Studiet af *Nordland et al* [12] fra 2005 er baseret på 651 patienter. Kun *Larsson et al* [10] fandt bedre radikalitet (91% vs. 81%) og færre komplikationer (5% vs. 24%) ved laserkonisation end ved CKC. Studiet er af ældre dato, men udmærker sig ved

at have 884 patienter inkluderet. Det oplyses dog ikke, om operatørførelse havde indflydelse på den højere radikalitetsfrekvens ved laserbehandling end ved CKC. I tre studier [10, 12, 22] fandt man færre komplikationer i form af blødning, infektion og stenose ved laserkonisation end ved CKC, mens man i et randomiseret studie [20] med 183 patienter ikke fandt nogen forskel på komplikationer ved de to metoder. Laserkonisation medfører større grad af ter-

misk skade, hvorved histologisk evaluering af konus besværliggøres [20, 21].

Knivkonisation versus loop electrosurgical excision procedure/needle excision of the transformation zone

I elleve studier [8, 9, 11, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 29] har man sammenlignet CKC med LEEP, og et studie har man sammenlignet CKC med NETZ [15]. Radikaliteten ved konisation på 63-88% er ens i fire studier, hvor man sammenligner CKC med LEEP [8, 14, 23] eller CKC med NETZ [15]. I andre studier [11, 12, 17, 25] har man derimod fundet, at CKC havde en bedre radikalitet end LEEP, og anbefalede CKC frem for LEEP i situationer, hvor konisation udføres diagnostisk. I de tidlige stadier af cervixcancer anvendes konuspræparatet diagnostisk med henblik på at afgøre, om der skal udføres radikal hysterektomi, simpel hysterektomi eller blot konisation. Generelt anbefales LEEP frem for CKC, da CKC er forbundet med flere komplikationer i form af blødning, infektion og stenose end LEEP [13, 22, 23]. Derudover er operationstiden kortere ved LEEP end ved CKC [8, 9, 21, 23]. LEEP er også en teknisk lettere metode at lære og kan udføres i lokalanæstesi [21], hvorimod CKC oftest udføres i generel anæstesi [8, 9, 12, 14, 19, 20, 23]. Ulemper ved LEEP-metoden er, at der er beskrevet termiske koagulationsskader på konusvævet, hvorved klarheden ved den histologiske evaluering forringes [21]. Termiske skader kan afhænge af kirurgens erfaring [21]. Nedsat strømstyrke via indstilling af apparatur og korrekt blanding mellem at skære og bruge koagulationsstrøm medfører mindre termisk skade. *Mathevet et al* [21] beskrev otte gynækologer med varierende erfaring med CKC, laserkonisation og LEEP og fandt, at de havde en højere frekvens af termiske skader end beskrevet i den øvrige litteratur. I litteraturen er der også beskrevet hyppigere fragmentering af konus ved LEEP end ved CKC, hvilket medfører problemer med histologisk evaluering og orientering i præparaterne [11].

Laserkonisation versus loop electrosurgical excision procedure

I to artikler inddrog man både LEEP og laserkonisation i sammenligningen [21, 22]. De er dog baseret på samme studiepopulation. I det første studie [21] inddrog man 110 patienter, der var randomiseret til CKC, laserkonisation og LEEP, mens man i det andet studie [22] inddrog 86 af disse patienter som langtidsfollowup. *Mathevet et al* [21] beskrev ingen statistisk forskel i radikalitet ved laserkonisation (62% og 47%) og LEEP (50% og 47%) i hhv. den eksocervikale og den endocervikale margin. Begge metoder medførte termiske skader på konusmarginen hos

mere end 30% af patienterne. I studiet indgik også CKC, som samlet havde den bedste radikalitet på 73% i den eksocervikale margin og 86% i den endocervikale margin. Alligevel anbefalede *Mathevet et al* [21] LEEP frem for både laserkonisation og CKC. Dette blev begrundet med, at laserkonisation er kostbar, tidskrævende og ændrer vævet signifikant.

