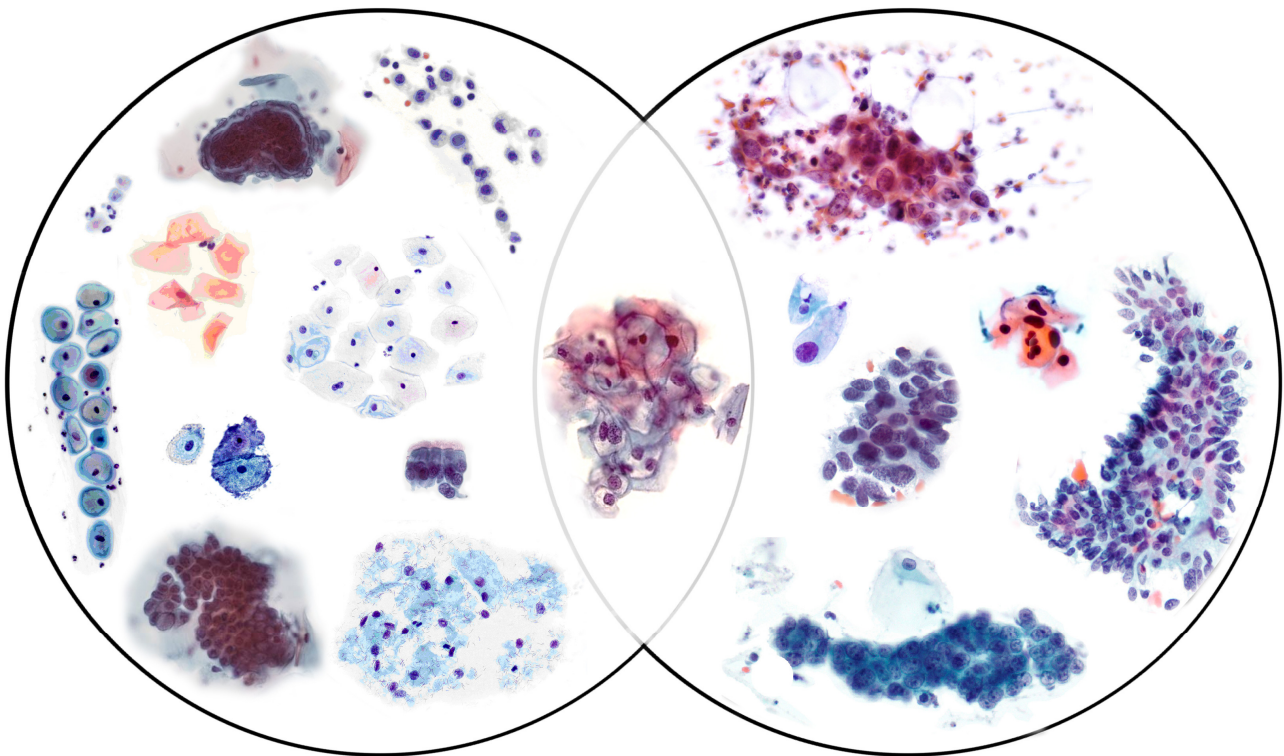


KOMPENDIUM I KLINISK CYTOLOGI



CERVIXCYTOLOGI

UDARBEJDET AF BIOANALYTIKERUNDERVISERNE

**DORTHE EJERSBO
PREBEN SANDAHL
MARIANNE SCHOU**

FORORD TIL 3. UDGAVE

Celleprøver taget på foranledning af screeningen for livmoderhalskræft er stadig en af kerneydelserne på patologiafdelingerne. I Danmark bliver der årligt taget ca. 400.000 cervixcytologiske prøver, der primært mikroskoperes og besvares selvstændigt af cytobioanalytikere. For at kunne bestribe dette spændende og ansvarsfulde job, er det altafgørende, at der undervises i klinisk cytologi i bioanalytikeruddannelsen og at der er mulighed for efteruddannelse bagefter.

Væskebaseret cervixcytologi er siden 2000 blevet indført i flere amter som erstatning for den konventionelle smearteknik og i 2005 udarbejdede en tværfaglig arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen en MTV-rapport om præpareringsteknikker anvendt i screeningen. Den viste, at der ikke var forskel i den kliniske effektivitet af de to metoder, men herudover viste den, at amternes screeningsprogrammer var meget forskellige. Sundhedsstyrelsen opdaterede i 2007 Sundhedsstyrelsens retningslinjer fra 1986. Udvikling i viden om humant papillomvirus (HPV) – der er nødvendig for udvikling af livmoderhalskræft har nødvendiggjort at anbefalingerne er blevet opdateret i 2012. Ud over at der anvendes forskellige præpareringsteknikker, har automatiseringen af screeningen også haft sit indtog i Danmark og anvendes nu i diagnostikken af størstedelen af de cervixcytologiske prøver i Danmark.

En MTV-rapport i 2007 fra Sundhedsstyrelsen anbefalede gratis tilbud om vaccination mod HPV som en led i det danske børnevaccinationsprogram. I januar 2009 blev det implementert i vaccinationsprogrammet til de 12 årige piger. I 2012 – 2013 vil vaccinationen også blive tilbudt de 15-26 årige kvinder. Hvilken effekt vaccinationen og yderligere brug af primær screeningstest for HPV vil få på screeningsprogrammet for livmoderhalskræft vil kun fremtiden vise.

For di udviklingen indenfor klinisk cytologi i Danmark i løbet af de seneste år er gået så stærkt, og med baggrund i Sundhedsstyrelsen anbefalinger fra 2012 har vi fundet det nødvendigt at lave en ny, opdatering af kompendierne i klinisk cytologi. I forbindelse med opdateringen har vi valgt at samle de to tidligere kompendier til ét. Kompendiet omfatter dels normale fund med en basal introduktion til klinisk cytologi, en grundig indføring i specialet normal cervixcytologi under hensyntagen til de forskellige præpareringsteknikker og dels abnorme fund med klassifikationer, humant papillomvirus samt en beskrivelse af præmaligne og maligne forandringer i cervix og corpus uteri. Desuden er udredning og behandling af patienterne samt endelig de nyeste anbefalinger vedr. kvalitetssikring og kvalitetsudvikling af screeningsundersøgelsen omtalt

Tak til bioanalytiker Susanne Schjødt for medvirken ved udarbejdelse af den første udgave af kompendierne. Tak til overlæge Marianne Lidang, der gennemgik materialet til første udgave, men i øvrigt ikke kan lastes for evt. fejl og mangler.

Marts 2012

Dorthe Ejersbo, bioanalytikerunderviser, MPH, Odense Universitetshospital

Preben Sandahl, bioanalytikerunderviser, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Marianne Martiny Schou, bioanalytikerunderviser, Århus Universitetshospital

INDHOLDSFORTEGNELSE

Historisk baggrund	3
Introduktion til cytologi.....	4
Fra celle til væv	5
Anatomi, histologi og fysiologi	8
epiteltyper	9
squamocolumnar junction og transformationszonen	13
Hvad er en screeningsundersøgelse	16
Prøvetagning.....	19
Papanicolaou-farvningen.....	23
Mikroskopi.....	27
Hvad afgør egnetheden af materialet	29
Cytomorfologi.....	32
cellen	33
cytoplasma	35
kernen	36
miljø/baggrund	37
Normale epitelceller fra cervix.....	39
flerlaget uforhornet pladeepitel	39
enlaget cylinderepitel.....	41
Normale endometrieceller	46
Hormoncytologi.....	50
hvad er hormoner.....	50
forandringer i det vaginale epitel igennem livscyklus	54
det abnorme hormonale cellebillede	57
Benigne proliferative forandringer	59
reservecellehyperplasi/pladeepitelmetaplasti	60
keratosereaktioner	63
Inflammation og mikrobiologi	65
naturlig beskyttelse mod mikroorganismer	66
årsager til inflammation.....	67
det betændelsesprægede smear	68
cellulære betændelsesforandringer	70
reparative celleforandringer (tissue repair).....	73
specifik mikrobiologi.....	74
tilblanding (kontaminanter)	80
Klassifikation af cervixcytologiske forandringer	82
Papanicolaous klassifikationssystem	82
CIN-klassifikationen.....	83
WHO-dysplasiklassifikation.....	84
Pattens klassifikation	84
BETHESDA- klassifikationen.....	85
Neoplasi og malignitetskriterier	87
klassifikation af tumorer	88
cytologiske malignitetskriterier	90
Celleform og cellediameter.....	90
Epidemiologi og humant papillomvirus	94
Humant Papillom Virus (HPV)	95
infektionsmekanismen	97
HPV's rolle i udvikling af cancer	99
HPV epidemiologi	102
cytologi	104

metoder til påvisning af HPV	109
HPV vaccine.....	112
Præmaligne og maligne forandringer i pladeepitelet	113
ASC (atypiske pladeepitelceller).....	115
ASCUS	115
ASC-H.....	119
SIL – squamos intraepithelial lesions	122
LSIL	125
HSIL	128
planocellulært karcinom	131
Præmaligne og maligne forandringer i endocervikalt cylinderepitel	138
atypiske endocervikale cylinderepitelceller (AGC).....	139
adenokarcinom ind situ (AIS).....	140
endocervikalt adenokarcinom.....	145
Forandringer i endometriet.....	150
ætiologi.....	150
risikofaktorer for udvikling af endometriecancer	151
endometriecancer.....	152
klassifikation	152
Histologi	152
Cytologi.....	153
atypiske cylinderepitelceller fra endometriet (AGC).....	153
adenokarcinom	153
Andre maligne tumorer i cervix.....	157
adenosquamøst karcinom	157
cervikale metastaser.....	158
Udredning og behandling af præmaligne forandringer	161
kolposkopi	161
histologisk prøvetagning	162
destruktionsbehandling.....	165
ekscisionsbehandling.....	165
udredning af cervixcancer	168
FIGO.....	169
behandling af cervixcancer	169
udredning og behandling af endometriecancer.....	174
Kvalitetssikring og kvalitetsudvikling af screeningsundersøgelsen	175
WHO's principper for screening	175
monitorering af screeningsprogrammet.....	178
krav til patologiafdelinger, bioanalytikere og patologer.....	181
ekstern kvalitetskontrol	182
Cytologi links på nettet.....	184
Læs mere.....	186
Stikordsregister	190

HISTORISK BAGGRUND

Før den forebyggende undersøgelse (screening) for livmoderhalskræft (cervixcancer) blev indført, var sygdommen en frygtet sygdom, der forårsagede de fleste kræftdødsfald hos kvinder verden over. Dette er stadig tilfældet i de lande, der ikke har screening. Ved hjælp af regelmæssig screening kan man undersøge mange kvinder og finde de få, der har forstadier til cervixcancer. Disse celleforandringer kan behandles, inden de udvikler sig til kræft, der til gengæld kan være vanskelig at behandle. Screening for cervixcancer er den mest effektive screeningstest for kræft, som man kender - men den er desværre ikke 100 % sikker.

I 1924 opdagede den græsk-amerikanske læge George N. Papanicolaou (1883-1962) ved en tilfældighed, da han studerede kønshormonernes indvirke på cellerne i skedens (vagina) slimhinde, at han kunne se kræftceller i celleprøver fra kvinder med cervixcancer. I samarbejdet med gynækologen Herbert Traut, fik Papanicolaou i 1939 adgang til vaginale celleudstrygninger, hvorved han kunne identificere kræftceller hos en række kvinder med gynækologisk cancersygdom. Disse resultater blev publiceret i 1941 og udgivet i bogform i 1943, hvorved metoden nåede ud til et større publikum.

Den canadiske gynækolog J. Ernest Ayre udviklede i 1947 den prøvetagningsmetode, som stadig i dag anvendes til den cervixcytologiske undersøgelse. Metoden går ud på, at friske celler skrabs direkte af livmodermundens slimhinde (ektocervix) ved hjælp af en spatel (Ayers spatel) i stedet for blot at opsamle vaginalsekretet med en vatpind. Dette gør materialet mere velegnet til diagnostik. Den prøvetagningsteknik bevirkede, at man gjorde den epokegørende opdagelse, at også forstadier til cervixcancer kan identificeres i celleudstrygninger (smears).

Både celleprøven (Pap-smear) og farvemethoden (Pap-farvningen), som Papanicolaou udviklede, er opkaldt efter ham. Pap-farvningen er i dag den mest anvendte farvemethode til alkoholfikseret, cytologisk materiale - dog i et utal af modifikationer (se kap. Papanicolaou farvningen).

I USA åbnede de første cytologiske laboratorier i slutningen af 1940'erne, og i 1950'erne var Pap-smear almindeligt kendt som undersøgelsesmetode. I Danmark begyndte man at anvende metoden fra midten af 1960'erne. Der blev dog først gennemført et landsdækkende screeningstilbud til alle danske kvinder i alderen 23-59 år i 2006.

Der er nu udviklet en ny præpareringssteknik, væskebaseret cervixcytologi, der er blevet indført på de fleste danske laboratorier, primært i forbindelse med at man har automatiseret mikroskopien. Metoden medfører, at cellerne er mere velbevarede og baggrunde er renere, og dermed bliver lettere at vurdere. Man råder også over restmaterialet, som i visse situationer anvendes til test for HPV (humant papillomvirus) eller til immunkemiske undersøgelser.

INTRODUKTION TIL CYTOLOGI

Cytologi (af gr. *'kytos* hulrum) er studiet af normale og abnorme cellers udseende og funktion. Ordet *celle* (af la. *cella* lille rum) blev første gang anvendt i en biologisk sammenhæng i 1665 af Robert Hooke i bogen *Micrographia*. I antikke templer var *cella* det mest hellige og inderste rum, hvor gudestatuen stod - hvilket i den biologiske celle kunne svare til cellekernen med de arvelige anlæg.

En celle er den mindste levende enhed, som enhver levende organisme er opbygget af. En epitelcelle består af en kerne omgivet af et cytoplasma. Den ekstracellulære matrix er det miljø, som cellen lever i. Det er studiet af disse tre elementer: kerne, cytoplasma, og ekstracellulær matrix, som man kalder klinisk cytologi (diagnostisk cytologi eller cytopatologi).

Ved den cytologiske undersøgelse undersøges løst liggende celler eller små grupper af sammenhængende celler i mikroskopet. Undersøgelsen er baseret på den kendsgerning, at afstødte eller afskrabede celler fra overfladen af et epitel vil afspejle eventuelle morfologiske forandringer i underliggende cellelag. Metoden er velegnet til at studere forandringer i den enkelte celle, til trods for at cellerne har været udsat for en betydelig kemisk påvirkning i forbindelse med fiksering og farvning.

Fordele ved den cytologiske undersøgelse..

- En hurtig og billig metode
- Ingen eller meget få komplikationer ved prøvetagningen
- Materialet repræsenterer en større overflade end en biopsi

Begrænsninger ved den cytologiske undersøgelse..

- Cytologiske fund skal generelt bekræftes histologisk inden behandling
- Mikroskopi er tidskrævende og kræver meget erfaring
- Gennembrud af basalmembranen kan ikke ses direkte cytologisk
- Læsionens størrelse kan ikke afgøres cytologisk

Selvom der foreligger en cytologisk diagnose, skal den så vidt muligt bekræftes histologisk. Den cervixcytologiske undersøgelse kan dog vise sig at være mere sensitiv og specifik end den efterfølgende histologiske undersøgelse, der kan bestå af biopsier fra ektocervix (portio) og et udskrab fra livmoderhalskanalens slimhinde(endocervix).

FRA CELLE TIL VÆV

Cellen

Den levende substans, der findes i planter og dyr, betegnes protoplasma, der betyder det først dannede på græsk. En celle er den mindste mængde protoplasma, der besidder uafhængig eksistens. Cellens levende substans omfatter cellekernen (nucleus) og det omgivende cytoplasma. Alle celler er hver især afgrænset af en biologisk membran, cellemembranen. Det er afgørende for cellens funktioner, at den selv regulerer transporten af molekyler gennem cellemembranen. Cellens metaboliske funktioner styres af genomet, cellens kromosomer.

Cellekernen

Kernen er afgrænset af en kernemembran og indeholder kromatin, kernematrix og en eller flere nukleoler.

Kromatin (gr. *chroma* farve) er betegnelsen for det farvbare materiale i kernen, der består af basiske proteinmolekyler (histoner) omviklet af nukleinsyrerne i DNA. Disse udgør tilsammen genomet. Kromatin inddeles i eukromatin og heterokromatin efter evnen til at fastholde hæmatoxylin. Eukromatin (gr. *eu* godt) er løst pakket og dermed transkriptionelt aktivt DNA. De svagere farvede områder i kernen består således af eukromatin, der i mindre grad binder farvestoffer. Det vil sige, at celler med stor proteinsyntese har lyse kerner. Heterokromatin (gr. *heteros* det andet) er mørkt farvede, inaktive kromosomregioner, der forbliver kondenserede i cellens metaboliske fase (interfasen). Dette kan ses dels som et kromatinnetværk, dels som en fortykket kernemembran. Celler uden proteinsyntese har derfor små, mørke kerner. Kromatinmønsteret er det netværk af kondenseret, biologisk inaktivt heterokromatin, som udfylder kernen (figur 1). Heterokromatin optræder som kromatinkorn (kromatingranula) der kan være fint til groft granuleret eller som kromocentre (se kap. cytomorfologi). Mængden af heterokromatin og kromatinmønsteret er ret konstant for den enkelte celletype. Fordelingen af heterokromatin og eukromatin er tydelig i velbevarede cellekerner og mere udflydende ved degeneration (se kap. Cytomorfologi).

