

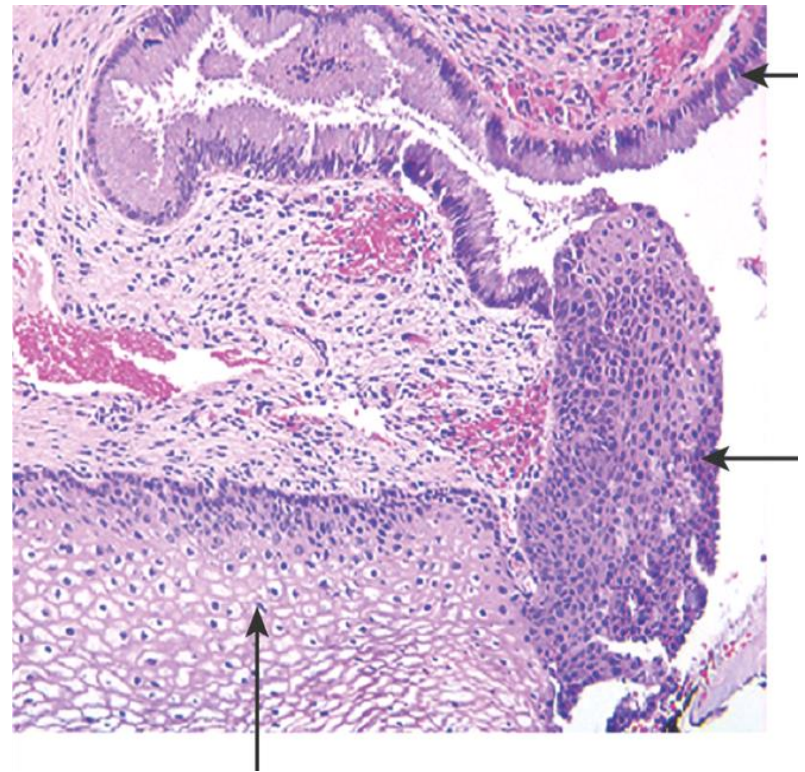
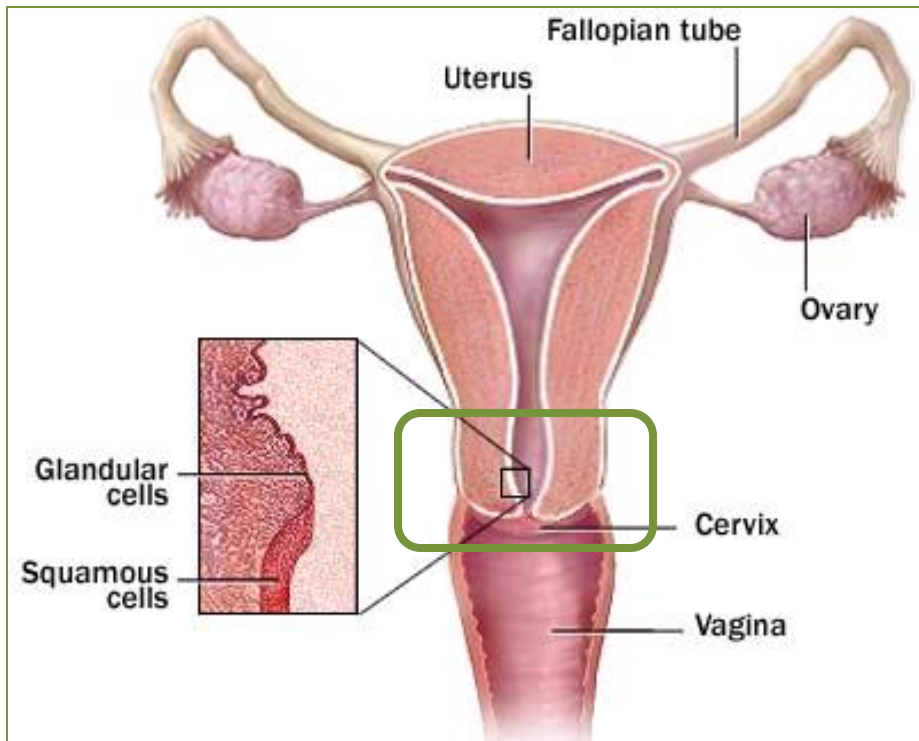
Gynækologisk udredning af abnorm screeningsprøve

Overlæge Doris Schledermann, OUH
Afdelingsbioanalytiker Dorte Ejersbo, Vejle

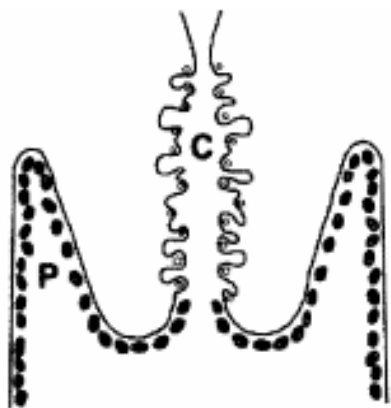
Disposition

- I. Gennemgang af KBC undersøgelsen
 - Kolposkopi
 - Biopsi
 - Endocervikal prøve (cytobørste eller abrasio)
- II. Korrelation mellem cytologi og histologi
- III. Tre problemstillinger fra dagligdagen

