

Gynekologisk patologi

Cervix uteri

I Innehållsförteckning

II Anvisningar för provtagarens hantering av provet.

Eftersom samsyn om hur cervixdysplasier skall utredas och behandlas saknas hos våra kunder är det svårt att ge generella råd om hur prover skall tas. I fråga om hantering av knivar, slyngor, Px-tänger, och curetter anar vi nog alla att utbytetets mängd, utseende och kvalitet influeras av provtagarens personlighet och intresse/insikter i cervixdysplasiutredning. Provtagaren bör få feedback på kvaliteten på sin provtagning, genom att t. ex. svaret på skrap innehåller uppgift om huruvida slemhinnedelar finns eller saknas i provet, och om vävnadsbitar innehåller transformationszon eller inte.

Regelbundna diskussioner med utredningsansvariga på gyn.-kliniker om utfallet av dysplasiutredning rekommenderas.

Om provtagaren önskar uppgift om radikalitet på LEEP-prover i flera delar måste proverna nålas på platta på det sätt de satt på portioytan.

Konpreparat hanteras mycket olika från klinik till klinik. En bra standardmetod är när operatören klipper upp konen (vanligen kl 12 eller 3) och spänner upp den på skiva så att vi kan ta bra bitar för optimal radikalitetsbedömningen. På de ställen där konerna fixeras ouppklippta i sin ursprungliga pyramidform kan man ta tvärsnitt från proximala resranden och längsskiva resten eller längsskiva hela. Önskemålen från både oss och klinikerna är för närvarande att den operativa åtgärden skall registreras (i vår dator) för att möjliggöra utvärdering av resultatet av åtgärden i form av t. ex. radikalitet eller recidiv.

III Anamnestisk remissinformation

1. Operation/undersökning – dvs. provtyp!
2. Kolposkopiskt fynd + lokalisation
3. Indikation för åtgärden? Nyupptäckt dysplasi? Tidigare sjukhistoria? Kontroll?

IV Utskärningsanvisningar

Koner: Alla sammanhängande och därmed orienteringsbara preparatformer även om de senare klipps upp.

Försök få kunderna att klippa upp och spänna upp koner färskt. I vissa kulturer vinnlägger man sig om att lokalisera förändringarna genom att numrera skivorna från sutur eller visst klockslag räknat, eller genom att bädda kvadranter av konen var för sig. Sådant förfarande kan knappast skada om klinikern är medveten om vilken noggrannhet som kan förväntas. Vi vill att alla är medvetna om att det inte är så självklart eller enkelt att på ett uppklipt och uppspänt preparat efteråt meddela vad som på originalkonen (och därmed på patienten) motsvarar t. ex. en dysplasi klockan 8 – 10.

Konpreparat (LEEP-kon, laserkon, knivkon):

Observera att ordet ”kon” inte ingår i förkortningen ”LEEP” utan att detta är en operationsprocedur som resulterar i en kon eller i stora Px-bitar.

Koner klipps upp och spänns upp på kork- eller frigolitskiva av operatören för optimal radikalitetsbedömning. Kulturer där LEEP-koner endast klipps upp finns. Nackdelen med sådant förfarande är att en ”tunn och slingrig” ringbiopsilliknande LEEP-kon är svårorienterad makroskopiskt och i de fall transformationszonen inte är med i de histologiska snitten blir det omöjligt att avgöra orienteringen för en genomskuren dysplasi. Ett uppnålat preparat kan tuschas före snittningen.

Om konen inte är uppklippt kan den längsskivas. Det kan finnas fördelar med att om konen är hög och toppig en tvärskiva från endocervikala resranden bäddas innan preparatet skivas.

LEEP-Px:

En stor del av LEEP-preparaten utgörs av multipla Px-liknande bitar utan möjlighet till orientering. Dessa prover skivas och allt bäddas. Radikalitet kan inte avgöras på sådana preparat.

I de fall operatören skickar större bitar – ofta en stor bit från vardera av portios fram- och bakläpp – och dessa är uppnålade och markerade kan vi tuscha och därmed bedöma radikalitet.

V Analyser

HE. Högrisk-HPV och p16ink4 kan användas för att skärpa differentialdiagnostiken mot benigna reaktiva förändringar.

Snittning: Utskuret material (Koner, LEEP-Px) 2 nivåer.

Px 2 – 4 nivåer, ”passera mitten”.

Tillägg: Vid normalt histopatologiskt material efter CIN 2 eller 3 eftergranskas cytologin och om en förklaring inte framkommer nedsnittas histopatologin.

VI Information i remissens svarsdelen

Portio-Px och koner.

- Ingen skivepiteldysplasi alternativt CIN 1,2, 3.
- Finns körteltypi?
- Invasion eller inte.
- Är den neoplastiska processen borttagen? Kan radikalitetsfrågan bedömas?
- Finns koilocytos eller andra tecken på HPV (flerkärnighet, dyskeratos, parakeratos, akantosis, papillomatosis)

Invasionsöverväganden:

Mikroinvasion = ≤ 7 mm bred lesion, ≤ 3 mm tjock mätt från basen av ursprungsepitetet. FIGO IA1.