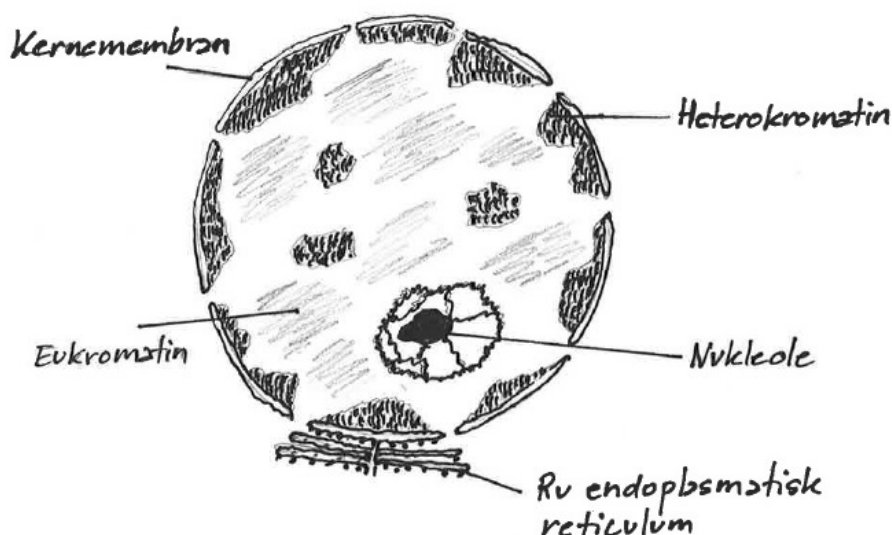
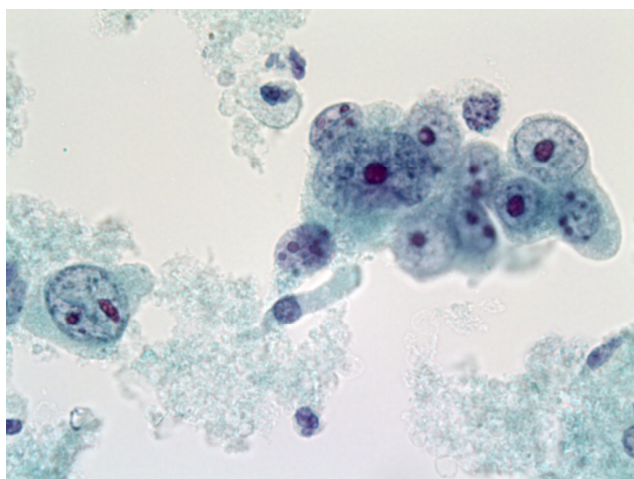


Fig 1: Cellkernen og dens kromatinstruktur

I generne er indkodet de budskaber, med hvilke cellekernen styrer cellostofskiftet og de fleste af cellens øvrige funktioner. Disse udøves ved produktion af RNA, der er informationsholdige syrer. Disse betegnes mRNA (eng. messenger-RNA), tRNA (eng. transfer-RNA) eller ribosomalt RNA, som antages at overføre styrende påvirkninger fra kromosomerne til cytoplasmaet.

Kernens matrix er et netværk af proteiner, der danner kernens skelet og er dermed afgørende for kernens størrelse og form. Proteinerne deltager også i en række af kernens funktioner. Matrixproteinerne (non-histoner) ændrer sig også ved celleforandringer (neoplas) og er formentlig medvirkende til de morfologiske forandringer, der ses i abnorme cellekerner.

I lysmikroskopet ses kernemembranen kun i kraft af det heterokromatin, der lejres umiddelbart op ad denne. Elektromikroskopisk kan man se, at der er hæftet kondenseret heterokromatin til den indre overflade af den ægte kernemembran. Den er så tynd, at den ikke kan erkendes lysmikroskopisk, men dens form afspejles præcist af dette kondenserede kromatin. Det er således ikke kernemembranen, der fortykkes, men derimod mængden af kondenseret heterokromatin, der øges.



Figur 2(VBT) Maligne tumorceller med røde nukleoler i kernerne

Nukleolen ses som et eller flere ofte rødlige kernelegemer i cellekernen. Nukleolen er omgivet af nukleole-associeret kromatin, som består af kondenseret heterokromatin. I nukleolen foregår transkriptionen af præ-rRNA. Under transkriptionen tilkobles præ-rRNA-molekylet ribosomalt protein. Dette protein syntetiseres i cytoplasmaet og importeres til kernen og videre til nukleolen. Her efterbehandles og modnes de dannede ribonukleoproteinmolekyler til færdige ribosomale enheder, som eksporteres tilbage til cytoplasmaet. Ribonukleoproteinmolekylerne varierer i mængde fra celletype til celletype. Proteinet farves af eosin, hvorimod det nukleole-associerede heterokromatin farves af Al-hæmatein (figur 2). Variation i mængden af disse to farvbare komponenter har derfor en afgørende betydning for, hvilken farve nukleolen får i Pap-farvningen. Er nukleolen rød, kan den let skelnes fra kromocentre, der altid er blå. Derudover er nukleoler større og mere afrundede end kromocentre. Størrelsen og antallet af nukleoler afspejler direkte cellens grad af proteinsyntese enten til cellens eget brug eller til at danne og udskille ekstracellulært materiale fx mucus. Celler med stor proteinsyntese har derfor store nukleoler. Celler med ringe eller ensidig proteinsyntese fx lymfocytter har typisk små kerner domineret af kondenseret heterokromatin, som helt skjuler nukleolen.

Cytoplasma

Cytoplasmaet udgør størstedelen af cellen og indeholder organeller og inklusioner samt en cellematrix (cytosol).

Organellerne findes i et meget stort antal i cellerne cytoplasma og de er membranafgrænsede strukturer, fx det endoplasmatiske reticulum og mitokondrier, med meget forskellige funktioner. Inklusioner er cytoplasmatiske materiale, der ikke er membranafgrænset. Det kan være syntetiseret af cellen selv eller optaget fra omgivelserne. Resten af cytoplasmaet ser ret strukturløst ud i lysmikroskopet og betegnes cytosol, men er i virkeligheden gennemvævet af fine tråde (intermediærfilamenter), der indgår i cytoskelettet.

Kernens udseende afspejler cellens biologiske aktivitet

Cytoplasmaets udseende afspejler cellens funktionelle aktivitet

Væv

Sammenhængende celler danner væv. Der indgår mere end 250 celletyper i opbygningen af organismen, men der eksisterer kun fire vævstyper: epitelvæv, bindevæv (inklusive bruskvæv, knoglevæv og blod), muskelvæv og nervevæv. Ved opbygningen af et organ deltager to eller flere væv på en måde, der er karakteristisk fra organ til organ. I det følgende beskrives kun epitelvæv, da det er det væv, der danner basis for den cervixcytologiske undersøgelse.

Epitelvæv

Alle legemets ydre og indre overflader er dækket eller afgrænset af epitelvæv, der består af højt specialiserede og tætbeliggende celler. Epiteliale membraner er karløse, men ernæres ved diffusion fra det karrige (vaskulære) bindevæv under basalmembranen.

Der findes mange epiteltyper, der varierer i opbygning svarende til deres forskellige funktioner. De enkelte epiteltyper karakteriseres på basis af antallet af cellelag og celleform.

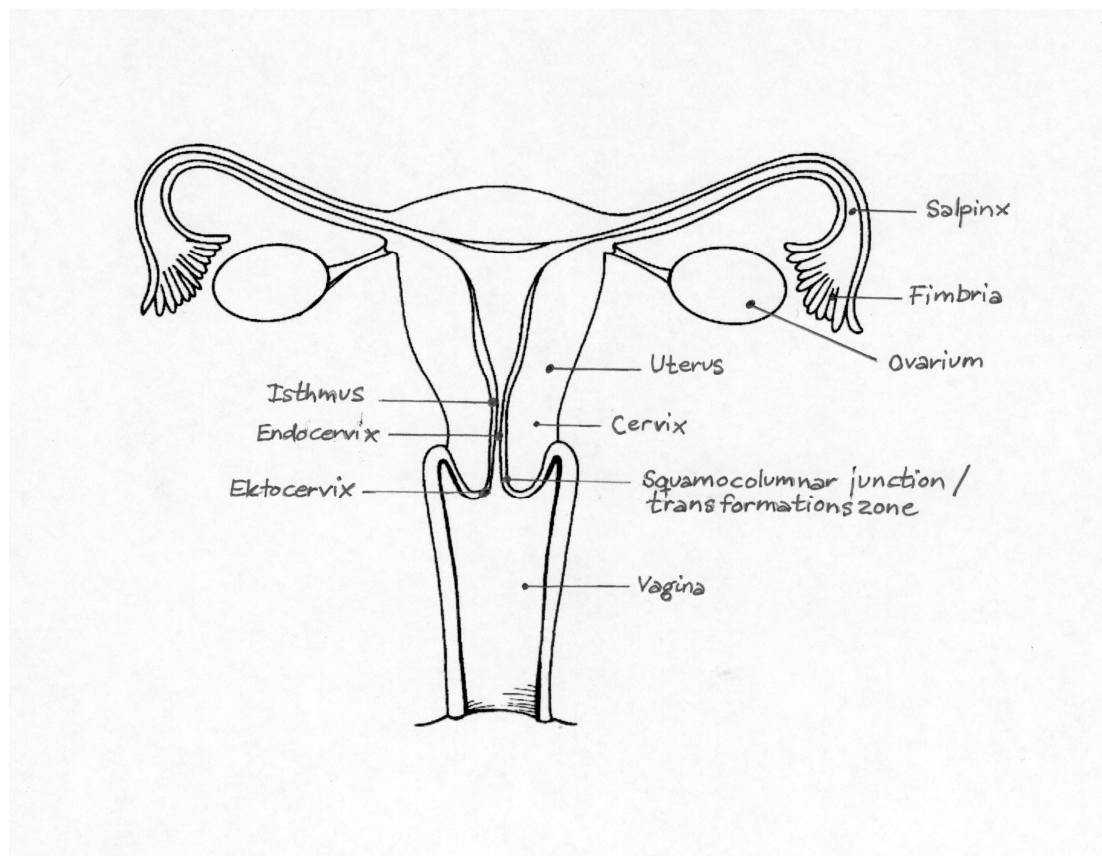
Epidermis er overhuden, der er den forhornede legemsoverflade. Epidermis fortsætter direkte over i epitelbeklædningen, der dækker alle de indre passager fx. vagina. Epidermis har til funktion at beskytte organismen mod mekanisk beskadigelse, indtrængen af mikroorganismer samt væsketab ved fordampning. På de indre overflader er epitelets funktioner overvejende absorption eller sekretion, men visse steder som fx. i vagina fungerer epitelet udelukkende som en beskyttende barriere.

ANATOMI, HISTOLOGI OG FYSIOLOGI

De nedre kvindelige kønsorganer

De nedre kvindelige kønsorganer inddeles i de indre og de ydre kønsorganer. De indre kønsorganer (*genitalia interna*) findes i bækkenet og består af æggestokkene (*ovaria*), æggeledere (*tubae uterinae*, *salpinges*), livmoderen (*uterus*) og skeden (*vagina*) (figur 3).

De ydre kønsorganer (*genitalia externa*) omfatter venusbjerget (*mons pubis*), de små kønslæber (*labia minora*) og de store kønslæber (*labia majora*) samt clitoris. De kaldes samlet for vulva.



Figur 3: *Genitalia interna*

Ovarierne (af lat. *ovum* æg) er afladede, parrede organer, der måler ca. 3x2x1 cm og vejer hver ca. 15 g. De har følgende funktioner: opmodning af æganlæg og frigivelse af ægceller (oocytter, af gr. *oon* æg) samt produktion og sekretion af kønshormoner.

Tubae uterina (af lat. *tuba* en lang, lige trompet; gr. *salpinx* tuba) er rørformede, parrede organer, der på hver side strækker sig fra ovarieregionen til uterus og forbinder på denne måde bughulen med livmoderhulen. Hvert organ er ca. 10 cm og ophængt i et krøs (*mesosalpinx*). I tuba kan befrugtningen af oocytten foregå, hvorefter det befrugtede æg (embryoet) transporteres ned i uterus ved hjælp af epitelcellernes sekret og ciliebevægelser.

Uterus (la. *uterus* underliv eller bug, gr. *hystera* eller *metra*) er et tykvægget gråpære-stort hulorgan. Uterus har tre funktioner: at beskytte, ernære og føde fosteret, når det er fuldt udviklet. Organet

inddeles i en bred, øvre del, corpus uteri, der omfatter 2/3 af organet, og en smallere, nedre del, cervix uteri (livmoderhalsen) (lat. *cervix* hals eller lat. *collum* hals), der er 3x3x3 cm. Fundus uteri kaldes den kuppelformede øvre halvdel af corpus. Livmoderhulen, cavum uteri (lat. *cavum* hule) er en tværgående, 6cm lang spalte. Den nederste del af cavum uteri, canalis cervicis (livmoderhalskanalen) er et slimfyldt rør, der tilsnævres i begge ender. Der er således tre åbninger i uterus: to i fundus, hvor salpinges indmunder, og en i cervix, som forbinder cavum uteri med vagina. Væggen i uterus består inderst af slimhinden (endometriet) dernæst det tykke muskellag (myometriet) og yderst en tynd bindevævshinde (perimetriet), der er en del af peritoneum (bughinden).

Endometriet består af et enlaget cylinderepitel og bindevæv (stroma). Cylinderepitelet danner kirtelstrukturer ned i det underliggende stroma. Cellerne består af sekretoriske og ciliebærende celler, der er væsentligt mindre end cylinderepitelet i cervix. Stromaet er opbygget af superficielle og dybe stromaceller. Superficielle stromaceller findes i den øverste del af endometriets funktionelle lag (stratum funktionale). De dybe stromaceller findes i den nederste del af stratum funktionale og i endometriets nederste, regenerative lag (stratum basale).

Endometriet går direkte over i den såkaldte isthmusslimhinde, der er et ca. 1cm bredt område, der udgør den øverste indsnævrede tredjedel af cervix. Overgangen mellem de to epiteler kaldes orificium internum (la. *os* mund + *facere* gøre). Isthmusepitelet er mere kubisk end cylindrisk og undergår ikke så udtalte cykliske ændringer som endometriecellerne. Cellerne i isthmus er større end endometriecellerne, men mindre end cervixcylindercellerne.

Cervikalkanalen kaldes endocervix og er beklædt med et højt cylindrisk epitel, der kaldes endocervikalt cylinderepitel. Den del af cervix, der når ned i bunden af vagina betegnes portio vaginalis eller ektocervix. Den kan ses fra vagina under prøvetagningen som en afrundet struktur, der ligner glans penis. Indgangen til cervikalkanalen, livmodermunden, kaldes orificium externum. Orificium er snørehulsformet hos kvinder, der ikke har født og den bliver spalteformet efter en fødsel.

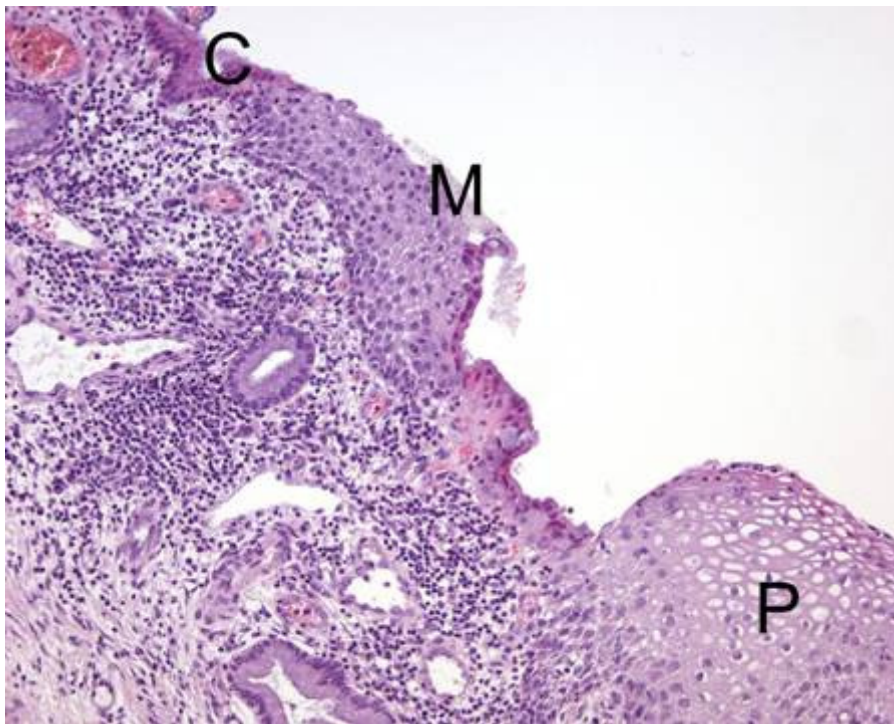
EPITELTYPER

Man kan se tre epiteltyper i cervix: cylinderepitel, pladeepitel og metaplastisk pladeepitel. Fordelingen af disse epiteler varierer livet igennem. De karakteristiske histologiske træk for disse epiteltyper vil blive gennemgået i det følgende.

Det endocervikale cylinderepitel

Den cervikale slimhinde, endocervix, er 3-5mm tyk og såvel overfladen som de underliggende, forgrenede krypter, plicae palmatae, er beklædt med et enlaget cylinderepitel. Det består af høje, cylindriske celler, der står "stakitagtigt" tæt. Epitelet består både af sekretoriske og ciliebeklædte celler. De sekretoriske celler producerer både sure og neutrale muciner og mængden af mucin varierer gennem menstruationscyklus, da produktionen reguleres af kønshormonerne. Den seje slim i endocervix danner en fysisk barriere, der beskytter uterus mod indtrængende patogene organismer. Omkring ægløsningstidspunktet bliver slimen dog tyndtflydende for at give spermatozoerne optimale forhold til at komme igennem cervikalkanalen. De cilierede celler ses ind imellem de slimproducerende celler. Cilierne bevæger slimlaget hen over slimhinden ned mod vagina. Der ses flest cilierede cylinderepitelceller ved orificium internum. De cilierede celler har mere midtstillede kerner end de sekretoriske celler. Ved basalmembranen ligger spredte reserveceller, som har til funktion at forny cylinderepitelet ved at dele sig og modne op til cylinderepitel af den ene eller den anden type. Derudover er reservecellerne i stand til at uddifferentiere i planocellulær retning, hvorved de danner

udgangspunkt for den metaplastiske proces i transformationszonen (figur 4). Første trin i den metaplastiske proces er en øget vækst af disse celler, kaldet reservecellehyperplasi (figur 6).



Figur 4 (HE) Histologisk snit der viser en transformationszone af metaplastisk pladeepitel(M), der danner en overgang mellem det oprindelige pladeepitel (P) og cylinderepitel (C)

Det flerlagede, uforhornede pladeepitel

Den fugtige slimhinde på portio, ektocervix, er beklædt med flerlaget, uforhornet (ikke-keratiniserende) pladeepitel. Histologisk kan pladeepitelet på portio kun adskilles fra pladeepitelet i vagina, fordi de stromale papiller på portio er mindre end i vagina.

Pladeepitel er velegnet til at beskytte organismen mod fysiske, kemiske og mikrobiologiske påvirkninger. Cellerne kan være fyldt op med glykogen i cytoplasmaet, hvilket betyder gode vækstbetingelser for mælkesyrebakterier, der har betydning for opretholdelsen af et surt miljø i vagina.