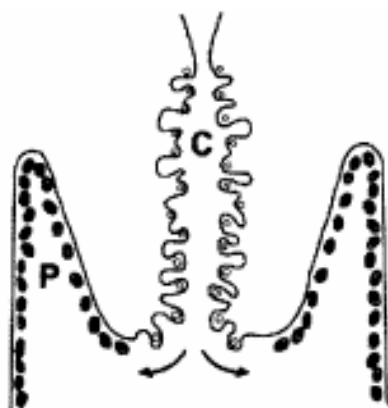
Livmoderhalsen



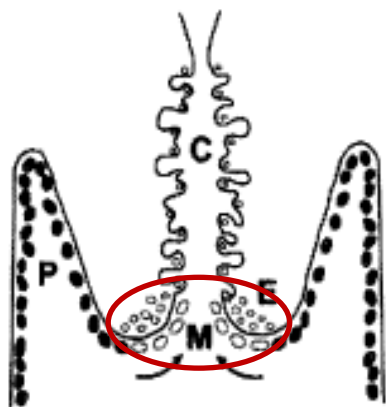
Transformationszonen



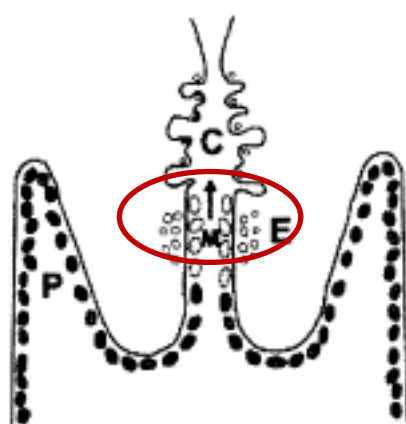
Ved fødslen



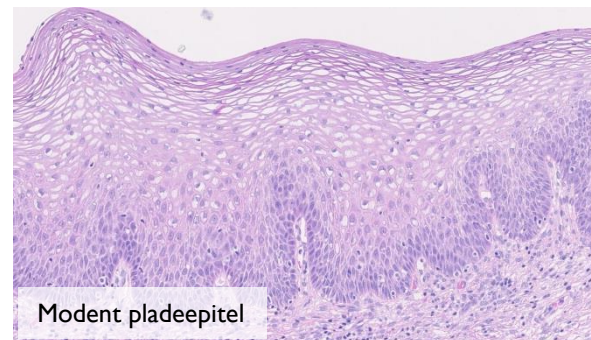
Puberteten



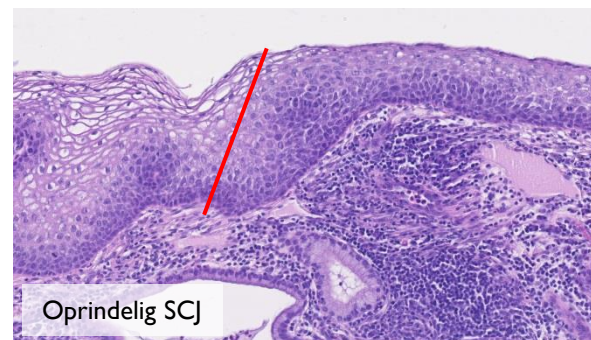
Den fertile periode



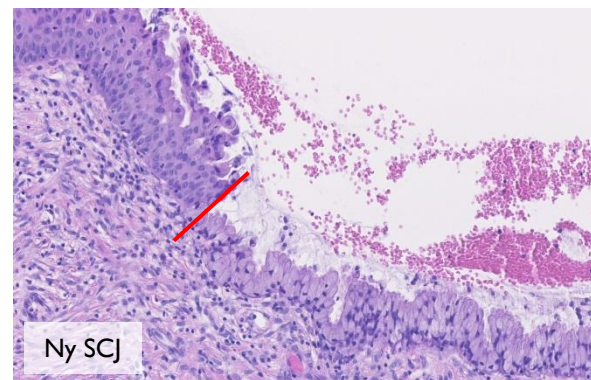
Klimakteriet



Modent pladeepitel

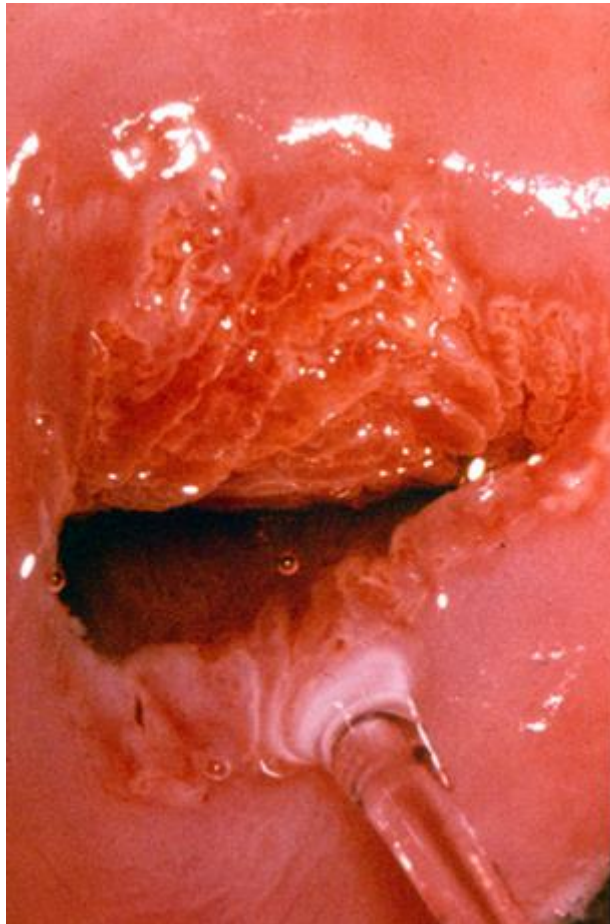


Oprindelig SCJ

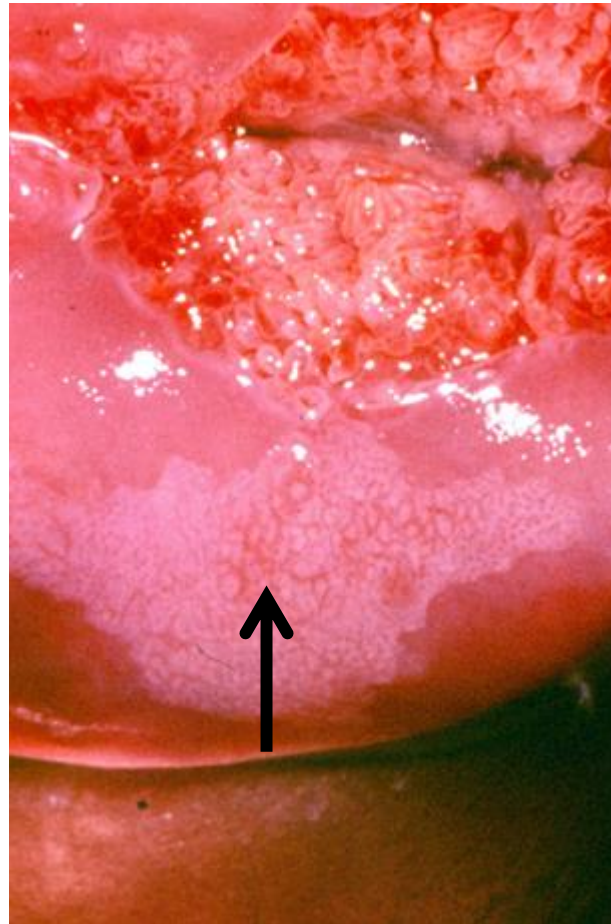


Ny SCJ

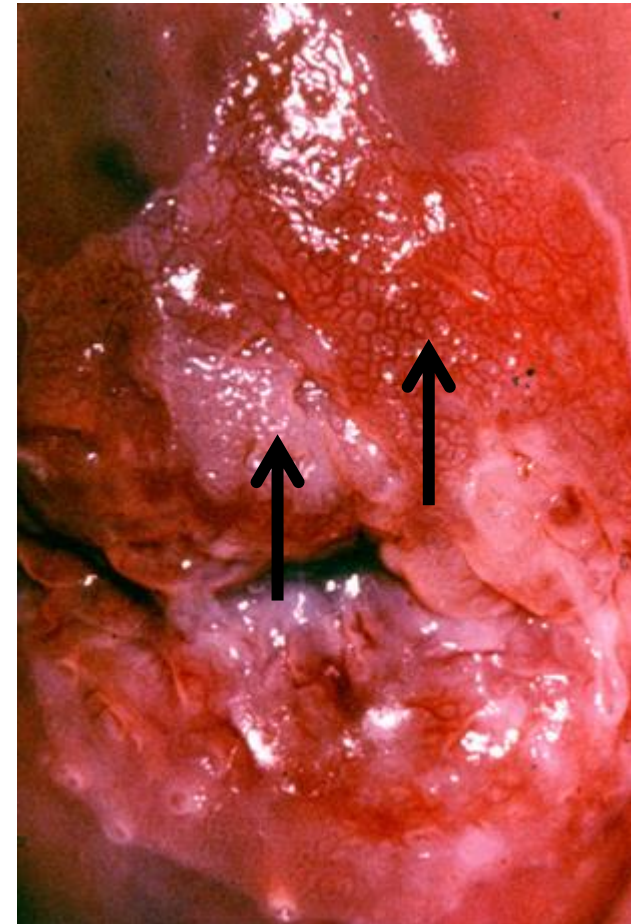
Kolposkopi fund



Normalt cylinder- og pladeepitel



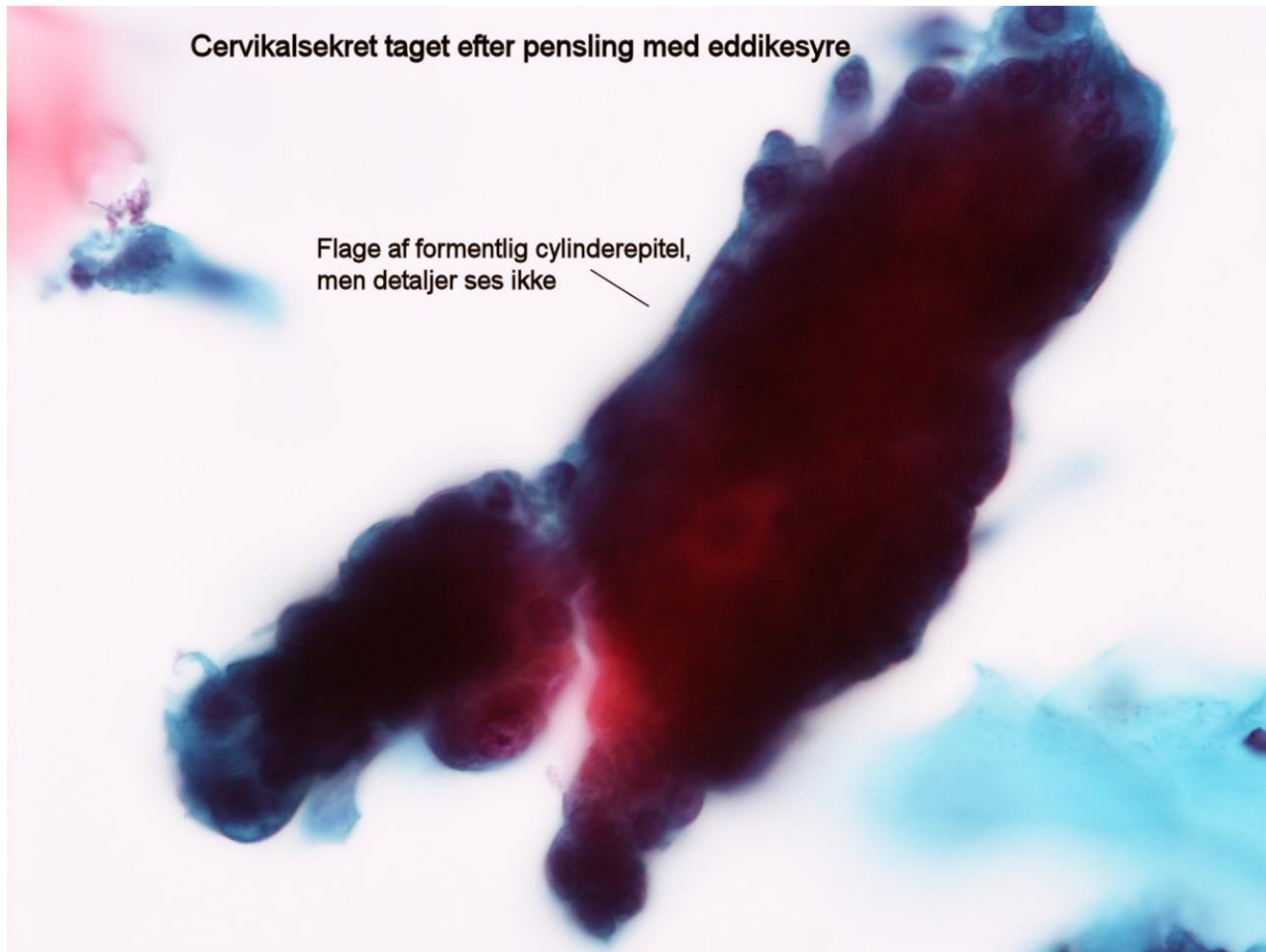
Acetowhite læsion og mosaikmønster



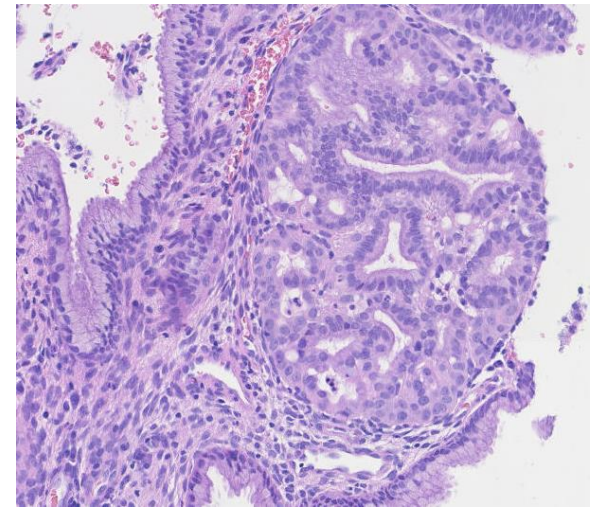
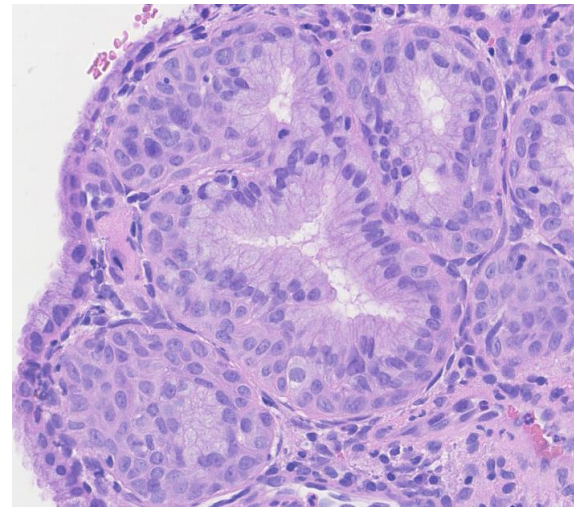
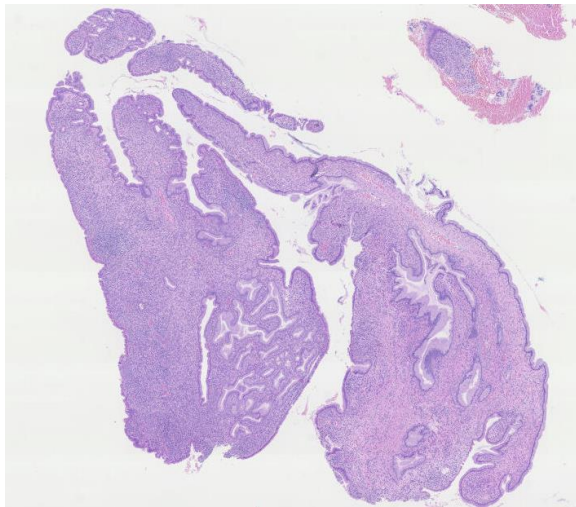
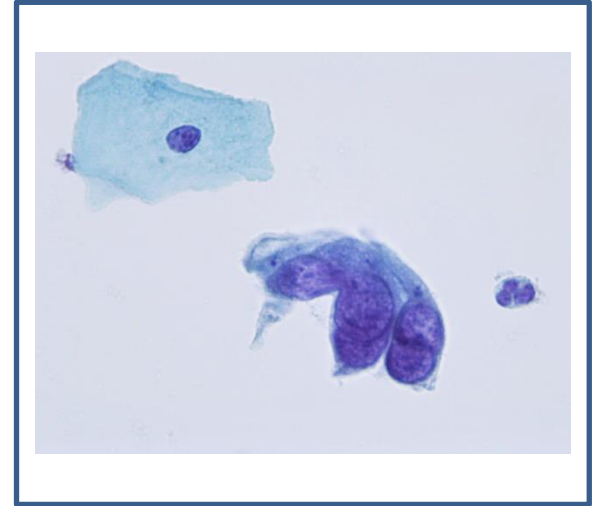
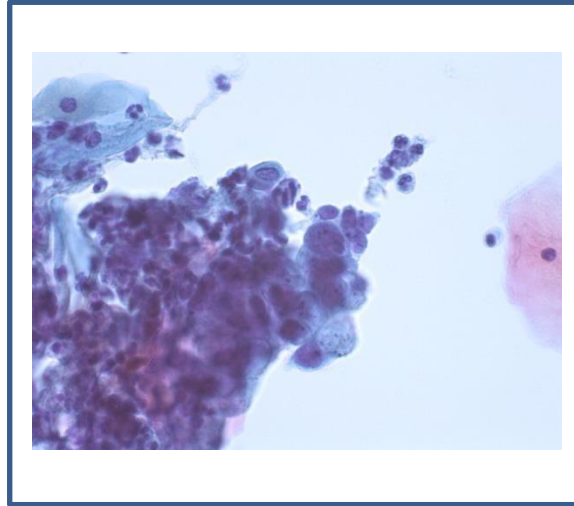
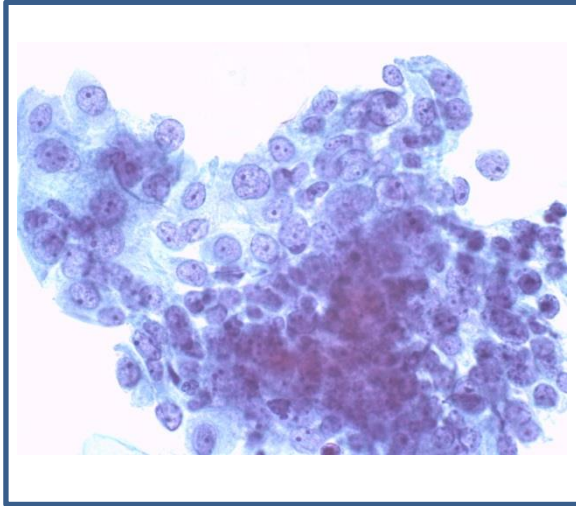
Acetowhite læsion og mosaikmønster

Eddikesyrepåvirkning

SurePath



Polyp og mikroglandulær hyperplasi

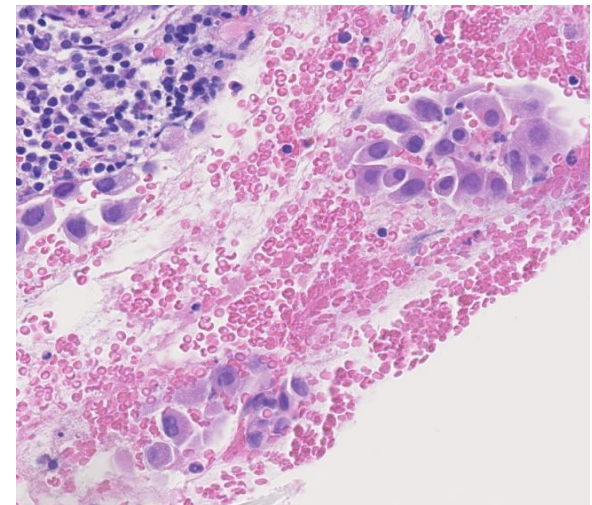
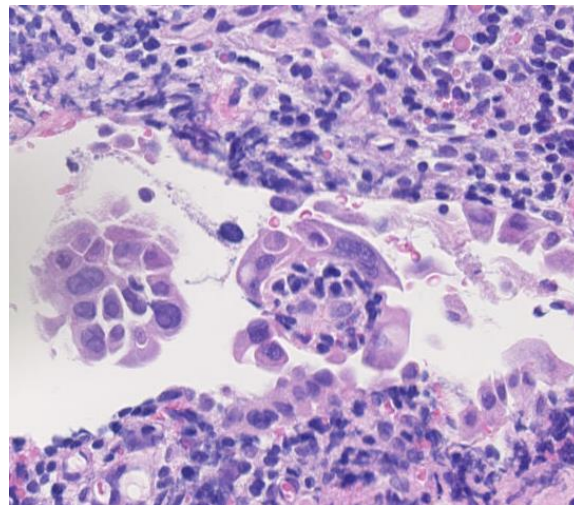
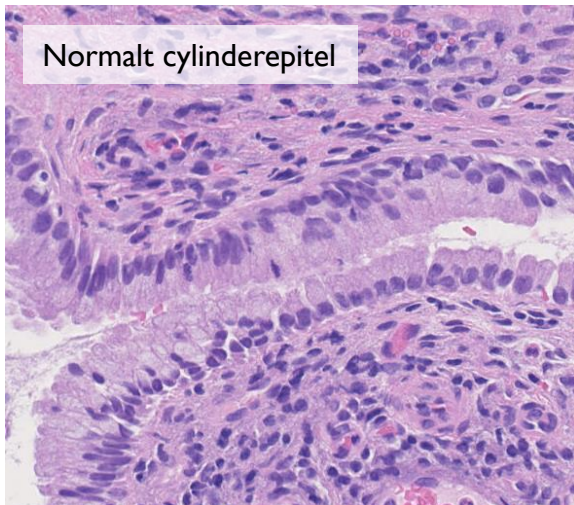
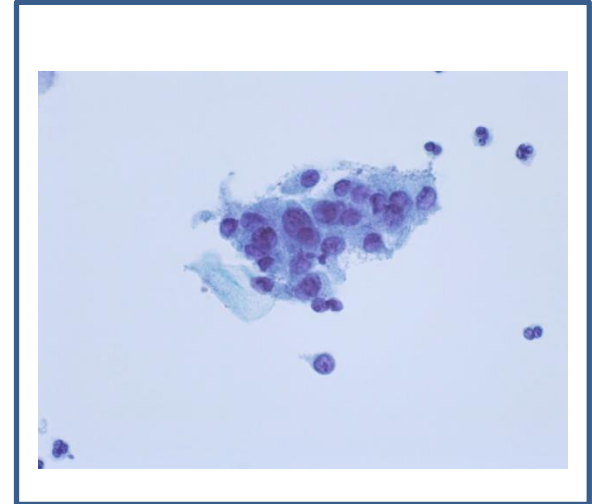
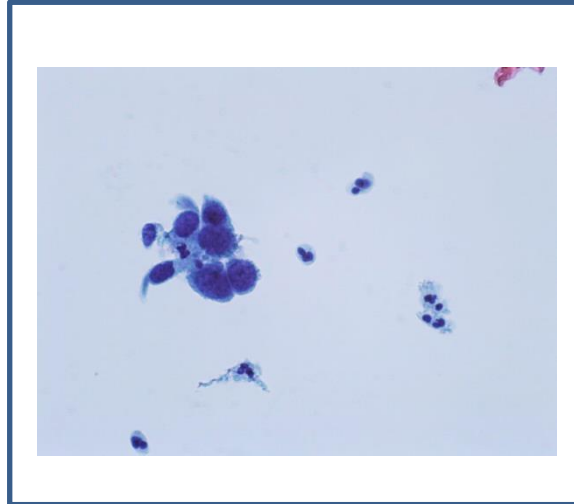
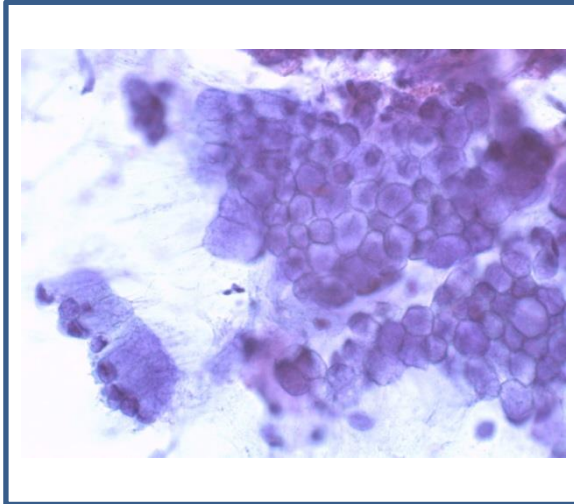


52 år.

Screening: Ingen aktuell

KBC: Biopsier: Polyp. Ingen endocervikal prøve.