OPERATØRENS ERFARING

Oplysninger om operatørens erfaring og antal gynækologer, der udfører konisationer, savnes i de fleste artikler. Kun i fire studier [8, 18, 21, 25] er der givet oplysninger om operatørerne og deres færdigheder. I to studier [8, 25] oplystes det, at der havde deltaget flere gynækologer som operatører med samme tekniske færdigheder. *Mathevet et al* [21] oplyste om varierende færdigheder hos otte gynækologer. I et enkelt studie [18] udførtes alle konisationer af en onkogynekolog. Fragmentering og termiske skader kan være et spørgsmål om læringskurve og erfaring, hvilket kan have medført bias i studierne. Ingen af studierne indeholder nogen konklusion om sammenhængen mellem radikalitet ved konisation og operatørens erfaring.

ANÆSTESIFORM

I syv studier [8-10, 12, 14, 19, 23] har man anvendt generel anæstesi, og i 11 studier [9, 12, 15, 16, 19, 21-23, 25, 26] har man anvendt lokalanæstesi ved konisation. I fire af disse studier [9, 12, 19, 23] har man anvendt både generel anæstesi og lokalanæstesi til CKC, LEEP og laserkonisation. I to studier [12, 19] fandt man ingen forskel i radikalitet, og i to studier [9, 23] påviste man ingen forskel i frekvensen af residualsygdom og recidiv efter konisation. Ved sammenligning af radikalitet i studier med henholdsvis generel anæstesi [8-10, 12, 14, 19, 23] og lokalanæstesi [9, 12, 15, 16, 19, 21-23, 25, 26] sås varians i radikaliteten på 58-95%, hvorfor anæstesimetode ikke ser ud til at have betydning for radikalitet ved konisation.

PEROPERATIV KOLPOSKOPI

I otte studier [10, 12, 18-22, 24] har man udført peroperativ kolposkopi. I disse studier ses fortsat samme varians på radikalitet fra knap 60% til 95%, som er fundet i studier, hvor peroperativ kolposkopi ikke er udført. Der er kun fundet begrænset litteratur, hvor man vurderer effekten af peroperativ kolposkopi i forhold til radikalitet, residualdysplasi eller recidiverende dysplasi. *Grisot et al* [30] fandt i et retrospektivt studium ingen forskel i konusradikalitet hos patienter, der fik foretaget peroperativ kolposkopi, og patienter, der ikke blev kolposkoperet. Derimod var konushøjden signifikant mindre i den kolposkoperede gruppe.



FAKTABOKS

Hvert år får ca. 15.000 danske kvinder konstateret cervikal dysplasi.

Der udføres årligt ca. 5.000 konisationer i Danmark.

Radikalitetsprocenten for konisation er på 58-95 i litteraturen.

Knivkonisation tenderer til lidt højere radikalitet, især i situationer med invasiv cancer, til gengæld er den præget af flere komplikationer i form af blødning, infektion og cervikal stenose.

Loop electrosurgical excision procedure/needle excision of the transformation zone er de mest anvendte og anbefalede konisationsmetoder, idet de begge har høj radikalitet, er tidsbesparende i operationstid og kan udføres i lokalanæstesi.

Hverken anæstesimethode eller peroperativ kolposkopi synes at have indflydelse på radikaliteten ved konisationsbehandling for cervikal intraepitelial neoplasia.

HUMANT PAPILLOMVIRUS-VACCINATION

I Danmark anbefaler man ofte samtidig HPV-vaccination ved konisation. Der mangler konkrete studier, hvor sammenhængen mellem HPV-vaccination og radikaliteten ved konisation undersøges. HPV-vaccinationen er siden den 1. januar 2009 givet til piger i 12-årsalderen som en del af det danske børnevaccinationsprogram. Det bliver interessant at undersøge, om betydningen af radikalitet ved konisation bliver mindre afgørende, hvis der samtidig HPV-vaccineres.