Pladeepitelets opmodning stimuleres af kønshormonerne, da østrogen stimulerer epitelet til proliferation og fuld modning, mens progesteronstimulation hindrer fuld modning. Graden af opmodning varierer derfor livet igennem og selv i de forskellige faser af menstruationscyklus. Når hormonproduktionen i ovarierne ophører efter klimakteriet, vil pladeepitelet derfor kun være få cellelag tykt.

Det opmodnede pladeepitel er adskillige cellelag tykt og kan opdeles i fire forskellige celletyper: basale, parabasale, intermediære og superficielle pladeepitelceller (figur 5).



Figur 5 Flerlaget uforhornet pladeepitel

Flerlaget pladeepitel

Superficielt cellelag

Intermediært cellelag

Parabasalt cellelag

Basalcellelaget

Basalcellelaget består af et enkelt lag af delingsaktive celler, der står på basalmembranen og hvis hovedfunktion er regeneration. Ved celledelingen vil den ene celle undergå planocellulær uddifferentiering (modne op som pladeepitel) og efterhånden afstødes fra slimhinden. Dattercellen, som livet igennem vil være "udødelig", forbliver fastgjort til basalmembranen og vil igen undergå celledeling, når den stimuleres hertil. Udskiftningen af cellerne i pladeepitelet foregår som en kontinuerlig opmodningsproces. Der går kun ca. 4 dage fra en basalcelle har delt sig, til den afstødes på overfladen.

De parabasale pladeepitelceller ses i de næste cellelag over det basale cellelag. Cellerne er en smule større end basalcellerne, runde og ensartede med et velafgrænset cytoplasma, der kan indeholde glykogen. Cellerne hænger godt sammen ved hjælp af intercellularbroer, som tydeligt ses i et histologisk præparat. Man kalder dette lag for stratum spinosum. Ved nedsat påvirkning af kønshormonerne fx efter klimakteriet eller i amningsperioden vil epitelet være lavt modnet (atrofisk), således at de parabasale celler afstødes direkte fra celleoverfladen.

Det intermediære cellelag opstår, når pladeepitelet stimuleres af det kvindelige kønshormon progesteron eller syntetiske gestagener. Herved modner de parabasale celler op til intermediære pladeepitelceller. Disse celler udgør flere cellelag og er karakteriseret ved at være forholdsvis store, flade pladeepitelceller med en lille oval kerne. Intermediære pladeepitelceller kan indeholde større eller mindre mængder af glykogen i cytoplasmaet.

Det superficielle (overfladiske) cellelag ses kun i et fuldt opmodnet pladeepitel. Dette opstår ved stimulation af østrogener, der får det intermediære cellelag til at modne yderligere op. Histologisk ses flere lag af celler med små, pyknotiske og inaktive kerner ud mod overfladen.

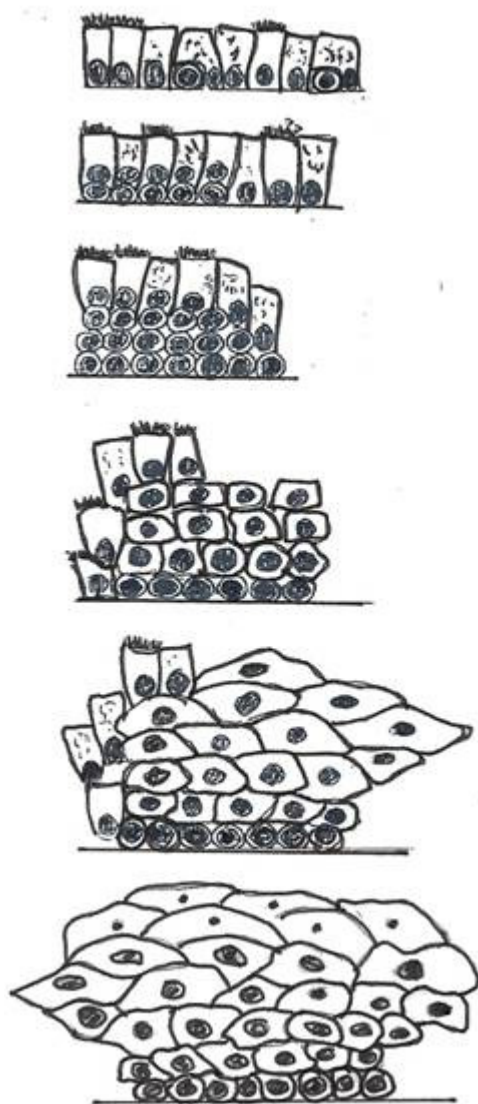
Det metaplastiske pladeepitel

Hvis det endocervikale cylinderepitel krænges ud på ektocervix, kan der opstå metaplastisk pladeepitel i overgangszonen, transformationszonen, mellem pladeepitelet og cylinderepitelet (figur 4). De tre stadier i udviklingen af metaplastisk pladeepitel er reservecellehyperplasi, umoden metaplasi og moden metaplasi (figur 6). Det er en proces, der foregår over flere uger.

Reservecellehyperplasi er karakteriseret ved, at der opstår flere lag af små, kubiske reserveceller lige under det endocervikale cylinderepitel. Denne vækst og øget lagdeling af reserveceller gør, at der udvikles et pladeepitelslignende epitel, et metaplastisk pladeepitel, der fx har intercellular broer men intet glykogenindhold. Dette epitel vil erstatte cylinderepitelet og med tiden modne op til et flerlagede uforhornet pladeepitel. Den metaplastiske proces er reversibel, indtil det er fuldt opmod-

net i form af flerlaget pladeepitel. Histologisk ses ofte tilstedeværelsen af endocervikale kirtler i bindevævet under det metaplastiske pladeepitel i transformationszonen. Dette fænomen ses ikke under det oprindelige pladeepitel.

Figur 6 viser den gradvise udvikling i den metaplastiske proces, der foregår i transformationszonen, som det ser ud i et histologisk præparat. Processen er reversibel, indtil slutstadiet, hvor det modne metaplastiske pladeepitel er uadskilleligt fra opmodnet pladeepitel.



Cylinderepitel

Reservecellehyperplasi

De første tre tegninger viser, hvordan en reservecellehyperplasi udvikler sig fra spredtliggende reserveceller i det normale enlagede cylinderepitel til flere lag af umodne basalcellelignende celler.

Umoden metaplasi

Reservecellerne bliver gradvist pladeepitel-lignende ved at de får et tæt og velafgrænset cytoplasma. Dette kaldes umoden metaplasi. Ud mod overfladen ses ofte cylinderepitel.

Modent metaplasi

Efterhånden som processen forløber vil de umodne metaplastiske celler modne op til moden metaplasi

Opmodnet flerlaget pladeepitel

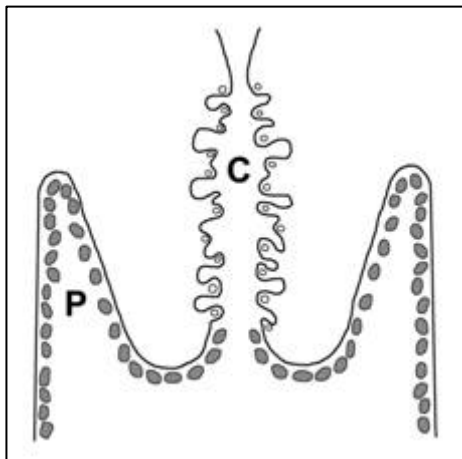
Processens slutstadium er flerlaget uforhornet pladeepitel. Nu er processen irreversibel.

Figur 6 Den metaplastiske proces

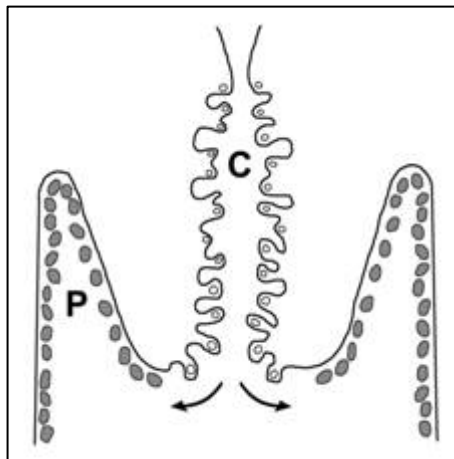
SQUAMOCOLUMNAR JUNCTION OG TRANSFORMATIONSZONEN

I slutningen af fosterlivet er endocervix beklædt med cylinderepitel og ektocervix med uforhornet, flerlaget pladeepitel. Forbindelsesstedet mellem de to epiteler kaldes squamocolumnarjunction (figur 9) og dens oprindelige placering svarer til orificium externum (figur 7).

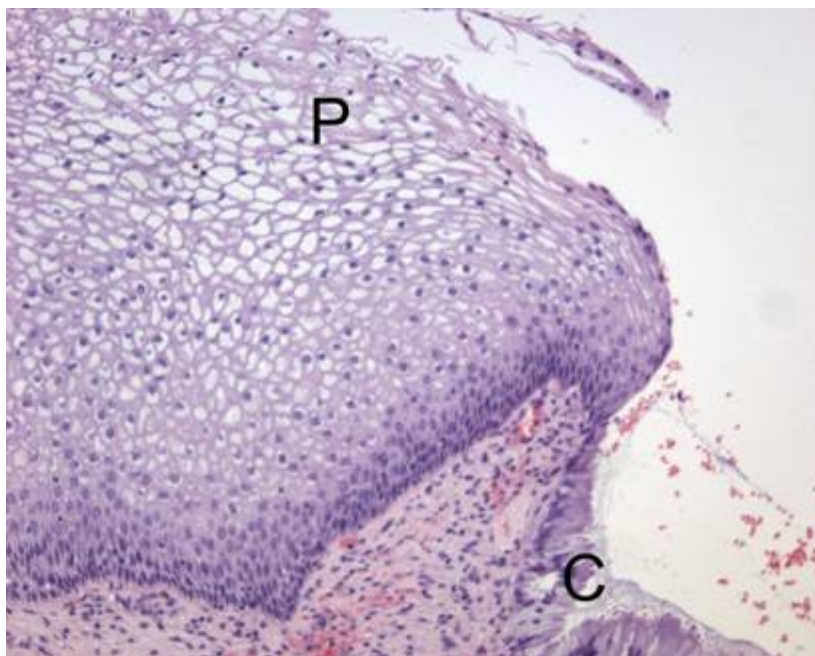
Hos den fertile kvinde undergår den nederste del af cylinderepitelet hyppigt metaplastisk forandring og bliver til pladeepitel. Dette område beklædt med metaplastisk pladeepitel er en overgangszon og kaldes transformationszonen (figur 4 og figur 10)



Figur 7 Squamocolumnar junction
(P = pladeepitel, C = cylinderepitel)



Figur 8 Eversion (P = pladeepitel
C = cylinderepitel)

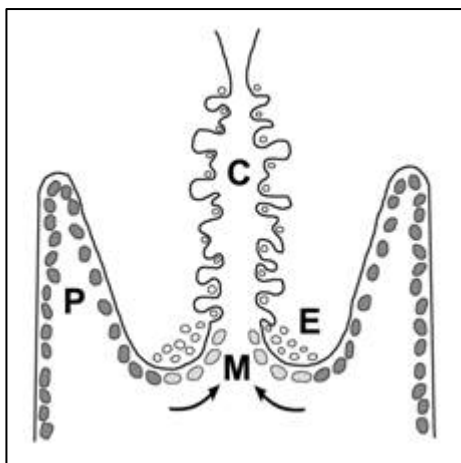


Figur 9 Histologisk snit der viser en
squamocolumnar junction.
(HE) P=pladeepitel, og C= cylinderepitel

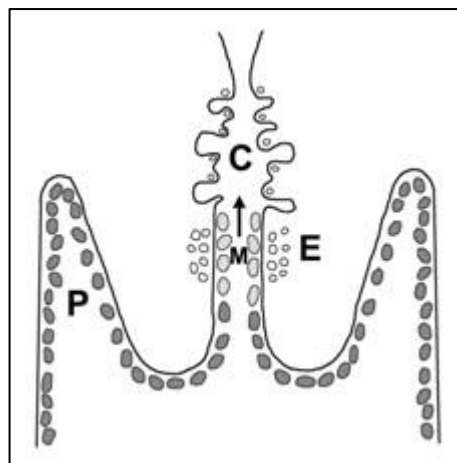
De fleste kvinder har på et eller andet tidspunkt i deres liv en større eller mindre transformationszone. Denne metaplasidannelse er en helt normal fysiologisk proces og ofte af forbigående karakter.

Udbredelsen af den metaplastiske forandring og lokalisationen af transformationszonen varierer gennem en kvindes liv p.gr. af den hormonelle påvirkning af østrogen. I puberteten eller under graviditet vil cervix forstørres, hvorved der ofte sker en udkrængning (eversion) af cervixcylinderepitel på ektocervix (figur 8). Ved en eversion flyttes squamocolumnar junction ud foran orificium og portio får da et rødt udseende i kolposkopet som følge af det tynde cylinderepithels større gennemskinnelighed. Dette kaldes også en erythroplaki (gr. *erythro* rød, *plakos* plade). Når den everterede, endocervikale slimhinde påvirkes af det sure miljø i vagina, omdannes cylinderepitelet gradvist til pladeepitel, hvorved transformationszonen opstår (figur 10). Det vil sige, at gennem ungdommen og den fertile periode vil squamocolumnar junction som regel befinde sig distalt for orificium externum.

I klimakteriet skrumper (atrofierer) cervix på grund af mangel på kønshormoner og transformationszonen forsvinder igen op over orificium externum som før pubertetens indtræden (figur 11).



Figur 10 Transformationszonen.
(P = pladeepitel, C = cylinderepitel,
M = metaplastisk pladeepitel,
E = endocervikale kryptåbninger)



Figur 11 Transformationszonen efter menopausen.
(P = pladeepitel, C = cylinderepitel, M = metaplastiske pladeepitelceller,
E = endocervikale kryptåbninger)

Vagina

Vagina (eller gr. *kolpos* skød) er det kvindelige kopulationsorgan (lat. *copulatio* samleje) og den nederste del af fødselsvejen. Vagina er et ca. 10 cm langt muskelrør, som strækker sig fra cervix til vulva. Det vaginale epitel er flerlaget uforhornet pladeepitel, der undergår cykliske forandringer, da opmodningen stimuleres af kønshormonerne. Slimhinden holdes fugtig af sekretet fra cervix uteri og de Bartholinske kirtler nær vaginas udmundning, introitus vaginae.

Genitalia externa

De ydre nedre kvindelige genitalier eller vulva (lat. *volvae* dobbeltdør) er beklædt med forhornet flerlaget pladeepitel. Det vil sige, at vulva er den eneste del af de kvindelige genitalier, hvor epitelet normalt danner keratin.

Embryologi

Udviklingen af kønsdelene bestemmes ud fra kønskromosomerne. Hos et pigefoster vil de Müllerske gange danne udgangspunkt for udviklingen af de nedre kvindelige genitalier omkring uge 7. De abdominale dele af de Müllerske gange udvikles til salpinges. Resten omdannes til uterus og den øverste 2/3 af vagina som to symmetriske organer, der senere vokser sammen. Den nederste del af vagina udvikles fra den såkaldte uro-genitale sinus.

HVAD ER EN SCREENINGSUNDERSØGELSE

Formålet med en screeningsundersøgelse er at forebygge, at en sygdom udvikler sig, eller at finde en sygdom på et så tidligt tidspunkt i dens udvikling, at den er nemmere at behandle eller kan behandles med et bedre resultat. Samtidig skal screeningsundersøgelsen være uden risiko og til minimal gene for den enkelte, og der skal kunne tilbydes en effektiv behandling ud fra screeningsresultatet.

Ved screening forstås..

- et systemiseret undersøgelsestilbud af hele befolkningen eller af nærmere definerede, udvalgte befolkningsgrupper til tidlig sygdomsopsporing og opsporing af tegn på mulig fremtidig sygdom.

Formålet med screening for livmoderhalskræft er at nedsætte forekomsten og dødeligheden ved at opdage og behandle forstadier til sygdommen. En metode til primær screening skal have en høj negativ prædiktiv værdi og samtidig have en høj sensitivitet (man skal kunne stole på et normalt svar samtidig med metoden finder de kvinder, som har forandringer). Der har været screening for livmoderhalskræft med cytologitest i form af en undersøgelse af celleprøver fra livmoderhalsen som primær screeningsmetode i Danmark siden 1960'erne. I 1986 udgav Sundhedsstyrelsen en redegørelse, hvori det blev anbefalet, at kvinder mellem 23 og 59 år inviteres hvert tredje år. Det var dog først i 2006, at alle amter fulgte denne anbefaling.

I 2007 blev Sundhedsstyrelsens anbefalinger til screening for livmoderhalskræft ændret, og det blev anbefalet, at kvinder i aldersgruppen 23 til 50 år inviteres til screening hvert tredje år, mens kvinder over 50 år inviteres hvert femte år.

Effekten af denne screening er aldrig blevet vurderet i en randomiseret undersøgelse (dvs. en undersøgelse, der sammenligner tilfældigt udvalgte patienter). Alligevel skønnes en kvindes risiko for at få cervixcancer reduceret med 80-90 %, hvis hun deltager i et screeningsprogram med undersøgelse hvert tredje år. Risikoen for at dø af cervixcancer skønnes reduceret med 90-95 %.

Cytologitesten har en høj specificitet, dvs. at stort set alle raske kvinder også får et korrekt negativt prøvesvar, men en relativ lav sensitivitet dvs. at nogle af de kvinder der får et negativt prøvesvar er syge. På baggrund af flere publicerede og igangværende studier, hvor man anvender test for HPV (humant papillomvirus) som primær screeningsmetode eller i kombination med cytologitesten, har Sundhedsstyrelsen i 2012 opdateret anbefalingerne til screeningsprogrammet.

- Kvinder i aldersgruppen 23-49 år inviteres hvert tredje år
- Kvinder i aldersgruppen 50-64 år inviteres hvert femte år
- Som primær screeningsmetode anvendes i alderen 23-59 år cytologisk undersøgelse
- Som primær screeningsmetode anvendes i alderen 60-64 år test for HPV-DNA af cellemateriale fra livmoderhalsen

Der undersøgte i Danmark i 2010 ca. 390.000 cervixcytologiske prøver. Dette omfatter dels screeningsprøver og dels prøver taget som led i kontrol af celleforandringer eller kontrol efter behandling af celleforandringer.