Inflammation, reaktivt cylinder



43 år

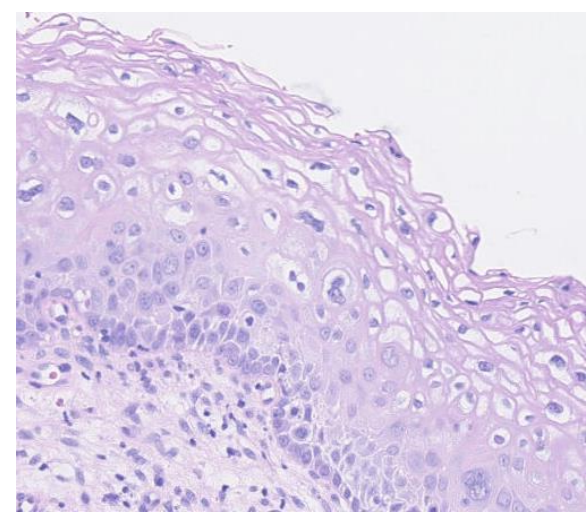
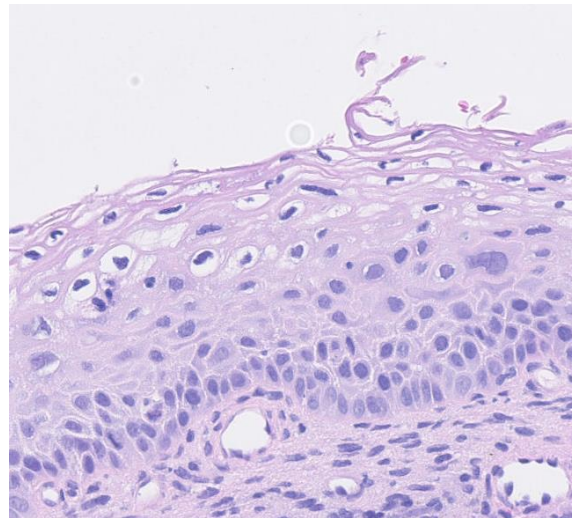
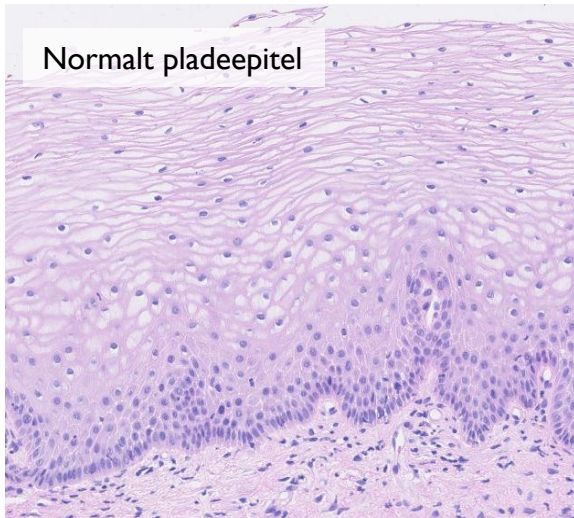
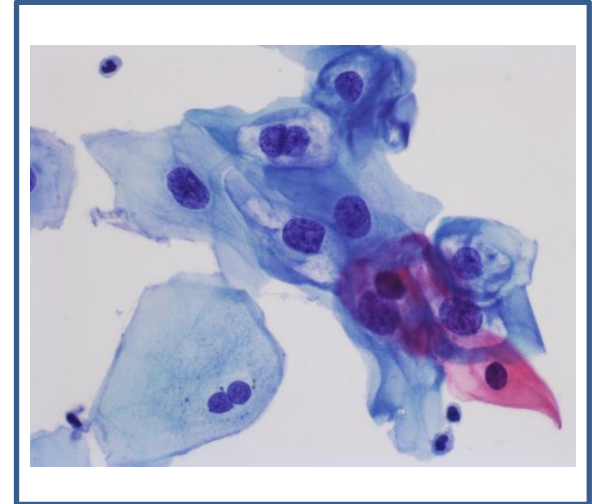
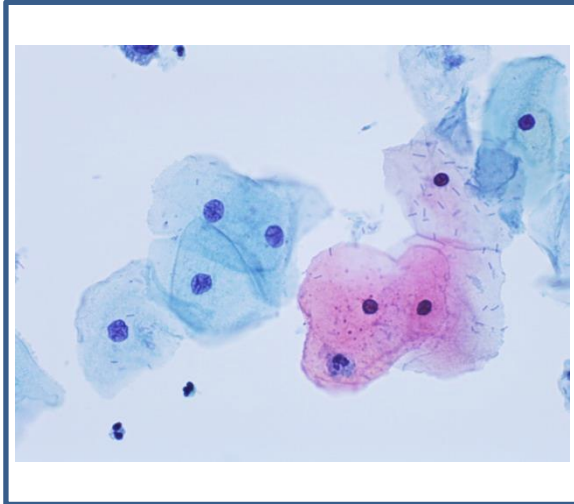
Screening: HPV 16, normale celler.

KBC: Biopsier: Inflammation og CIN2 (ikke vist). Abrasio: normalt væv.

Diagnosefordeling for cytologi i DK

	Diagnose																					
	Karcinom		HSIL		LSIL		ASCH		ASCUS		AIS		AGC		Normal		Uegnet		Andre		I alt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Danmark	105	0.0	5,425	1.5	8,047	2.2	3,455	0.9	11,612	3.1	101	0.0	819	0.2	336,137	91.1	3,420	0.9	42	0.0	369,163	100
Hovedstaden	6	0.0	1,685	1.3	2,164	1.7	1,606	1.2	4,410	3.4	26	0.0	566	0.4	119,601	91.3	924	0.7	#	0.0	130,990	100
Sjælland	26	0.1	886	1.9	1,626	3.5	183	0.4	1,486	3.2	31	0.1	37	0.1	41,972	90.0	358	0.8	7	0.0	46,612	100
Syddanmark	40	0.1	714	1.1	1,077	1.6	520	0.8	1,563	2.3	9	0.0	122	0.2	63,104	93.4	432	0.6	11	0.0	67,592	100
Midtjylland	13	0.0	1,365	1.6	2,006	2.3	586	0.7	2,884	3.3	30	0.0	72	0.1	78,213	90.6	1,176	1.4	0,0	0,0	86,345	100
Nordjylland	20	0.1	775	2.1	1,174	3.1	560	1.5	1,269	3.4	5	0.0	22	0.1	33,247	88.4	530	1.4	22	0.1	37,624	100

ASC-US/LSIL og CIN I



33 år
Screening: ASC-US med HPV anden end 16/18
KBC: Biopsier: CIN I. Abrasio: normale celler

Hvad viste cytologisk atypi?

Klinisk Patologi Vejle

Region Syddanmark (DK)

ASC-US 2.3 % (3.1)

ASC-H 0.8 % (0.9)

AGC 0.2 % (0.2)

[DKLS årsrapport 2017]

Hist/cyt opfølgning	ASC-US/ASCH/AGC	%
Total	971	2,8 %
Benign/normal	408	42 %
ASC-US/AGC/ASC-H	56	6 %
CIN1/LSIL	152	16 %
CIN2	112	11 %
CIN3/HSIL/AIS	239	25 %
Karcinom	4	

HPV positiv ASCUS (30-59 år)

	t/n	Aktuelle periode	Tidligere perioder	
		1/4-2016 - 31/3-2017 % (95% CI)	1/4-2015 - 31/3-2016 % (95% CI)	1/4-2014 - 31/3-2015 % (95% CI)
Danmark	2,062 / 4,324	47.7 (46.2 - 49.2)	46.1 (44.7 - 47.6)	47.8 (46.4 - 49.1)
Hovedstaden	675 / 1,225	55.1 (52.3 - 57.9)	94.7 (92.7 - 96.3)	95.2 (93.6 - 96.5)
Sjælland	367 / 881	41.7 (38.4 - 45.0)	34.1 (31.5 - 36.7)	34.1 (31.5 - 36.8)
Syddanmark	348 / 757	46.0 (42.4 - 49.6)	44.8 (41.6 - 47.9)	43.0 (40.2 - 45.9)
Midtjylland	460 / 1,117	41.2 (38.3 - 44.1)	31.8 (29.4 - 34.4)	34.5 (32.2 - 36.9)
Nordjylland	212 / 344	61.6 (56.3 - 66.8)	63.2 (57.9 - 68.4)	51.5 (46.5 - 56.6)

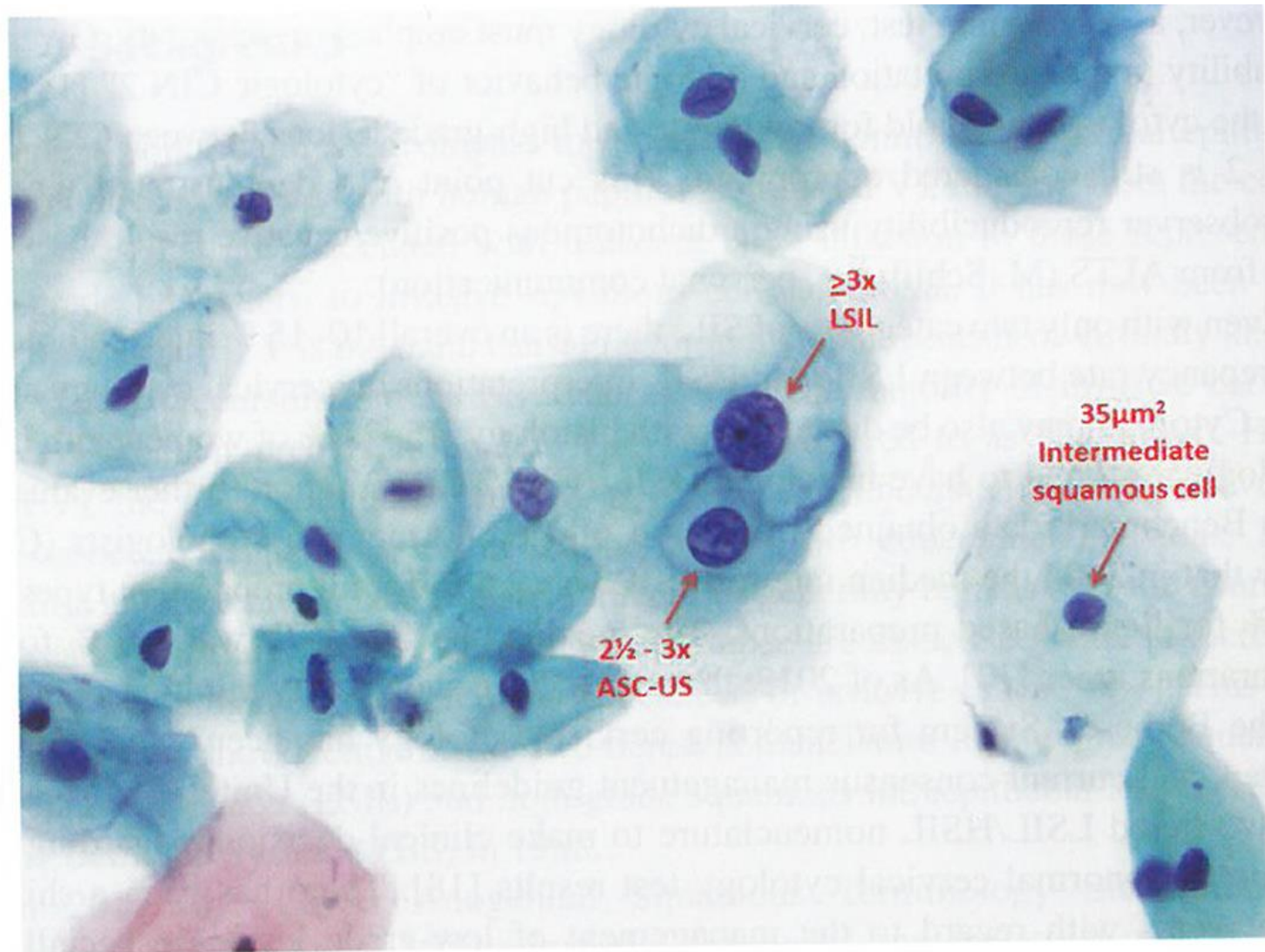


Fig. 5.1 Nuclear area (*LBP, ThinPrep*). The nuclear area of an intermediate squamous cell is approximately $35 \mu\text{m}^2$. This is used as a reference to measure abnormal squamous cells such as ASC-US (approximately $100 \mu\text{m}^2$) and LSIL (approximately $150\text{--}175 \mu\text{m}^2$)

Hvad viste LSIL?

Klinisk Patologi Vejle

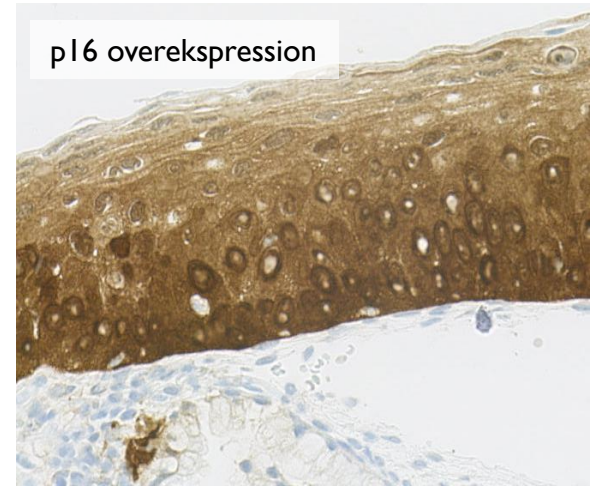
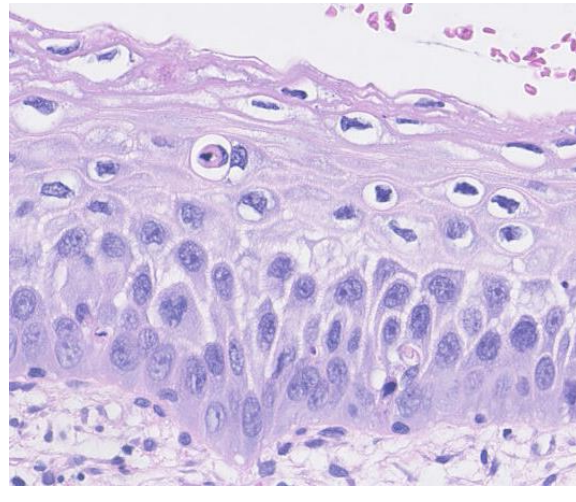
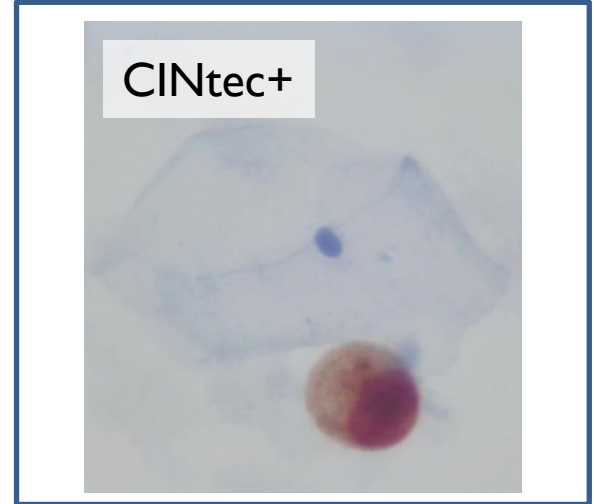
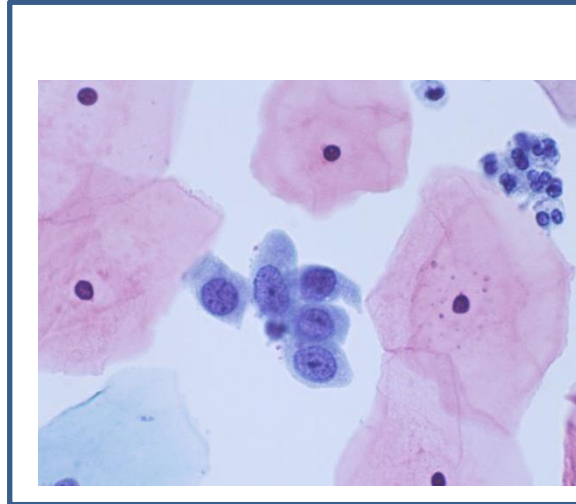
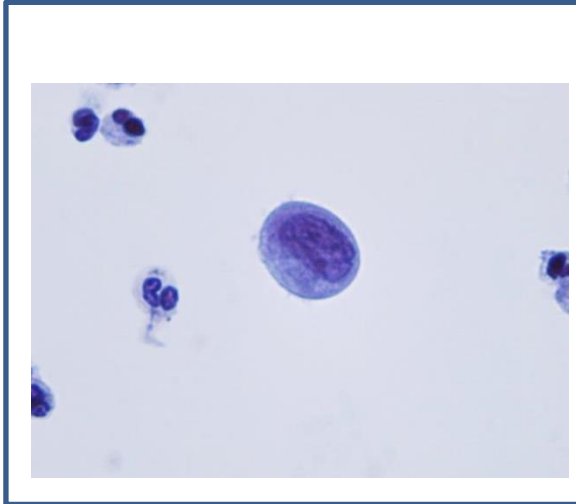
Region Syddanmark (DK)