Begreppet ”early stromal invasion” innebär invasion ≤ 1 mm tjocklek. Detta är alltså den ytligast infiltrerande undergruppen till mikroinvasiva cancer.

FIGO IA2 = ≤ 7 mm bred lesion, 3,1 - 5 mm tjock från mätt basen av ursprungsepitetet.

Kallas mikroinvasiv cancer i dagligt tal.

Mikroinvasiv cancer kan endast diagnostiseras i preparat där hela lesionen kan ses – dvs. regelrätta konpreparat där hela lesionen ses i en sammanhängande vävnadsskiva.

Kommentar: Mikroinvasiv skivepitelcancer är ovanlig i Sverige men uppges vara vanlig i USA. Sternberg anger att 21% av skivepitelcancer är mikroinvasiv och att 4 – 7% av skivepiteldysplasier uppvisar mikroinvasion. Huvudkriterierna för invasion är stromalt ödem och desmoplasmisk reaktion + lymfocytökning. Den nedbuktande invasiva kolven är ofta mera utmognad än den dysplasi den utgår ifrån.

PAD för invasiv cancer skall innehålla:

- Tumörtyp
- Tumörgrad
- Storlek uttryckt som bredd x tjocklek. När cancer inte är radikalt borttagen skall storlek anges som ”cancern mäter **minst**.....”
- Växt i lymfkärl
- Radikalitet – ange antal mm om det går.

Adenocarcinom i cervix:

Det finns ingen bevisad utveckling av adenocarcinom via förstadier/dysplasier. Atypiska körtlar och körtelceller som kan inge misstanke om adenocarcinom finns däremot. Vi förordar kodning med M69720 för dessa förändringar eftersom underlaget för en tregradig dysplasiutvecklingskodning med M6972-6/7/8 inte finns. Adenocarcinoma in situ (AIS) finns och är ofta HPV 16 eller 18 positiva samt ses ofta intill infiltrerande adenocarcinom och ofta tillsammans med skivepiteldysplasi, och ofta i transformationszonen. Adenocarcinom utgör c:a 15-20 % av cervixcancerfallen, och de visar helt tydlig körteldifferentiering. Skivepitelcancerar med fåtaliga slempositiva celler är fortfarande skivepitelcancerar.

Odifferentierad cancer:

Eftersom adenocarcinom visar tydlig körteldifferentiering är detta inte en differentialdiagnos. Neuroendokrina markörer kan stärka misstankar om småcellig cancer snarare än skivepitelcancer.

Utredning och behandling inom gynekologi skall kunna skötas utan fördröjningar eller missförstånd. Våra svar skall vara adekvata, kortfattade, och likformade. Situationen med stora provmängder från friska kvinnor är idealisk för användande av svarsklichéer.

Cervix + corpuskrap:

Oftast för att utreda blödningsrubbnig. Kan även vara utredning av cervixcytologiska atypier.

Ange om det finns cervixslemhinna – skivepitel resp. körtelslemhinna - eller bara ytepitel.

PX portio och cervixskrap eller båda tillsammans.

PX: Ange antal Px-bitar samt någon storleksangivelse t. ex. ”3 upp till 5 mm stora Px”.

Ange i mikrobekrivningen om transformationszonen är med.

Skrap: Ange mängden som sparsamt/måttligt/rikligt.

Utbyte av glandulär slemhinna? Skivepitelklädd slemhinna? Dysplasi?

Undvik att nämna inflammationen om den inte ger reaktiv atypi som måste rapporteras.

Frånvaro av slemhinna i cervixskrapet indikerar att provet inte är speciellt bra.

LEEP-Px:

Vi kan rapportera att en lesion inte är radikal i de snitt den ses men vi kan aldrig garantera radikalitet på denna typ av preparat. Avståndet för eventuell radikalitet behöver inte uppmätas. Se alltså till att era kliniker uppmärksammar skillnaden på; ”Ingen genomskuren dysplasi i snitten” och ”radikalt”.

Uppföljning av positiv vaginalcytologi med PAD-utredning visar vanligen att hälften av lätt skivepitelatypi (ASCUS/M69710) och CIN 1 inte har någon dysplasi på PAD. Korrelationen (eller bristen på överensstämmelse) beror givetvis på faktorer inom både cytologin och inom patologin. Inom patologin är det tänkbart att t. ex. antalet snittnivåer påverkar resultatet. Nedsnittning som ofta tillgrips när CIN 3 inte kan påvisas i PAD visar inte alltför sällan att dysplasi kommer fram. Korrelationen kan komma att förbättras när tester för HPV införs både inom cytologin och inom histopatologin. Den rent ljusmikroskopiska atypibedömningsdelen av korrelationen kommer sannolikt att kunna förbättras med användande av antikroppar och in situ metoder för t. ex. högrisk-HPV och p16.

VII Rekommenderade klassifikationssystem

WHO 2003, se bilaga.