Antallet af nye tilfælde af livmoderhalskræft og dødsfald af sygdommen har været faldende, siden man startede screeningen. På trods af screeningsindsatsen diagnosticeres ca. 380 kvinder med livmoderhalskræft årligt, og i de senere år (2004-08) er ca. 120 kvinder døde af sygdommen hvert år. En væsentlig del af de kvinder, der udvikler livmoderhalskræft, har ikke fulgt ikke screeningsprogrammet.

Ordet screening kommer af det engelske ord "screen", som bl.a. betyder "en sigte". Formålet med screening er således "at sigte" få syge fra mange raske mennesker. Når man screener, bliver en sygdom gjort synlig på et tidligere tidspunkt, end det ellers ville være sket.

Et screeningsprogram for cervixcancer omfatter mange kvinder, som føler sig raske med henblik på at finde få syge. Det er en slags sorteringsproces, hvor de raske sorteres fra de (måske) syge. De (måske) syge tilbydes yderligere undersøgelser og en eventuel behandling.

I mange tilfælde kan screeningssvaret opfattes som en risiko vurdering af sandsynligheden for at have celleforandringer.

Formålet med den cervixcytologiske undersøgelse..

- Nedsætte forekomsten og dødeligheden af cervixcancer ved at finde forstadier hertil
- Kontrol af lette celleforandringer eller uegnede prøver
- Kontrol efter behandling af forstadier

Sædvanligvis defineres en metodes sensitivitet som evnen til at påvise celleforandringer og specificitet som evnen til at udelukke celleforandringer. Generelt kan man sige for den cervixcytologiske prøve, at den har en relativ lav sensitivitet og en høj specificitet, hvorimod HPV-DNA testen har en høj sensitivitet og en lav specificitet..

Målgruppe



Eksempler:

En perfekt test:

Raske

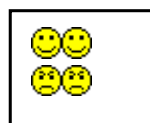
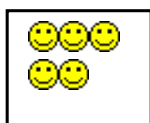
Syge



Høj sensitivitet / lav specificitet:

Raske

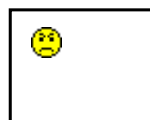
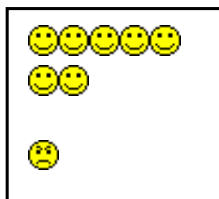
Syge



Lav sensitivitet / høj specificitet:

Raske

Syge



PRØVETAGNING

Formålet med den cervixcytologiske prøve er at forebygge, dvs. at påvise celleforandringer (forstadier) inden de udvikler sig til cervixcancer. Den cervixcytologiske prøve tages i forbindelse med:

- Organiseret screening for cervixcancer
- Kontrol af lette celleforandringer eller uegnede prøver
- Kontrol efter behandling af forstadier til cervixcancer eller cervixcancer

En cervixcytologisk prøve må ikke anvendes alene som en diagnostisk prøve. Ved symptomer fx kontaktblødning eller ved synlige forandringer på cervix skal kvinden henvises til gynækolog.

Prøvetagningen foregår i forbindelse med en gynækologisk undersøgelse af kvinden.

Den cervixcytologiske prøve kan tages i hele den menstruationsfrie periode, men hos kvinder i den fertile alder er det optimale prøvetagningstidspunkt midt i menstruationscyklus.

Inden selve prøvetagningen bør kvinden forberedes på undersøgelsen og orienteres om screeningsvarets betydning. Lægen udfylder en rekvisition med kvindens navn, CPR-nummer og oplysninger om sidste menstruations første blødningsdag, årsag til undersøgelsen og relevante kliniske oplysninger fx prævention (kontrasektion), tidligere behandling af forstadier, samtidig histologisk prøve og eventuelle symptomer.

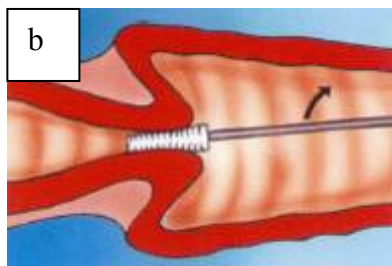
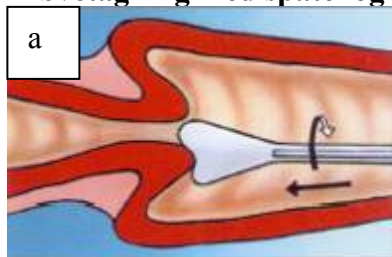
Værdien af den cervixcytologiske undersøgelse afhænger i høj grad af, om det cellulære materiale er repræsentativt. Det vil sige, at prøven optimalt bør indeholde celler fra ektocervix, endocervix samt fra transformationszonen (overgangen mellem ekto- og endocervix). Eventuelle celleforandringer vil primært opstå i transformationszonen. Det vil ikke altid være muligt at se transformationszonen makroskopisk, da den kan være lokaliseret højt oppe i cervikalkanalen.

Kvinden anbringer sig på et gynækologisk leje. Lægen indfører et spekulum der udvider vagina, hvorved portio bliver synlig. Til prøvetagning fra ektocervix anvendes Ayers træ- eller plastspatel og til endocervix anvendes cytobørste. Der kan også anvendes kombibørste. Valg af redskaber til prøvetagning afhænger af hvilken præparationsteknik, der anvendes.

I Danmark anvendes to metoder til præparering af celleprøver fra livmoderhalsen: udstrygningsteknik (UST) og væskebaseret teknik (VBT).

En MTV-rapport fra Sundhedsstyrelsen konkluderede i 2005 at de to metoder havde den samme kliniske effektivitet. I Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2012 anbefales væskebaseret teknik, bl.a. fordi restmaterialet er velegnet til at teste for tilstedeværelse af humant papillomvirus.

Prøvetagning med spatel og børste



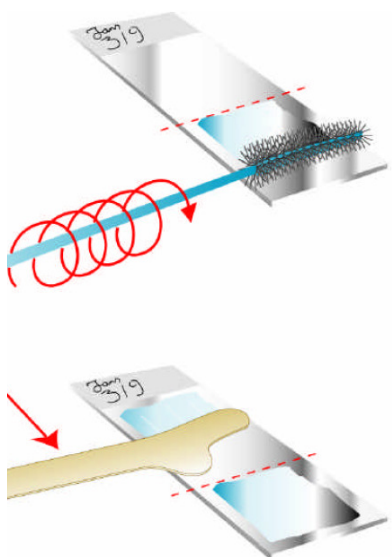
Før prøvetagning fra livmoderhalsen anbefales forsigtig aftørring af portio for at fjerne evt. slimprop og udflåd. Resultatet påvirkes ikke af sparsom brug af vandig eksplorationscreme forudsat at berøring af portio undgås.

Prøvetagningen udføres med spatel (a) fra ektocervix og cytobørste (b) fra endocervix, for at sikre at cellematerialet stammer fra transformationszonen.

Spatlen drejes 360° rundt, samtidig med at der trykkes fast mod portio for at sikre god kontakt. Materialet forbliver på spatlen, indtil cytobørsten har været anvendt.

Cytobørsten indføres i orificium externum, således at de nederste børstehår stadig er synlige, hvorefter børsten roteres 360°, således at hele transformationszonen bliver repræsenteret.

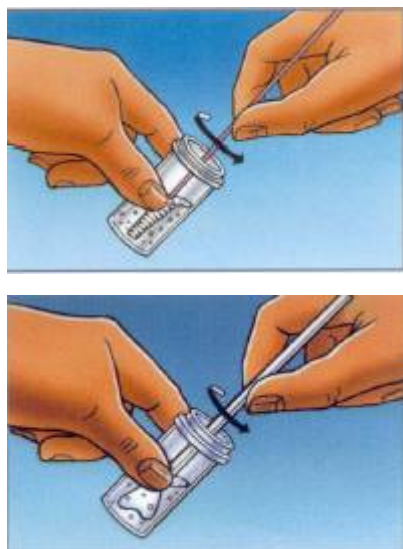
Udstrykningsteknik.



Materialet fra cytobørste og spatel udrulles og udstryges med en blød bevægelse i et tyndt lag på hver sin halvdel af prøveglas-set. Af hensyn til automatisk mikroskopi af celleprøven er det vigtigt, at de to udstrygninger er sammenhængende.

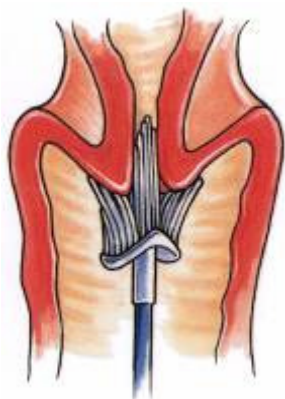
Præparatet sprayfikseres eller neddyppes straks i 96 % etanol, da cellerne ellers vil udtørre. Tørre cellerne ud, er prøven vanskelig at bedømme og det kan medføre, at prøven bliver uegnet til mikroskopisk bedømmelse. Ved sprayfiksering holdes glas-set i ca. 20 cm's afstand fra sprayflasken.

Væskebaseret teknik - ThinPrep.



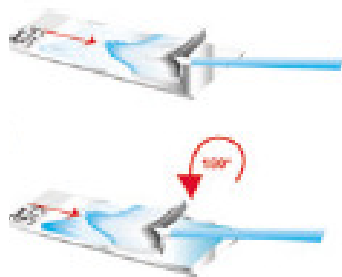
Celleprøven tages med plastikspatel og cytobørste. Der udstryges ikke på glas, men cellematerialet 'afrystes' grundigt i en beholder med Preserv-Cyt, en metanolbaseret fikseringsvæske.

Prøvetagning med kombibørste



Kombibørsten kan erstatte spatel og cytobørste. De lange ”børster” indføres i orificium externum og børsten roteres med et let tryk fem gange 360° rundt. De lange børster vil opsamle endocervikale celler og de korte de ektocervikale celler

Udstrygningsteknik



Ved udstrygning af materialet er det også her af afgørende betydning, at fikseringen sker straks i løbet af få sekunder.

Væskebaseret teknik - SurePath



Celleprøven tages med kombibørste og børstehovedet skubbes ned i beholder med Cytorich, en etanolbaseret fikseringsvæske.

Efter prøvetagning sendes udstrygningen eller beholderen med cellerne til patologiafdelingen sammen med en elektronisk rekvisition. Det er især ved præpareringen, at UST adskiller sig fra VBT (figur 12).

Ved UST teknikken farves udstrygningen efter Papanicolaou-metoden og er efter montering med dækglas klar til at blive mikroskoperet.

Ved VBT teknikken gennemgår den fremsendte celleduspension forskellige præpareringstrin, som har til formål at begrænse mucus og blod, hvorefter cellerne overføres maskinelt til objektglasset i et tyndt lag. Efter farvning med Papanicolaou-metoden og montering med dækglas er præparatet klar til mikroskopi.



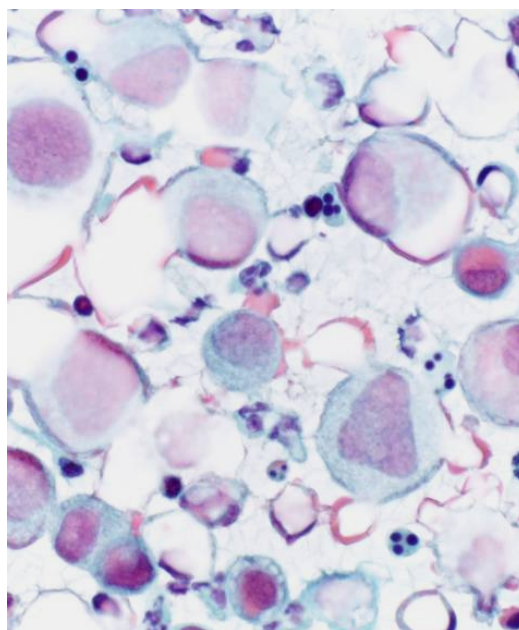
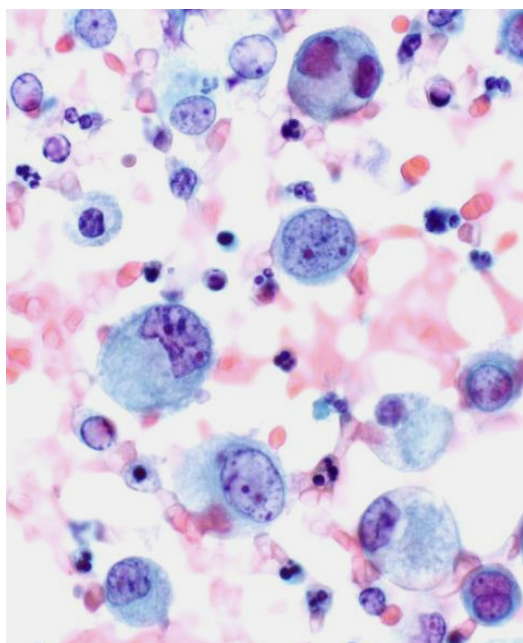
Figur 12 Præparatglas med eksempler på celleprøver ved væskebaseret teknik(SurePath) og udstrykningsteknik

PAPANICOLAOU-FARVNINGEN

Inden den lysmikroskopiske vurdering er det nødvendigt at farve cellerne og til cervixcytologisk materiale anvendes altid Papanicolaou-farvningen (Pap-farvningen). Farvemethoden blev udviklet af George Papanicolaou, og den er en udvikling af hæmatoxylin-eosin farvningen, som anvendes til histologisk materiale. Pap-farvningen består af en kernefarvning efterfulgt af flere farvereagenser, der farver cytoplasmaet. Formålet er at få synliggjort en detaljeret kromatinstruktur i kernen kombineret med en transparent og nuanceret farvning af cytoplasmaet.

For at bevare celledetaljerne er det vigtigt, at cellematerialet fikseres umiddelbart efter prøvetagningen, så cellerne ikke når at tørre ud. Cytologiske materialer fikseres altid med et koagulerende fiksativ. Ved fiksering med etanol vil cellen skrumpe, da vandindholdet ekstraheres, proteinerne herunder histonerne koagulerer og de reaktive grupper i cellen blotlægges. Eventuelle mikroorganismer og de autolytiske enzymer i lysosomerne inaktiveres også. Sker dette ikke vil cellen gå i opløsning (autolysere).

Cellemembranen bevares. Dette ses lysmikroskopisk ved, at cellerne får tydelige cellegrænser. Ved vådfiksering sker der desuden en udfældning af nukleinsyrerne. Dette bevirker, at man tydeligere kan skelne mellem eukromatin og heterokromatin i det farvede præparat. Kernens afgrænsning ses også tydeligere, da heterokromatin ofte kondenserer under kernemembranen.



Figur 13: Til venstre ses vådfikserede celler med en tydelig forskel mellem heterokromatin og eukromatin og tydelige nukleoler.

Til højre ses de samme celler luftfikseret før PAP-farvning. Her kan ikke skelnes mellem heterokromatin og eukromatin ligesom man ikke kan ses nukleoler

Vådfiksering kan foregå i 96 % etanol i minimum 15 min. eller med sprayfiksativ, der som regel indeholder et vokslignende stof fx glycerol. Dette vil danne en hydrofob film henover cellemateria-

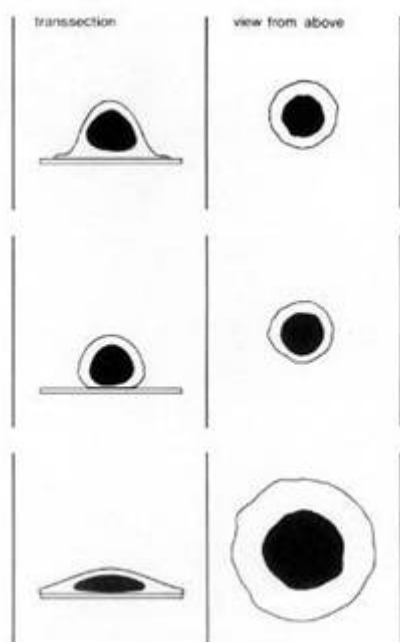
let, hvorved fordampningen af alkoholen forsinkes. Denne film kan farvestofferne ikke trænge igennem og den skal derfor opløses inden farvning.

Det er cellemembranernes forskellige gennemtrængelighed, der afgør cytoplasmafarvningen og disse forskelle formindskes ved celledøde fx ved udtørring. Celler er omgivet af en tynd vandhinde, der under udtørringen får en meget betydelig overfladespænding. Når vandet fordamper ved udtørring, bevirker overfladespændingen, at de cytoplasmatiske strukturer og kernemembranen falder sammen. Cellens kollaps bevirker, at cellemembranen går i stykker og cytoplasmaet kondenserer. Herefter vil det være umuligt at opnå en differentieret cytoplasmafarvning, da disse celledøde er irreversible.

I udstrygninger, der ikke fikseres straks efter prøvetagningen, kan disse tegn på udtørring (luftfiksering) ses i form af, at cellerne flader ud og kromatinstrukturen bliver udvisket (figur 13 og 14).

Luftfiksering anvendes til cytologiske udstrygninger fx blodudstrygninger, der efterfølges skal farves May-Grünwald-Giemsa (MGG). Luftfiksering er en koagulerende fiksering. Koaguleringen af proteinerne og dermed blotlæggelse af reaktive grupper, er ikke så udtalt som ved vådfiksering.

Pap-farvningen er en oversigtsfarvning, der gør det muligt at vurdere cellernes morfologi, modenhed og metaboliske aktivitet. Metoden består af fire trin: en hydrering, hvor man fører præparaterne til vand, en kernefarvning, en dehydrering, hvor vandet udskiftes med etanol og en cytoplasmafarvning, inden præparaterne monteres med et hydrofobt monteringsmiddel.



Figur 14. Øverst ses en celle, der er vådfikseret på objektglasset straks efter udstrygning. I midten ses en celle, der er vådfikseret i suspension inden overførslen til objektglasset. Bemærk at cellen er skrumpet. Nederst ses en forstørret luftfikseret celle

Kernefarvning

Ved fremstillingen af Harris' hæmatoxylin-opløsning oxideres hæmatoxylin til hæmatein. Hæmateinmolekylet er negativt ladet og vil indgå i en kompleksforbindelse med en aluminium-ion, der er positivt ladet under dannelse af et metalkompleksfarvestof. Metalkompleksfarvestoffet bliver derved positivt ladet ved lav pH.

Der farves ved ca. pH 2,7. Metalkompleksfarvestoffet binder sig til de negativt ladede fosfatgrupper i nukleinsyrerne, der er ioniserede ved pH over 2. Derudover farver det også sure kulhydrater i fx cervixslim pga. negativt ladede sulfatgrupper. Hvis pH i farveopløsningen hæves til mere pH 4, vil også carboxylsyregrupperne efterhånden blive ioniserede, hvilket resulterer i, at farveresultatet bliver mindre selektivt.