LSIL 1.6% (2.2)

[DKLS årsrapport 2017]

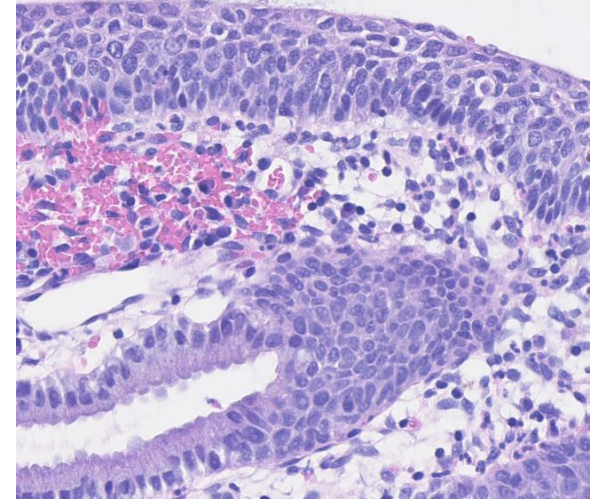
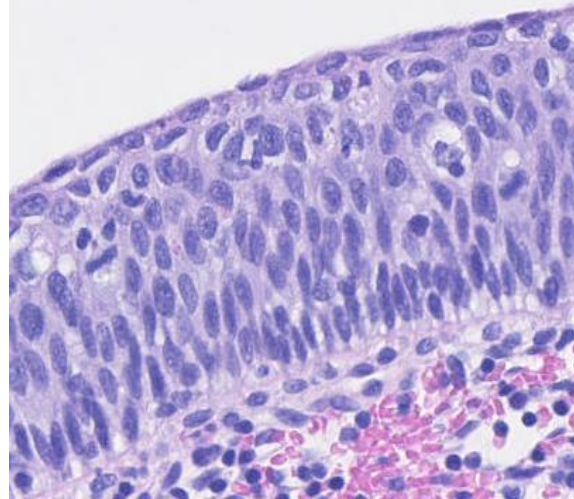
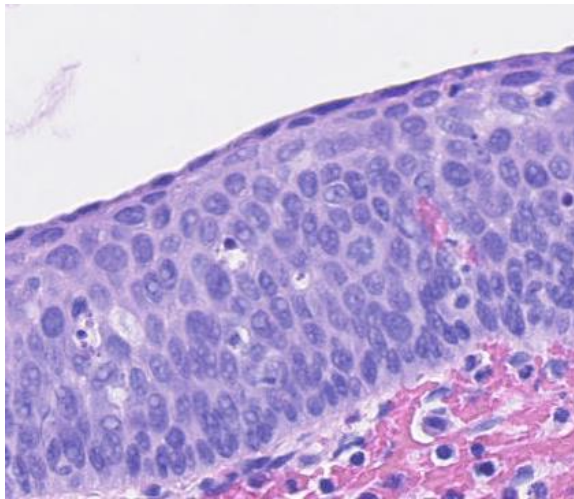
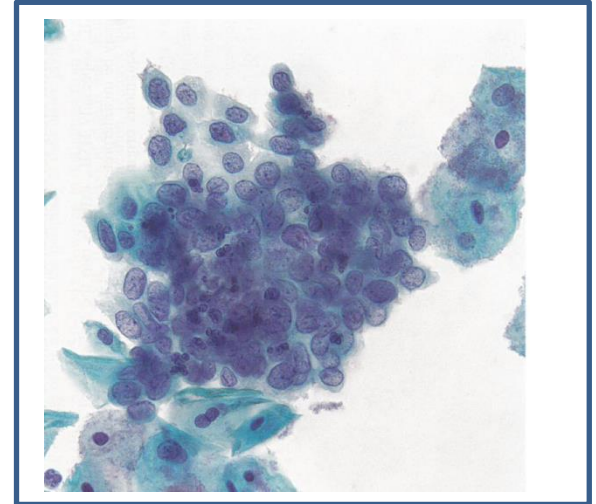
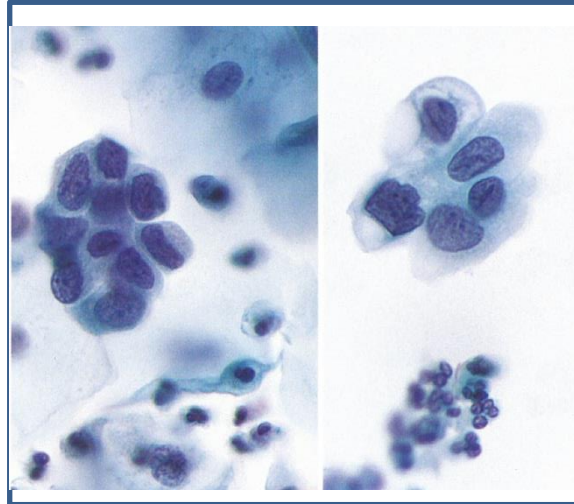
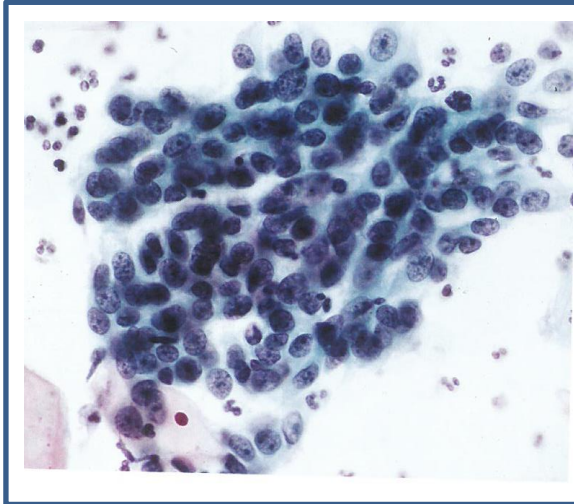
Hist/cyt opfølgning	LSIL	%
Total	610	1,7 %
Benign/normal	197	32 %
ASC-US/AGC/ASC-H	34	6 %
CIN1/LSIL	210	34 %
CIN2	96	16 %
CIN3/HSIL/AIS	71	12 %
Karcinom	2	

ASC-H og CIN2



28 år
Screening: LSIL og HPV+
KBC: Biopsier: CIN1 og CIN2. Cytobørste: ASC-H

HSIL og CIN 3



30 år
Screening: HSIL
KBC: Biopsier: CIN3. Abrasio: CIN3

Hvad viste HSIL/AIS?

Klinisk Patologi Vejle

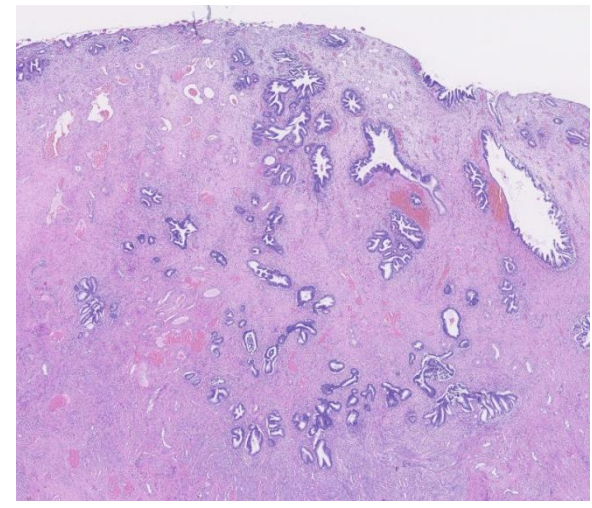
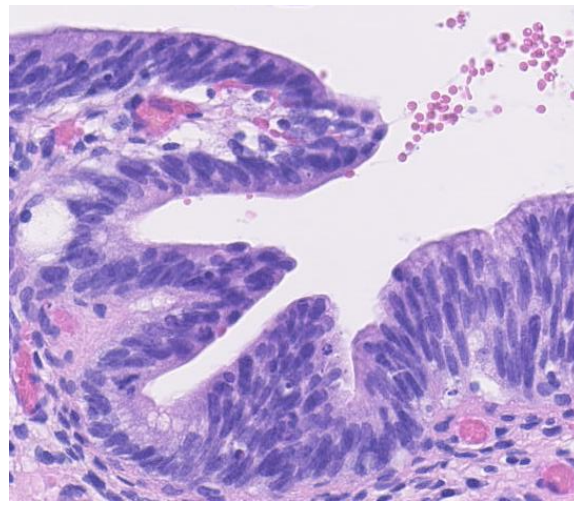
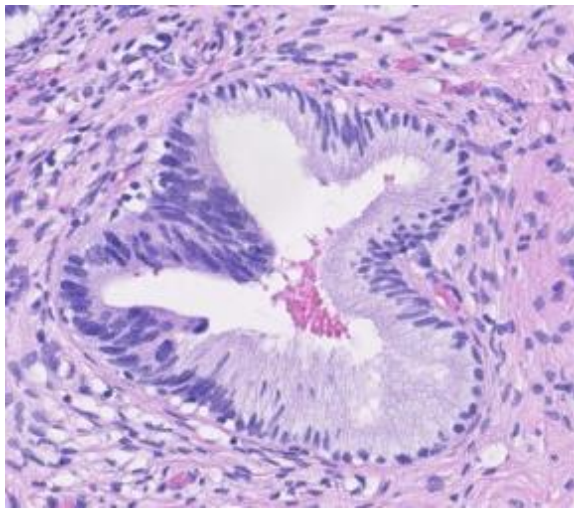
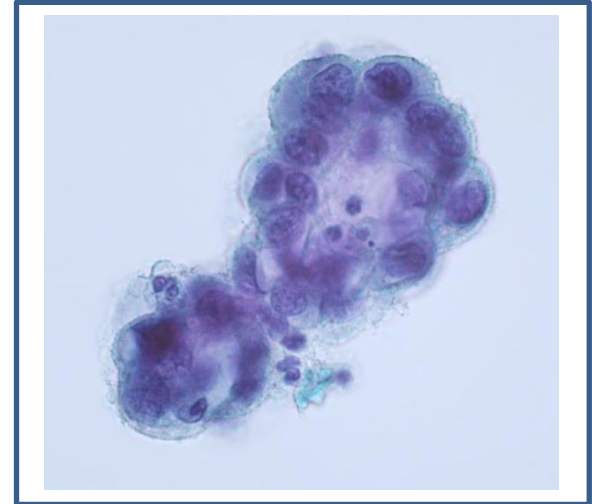
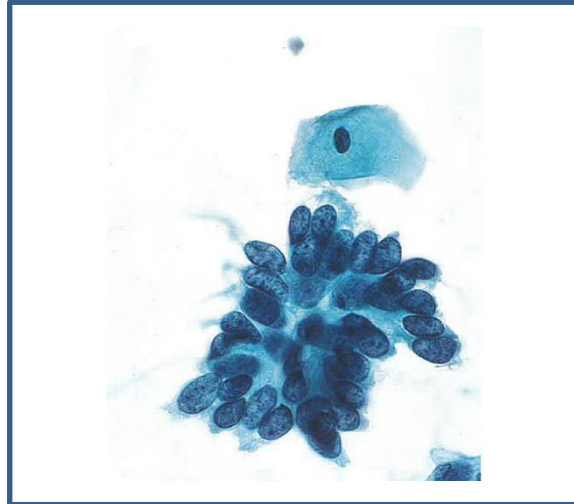
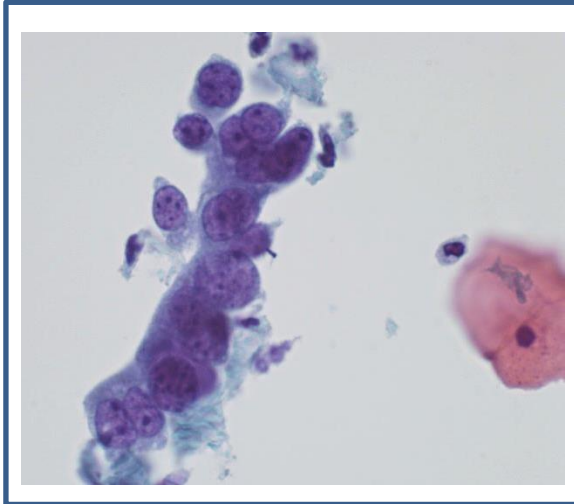
Region Syddanmark (DK)

HSIL 1.1% (1.5)

[DKLS årsrapport 2017]

Hist/cyt opfølgning	HSIL/AIS	%
Total	284	0,8 %
Benign/normal	25	9 %
ASC-US/AGC/ASC-H	7	2 %
CIN1/LSIL	9	3 %
CIN2	17	6 %
CIN3/HSIL/AIS	201	71 %
Karcinom	25	9 %

AGC og AIS



37 år

Screening: AGC og HPV 18

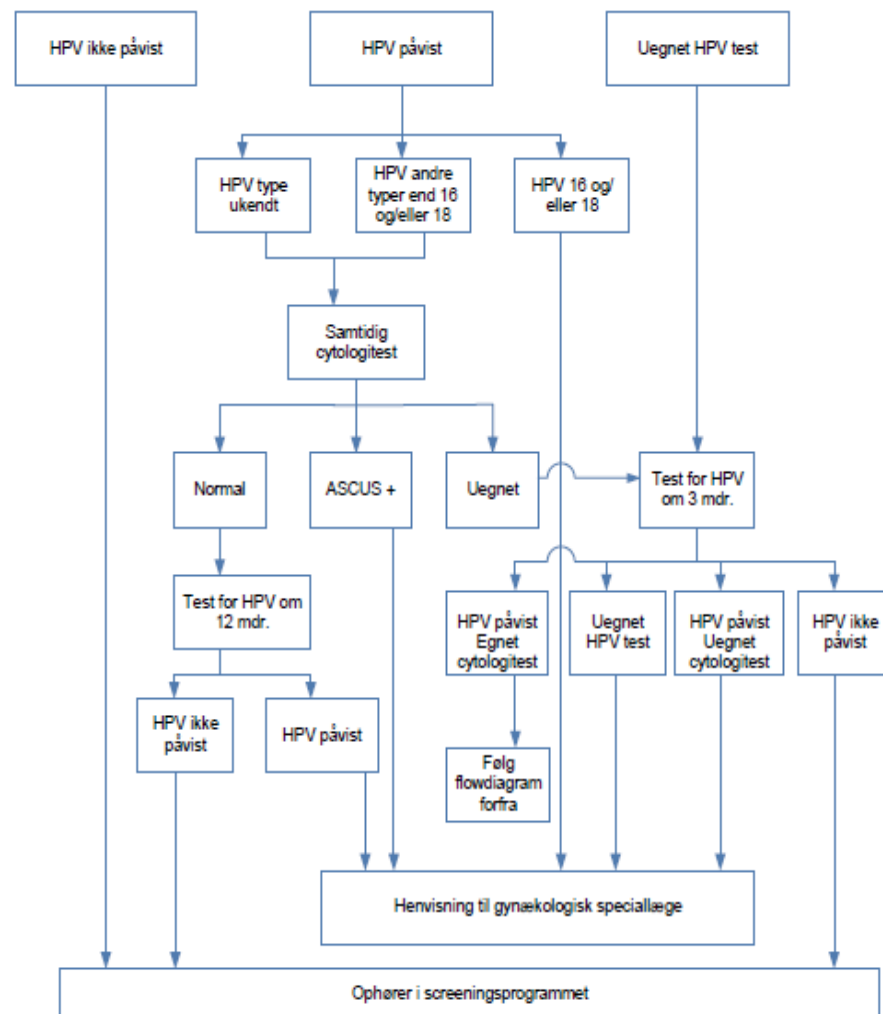
KBC: Biopsier: Adenokarcinom in situ. Cytobørste: Adenokarcinom in situ, HPV 18



I: Den HPV positive 60+ årige

Screeningsanbefalinger 2012:

- HPV test:
 - HPV negativ
 - HPV 16/18 +
 - HPV anden type end 16/18 +
- Cytologi:
 - Ingen
 - Normal
 - ASC-US/LSIL
 - ASC-H/HSIL
 - AGC/AIS
- Konsekvens ved abnorme fund:
 - KBC med biopsier og endocervikal diagnostik



Problemstillinger fra dagligdagen

Case A

HPV 16/18

Cytologi: ingen



KBC



TZ ikke repræsenteret i
biopsierne

Cytobørste med normale
endocervikale celler

Hvad nu?