KONKLUSION

Radikalitetsprocenten ved behandling af CIN ligger for både CKC, LEEP/NETZ og laserkonisation på 58-95. CKC tenderer til lidt højere radikalitet, men er til gengæld præget af flere komplikationer i form af blødning, infektion og cervikal stenose. Laserkonisation anbefales ikke, da den er teknisk svær, kostbar og har højere forekomst af termiske skader på konuspræparatet. Globalt er LEEP den mest anvendte og anbefalede konisationsmetode. LEEP har høj radikalitet, er tidsbesparende i operationstid og kan udføres i lokalanæstesi, hvilket gør metoden økonomisk, da operationen kan udføres i dagkirurgisk regi. LEEP er dog kompliceret af højere frekvens af termiske koagulationsskader. I situationer med invasiv cancer, hvor frie resektionsrande og histologisk fortolkning af konus er diagnostisk for sekundær operationsmetode, anbefales CKC. Anæstesimethode synes ikke at have indflydelse på radikaliteten ved konisationsbehandling for CIN. Randomiserede studier, hvor man har undersøgt værdien af peroperativ kolposkopi og sammenhængen mellem operatørens erfaring og radikaliteten af konisationen, er nødvendige, for at man kan drage en konklusion.

KORRESPONDANCE: Susani Rothmann, Regenburgsvej 7, 1. t.h., 8000 Aarhus C. E-mail: susanirothmann@stofanet.dk

ANTAGET: 13. februar 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 24. juni 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002;78:225-8.
- Riotton GCW. *Cytology of the female genital tract*. Mochigan: World Health Organization, 1973.
- Nayar R, Solomon D. Second edition of "The Bethesda System for reporting cervical cytology" – atlas, website, and Bethesda interobserver reproducibility project. *Cytojournal* 2004;1:4.
- Søgaard E, Nielsen K, Pedersen S et al. Kliniske guidelines – gynækologi. Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik. www.dsog.dk/hindsgavl/dysplasi%20endelig (20. okt 2012).
- Medicinsk teknologisk vurdering. 2005. www.sundhed.dk. (20. okt 2012).
- Anbefalinger for screening for livmoderhalskræft. København: Sundhedsstyrelsen, 2007.
- Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.
- Huang LW, Hwang JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999;73:12-5.
- Kim YT, Kim JW, Kim DK et al. Loop diathermy and cold-knife conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a comparative study. *J Korean Med Sci* 1995;10:281-6.
- Larsson G, Gullberg B, Grundsell H. A comparison of complications of laser and cold knife conization. *Obstet Gynecol* 1983;62:213-7.
- Miroshnichenko GG, Parva M, Holtz DO et al. Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:10-2.
- Nordland K, Skjeldestad FE, Hagen B. Behandling av cervikal intraepitelial neoplasii før og etter innføring av laserkonisering. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125:167-9.
- Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:637-40.
- Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:126-30.
- Sun XG, Ma SQ, Zhang JX et al. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:367-72.
- Woo YL, Badley C, Jackson E et al. Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthesia for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology* 2011;22:334-9.
- Chen Y, Lu H, Wan X et al. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;107:107-10.
- Duesing N, Schwarz J, Choschick M et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1549-54.
- Duggan BD, Felix JC, Munderspach U et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:276-82.
- Kristensen GB, Jensen LK, Holund B. A randomized trial comparing two methods of cold knife conization with laser conization. *Obstet Gynecol* 1990;76:1009-13.
- Mathevet P, Dargent D, Roy M et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol* 1994;54:175-9.
- Mathevet P, Chemali E, Roy M et al. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:214-8.
- Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EA. A comparison between loop diathermy conization and cold-knife conization for management of cervical dysplasia associated with unsatisfactory colposcopy. *Gynecol Oncol* 1993;50:84-8.
- Suwanarurk K, Bhamarapravati S, Thaweekul Y et al. The accuracy of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia diagnosis with loop electrosurgical excisional procedure under colposcopic vision. *J Gynecol Oncol* 2009;20:35-8.
- Giacalone PL, Laffargue F, Aligier N et al. Randomized study comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision. *Gynecol Oncol* 1999;75:356-60.
- Mints M, Gaberi V, Andersson S. Miniconization procedure with C-LETZ conization electrode for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a Swedish study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:218-23.
- Costa S, Negri G, Sideri M et al. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;106:170-6.
- Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Bryant A et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD001318.
- Malapati R, Chaparala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis* 2011;15:177-9.
- Grisot C, Mancini J, Giusiano S et al. How to optimize excisional procedures for the treatment of CIN? The role of colposcopy. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1383-90.