PAP-farvningen består af en...

- hydrering
- kernefarvning
- dehydrering
- differentialfarvning af cytoplasma

Kernefarvningen kan enten være progressiv eller regressiv. Når man farver progressivt, farver man, indtil den ønskede farveintensitet er opnået. Ved en regressiv (tilbagevirkende) farvning overfarver man og ekstraherer (differentierer) bagefter kortvarigt en del af kompleksfarvestoffet i syre fx salt-syre. Dette bad kaldes derfor differentieringsbadet.

Efter kernefarvningen skylles præparatet i en basisk opløsning, hvorved kernefarvningen ændrer farve fra violet til blå. Det skyldes, at hæmateinmolekylet har en pH-indikatoreffekt. Det vil sige, at hæmateinmolekylets lysabsorption ændres ved pH over 7 pga. en yderligere ionisering, hvorved farven intensiveres til klar blå. Det er årsagen, til at dette reagens, der typisk er en ammoniakalsk opløsning, kaldes for blåningsbadet. Metalkompleksfarvestoffet bliver herved fuldstændigt stabilt overfor vand og etanol.

Cytoplasmafarvning

Cytoplasmafarvningen opnås ved et samspil mellem anionfarvestofferne Orange G, Eosin Y, Light Green og det farveløse "farvestof" fosforwolframsyre (FWS). Generelt kan man sige, at farvestoffernes forskellige molekylstørrelse, struktur og ladning samt farveopløsningernes pH bevirker en varieret affinitet for forskellige cellekomponenter. Man mener, at FWS giver en bedre differentieringen mellem farvestofferne, så der ikke sker en blanding af farvestofferne. FWS er farveløst, men kan binde sig til de positivt ladede aminogrunder i proteinerne og dermed udelukke eosin.

Specielt hornstof (keratin) vil farves gul-orange af Orange G (gelb), som er det første farvereagens efter dehydreringen. Farvereagenset bør have en pH-værdi omkring 4. Farvestoffets affinitet for keratin er så udtalt, at Pap-farvningen kan betragtes som en specialfarvning for keratinholdige (keratiniserende) celler. Farvningen intensiveres ved lavt pH.

Eosin Y (yellow) og Light Green indeholdes i det polykrome farvereagens EA 50, som efterfølger Orange G-opløsningen i Pap-farvningen. Farvereagensets pH-værdi varierer afhængig af producenten, men pH bør ikke overstige 6, idet de fleste aminogrunder i cytoplasmaproteiner kun er ioniseret til pH 6. Man mener, at FWS har en indvirkning på, at det endelige farveresultat fremstår som "rene" farver i stedet for blandingsfarver (rød-orange). Konkurrencen mellem eosin og orange G ses hovedsageligt i erythrocyterne og i de keratiniserende celler, hvilket giver et gul-orange farveresultat. Eosin farver primært cytoplasmaet i de superficielle pladeepitelceller (metabolisk inaktive celler), nukleoler, terminalplader (ciliernes vedhæfningspunkter) og cilier (fimrehår) røde. Light Green

farver cytoplasmaet i alle metabolisk aktive celler i blågrønne nuancer. Metabolisme (gr. metabole, omflytte) er cellens stofskifte, dvs. nedbrydning og opbygning af organismens bestanddele.

Forskellen i cytoplasmafarvningen skyldes dels cellemembranernes forskellige permeabilitet dels tilstedeværelse af ribosomale organeller, som findes i de metabolisk aktive celler. Når farveresultatet er optimalt, viser cytoplasmafarvningen et spektrum af farver fra gul, orange, rødt til turkis, grøn og blå. Farvevariation indenfor den enkelte celletype skyldes ofte en inflammatorisk påvirkning eller udtørring af cellerne.

Blågrønt cytoplasma ses i metabolisk aktive celler

Rødt (eosinofilt) cytoplasma ses i de metabolisk inaktive celler eller ved udtørring

Orangeofilt cytoplasma (gul-orange) ses i keratinholdige celler

Pap-farvningen udføres i dag maskinelt, hvorved man opnår et reproducerbart farveresultat og sparer tid. Der anvendes forskellige typer af farvemaskiner, men fælles for dem er, at de kører kontinuerligt og at præparaterne vippes automatisk, hvilket gør farveresultatet mere ensartet.

Selve farveproceduren findes i et utal af modifikationer. Det vil sige, at farveresultatet kan variere meget fra laboratorium til laboratorium og fra land til land. Derudover kan farvningen variere fra dag til dag i det enkelte laboratorium, hvilket understøtter, at det er nødvendigt at kvalitetssikre Pap-farvningen lokalt. Kvaliteten af Pap-farvningen har en stor betydning for den diagnostiske kvalitet af den cervixcytologiske undersøgelse.

Faktorer der har indflydelse på farveresultatet

- Kvaliteten af fikseringen
- Den tekniske kvalitet af den cervixcytologiske prøve
- Farvestoffernes kvalitet, koncentration og indbyrdes forhold
- Farvetidens varighed
- Farvereagensernes og skyllebadenes pH
- Hvor hyppigt farve- og skyllebade udskiftes

MIKROSKOPI

Mikroskopi af cervixcytologiske prøver foregår manuelt eller computer-assisteret.

I Danmark foretages primær mikroskopi af cervixcytologiske prøver af specialuddannede bioanalytikere – cytobioanalytikere. At mikroskopere en cytologisk prøve er en kompliceret proces, som kan være svær at gøre rede for. Meget af det, vi gør i cytologien, er mønstergenkendelse. Cytobioanalytikeren må have en detaljeret viden om normale, betændelsesprægede og abnorme celleforandringer i det organ, som prøven stammer fra. Derudover vil cytobioanalytikeren med tiden ved hjælp af sin visuelle hukommelse ”opbygge en indre billedbank”.

Manuel mikroskopi

Når man mikroskopere, er det nødvendigt at gå systematisk til værks. Med erfaringen vil tankeprocessen, der foregår under screeningen, nærmest foregå i underbevidstheden eller som en indre dialog, hvis man foretrækker det. Der er nemlig mange spørgsmål, der skal besvares under mikroskopien, som både inkluderer en enkeltcelleklassifikation og en samlet fortolkning af prøven. En udstrygning indeholder typisk mellem 100.000 og 250.000 celler medens en væskebaseret celleprøve indeholder mellem 50.000 og 75.000 celler. Ca. 95 % af screeningsprøverne må forventes at være normale, medens de resterende enten er uegnede eller indeholder celleforandringer.

Fremgangsmåden kunne være som følger:

- Kontroller at præparat og rekvisition har samme patologinummer
- Læs de kliniske oplysninger
- Start eventuelt med en oversigtsvurdering ved at kikke prøven hurtig igennem i ca. 1 min. for at få et skøn over fx. den tekniske kvalitet, celletætheden og fordelingen af epiteliale og ikke-epiteliale celler.
- Selve mikroskopien foretages ved hjælp af x10-objektivet. Man starter i et hjørne af glas-set og slutter i det diametralt modsatte hjørne. Synsfeltet flyttes i baner med et passende overlap.
Kik på alle cellerne og tag stilling til, hvilke slags celletyper der er tale om. Er det nødvendigt at foretage yderligere forstørrelse, bruges et x25 objektiv eller et x40 objektiv. Marker eventuelt cellerne med en tusch-prik.

Overvej følgende under screeningen:

- Er der tilstrækkeligt pladeepitel, cervixcylinder og/eller metaplastisk pladeepitel?
- Svarer det hormonelle cellebillede overens med de kliniske oplysninger?
- Hvilke ikke-epiteliale celler ses?
- Ses der epiteliale betændelsesforandringer? Hvorfor?
- Hvordan ser baggrunden ud?
- Er der celler, der afviger fra det normale?

Man tager efter endt screening stilling til, om prøven er egnet til cytologisk vurdering og afgiver en diagnose.

Når hele glasset er mikroskopert, og der ikke er fundet abnorme celleforandringer, besvarer cytobioanalytikerens prøven. Har man fundet og afprikket afvigende celler, afgives der en diagnose evt. i samarbejde med en patolog, alt efter hvor man på de enkelte patologiafdelinger har lagt kompetenceniveauet.

Computerassisteret mikroskopi og guidet mikroskopi

Ved at anvende computerassisteret mikroskopi har man rationaliseret mikroskopiprocesen. Der anvendes i Danmark forskellige former for computerassisteret mikroskopi.

Ved UST bliver celleprøverne scannet maskinelt af en computer og op til 25 % kan besvares uden efterfølgende manuel mikroskopi. I de resterende 75 % markeres 16 felter elektronisk med x- og y-koordinater. Et mikroskop forbundet med computeren fører nu automatisk cytobioanalytikerens gennem de 16 synsfelter. Findes der kun normale celler i disse synsfelter, besvares prøven som normal. Findes der derimod afvigende celler, mikroskoperes hele prøven manuelt inden afgivelse af diagnose.

Ved VBT frasorteres ingen prøver maskinelt, men i alle celleprøver markeres 10 eller 22 felter (afhængig af teknikken) elektronisk med x- og y-koordinater. Mikroskopi af prøverne foregår, ved at et mikroskop forbundet med computeren automatisk fører cytobioanalytikerens til alle felterne. Findes der her kun normale celler, besvares prøven, og findes der afvigende celler, mikroskoperes hele celleprøven.

Besvarelse

Mikroskopibesvarelsen af en cervixcytologisk prøve skal indeholde en diagnose udtrykt med SNOMED-koder, men ikke nødvendigvis en beskrivelse af prøven. Det vil via diagnoser, kodning og evt. beskrivelse fremgå, om prøven er af tilfredsstillende kvalitet. I Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. screening for livmoderhalskræft er oplistet SNOMED-koder, som anvendes i forbindelse med besvarelse af cervixcytologiske prøver.

SNOMED (Systematized Nomenclature Of MEDicine) er et amerikansk system til edb-registrering af medicinske data. Systemet muliggør en ensartet kodning af alle medicinske udtryk for normale, anatomiske, funktionelle, patologiske, diagnostiske, proceduremæssige og behandlingsmæssige forhold. Den danske udgave er udarbejdet af Dansk Patologiforening og indeholder de termer, der anvendes ved patoanatomiske undersøgelser i Danmark. SNOMED-systemet anvendes endvidere til indberetning til Sundhedsstyrelsens landsregister for patologi (Patologidatabanken), der siden 1997 har indsamlet data vedr. patoanatomiske undersøgelser og disses resultater.

Mikroskopibesvarelsen skal sendes til prøvetagende læge, og hvis kvinden har givet sit samtykke, kan svaret samtidig også sendes direkte til kvinden. Det er under alle omstændigheder lægens ansvar, at kvinden informeres om et abnormt prøvesvar. Ved et prøvesvar, der kræver opfølgning, er det også lægens ansvar, at de efterfølgende undersøgelser eller henvisning til udredning hos gynækologisk speciallæge bliver tilbudt kvinden.

HVAD AFGØR EGNETHEDEN AF MATERIALET

Det er ikke muligt at undgå, at nogle cervixcytologiske prøver vil være uegnede. Det kan fx skyldes, at der er for få celler, eller at cellerne er dækket af blod eller leukocytter. Egnedetskriterier for en cervixcytologisk prøve har været kilde til mange diskussioner både i Danmark og internationalt. Især spørgsmålet om manglende forekomst af endocervikale celler (cylinderepitelceller og metaplastiske pladeepitelceller) skal medføre, at prøven kaldes uegnet, har været årsagen til disse diskussioner.

Man ved, at præmaligne og maligne forandringer væsentligst opstår i transformationszonen, hvorfor man bør have en garanti for, at dette område er repræsenteret i materialet. Denne garanti har man traditionelt fået ved tilstedeværelsen af endocervikale celler i prøven. Dette giver dog ingen sikkerhed for, at hele transformationszonen er repræsenteret.

Retrospektive studier har dog vist, at kvinder med prøver uden endocervikale celler ikke har større sandsynlighed for at have pladeepitelcelleforandringer ved efterfølgende prøver. Enkelte undersøgelser tyder endog på, at kvinder med prøver uden endocervikale celler har mindre sandsynlighed for at have efterfølgende pladeepitelcelleforandringer.

I Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2012 anbefales det, at man benytter Bethesda-kriterierne. Disse blev udviklet i USA af National Cancer Institute i 1988, justeret i 1991 og senest 2001 indeholder dels en terminologi for deskriptive diagnoser dels kriterier for egnethed. Bethesda-klassifikationen anvendes internationalt, og er samtidigt det eneste klassifikationssystem, som også indeholder kriterier for prøvens egnethed.

Af Bethesda-kriterierne fremgår, at manglende endocervikale celler ikke bør foranledige, at en cervixcytologisk prøve kaldes uegnet.

Ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger skal en prøve taget som led i udredning af abnorme celleforandringer eller som kontrol efter behandling af celleforandringer indeholde repræsentation af transformationszonen i form af mindst 10 velbevarede cylinderepitelceller eller metaplastiske pladeepitelceller. Det vil sige, at en kontrolprøve skal kodes som uegnet, hvis den indeholder normale celler, men mindre end 10 endocervikale celler, hvorimod en screeningsprøve med normale celler, men med for få endocervikale celler skal kaldes normal, men med for få endocervikale celler.

Det er klinikerens ansvar at forsøge at indsamle cellemateriale fra hele transformationszonen. Fund af endocervikale celler er en indikator for dette. Er der ingen endocervikale celler i prøven, anbefales det, at klinikerens informeres om dette, mhp. at forbedre prøvetagning og prøves kvalitet.

En egnet cervixcytologisk prøve taget som led i screeningsprogrammet ...

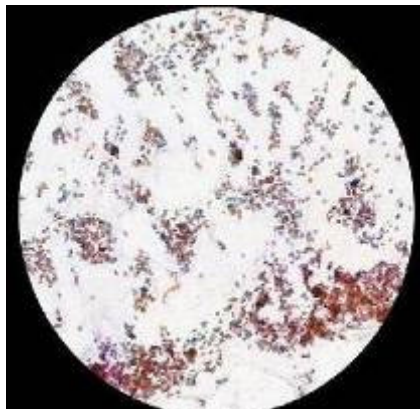
- Korrekt mærket prøve og rekvisition
- Relevante kliniske informationer på rekvisition
- 8000 – 12000 pladeepitelceller med velbevarede kerne- og cellestrukturer ved konventionel cytologi og mindst 5000 pladeepitelceller med velbevarede kerne og cellestrukturer ved væskebaseret cytologi
- Mindst 25% af pladeepitelcellerne skal kunne vurderes og må ikke være dækket af fx blod, leukocytter etc. eller sløret af udtørningsartefakter

Følgende skal nævnes i besvarelsen vedr. prøvens kvalitet

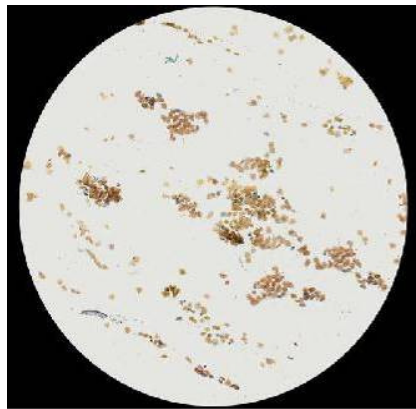
- 50-75% af pladeepitelcellerne dækket af blod, leukocytter etc. eller sløret af inflammation eller udtørningsartefakter
- Manglende repræsentation af transformationszonen svarende til mindre end 10 velbevarede cylinderepitelceller eller metaplastiske pladeepitelceller

Når man skal vurdere antallet af pladeepitelceller, kan dette ske ved at sammenligne mikro-foto med et kendt antal pladeepitelceller med det aktuelle cellebillede i mikroskopet. Ved vurdering skal kun medregnes pladeepitelceller og metaplastiske celler, medens endocervikale cylinderepitelceller ikke medregnes. Celler, der er dækket af blod og leukocytter eller slørede af udtørring, medregnes ikke.

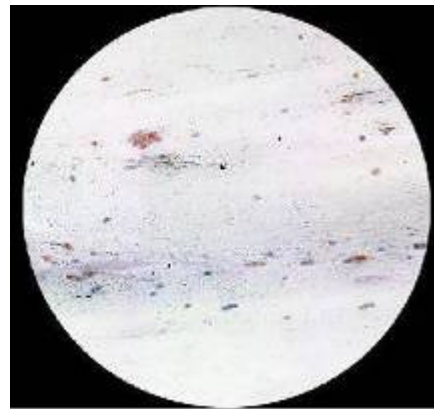
UST: Krav til antal celler ved UST mindst 8000 – 12 000 pladeepitelceller.



Ca. 1400 celler i dette felt ved 4 x objektiv. Dvs. der skal være mindst 6 områder med en tilsvarende cellularitet, for at prøven er egnet.

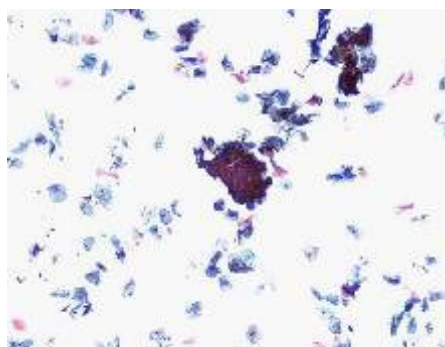


Ca. 500 celler i dette felt ved 4 x objektiv. Dvs. der skal være minimum 16 områder med en tilsvarende cellularitet, for at prøven er egnet.

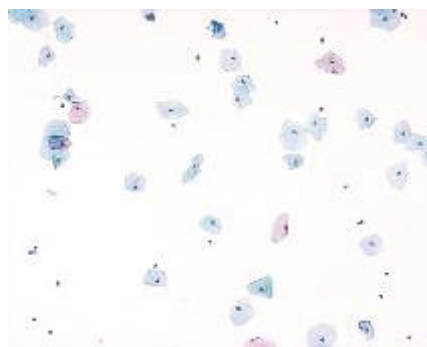


Ca. 75 celler i dette felt ved 4 x objektiv. Er der det samme celleantal i alle felter, vil prøven være uegnet.