Hvornår er prøven egnet?

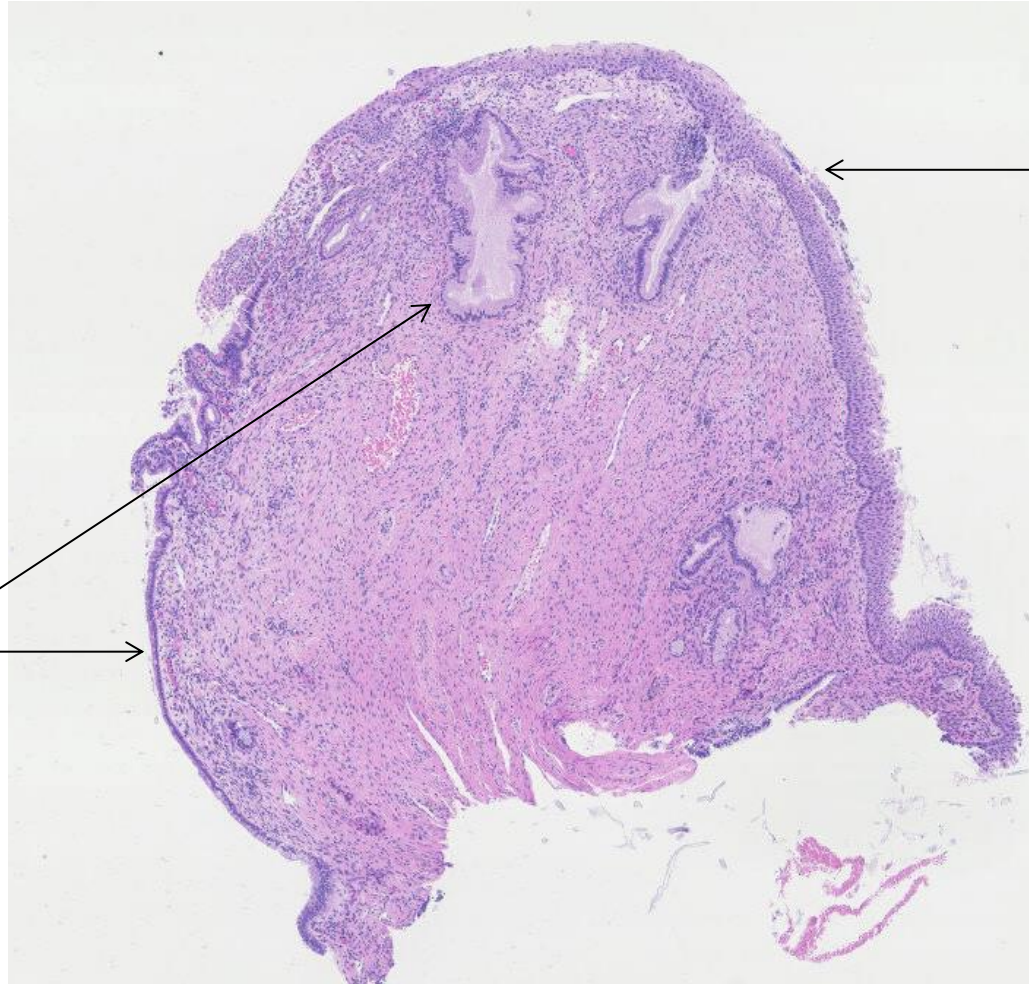
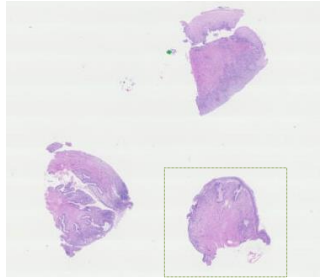
Kriterier for celleprøve fra livmoderhalsen taget som led i kontrolforløb

- Repræsentation af transformationszonen i form af mindst 10 velbevarede endocervikale celler (cylinderepitel eller metaplastiske pladeepitelceller)



	Cytobørste	Abrasio	Biopsier
Kun pladeepitel	Nej	?	Nej
Modent/metaplastisk plade- og cylinderepitel	Ja	?	Ja
Kun cylinder	Ja	?	Nej

Transformationszonen repræsenteret



Metaplastisk
pladeepitel

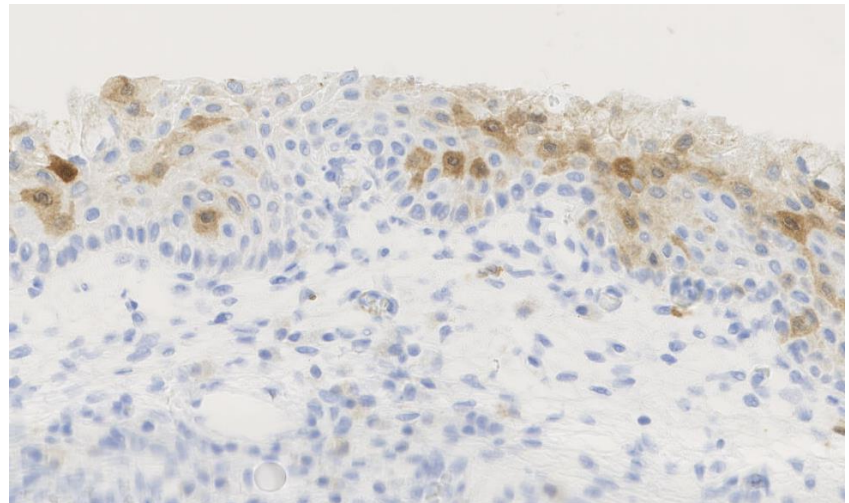
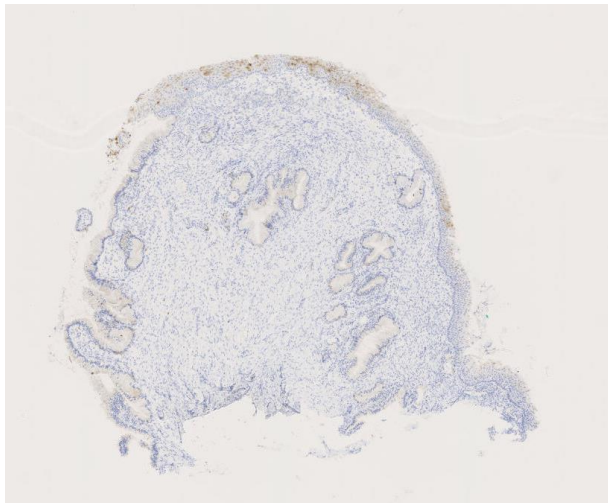
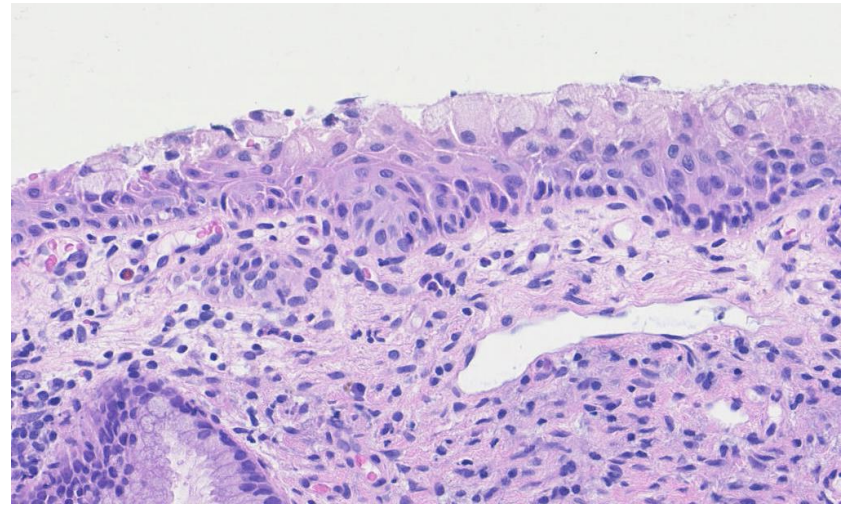
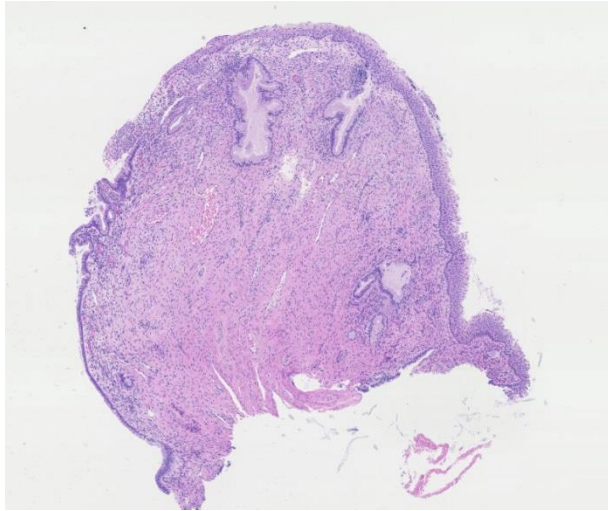
Endocervikalt
cylinderepitel

22 år

Screening: Normale celler.

KBC pga. plet- og kontaktblødning. Biopsier: + TZ, normalt væv. Abrasio: normalt væv

+ TZ, normal p16

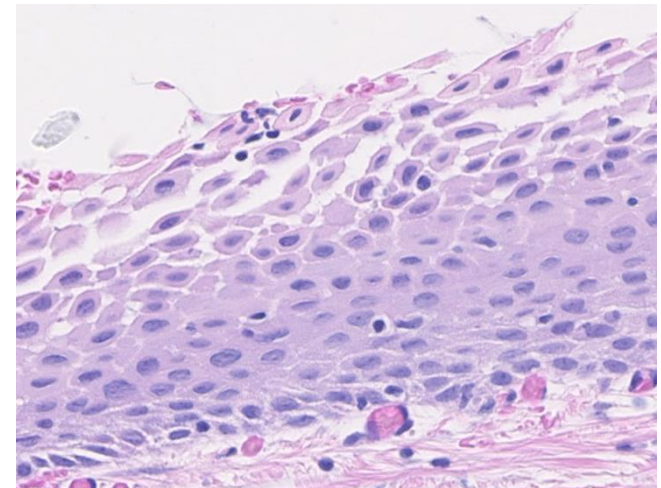
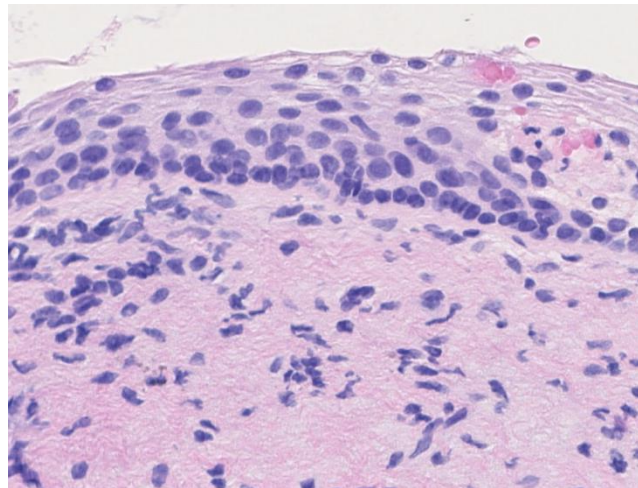
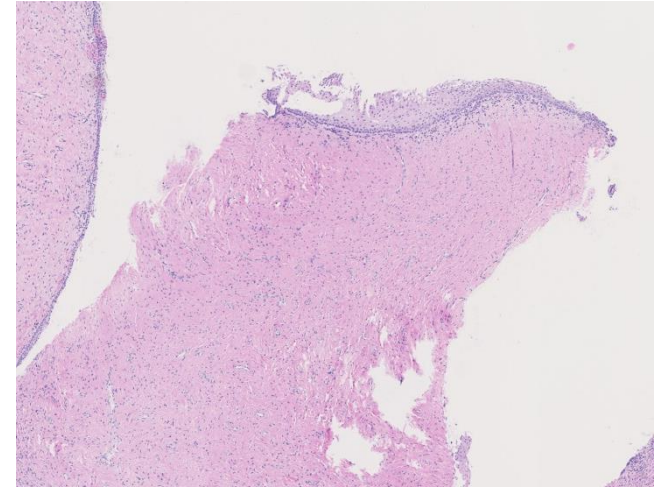
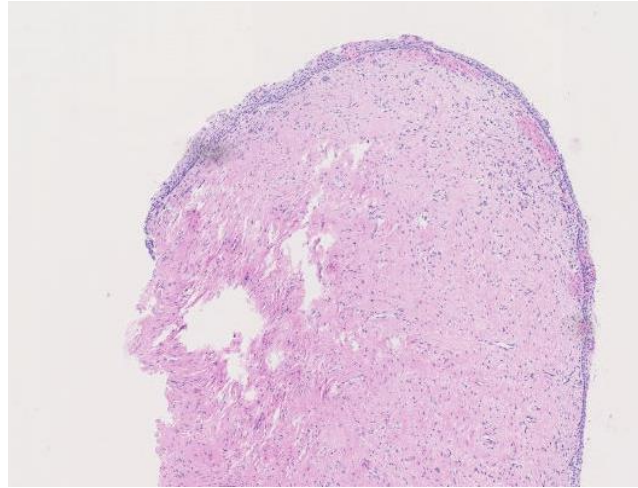
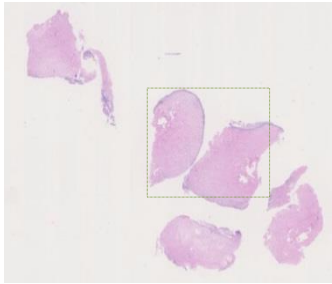


22 år

Screening: Normale celler

KBC (pga. plet- og kontaktblødning). Biopsier: + TZ, normalt væv. Abrasio: normalt væv

-TZ



71 år.

Screening: HPV anden type end 16/18, normale celler.