VIII Administrativt

1. SNOMED-koder

Skivepitel

M74006 CIN 1

M74007 CIN 2

M80702 CIN 3

Skivepiteldysplasi rapporteras som CIN 1, 2, eller 3. OBS! Inte CIN I, II, eller III. (Fenicierna segrade i senaste WHO).

M80703 skivepitelcancer UNS. M807031 - högt diff., M807032 – medelhögt diff., M807033 - lågt diff.

M80763 (M80715) Mikroinvasiv skivepitelcancer

Körtelatyper/dysplasier:

M69720 – lätt atypi och måttlig atypi.

M81402 stark körtelatypi dvs. adenocarcinoma in situ.

M81403 adenocarcinom UNS. M814031 - högt diff., M814032 – medelhögt diff., M814033 - lågt diff.

2. Tilläggsregistreringar

3. Provtypsbezeichnungar

Målet är att genom de tre koordinaterna Provtyp/T-kod/M-kod kunna utvärdera hur en klinisk entitet sköts beträffande diagnostik och behandling. De behandlingsregister som planeras (Västra Götaland kommit längst) för cervixdysplasier kräver registrering av provtyper/behandling.

- Mikroskrap - t. ex. Pipelle och Endorette. Man kan undergruppera olika typer av mikroskrap.
- Cervix + corpusskrap – den traditionella fraktionerade abrasion
- Px- portio
- Px portio + cervixskrap
- Enbart cervixskrap
- Laserkon
- LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure)/Slyng/Lletz/loop) – antingen en riktig kon men i ökande omfattning stora Px.

Cervixpatologi är huvudsakligen hantering, utredning och behandling av cervixdysplasier och cervixcancer. Verksamheten är principiellt enkel och självklar men grumlas av att en mångfald varianter av utredning och behandling ses i olika sjukvårdsområden. Orsaken till denna varierade bild är fr. a. en varierande intensitet i deltagandet i detta ständigt förnyade fält. Ännu saknas enighet bland våra kunder om hur cytologiska atypier skall utredas. Dokumentet syftar till att presentera riktlinjer för provhantering och besvarande av rutinprover i denna bransch.

Kvalitetsindikatorer:

Cervix/portio: Andel av prover med benigt fynd, oklar atypi, HPV-förändring, CIN 1, CIN 2, och CIN 3.

Antalet mikroinvasiva varje år, samt samma antal relaterat till antalet CIN 3. På grund av förmodat mycket låga antal av mikroinvasiva cancrar rekommenderas siffror för de senaste fem åren, framtagna varje år – s.k. flytande fem-års-medelvärde.

Önskvärt att kunna presentera andelen radikalt borttagna dysplasier i konpreparat.

IX Övrigt

De histopatologiska och cytologiska kriterierna för skivepiteldysplasi anges nedan. Även om det inte förändrar den vardagliga ryggmärks-bedömningen för flertalet av oss är det intressant att veta vad som är den högsta sanningen i frågan just nu.

Histopatologi (WHO 2003)

CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Utmognad inom 2/3 av epitelet	Utmognad inom 1/2 av epitelet	Utmognad saknas eller 1/3 av epitelet	
Lätt kärnatypi i hela epitelet	Markerad kärnatypi inom hela epitelets tjocklek	Stark kärnatypi inom hela epitelet	
Mitoser inom basala 1/3-delen av epitelet, knappast atypiska	Mitoser vanligen inom nedre 2/3 av epitelet	Mitoser rikliga och inom hela epitelet, atypiska mitoser vanliga	

Vaginalcytologi (WHO 2003)

CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Lätt kärnstorleksökning, lätt anisokaryos	Kärnvariabilitet		
Fint och jämt fördelat kromatin, lätt hyperkromasi	Kärnkromatinet markerat och något ojämnt distribuerat	Kärnorna hyperkromatiska med grovt ojämnt fördelat kromatin	
Cytoplasman skarp	Cytoplasmavariabilitet		
Kärnan <1/3 av cellen	kärnan <1/2 cellen	Kärnan >2/3 av cellen Cytoplasman ofta minimal eller saknas.	

Studiegruppens medlemmar:

Stefan Cajander (sammankallande) Patologi, Akademiska sjukhuset Uppsala

Eva Lundin

Anne-Marie Jakobsen, Patologi Helsingborg

Bela Bozoky, Huddinge

Elina Eriksson, KS

Julia Bak, Linköping

Kaj Bjelkenkrantz, Malmö

Radmila Ehrsson, Huddinge

Anna Måsbäck, Lund

Cervixpatologi subgrupp: Kaj Bjelkenkrantz, Stefan Cajander

Litteratur.

Diagnostic surgical pathology, 3rd ed. S S Sternberg, D A Antonioli.

Blausteins pathology of the female genital tract, 5th ed. R J Kurman.

World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs (IARC/World Health Organization Classification of Tumours), Tavasoli 2003.

Övrigt:

Normaliserande utskick för dysplasibedömning skedde 2003, arrangerat av Stefan Cajander, Julia Bak, Kaj Bjelkenkrantz, Bela Bozoky, och CP Crum.

Länkar till onkologiska vårdprogram finns som regel på respektive onkologiskt centrums hemsida.