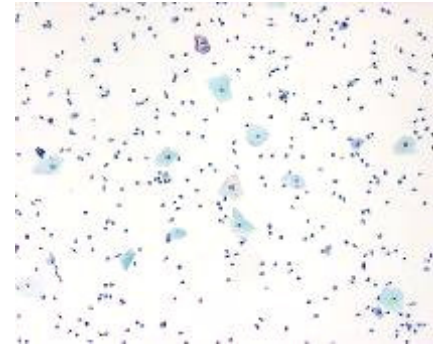
VBT: Krav til cellularitet mindst 5000 velbevarede pladeepitelceller. Vurdering af cellularitet på VBT udføres ved at undersøge mindst 10 felter langs diameteren af celleprøven.



Velegnet prøve med mange pladeepitelceller og endocervikale cylinderepitelceller



En VBT prøve skal mindst have en cellularitet svarende til celle-antallet i dette felt. Ved vurdering ved x40 objektiv er der lidt over 11 celler per felt.



Der ses for få pladeepitelceller i dette præparat ved x 10 objektiv. Ved X 40 objektiv er der færre end 8 celler per felt.

Er prøvematerialet uegnet, anbefales ny prøve om 3 måneder.

Selvom alle egnethedskriterier er opfyldte, er der stadigvæk en risiko for en falsk negativ prøve på grund af manglende repræsentativitet, fejlvurdering etc. Derfor er et screeningsprogram tilrettelagt således, at kvinden genundersøges hvert tredje år.

En cervixcytologisk prøve må ikke stå alene som en diagnostisk prøve. Hvis der er symptomer fx i form af kontaktblødning eller synlige forandringer på cervix, skal kvinden henvises til gynækolog. Kvinder med tydelige kliniske tegn på betændelse bør behandles for denne forud for prøvetagning, da den cervixcytologiske prøve ellers i mange tilfælde vil være uegnet.

CYTOMORFOLOGI

Vurderingen af cytologiske prøver sker ud fra kendskabet til epitelcellers funktion, udseende og lejring samt det omgivende miljø. Viden om disse cytomorfologiske kriterier danner grundlag for at vurdere, om epitelceller er normale, præmaligne eller maligne.

Cytologiske prøver fikseres efterfulgt af en cytologisk oversigtsfarvning, hvorved epitelcellerne visualiseres. Dette muliggør en lysmikroskopisk vurdering af epitelcellerne ud fra cytomorfologiske kriterier.

Beskrivelsen i det følgende vil tage udgangspunkt i cytomorfologisk vurdering af cellerne i en etanolfikseret (vådfikseret) PAP-farvet cervixcytologisk prøve.

De cytomorfologiske kriterier, der anvendes til at beskrive henholdsvis cellen, kerne, cytoplasma og baggrund ses i nedenstående tabel og vil blive beskrevet i detaljer i det følgende.

Cytomorfologiske kriterier

Cellen størrelse form kerne/cytoplasma ratio (K/C ratio) Lejring	cellestørrelsen i forhold til intermediaære pladeepitelcelle cylindrisk, rund, polygonal normal, lav, forhøjet enkeltliggende, celleflage, sheet (roset, bikage, palisade), syncytium, cellebold, mikrobiopsi
Cytoplasma farvbarhed intensitet af farven struktur	Blågrøn, eosinofil, orangeofil, amfofil intenst, svagt, transparent homogen, granuleret, vakuoliseret
Kernen størrelse form antal placering Kernemembran Kromatinstruktur intensitet af farvbarhed kromatinfordeling granulering Nukleole størrelse form antal	kernestørrelsen i forhold til intermediaære pladeepitelcellekerne rund, oval, aflang anukleær, en, to, mange (multinukleær) centralt, basalt. excentrisk regelmæssig, uregelmæssig, opsplittet, fortykket, tynd hypokromatisk, normokromatisk, hyperkromatisk, jævn, ujævn fint granuleret evt. med kromocentre, groft granuleret, pyknotisk mikronukleoler, prominierende, makronukleoler rund eller uregelmæssig solitær, multiple
Miljø / baggrund	ren, inflammatorisk præget, cytolypsepræget, mikroorganismer, slimholdig, blodig, tumordiatese

CELLEN

Cellestørrelsen vurderes i forhold til en intermediære pladeepitelcelle, der findes i stort set alle cervixcytologiske prøver.

Formen af epitelceller kan være cylindrisk, rund eller polygonal, og den afspejler epitelcellens udifferentiering.

Ved vurdering af kerne/cytoplasma ratio (K/C ratio) vurderes kernestørrelsen i forhold til mængden af cytoplasma. K/C ratio er typisk lav ved modne celler, fx intermediære pladeepitelceller, men forhøjet eller høj ved umodne epitelceller samt præmaligne og maligne celler.

Måden cellerne præsenterer sig på, cellelejringen, afhænger af celletype, fiksering og præparations-teknik. Epitelceller kan være lejret enkeltvis eller i grupper.

Enkeltliggende celler



Intermediær pladeepitelcelle



Cylinderepitelcelle



Metaplastisk pladeepitelcelle

Cellegrupper

- **Celleflager**

Cellerne er arrangerede i tilfældige flager af overlappede celler med transparent cytoplasma, hvor afgrænsningen af de enkelte celler kan vurderes.

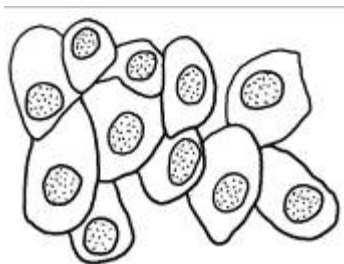
Superficielle og intermediære pladeepitelceller kan lejres i celleflager.



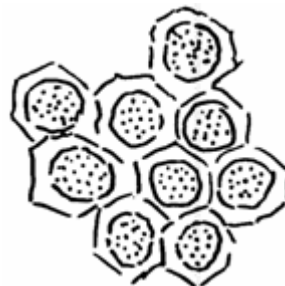
- **Sheets**

Cellerne arrangeret i sheets er lejrede i et enkelt lag (dvs. to-dimensionelt) med tydelige cellegrænser.

Parabasale pladeepitelceller, metaplastiske pladeepitelceller og cylinderepitelceller kan lejres i sheets. Cylinderepitelceller, lejret i sheets, kan underinddeles i bikage-, roset- og palisadelejring.



Metaplastiske pladeepitelceller



Cylinderepitel (bikage)



Cylinderepitel (roset)



Cylinderepitel (palisade)

- **Syncytier**

Cellerne er arrangerede i en gruppe bestående af et eller flere lag af celler med utydelige cellegrænser. Parabasale pladeepitelceller, præmaligne og maligne celler kan lejres i syncytier.



- **Cellebolde**

Cellebolde kan betragtes som en underinddeling af syncytier. Cellerne er arrangerede i afrundede formationer, som kaldes cellebolde. Ved fokusering har gruppen et tre-dimensionelt udseende svarende til, at der er fokusdybde i gruppen ved mikroskopi. Spontant afstødte celler fra endometriet lejres i cellebolde.



- **Mikrobiopsier**

Cellerne er arrangerede i vævslignende grupper af tætpakkede epitelceller. Det kan være vanskeligt at erkende cellegrænser. Cellerne i periferien af gruppen kan som regel vurderes. Cylinder-epitelceller kan lejres i mikrobiopsier ved kraftig prøvetagning med en cytobørste.



CYTOPLASMA

Farvbarheden af epitelcellers cytoplasma afhænger af cellernes metaboliske tilstand, der afspejler om cellerne er metabolisk aktive eller inaktive. Epitelcellerne farves enten blågrønne, røde eller orangeofile (se kap. Papanicolaou-farvningen). Cytoplasma kan farves flere farver, hvilket betegnes amfofili.

Intensiteten af farven er varierende, og afhænger af cellens modningsgrad. Umodne cellers cytoplasma har tendens til at farves mere intenst, i forhold til modne cellers cytoplasma.

Strukturen af epitelcellers cytoplasma er enten homogen (ensartet), granuleret eller vakuoliseret. En vakuole er et hulrum med vandholdig væske. Vakuolerne kan være små eller udfylde hele cytoplasmaet, som det kan ses i en sekretorisk cylinderepitelcelle.

KERNEN

Kernestørrelsen vurderes i forhold til kernen i normale intermediære pladeepitelceller. Kerneformen kan være rund, oval eller aflang.

Epitelceller har oftest én kerne, men der kan ses anukleære, tokernede og flerkernede (multinukleære) epitelceller.

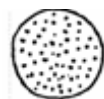
Kernen kan være centralt, basalt eller excentrisk placeret i cytoplasma.

Kernemembran

Kernemembranen, som afgrænser kernen, kan kun erkendes i et elektronmikroskop. Når cellerne vådfikseres og PAP-farves, bliver kernemembranen indirekte synlig i lysmikroskopet på grund af kondensering af heterokromatin under den egentlige kernemembran. I den daglige screening betegnes denne kondensering af heterokromatin for kernemembranen.

Kernemembraner kan være regelmæssig, uregelmæssig, opsplittet, fortykket eller tynd. Kernemembranen er intakt, regelmæssig og tynde i en intermediær pladeepitelcellekerne. Uregelmæssige, fortykkede kernemembraner ses i præmalignt og malignt forandrede cellekerner.

Intakt, regelmæssig og tynd kernemembran



Fortykket kernemembran



Opsplittet kernemembran



Uregelmæssig kernemembran



Kromatinstruktur

En epitelcelles metaboliske tilstand afspejles væsentligst i kernen i form af kromatinstrukturen. Cellekerner indeholder vekslende mængde og fordeling af heterokromatin samt eukromatin, hvilket cytomorfologisk betegnes som kernernes kromatinstruktur. Ved PAP-farvningen farves heterokromatinet kraftigt, hvorimod eukromatinet næsten virker ufarvet. Mængden af henholdsvis heterokromatin og eukromatin har således betydning for farvbarheden af kernerne.

Kernelnes farvbarhed betegnes normokromatisk, hvis de farves med samme intensitet som intermediære pladeepitelcellekerner. Ses en øget farvbarhed af kernen betegnes den hyperkromatisk, hvorimod en kerne med nedsat farvbarhed betegnes hypokromatisk.

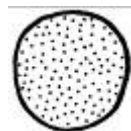
Degenererede kerner er til tider skrumpede og pyknotiske. Kernen er meget mørk, og uigennemskinnelig (pyknotisk).

Kromatinet kan være jævnt eller ujævnt fordelt, hvorved der kan opstå lyse områder i kernen (clearing).

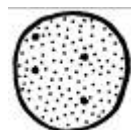
Størrelsen af kromatingranula varierer fra små, fine granula til store evt. uregelmæssige granula. I nogle cellekerner ses såkaldte kromocentre, hvilket er små sammenklumpninger af kondenseret kromatinmateriale. Kromocentre farves ligesom resten af kromatinet blå med PAP-farvningen.

En intermediær pladeepitelcellekerne har en fint granuleret og jævn fordelt kromatinstruktur (vesikulær), mens kernen i en superficiel pladeepitelcelle er mørk og uigennemskinnelig (pyknotisk). Ujævnt fordelt kromatin ses i maligne tumorceller.

Jævnt fordelt, fint granuleret kromatin (vesikulær)



Jævnt fordelt, fint granuleret kromatin med kromocentre



Jævnt fordelt, groft granuleret kromatin



Ujævnt fordelt, groft granuleret kromatin



Mørk og uigennemskinnelig (pyknotisk)



Nukleole

Nukleoler kan ses i såvel benigne som maligne celler, og er et udtryk for den metaboliske aktivitet i den pågældende celle (se kap. Fra celle til væv).

Nukleoler farves oftest eosinofile og varierer i størrelse fra ganske små (mikronukleoler), til makronukleoler, der kan ses ved 100x forstørrelse i lysmikroskopet. Formen af nukleoler kan være rund eller uregelmæssig. En cellekerne kan indeholde en (solitær), to eller flere nukleoler (multiple).

MILJØ / BAGGRUND

Miljøet hvori celler befinder sig er meget vekslende, og har betydning ved vurderingen af prøven. Inflammation og tilstedeværelse af mikroorganismer påvirker ofte cellerne og dermed deres cytomorfologiske udseende. I nogle tilfælde kan mange betændelsesceller, mikroorganismer eller erythrocytter i en prøve overlejre epitelcellerne i et sådant omfang at, prøven bliver uegnet til diagnostisk vurdering.

Miljøet kan i visse tilfælde være en hjælp i diagnostisk sammenhæng fx indikerer tumordiatese (nekrotisk cellemateriale og hæmolyseret blod) tilstedeværelse af maligne tumorceller.

Baggrunden kan være ren, inflammatorisk, blodig, cytolysepræget, med mikroorganismer, slimholdig eller med tumordiatese.

NORMALE EPITELCELLER FRA CERVIX

Epiteltyperne i cervix udgøres af et flerlaget, uforhornet pladeepitel på ektocervix, et enlaget cylinderepitel i endocervix samt et metaplastisk epitel i transformationszonen. I det efterfølgende beskrives plade- og cylinderepitelcellerne cytomorfologisk, mens de metaplastiske pladeepitelceller beskrives i kapitlet Benigne proliferative forandringer.

Epiteltyperne i cervix

- Ektocervix er beklædt med et flerlaget, uforhornet pladeepitel
- Endocervix er beklædt med enlaget cylinderepitel
- Transformationszonen er beklædt med metaplastisk pladeepitel

FLERLAGET, UFORHORNET PLADEEPITEL

Cervixcytologiske prøver fra kvinder i den fertile alder vil indeholde pladeepitelceller af intermediær og superficial type. Afhængigt af hormonstatus og prøvetagningstidspunkt vil antallet af de to cellyper variere.

Prøver fra kvinder med nedsat hormonproduktion, fx postmenopausale kvinder, vil indeholde celler af lavere modningsgrad repræsenteret ved parabasale og evt. intermediære pladeepitelceller i veksellende mængde.

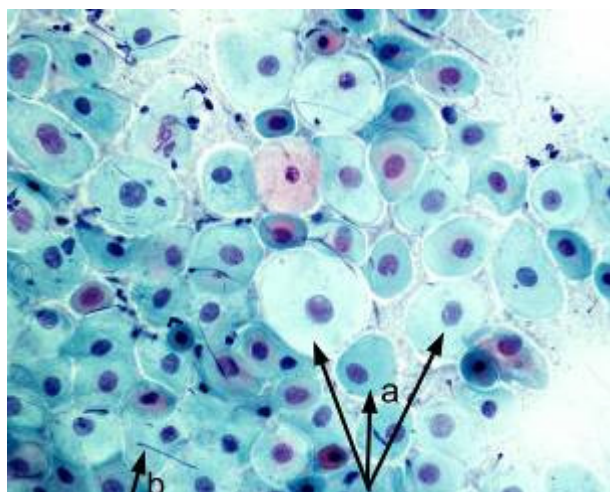
Såfremt pladeepitelet er intakt ved prøvetagningen, ses der som hovedregel kun to typer af pladeepitelceller ad gangen i en cervixcytologisk prøve.

Basale celler

Basale celler er små, umodne celler ca. $200 \mu\text{m}^2$. Kernen er ca. $50 \mu\text{m}^2$, rund og centralt placeret med vesikulær dvs. fint granuleret og jævnt fordelt kromatinstruktur. Mængden af cytoplasma er ganske sparsomt.

Basale celler kan normalt ikke erkendes i cervixcytologiske prøver.

Parabasale celler



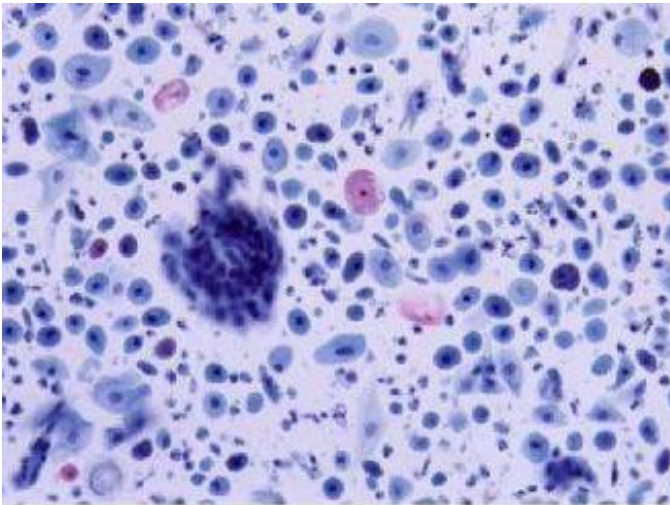
Parabasale celler er runde og ensartede celler ca. $300 \mu\text{m}^2$. Kernen er ca. $50 \mu\text{m}^2$ og centralt placeret med vesikulær kromatinstruktur. Kernemembranen er regelmæssig.

Cytoplasma er velafgrænset, blågrønt, homogent og noget tættere i strukturen end i de intermediære pladeepitelceller. Cytoplasmaet indeholder evt. glykogen, der farves gulligt i PAP-farvningen.

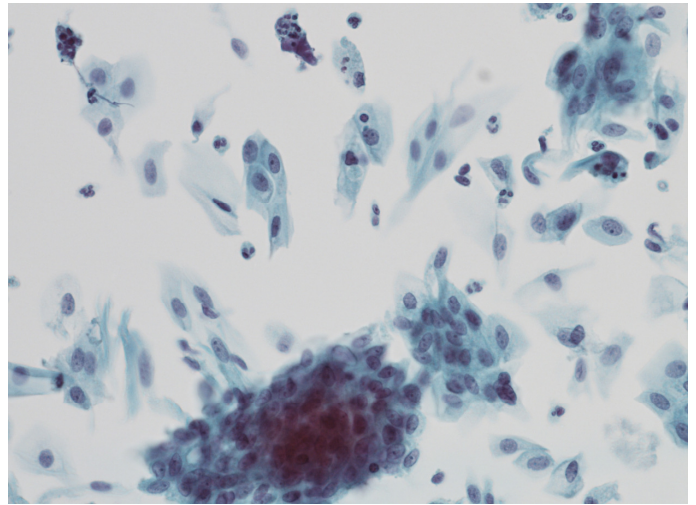
Cellerne ligger enkeltvis eller i sheets. Når kvinden i en længere periode har haft et atrofisk epitel, ses cellerne ofte arrangeret i syncytier af ensartede celler. Parabasale pladeepitelceller ses kun præferent, post partum, postmenopausalt eller efter vævstraumer.

Figur15 (UST) Enkeltliggende parabasale celler (a) og kondenseret slim (b)

Umodne metaplastiske pladeepitelceller kan forveksles med parabasale celler, der kendes på lejrinen og det lysere evt. glykogenholdige cytoplasma.