KBC: Biopsier: -TZ, normalt væv. Cytobørste: Normale celler

Anbefalinger

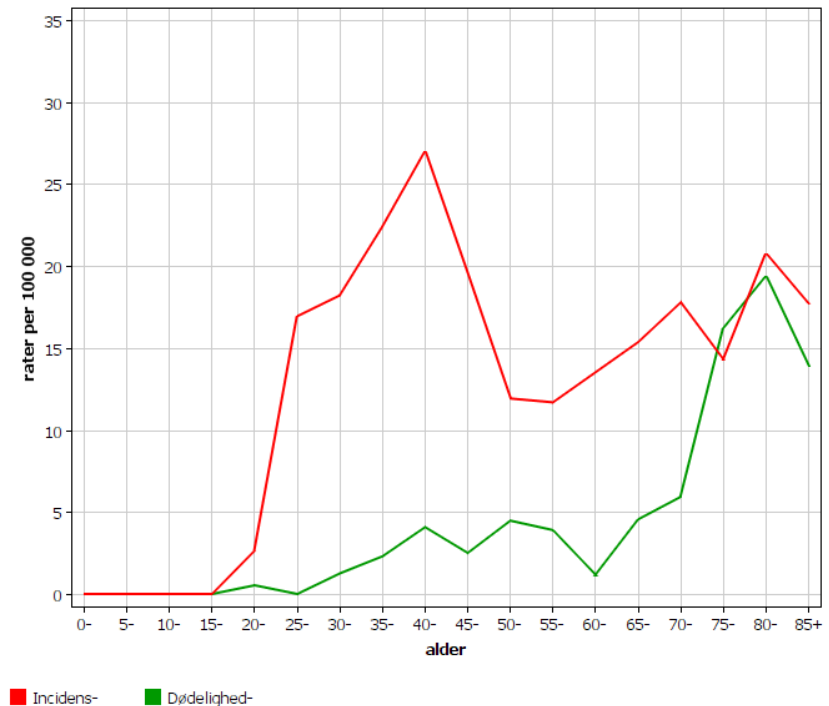
Screening for livmoderhalskræft, anbefalinger (SST) 2018:

”Siden indførelsen af HPV-test til de 60-64-årige har der vist sig at være praktiske vanskeligheder forbundet med håndteringen af de kvinder, der findes HPV-positive, idet det i den aldersgruppe kan være svært at få en egnet prøve til cytologi og histologi.

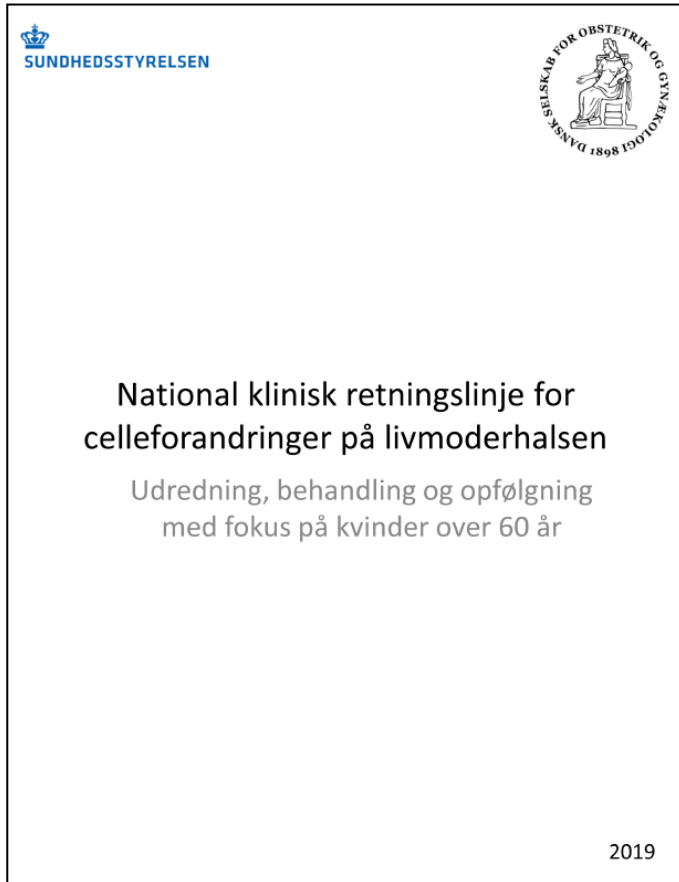
Der ses således **behov for retningslinjer for kvinder med vedvarende positiv HPV-test og uegnet cytologi**. Denne opfølgning falder dog uden for screeningsprogrammet, og **det anbefales derfor, at der udarbejdes kliniske retningslinjer i regi af de faglige miljøer.**”

Fakta vedr. 60+ årige:
Lavere forekomst af HPV og CIN,
men højere risiko for cervixcancer
ved persisterende HPV

Danmark (2015)
Livmoderhals



Problemstillinger



Høring indtil 10.03.19

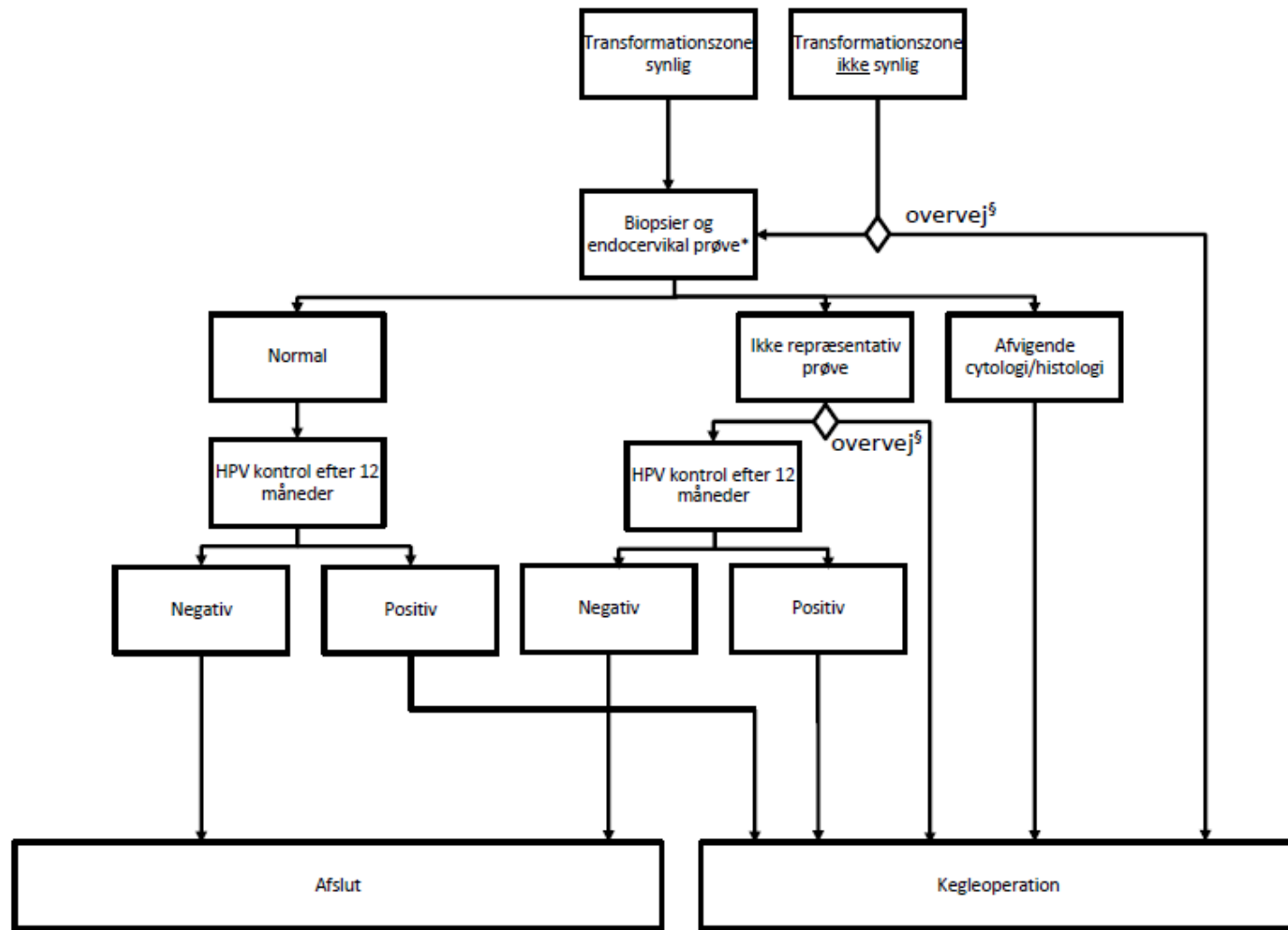
Formand: Lone Kjeld Pedersen (OUH)
Patologer: Marianne Waldstrøm (Vejle)
Doris Schledermann (OUH)

- Skal alle HPV+ til KBC?
- Hvad er cytologiens rolle?
- Ikke synlig TZ ved kolposkopi – skal der tages prøver?
- Egnethedskriterier?
- Overbehandling? Hvad ønsker kvinderne?
- Hvilken kontrol efter HPV positiv screeningsprøve med normal og egnet KBC?
- Hvilken kontrol efter HPV positiv screeningsprøve med ikke egnet KBC?

Anbefalinger for opfølgning af HPV pos. screeningstest

- HPV genotypning anbefales for at kunne identificere 16/18 vs. andre typer
- HPV 16/18 positiv:
 - Henvisning til KBC
 - Fund ved cytologisk triage vejledende for valg af udredning og behandling
- Andre typer end 16/18 positiv:
 - Fund ved cytologisk triage afgørende for opfølgning:
 - ASCUS+ → KBC
 - Normal → HPV test om 12 mdr.

Anbefalinger for udredningen hos gynækolog



*Kan være cytobrush eller abrasio. Hvis der foreligger cervix cytologi der er mindre end 3 mdr. gammel behøver denne ikke gentages.

§ Det kan overvejes – i samråd med patienten – at gå direkte til kegleoperation eller alternativt den anden mulighed i flowchartet.

Anbefalinger

Spørgsmål:

1. Skal alle HPV+ til KBC?
2. Hvad er cytologiens rolle?
3. Ikke synlig TZ ved kolposkopi – skal der tages prøver?
4. Egnethedskriterier?
5. Risiko for overbehandling? Hvad ønsker kvinderne?
6. Kontrol efter HPV positiv screeningsprøve med normal og egnet KBC?
7. Kontrol efter HPV positiv screeningsprøve med ikke egnet KBC?

Svar:

1. Næsten alle – på samme indikation som i dag
2. Afhænger af HPV type:
 - HPV 16/18: vejledende
 - HPV andre typer end 16/18: triage
3. Enten biopsier og endocervikal prøve ELLER konus
4. Egnethedskriterier:
 - Biopsier: + TZ
 - Cytobørste/abrasio: uafklaret
5. Mere villige til overbehandling end underdiagnostik
6. HPV test efter 12 måneder
7. HPV test efter 12 måneder ELLER konus

2: Endocervikal diagnostik

- Cytobørste ELLER abrasio ELLER slet ikke?
- Udfordringer ved cytobørste og abrasio
- Hvilken vægt skal abnorm cytobørste prøve have, hvis biopsierne er normale?
- Kender vi betydning af eddikesyreapplikation på cytologi (TP/SP)?
- Hvilken metode foretrækker patienten?
- Hvad anbefales internationalt og nationalt?

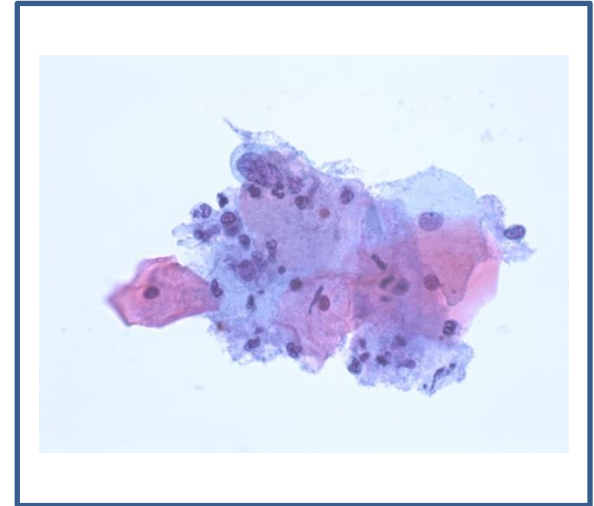
Problemstilling fra dagligdagen

Kvinde f. 1984, fertilitetsønske

Cytologi: HSIL



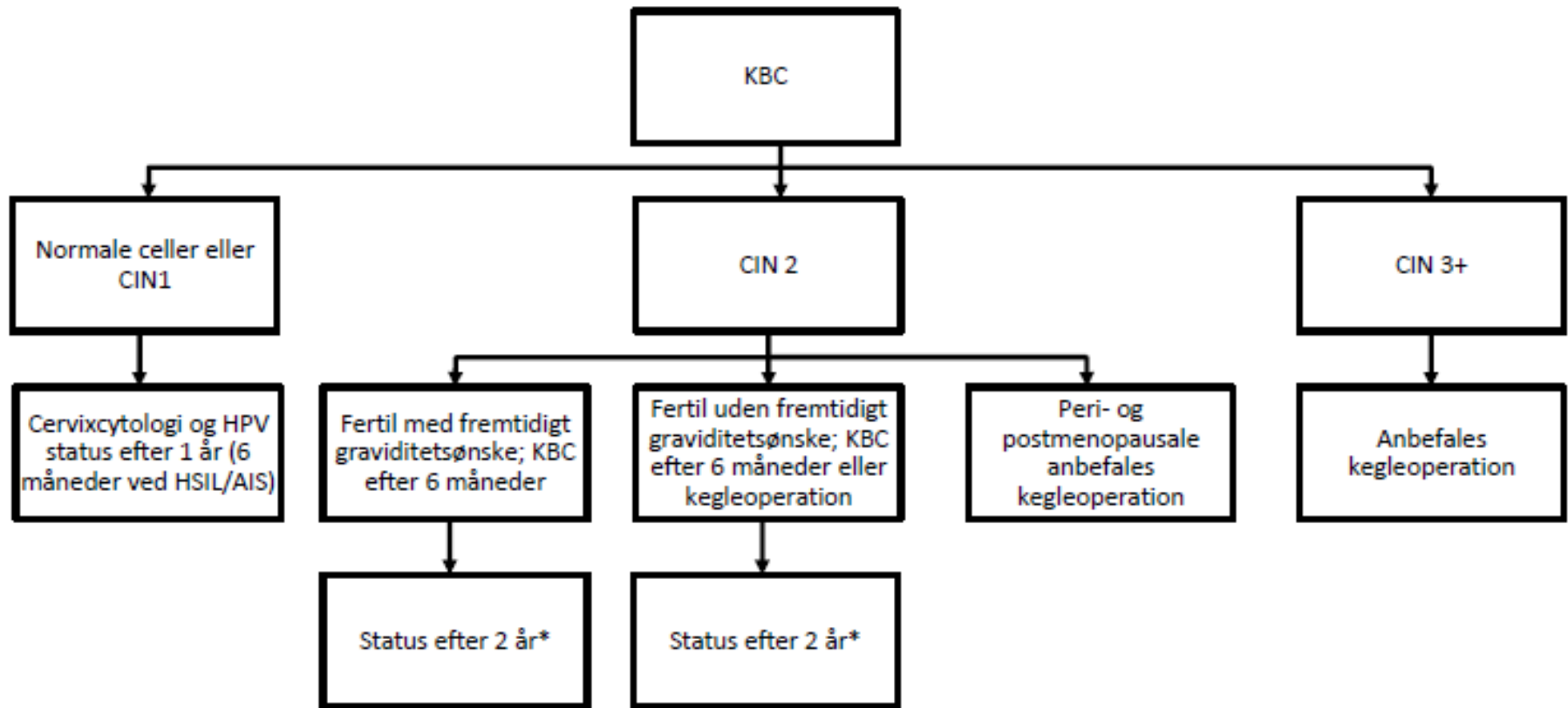
KBC x flere



	Aug. 16	Jan. 17	Dec. 17	Jan. 18	Juli 18	Jan. 19
Cytobørste	HSIL	ASC-H	HSIL	HSIL	HSIL	Normal
Biopsier	CIN2	Inflam.		Normal	CIN1	CIN2

Hvad nu?