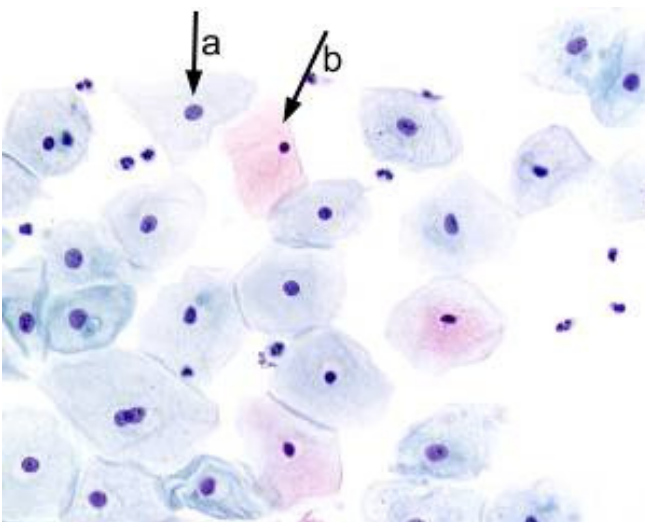


Figur 16 (VBT) enkeltlejrede og syncytielt lejrede parabasale pladeepitelceller



Figur 17 (VBT) syncytielt lejrede parabasale pladeepitelceller

Intermediære pladeepitelceller



Figur18 (UST) Intermediære (a) celle med vesikulær kerne og superficiel celle med pyknotisk kerne (b)

De intermediære pladeepitelceller er polygonale, forholdsvis store celler ca. $1200 \mu\text{m}^2$.

Kernen er ca. $35 \mu\text{m}^2$, rund til oval og centralt placeret med vesikulær kromatinstruktur.

Cytoplasmaet er blåligt, velafgrænset samt homogent og transparent evt. med glykogenindhold. Når cellen indeholder glykogen, får cellen får et bådformet udseende (navikulareceller).

I cytoplasmaet kan der ses små, mørke granula bestående af prækeratin. Disse kaldes keratohyalinkorn.

Intermediære pladeepitelceller er lejret enkeltvis eller i flager, afhængig af hvor cellerig prøven er samt kvindens hormonstatus.

Et intermediært cellebillede ses typisk i sidste halvdel af menstruationscyklus, hvor der er et højt progesteronindhold i serum.

Den intermediære celle har stor betydning ved diagnosticeringen, idet den bruges som en normal reference med hensyn til størrelse, kromatinstruktur, form og farvbarhed.

Superficielle pladeepitelceller

De superficielle celler er polygonale med en størrelse på ca. 1500 μm^2 . Størrelsesmæssigt ligner de meget de intermediære pladeepitelceller. De to celletyper adskilles sikrest ved hjælp af kernens udseende og ikke cytoplasmafärvningen, da den kan variere. Den superficielle cellekerne er mindre ca. 20 μm^2 og inaktiv. Dette afspejles i den lille størrelse og pyknotiske struktur, der er et degenerationsfænomen. Kernen er centralt placeret og rund.

Cytoplasmaet er transparent, velafgrænset og rødt evt. med keratohyalinkorn.

Cellerne ligger overvejende enkeltvis eller i flager, afhængig af hvor tykt prøven er udstrøget samt hvilken hormonstatus kvinden har.

Superficielle pladeepitelceller dominerer cellebilledet midtcyklus, hvor der er stor påvirkning af østrogen samt eller ved irritation af epitelet evt. pga. infektion.

Celletype	Celleform	Størrelse Celle/kerne	Kerne	Cytoplasma	Arrangement
Superficielle	polygonal	1500/20 μm^2	rund pyknotisk centralt placeret	eosinofilt velafgrænset evt. keratohyalinkorn	enkeltvis eller flager
Intermediære	polygonal	1200/35 μm^2	rund centralt placeret vesikulær kromatinstruktur	blågrønt, velafgrænset evt. keratohyalinkorn evt. glykogen	enkeltvis eller flager
Parabasale	rund	300 / 50 μm^2	rund centralt placeret vesikulær kromatinstruktur	blågrønt velafgrænset evt. glykogen	enkeltvis evt. sheets (syncytier)
Basale	rund	200/50 μm^2	rund centralt placeret vesikulær kromatinstruktur	blågrønt, sparsomt	Syncytier associeret med parabasale celler

ENLAGET CYLINDEREPITEL

Den endocervikale slimhinde er beklædt med et enlaget cylinderepitel bestående af sekretoriske og ciliebærende cylinderepitelceller.

Basalt i det enlagede cylinderepitel ses histologisk spredte reserveceller, som opretholder epitelet ved hjælp af celledeling. Reservecellerne er i stand til at uddifferentiere til enten cylinderepitel eller metaplastisk pladeepitel.

Enkeltliggende reserveceller erkendes ikke i cervixcytologiske prøver. Tilstedeværelse af reserveceller er tegn på hyperplasi af cervixslimhinden (se kap. Benigne proliferative forandringer).

Cylinderepitelceller er cylindriske og i forhold til pladeepitelceller forholdsvis små. Cellerne er ca. $180 \mu\text{m}^2$ med en kernestørrelse på gennemsnitlig $50 \mu\text{m}^2$.

Cylinderepitelcellerne varierer meget i udseende afhængig af deres lejringsform. Desuden er de meget sårbare og beskadiges let ved udstrykning samt udtørring.

Kvindens hormonstatus har tillige betydning for cylinderepitelcellernes udseende, idet mængden og konsistensen af sekretet ændres igennem menstruationscyklus. Cellerne er fx meget "høje og slanke" midtcyklisk.

Sekretoriske cylinderepitelceller

Kernen er rund med vesikulær kromatinstruktur og regelmæssig kernemembran. Eventuelt ses små kromocentre, og en lille rund, rød nukleole. Er cellerne cylindriske i form, vil kernen være basalt lejret.

Cytoplasmaet farves blåligt, men til tider rødtligt formentligt på grund af sekretindhold. Cytoplasmaet er evt. granuleret, skummende eller med tydelige sekretvakuoler. Afhængig af tidspunkt for prøvetagning, vil cellerne indeholde større eller mindre mængde sekret.

Sekretoriske cylinderepitelceller er den dominerende type af cylinderepitelceller i cervixcytologiske prøver.

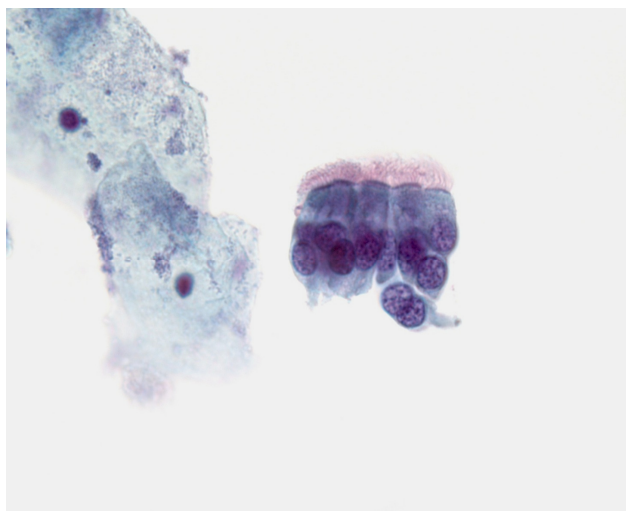
Ciliebærende cylinderepitelceller

Kernen er som ved sekretoriske cylinderepitelceller, men mere centralt placeret og der ses sjældent nukleoler.

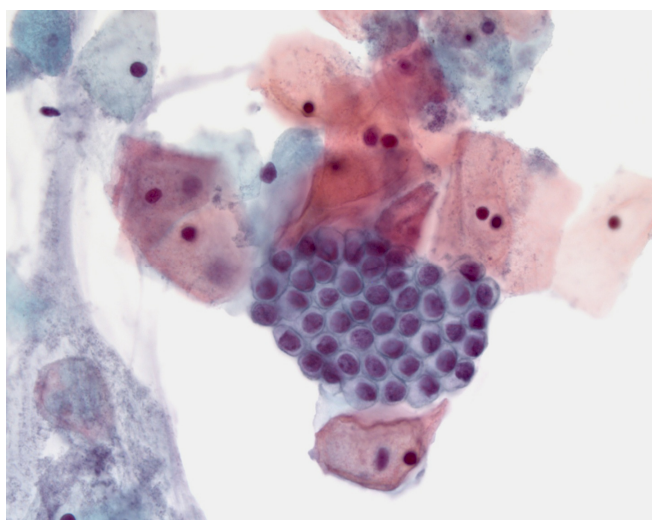
Cytoplasma er blåligt og noget mørkere end i de sekretoriske cylinderepitelceller.

Cellerne virker "slankere", og i den apikale del af cellernes cytoplasma kan ses en eosinofil terminalplade og eventuelt eosinofile cilier.

Arrangementet af cylinderepitelceller er meget varierende, og cellerne kan ligge enten enkeltvis eller i sheets.



Figur 19 (VBT) Ciliebærende cylinder-epitelcelle



Figur 20 (VBT) Gruppe af cylinderepitelceller lejret i sheet (bikage)

Enkeltliggende cylinderepitelceller

Enkeltliggende cylinderepitelceller er cylindriske med kernen i den basale del af cellen. Afhængig af celletype ses enten sekretvakuoler eller terminalplade, og evt. cilier.

Cytoplasmaet i cylinderepitelceller er mindre modstandsdygtigt og dermed mere påvirkelig af fx utilstrækkelig fiksering end cytoplasmaet i pladeepitelceller. Dette bevirker især i UST- præparater, at cytoplasmaet let bliver ødelagt. Cellerne optræder som nøgne kerner på en baggrund af cytoplasmarester og evt. slim. Der ses ofte samtidig enkelte cylinderepitelceller med velbevaret cytoplasma.

Bikagearrangement

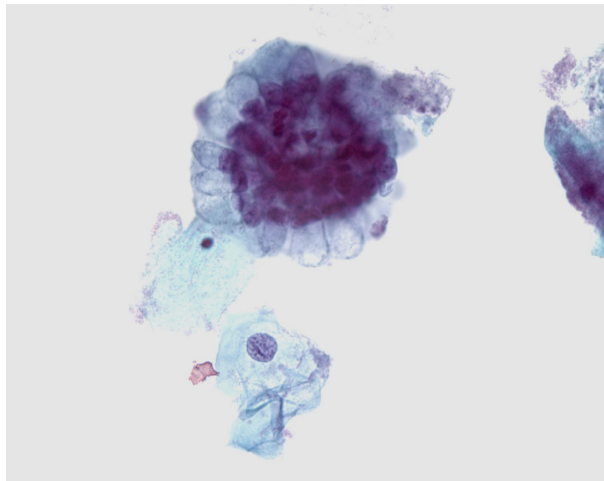
Når cylinderepitelcellerne ses fra oven, fremtræder cellerne som polygonale eller runde, forholdsvis små celler. Cellerne har sparsomt cytoplasma i forhold til kernestørrelsen, og cellerne ligger tæt-pakkede. Der ses tydelige cellegrænser, hvor cellerne støder op mod hinanden, hvilket giver det typiske "bikagemønster". I væskebaseret cytologi bliver bikagearrangementet mere tredimensionel.

Palisadearrangement

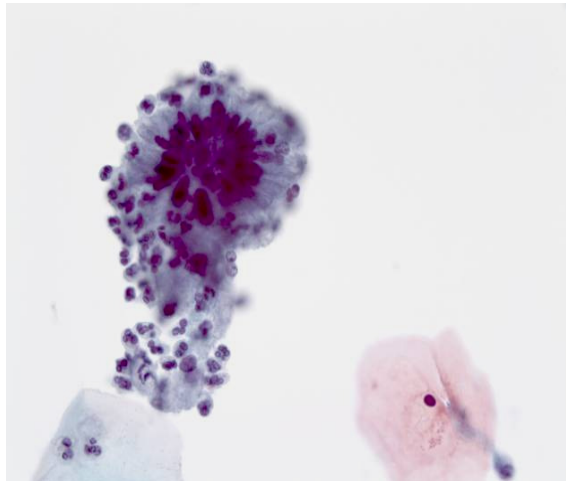
Cylinderepitelcellerne har tydelig cylindrisk facon. Cellerne ses fra siden og er arrangeret på række ved siden af hinanden (side by side eller strips). I VBT bliver palisadelejringen mere tredimensionel. Kernen er lokaliseret i den basale del af cellen.

Rosetter

Cylinderepitelceller arrangeret i rosetter ses som runde formationer med central lumen. Kernerne er lokaliseret luminalt i rosetten, hermed hænger cellerne sammen basalt.



Figur 21 (VBT) Cylinderepitelceller i bikagearrangement og roset



Figur 22 (VBT) Sheet af cylinderepitel lejret i roset.

Der kan undertiden ses normale cylinderepitelceller og metaplastiske pladeepitelceller i celledrab fra vaginaltoppen selvom uterus er fjernet (hysterektomi). Cellerne er normalt forekommende og kan stamme fra fx vaginal endometriose eller forandringer efter stråle og kemoterapi, vaginal adenose eller metaplasi.

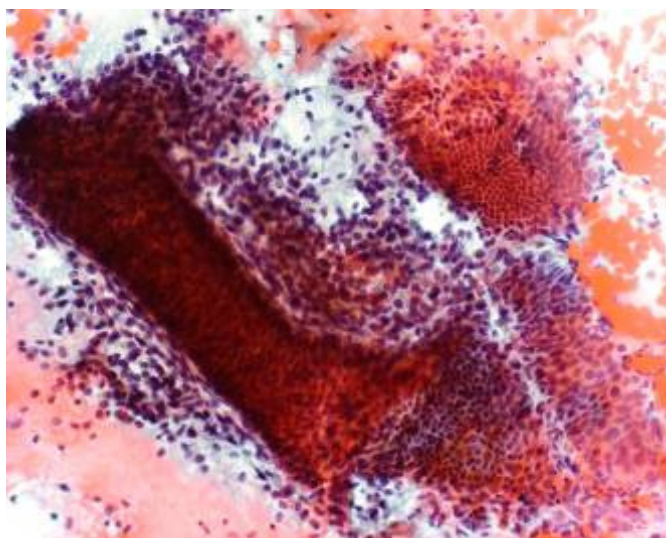
Celletype	Celleform	Størrelse Celle/kerne	Kernen	Arrangement	Cytoplasma
Sekre- toriske	cylindriske ovale	180 / 50 μm^2	basalt / centralt pla- ceret Vesikulær kromatin- struktur	enkeltvis sheets bikage palisader rosetter	blåligt evt. vakuoliseret evt. granuleret
Cilie- bærende			evt. kromocentre og små røde nukleoler	nøgne kerner i strøg med slim og cytoplasmarester	blåligt tæt med terminal- plader og evt. cilier

Isthmusepitel / Lower uterine segment (LUS)

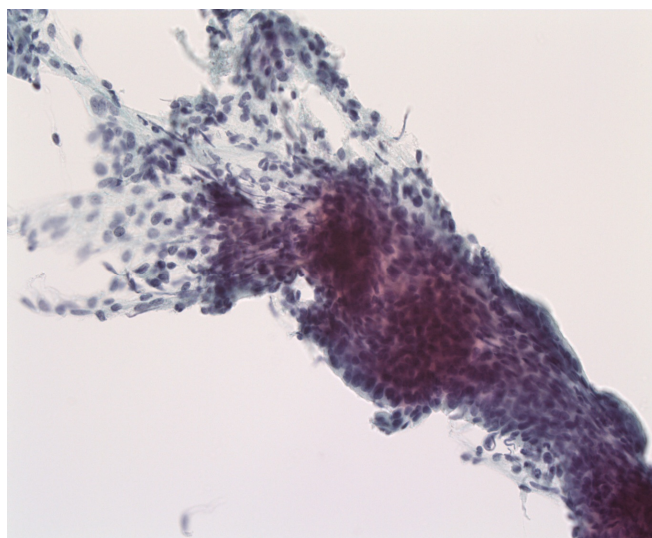
Den øverste indsnævrede 1/3 af endocervix benævnes isthmus og er beklædt med et enlaget cylinderepitel. Cellerne er mindre end de endocervikale cylinderepitelceller, men større end endometrie-cellerne i corpus uteri.

Hvis endocervikalkanalen er kort eller ved "høj børsteføring" kan der ved prøvetagning fra endocervikalkanalen udtages celler fra isthmus eller den nederste del af endometrie-slimhinden (LUS). Dette ses hyppigst hos kvinder, som tidligere er koniserede (keglesnit).

LUS er ofte vanskelig at vurdere cytologisk, da cellerne er lejrede i kernerdominerede, kraftigt farvede grupper, der kan forveksles med præmaligne og maligne forandringer i det endocervikale cylinderepitel (se del II- Abnorm cervixcytologi).



Figur 23 (UST) Tubulær gruppe af LUS med palisadering omgivet af stromaceller fra endometriet.



Figur 24 (VBT) Isthmusepitel og stromaceller

Grupperne kan bestå af enten cylinderepitel eller stromalceller, men også en blanding af de to cellyper.

Cylinderepitelcellerne har runde og regelmæssige kerner med en glat kernemembran. Cytoplasmaet er mere sparsomt end cytoplasmaet i endocervikale cylinderepitelceller og evt. vakuoliseret. Cellerne er lejret i mikrobiopsierne med en svag tubulære udformning (figur 23). Polariteten i grupperne er bevaret.

Stromacellerne er lejret i løst sammenhængende, mere uregelmæssige grupper evt. med ophævet polaritet. Der ses ofte kapillærer i grupperne. Kernerne er aflange eller bønneformede med et hyperkromatisk, jævnt fordelt kromatin. Cytoplasmaet er sparsomt og dårligt defineret evt. med granulocytinfiltration.

Der kan ses mitoser i cellegrupperne, hvis kvinden er i proliferationsfasen af menstruationscyklus.

NORMALE ENDOMETRIECELLER

Slimhinden i corpus uteri benævnes endometriet, og består af et epitellag samt et underliggende bindevæv (stroma). Epitelet udgøres af et enlaget cylinderepitel, som er væsentlig mindre end cervixcylinderepitelet. Bindevævet opdeles i to zoner, stratum basale og stratum funktionale.

Stratum basale er meget cellerig. Det undergår kun ringe eller slet ingen cykliske forandringer og afstødes ikke under menstruationen, men fungerer som regenerationszone for stratum funktionale efter dennes afstødning.

Stratum funktionale, der udgør den luminale del af endometriet, afstødes ved hver menstruation og er sæde for de cykliske forandringer i endometriet.