Anbefalinger for opfølgning af CIN

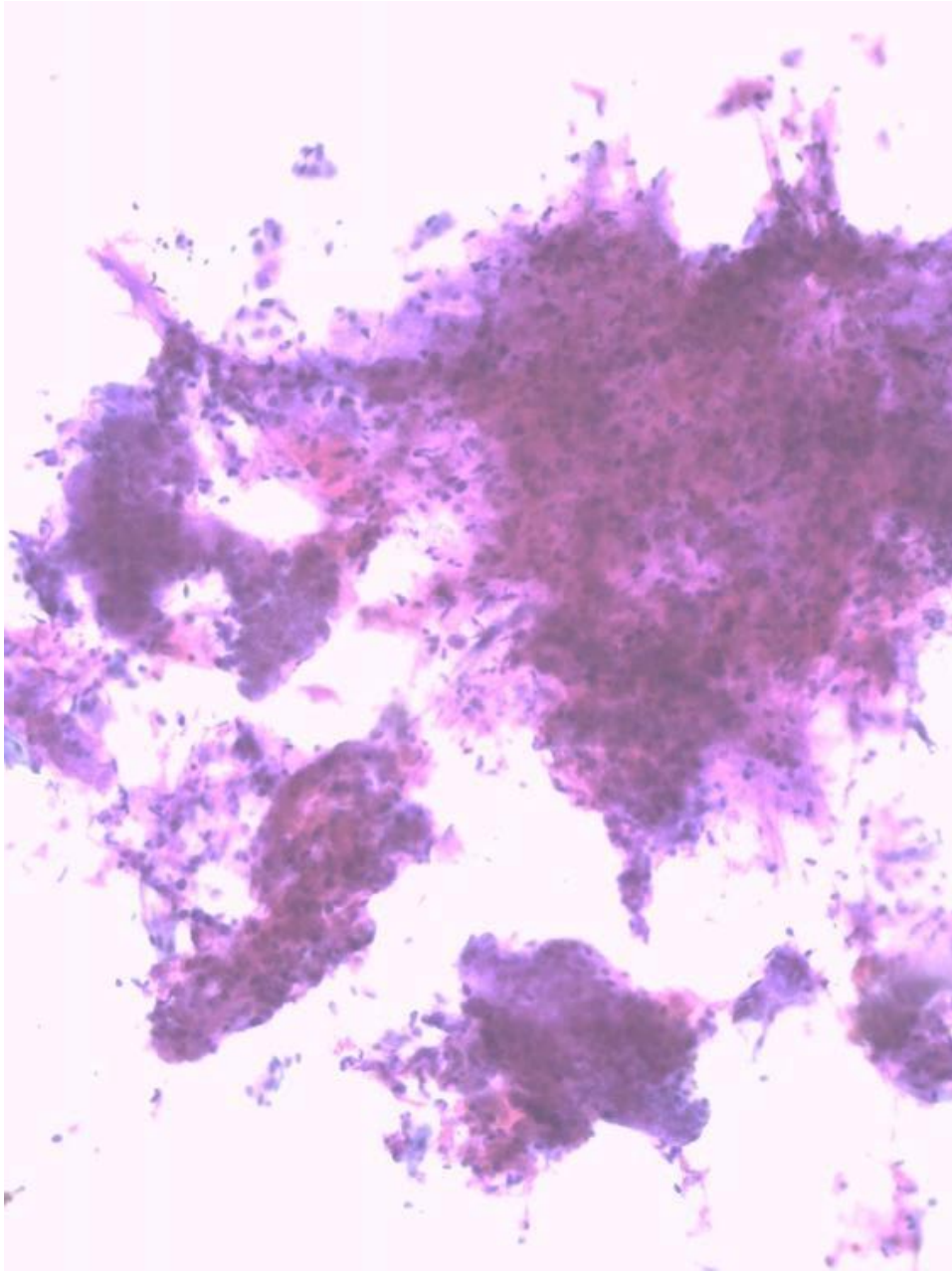


*Status efter 2 år: Ved fortsat abnorm histologi gøres HPV test mhp. typebestemmelse og herefter samtale med kvinden mhp. planlægning af enten fortsat kontrol eller kegleoperation.

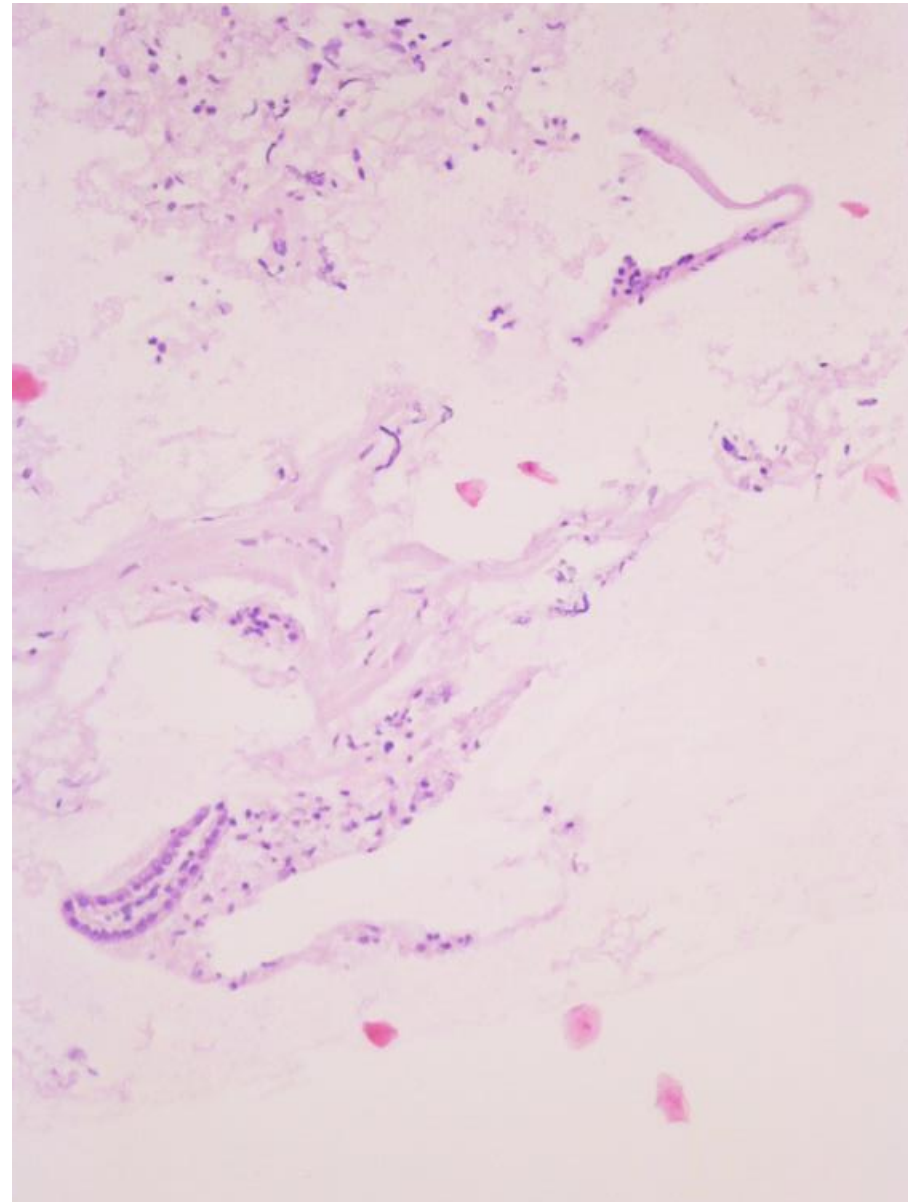
2: Endocervikal diagnostik

1. Cytobørste ELLER abrasio ELLER slet ikke?
2. Udfordringer ved cytobørste og abrasio
3. Hvilken vægt skal abnorm cytologi have, hvis biopsierne er normale?
4. Kender vi betydning af eddikesyreapplikation på cytologi (TP/SP)?
5. Hvilken metode foretrækker patienten?
6. Hvad anbefales internationalt og nationalt?
7. Optimeringsmuligheder?

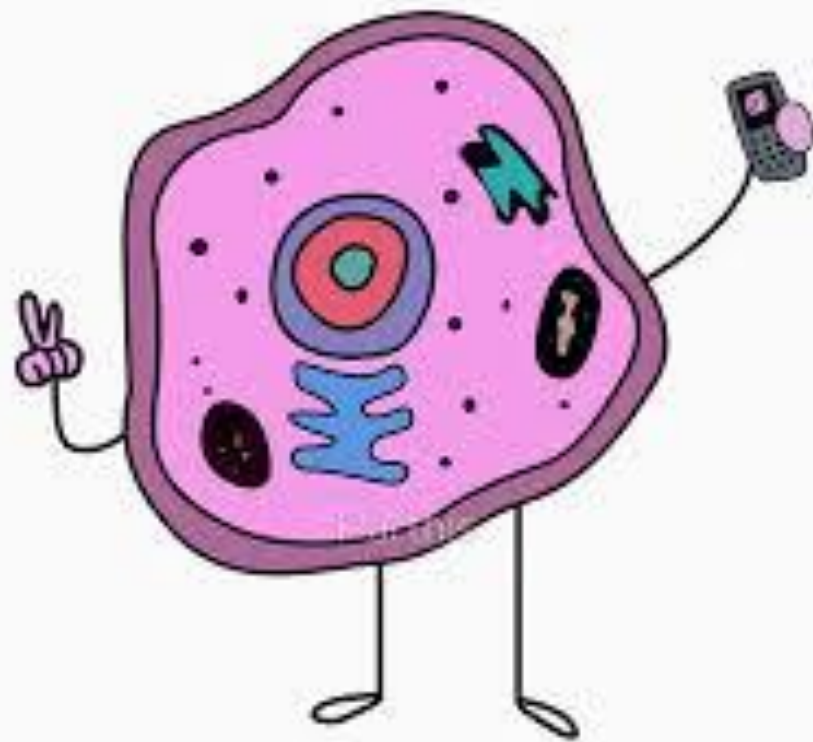
1. KBC inkluderer cytobørste eller abrasio undt. hvis der er en cytologi < 3 mdr.
 2. Cytobørste:
 - Kan være meget cellerig (ligne Pap-smear), og derfor tidskrævende at mikroskopere
 - Egnethedskriterier?
 - Risiko for falsk positive svar især ved atrofi
 - HPV +: bias ved mikroskopi
- Abrasio:
- Ofte cellefattig med kvæstede celler
 - Egnethedskriterier?
 - IHC kan være svær at tolke
3. Begge fund indgår i vurderingen
 4. Nej
 5. Næppe forskel
 6. Ikke velundersøgt
 7. Forslag til optimering af kvalitet
 - Centralisering og/eller regional digitalisering
 - Plasma-trombin koagel eller Cellient®



"Smear"



Plasma-trombin koagel



Cell fie

3: Konsekvens af cytologidiagnose

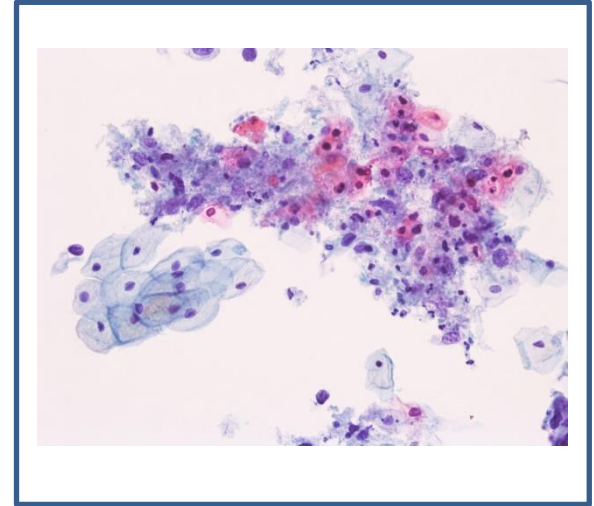
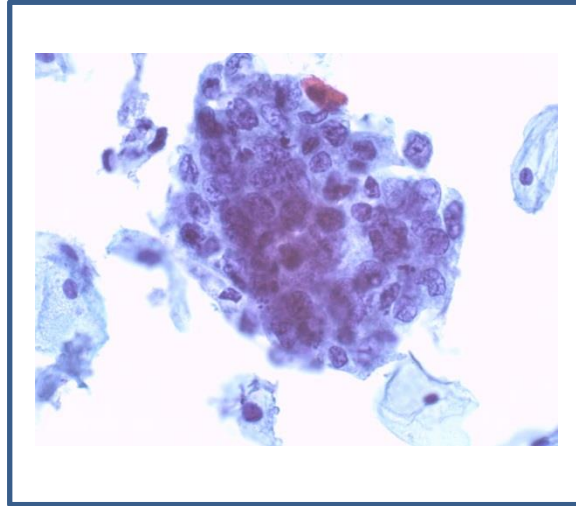
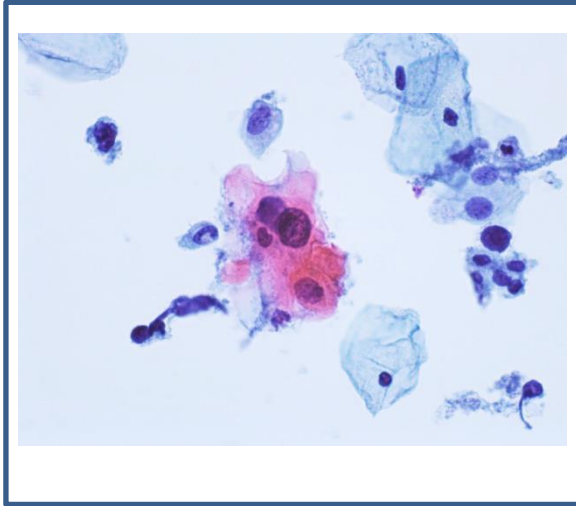
Baggrund:

- Kræftpakkeforløb – accelererede forløb
- Fra henvisning modtaget på onkogyn. afd. til start på behandling: max. 28 kalenderdage

Problemstillinger:

1. Hvor langt kan og skal man gå på cytologi?
2. Konsensusdiagnose mellem cytologi og histologi i de vanskelige tilfælde
3. Kend konsekvenserne af diagnoserne
4. Hvad skal man sige/tænke om cytologi diagnosen når cellerne ikke passer helt i de diagnostiske kriterier?

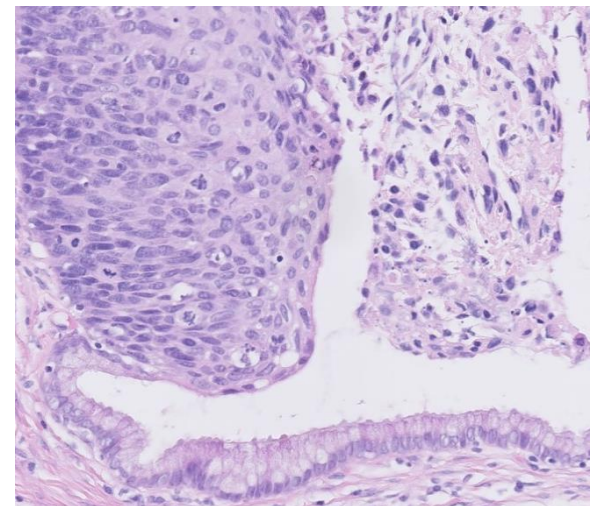
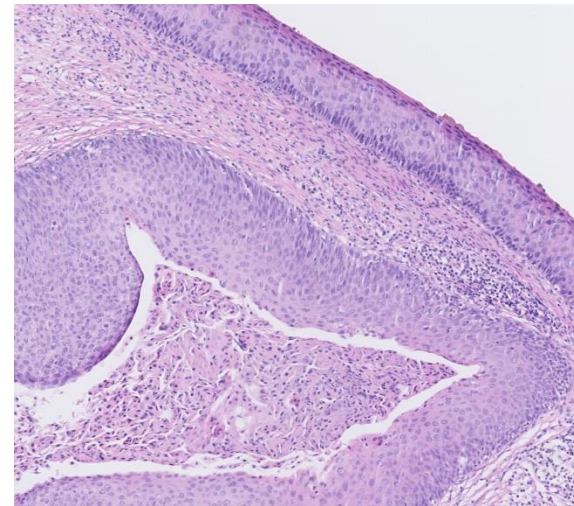
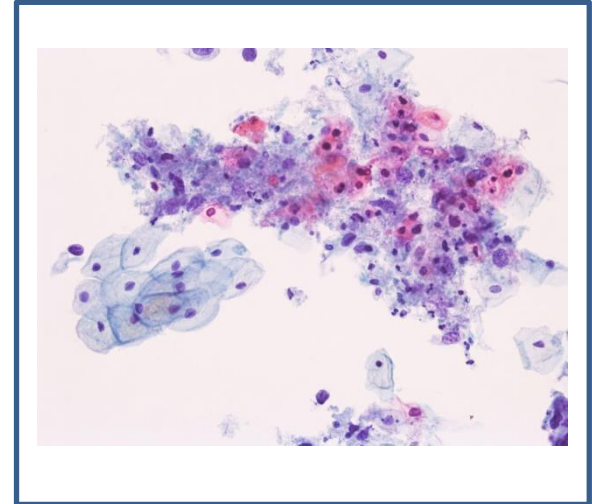
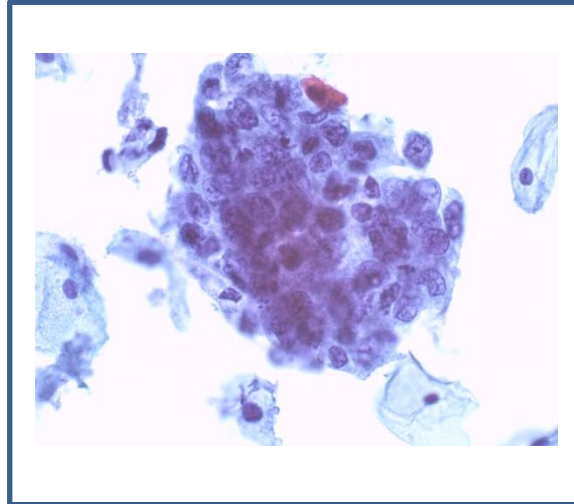
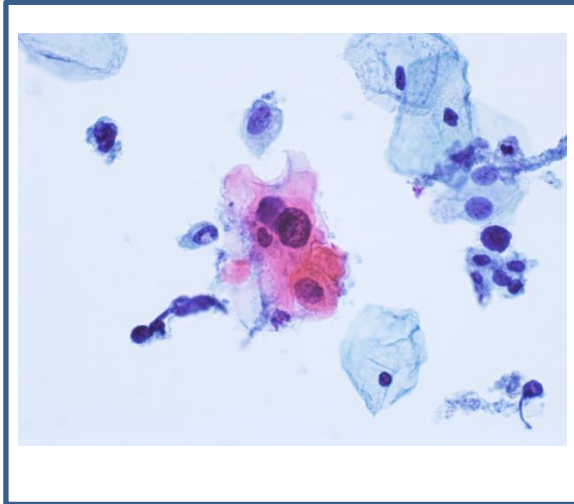
Case A



Case A

- 44 år
- Sidste screeningsprøve fra 2006 (normale celler)
- Indexprøve:
 - Screeningsprøve med planocellulært karcinom
- En måned efter:
 - Konus:
 - CIN 3
 - Vaginale rand ikke fri
 - Abrasio cellefattig
- Tre uger efter:
 - KBC med ingen dysplasi eller malignitet
- En måned efter:
 - Hysterektomi med salpingektomi og to 'bulky' lymfeknuder uden malignitet

Case A

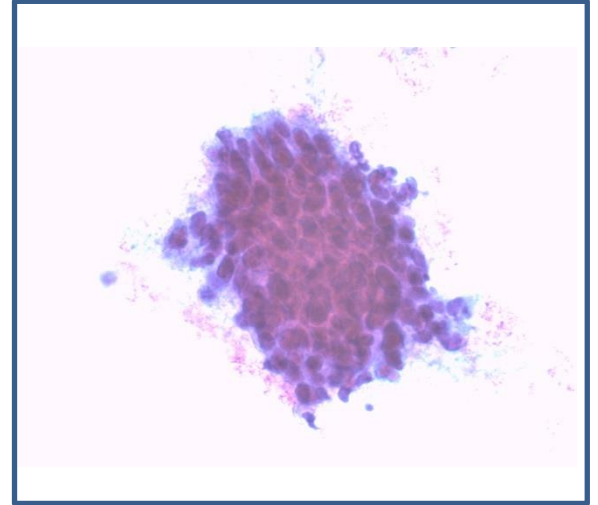
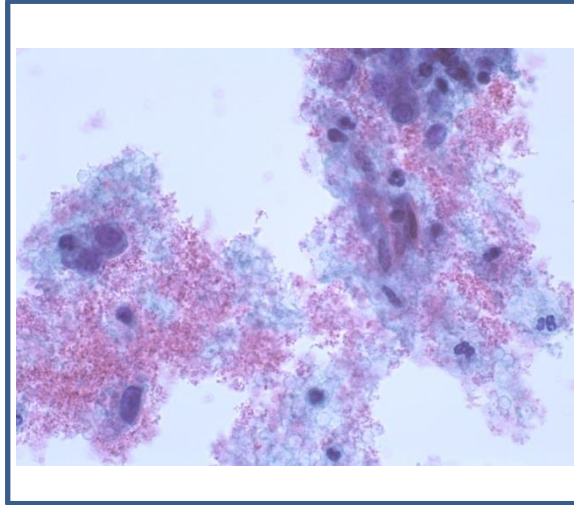
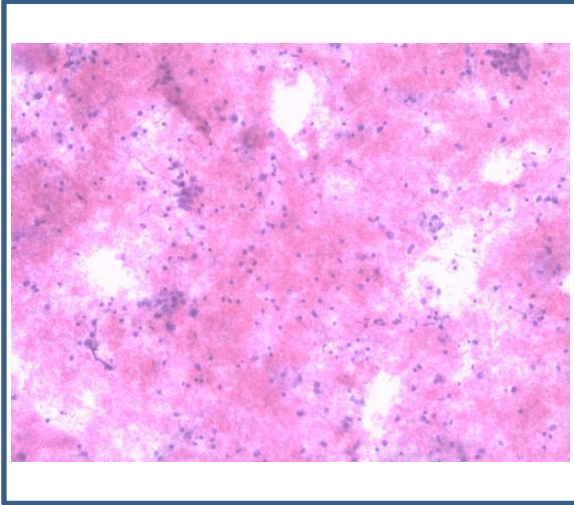


44 år

Screening: Planocellulært karcinom

Konus: CIN3 med keredebri i kryptlumina

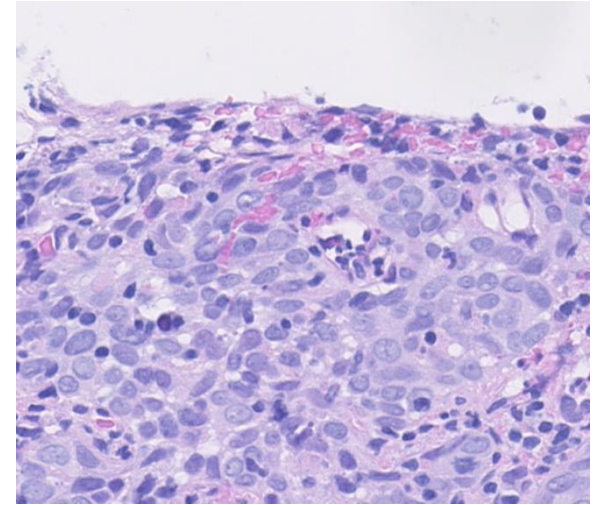
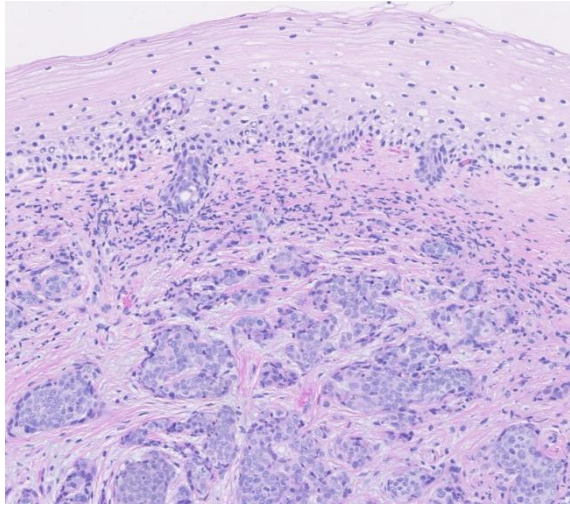
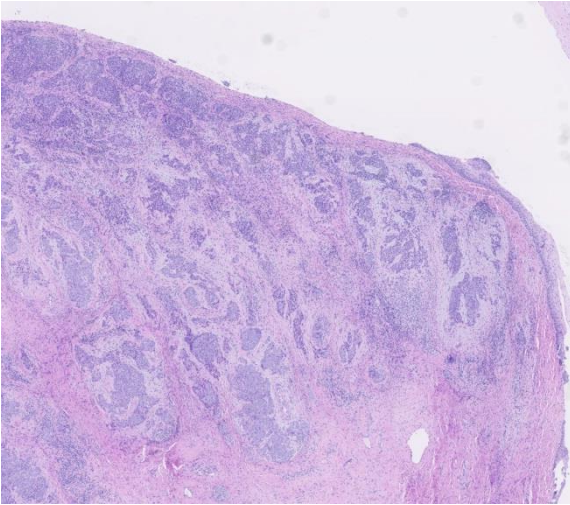
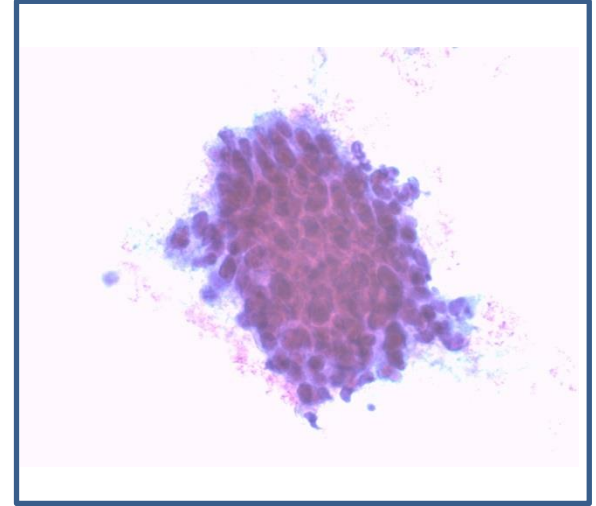
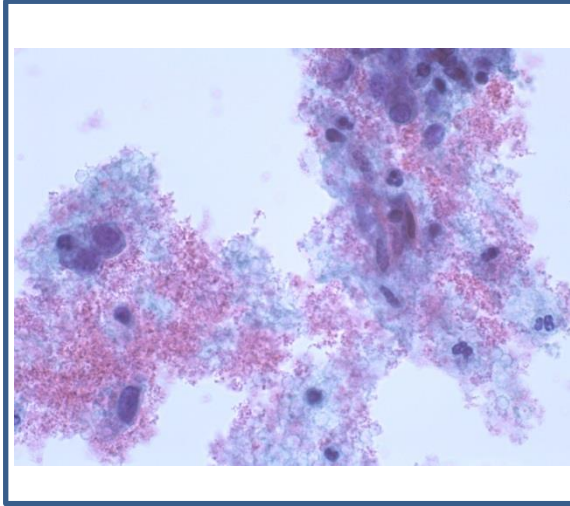
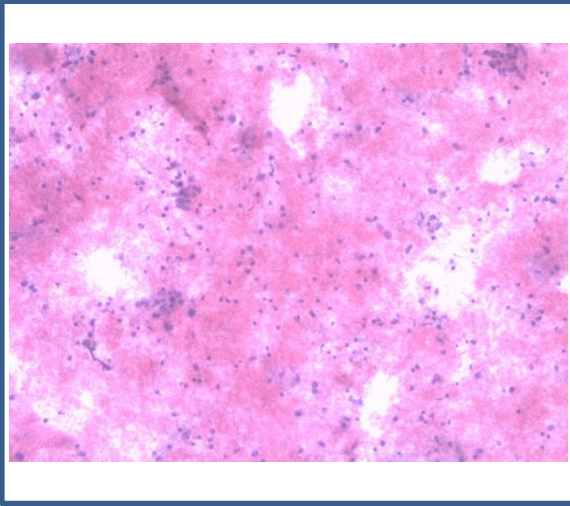
Case B



Case B

- 53 år
- Sidste screeningsprøve fra 2007 (normale celler)
- Indexprøve:
 - Indikation: Symptomer (blødning og følelse af fasthed i cervix ved samleje)
 - KBC:
 - Portiobiopsier: Planocellulært karcinom
 - Cytobørste: ASC-H og AGC

Case B



53 år

Screening: Ingen

KBC: Biopsier: Planocellulært karcinom. Cytobørste: ASC-H og AGC

Case B

- 53 år
- Sidste screeningsprøve fra 2007 (normale celler)
- Indexprøve:
 - Indikation: Symptomer (blødning og følelse af fasthed i cervix ved samleje)
 - KBC:
 - Portiobiopsier: Planocellulært karcinom
 - Cytobørste: ASC-H og AGC
- MR og PET/CT:
 - Tumor i cervix på 55 x 30 x 25 mm
 - PET positiv lymfeknude i plevis
- GU i GA: Tumor i cervix, ingen spredning til parametrier eller vagina
- Behandling: Ekstern strålebehandling med samtidig kemoterapi efterfulgt af lokal strålebehandling (brachyterapi)

MR-scanning



Konsekvens af cytologidiagnose ved malignitet (obs.)

1. Hvor langt kan og skal man gå på cytologi?
 2. Hvordan vægtes cytologi og histologi?
 3. Hvad skal man gøre, når cellernes udseende ikke helt passer til kriterierne?
 4. Konsekvenser for udredning/behandling
1. Så langt som overhovedet muligt men med omtanke
 2. Begge er vigtige og ses ideelt sammen af cytobioanalytiker og læge
 3. Fuldscreen, vis til en kollega, omkørsel, konference med læge
 4. En malign cytologi diagnose har stor vægt også ved normal KBC og/eller konus

Pause 10 min og så...



1. Hav mobilen klar med netadgang
2. Gå på www.kahoot.it
3. Tast PIN-koden som kommer frem på den store skærm
4. Vælg alias
5. Du er klar til at spille
6. Vælg svarmulighed på rødt, blå, gult eller grønt felt. Svar inden for 30 sek.
7. Held og lykke 😊