Øverst i stratum funktionale ses superficielle stromaceller, mens der dybt i stratum funktionale og i stratum basale ses dybe stromaceller.

I cervixcytologiske prøver er der normalt ikke direkte afskrabede celler fra endometriet, men der kan ses spontant afstødte endometrieceller.

I første halvdel af menstruationscyklus (1.-14. dag) er tilstedeværelsen af endometrieceller i cervixcytologiske prøver et normalt fund. I anden halvdel af cyklus kan fund af endometrieceller derimod indikere abnorm vækst af endometrieslimhinden især hos kvinder over 40 år samt hos postmenopausale kvinder.

For at kunne vurdere hvorvidt fundet af endometrieceller er normalt eller abnormt, er det vigtigt med tilstrækkelige og relevante kliniske oplysninger, da faktorer som fx irritation og direkte påvirkning af endometriet kan medføre spontan afstødning af endometrieceller.

Faktorer der udover normal menstruation kan give anledning til afstødning af benigne endometrieceller

- Abort
- Tidligt i graviditet
- Eksogen hormonstimulation
- Brug af spiral (intra uterine device, IUD)
- Post partum status
- Uregelmæssig menstruationsblødning
- Post instrumentering
- Endometriose
- Endometritis
- Endometriepolyp
- Fibromyomer
- Endometriehyperplasi
- Endometrioidt adenokarcinom

I cervixcytologiske prøver kan ses såvel epiteliale som stromale endometrieceller. Cellerne er ofte dårligere bevarede og degenererede i forhold til cellerne fra cervix, hvilket skyldes den spontane afstødning.

Epiteliale endometrieceller

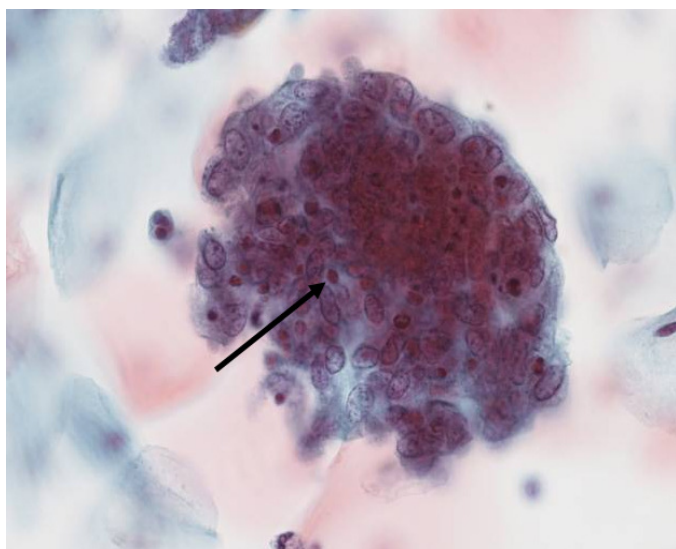
Epiteliale endometrieceller er små (ca. $50 \mu\text{m}^2$) og runde eller ovale. Kernen er $35\text{--}40 \mu\text{m}^2$, hvilket er ca. som en intermediær cellekerne. Kernen er rund eller oval og ofte excentrisk lejret i cellen. Kromatinstrukturen er oftest utydelig og virker hyperkromatisk på grund af degeneration. Bedre bevarede kerner har fint granuleret, jævnt fordelt kromatin. Kromocentre forekommer, men nukleoler ses sjældent.

Cytoplasmaet varierer i mængde, men er som regel yderst sparsomt og dårligt afgrænset. Cytoplasmaet farves blåligt eller amfofilt og er eventuelt fint vakuoliseret.

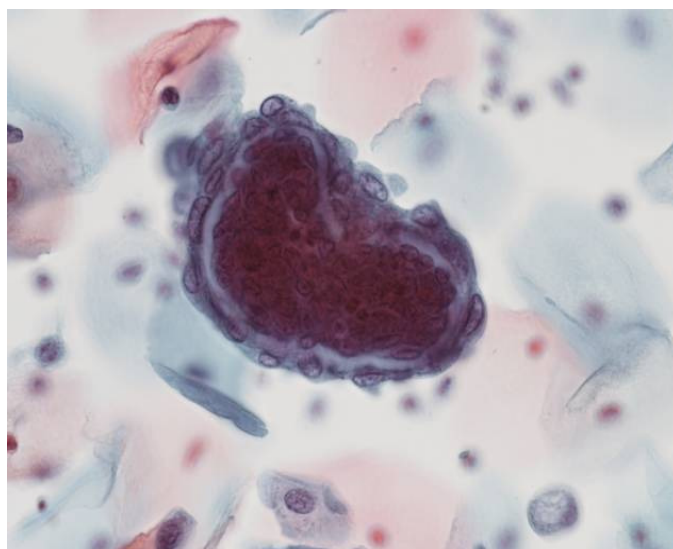
Fra corpuslimhinden afstødes cellerne i større eller mindre flager, som i cervixcytologiske prøver vil ses som runde formationer (cellebolde)(figur 25 og 26).

Dag 6-10 i menstruationscyklus, benævnt exodus, ses endometrieceller lejrede i cellegrupper med dobbeltkontur. Centralt i grupperne ses mørkt farvede, tæt pakkede stromale endometrieceller, som er omgivet af et lag af epiteliale endometrieceller (figur 26). Samtidig ses evt. strøg af superficielle stromaceller i UST. I VBT samler de sig i mindre løse grupper.

Ved screening af cervixcytologiske prøver kan det være vanskeligt at skelne epiteliale endometrieceller fra endocervikale cylinderepitelceller. Kriterier som cellelejring, cellestørrelse og celleform er derfor vigtige ved vurderingen



Figur 25 (VBT) Celledbold af epiteliale endometrieceller). Bemærk apoptotiske legemer (pil)



Figur 26 (VBT) Dobbeltkontureret celledbold med stromale endometrieceller centralt omgivet af et lag af epiteliale endometriecelle. Desuden ses talrige pladeepitelceller

Cytomorfologiske kriterier	Endocervikale celler	Endometrieceller
Celleform	varierende celleform afhængig af arrangement af celler	ensartede, runde celler
Størrelse	størst (180 μm^2)	mindst (50 μm^2)
Kerne	kromatinet er vesikulært 50 μm^2	mørkere farvet kromatin evt. grovere granuleret ofte degenereret 35 - 40 μm^2
Cytoplasma	rigeligt, dog afhængig af cellelejring	sparsomt
Cellelejring	enkeltliggende, sheets (bikage, palisade eller rosetter)	arrangeret i bolde evt. dobbelt kontur med stromaceller inderst

Superficielle stromaceller

Superficielle stromaceller er forholdsvis små celler på størrelse med histiocytter (makrofager).

Kernerne er runde, ovale eller bønneformede og ses ofte lejret excentrisk i cellen. Kernen er 35 – 50 μm^2 .

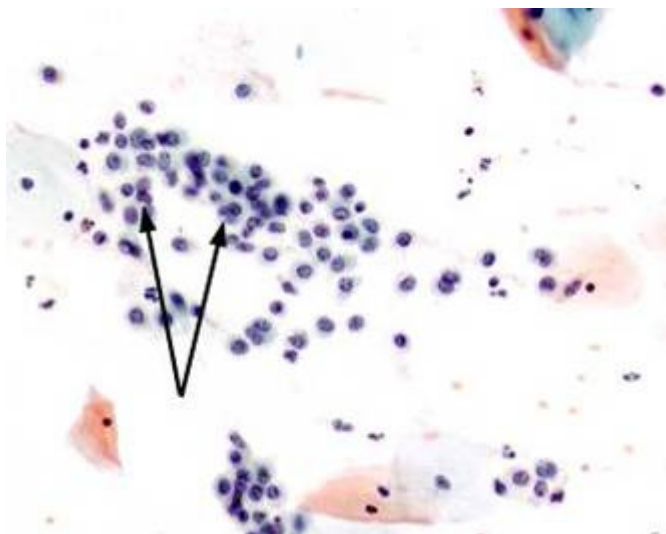
Cytoplasmaet er sparsomt, svagt farvet, dårligt afgrænset og let vakuoliseret. Cellerne ligger enkeltvise i løse strøg, ofte med erythrocytter i baggrunden (figur 27). I VBT lejrer de sig typisk i løse grupper (figur 28).

Superficielle stromaceller ligner meget histiocytter, og kan forveksles med disse. Histiocytter kan også være enkeltliggende eller i strøg med granulocytter.

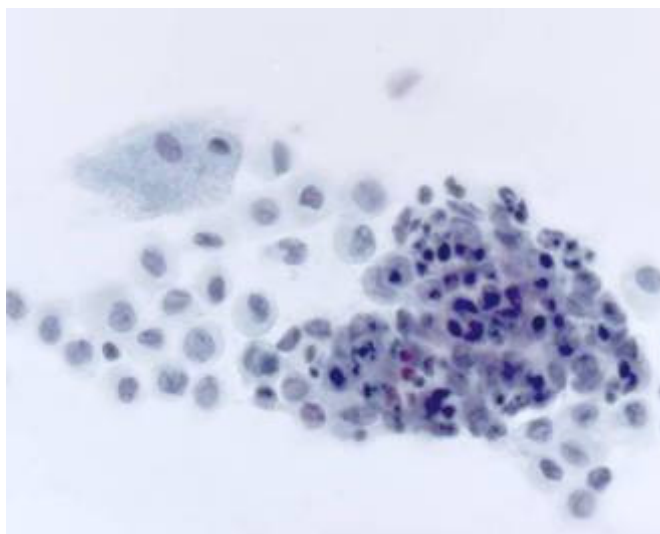
Dybe stromaceller

Dybe stromaceller er mindre end superficielle stromaceller. Cellerne er ovale til tenformede og med meget sparsomt cytoplasma. Kernerne er ligeledes ovale til tenformede. Kromatinet er hyperkromatisk, men jævnt fordelt. Der ses ofte en længdegående fure i kernen på grund af at kernemembranen er foldet. Cellerne er arrangeret i løse aggregater (figur 29).

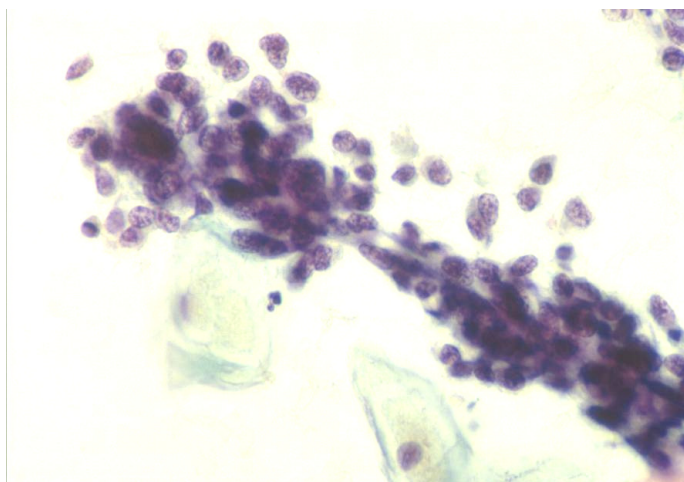
Dybe stromaceller optræder sjældent i cervixcytologiske prøver, men er en relevant differentialdiagnose til svære pladeepitelsforandringer.



Figur 27 (UST) Løst erythrocythoidt strøg af enkeltliggende superficielle stromaceller. Bemærk de aflange bønneformede kerner ved pilene



Figur 28 (VBT) Løs gruppe af superficielle stromaceller



Figur 29 (VBT) Løst aggregat af dybe stromaceller samt plade-epitelceller

HORMONCYTOLOGI

Den endokrinologiske funktion af de kvindelige genitalier er kontrolleret af østrogen og progesteron, selvom andre hormoner som androgener og kortisonlignende hormoner også spiller en rolle. Det betyder, at også pladeepitelets og cylinderepitelets funktioner stimuleres af kønshormoner inklusivt syntetiske kønshormoner ved hormonbehandling. For eksempel afspejler modningsgraden af pladeepitelet til en vis grad balancen mellem østrogen og progesteron i blodet, men opmodningen kan også stimuleres af lokale faktorer som fx mikroorganismer. Perioden, fra basalcellen får hormonsignalet til cellen når maksimal opmodning, tager ikke mere end 4-5 dage. Cellesammensætningen, cellebilledet, i en cervixcytologisk prøve afspejler derfor kvindens alder, hormonstatus og eventuelle eksogene påvirkninger. Når cellebilledet betragtes som normalt, er det derfor underforstået, at det pågældende cellebillede stemmer overens med de kliniske oplysninger. Der er således overensstemmelse med et lavt modnet (atrofisk) cellebillede i et smear fra en 70 årig kvinde, hvorimod et atrofisk cellebillede i et smear fra en 20 årig kvinde normalt ikke stemmer overens. Og alligevel indeholder begge celleprøver normale parabasale celler.

HVAD ER HORMONER

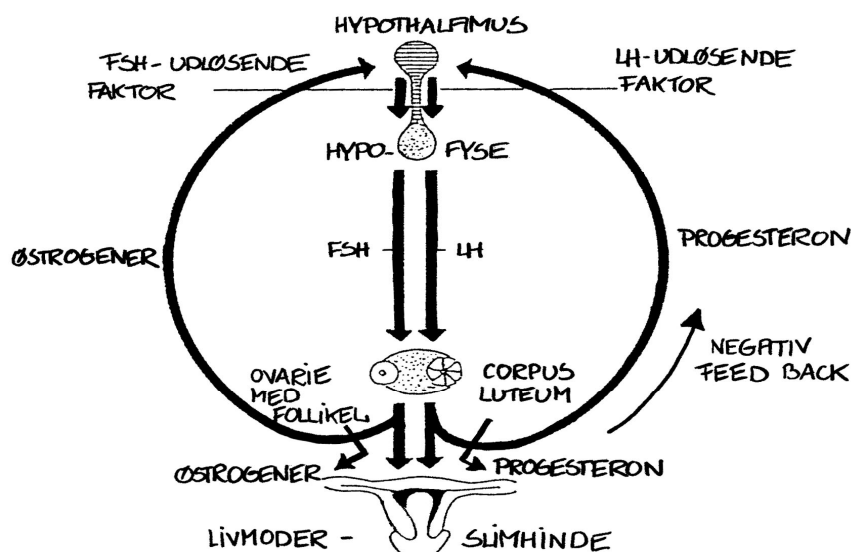
Hormoner er de endokrine kirtlers sekret. En endokrin kirtel afgiver sit hormon til blodbanen, hvorfra disse signalstoffer strømmer ud i kroppen og udøver deres helt specifikke virkning. Virkningen sker ved, at hormonet sætter sig på en specifik receptor enten på ydersiden af cellemembranen eller i cellens indre. Hormoner regulerer biologiske processer af en længere varighed fx kønsmodningen og forplantningsevnen.

Steroidhormonerne produceres i kønskirtlerne og i binyrerne. Disse er fedtopløselige hormoner, der er opbygget ud fra fedtstoffet kolesterol. Gonadotropinerne, der dannes i hypofysens forlap, er derimod proteohormoner. Deres opbygning er baseret på proteinmolekyler. Hypofysehormonerne regulerer hormonproduktionen i legemets andre endokrine kirtler, blandt andre kønskirtlerne. Ovariefunktionen styres således overordnet af hypofysehormonerne, det follikelstimulerende hormon, FSH, og det luteiniserende hormon, LH.

I ovarierne udvikles der en follikel i hver menstruationscyklus. I folliklen modner ægget frem til ægløsningen, hvor folliklen brister. Samtidigt producerer granulosaacellerne i folliklen østrogen (af gr. *oistros* brunst), der er det ene af de to kvindelige kønshormoner. Folliklens modning styres af FSH. Selve ægløsningen fremkaldes af en kortvarig stigning i LH-frigørelsen. Det, der bliver tilovers af follikelen efter ægløsning, omdannes til det gule legeme (*corpus luteum*), i hvilket de luteiniserende celler primært udskiller det andet kvindelige kønshormon progesteron (af la. *pro* + *gestatio* svangerskab). Østrogen udøver sammen med progesteron et negativt feed-back til hypothalamus (den nederste del af mellemhjernen), der overordnet styrer hormonproduktionen i hypofysen (figur 30).

FSH og LH er underlagt styring fra hypothalamus via releasing-hormonet (LHRH). LH-koncentrationen er rimelig konstant igennem hele cyklus bortset fra en enkelt kraftig stigning ca. 14 dage før menstruation. Omkring 18 timer efter denne stigning indtræder ægløsningen.

FSH-koncentrationen udviser en mindre midtcyklisk stigning sammenlignet med LH. Hypofysen frigør mest FSH i begyndelsen af cyklus.



Figur 30 Oversigt over den hormonelle kontrol af ovarie funktionen

Østrogen

Østrogen skal ikke betragtes som et enkelt hormon, men som en gruppe af steroidhormoner med de samme egenskaber. Østrogen dannes af granulosa-cellerne i folliklen, derfor stiger østrogenkoncentrationen markant i proliferationsfasen og toppe ved ægløsningen. Efter ægløsningen dannes der små mængder østrogen i corpus luteum.

Østrogen indvirker på det uforhornede, flerlagede pladeepitel i vagina og på ektocervix i form af maksimal opmodning og en øget afstødning af cellerne. Når der er stor østrogenstimulation til stede, er celleprøven domineret af superficielle pladeepitelceller, der er store, flade og enkeltliggende på en ren baggrund.

Progesteron

Progesteron dannes i meget begrænset omfang i granulosa-cellerne i proliferationsfasen. Efter ægløsningen stiger produktionen imidlertid, da granulosa-cellerne omdannes til luteiniserende celler, der primært er progesteronproducerende. Progesteronstimulationen bevirker, at pladeepitelet bliver tykkere, da de intermediære cellelag prolifererer og afstødes hurtigere. Dermed forhindres en opmodning af de øverste cellelag til superficielle celler. Det karakteristiske cellebillede ved progesteronpåvirkning er derfor tykke flager af foldede, glykogenholdige intermediære pladeepitelceller.

Hormonpåvirkningen af det endocervikale cylinderepitel

I de endocervikale cylinderepitelceller er det primært produktionen af cervixslim (glyko-proteiner), der er påvirket af ovariehormonerne. Ved østrogenpåvirkningen bliver cervixslimen trådet, vandig og alkalisk, hvilket letter sædcellernes penetration. Ved ovulationstids punktet kan man i UST se cervixslimen liggende i baggrunden som krystaller, der ligner "bregneblade".

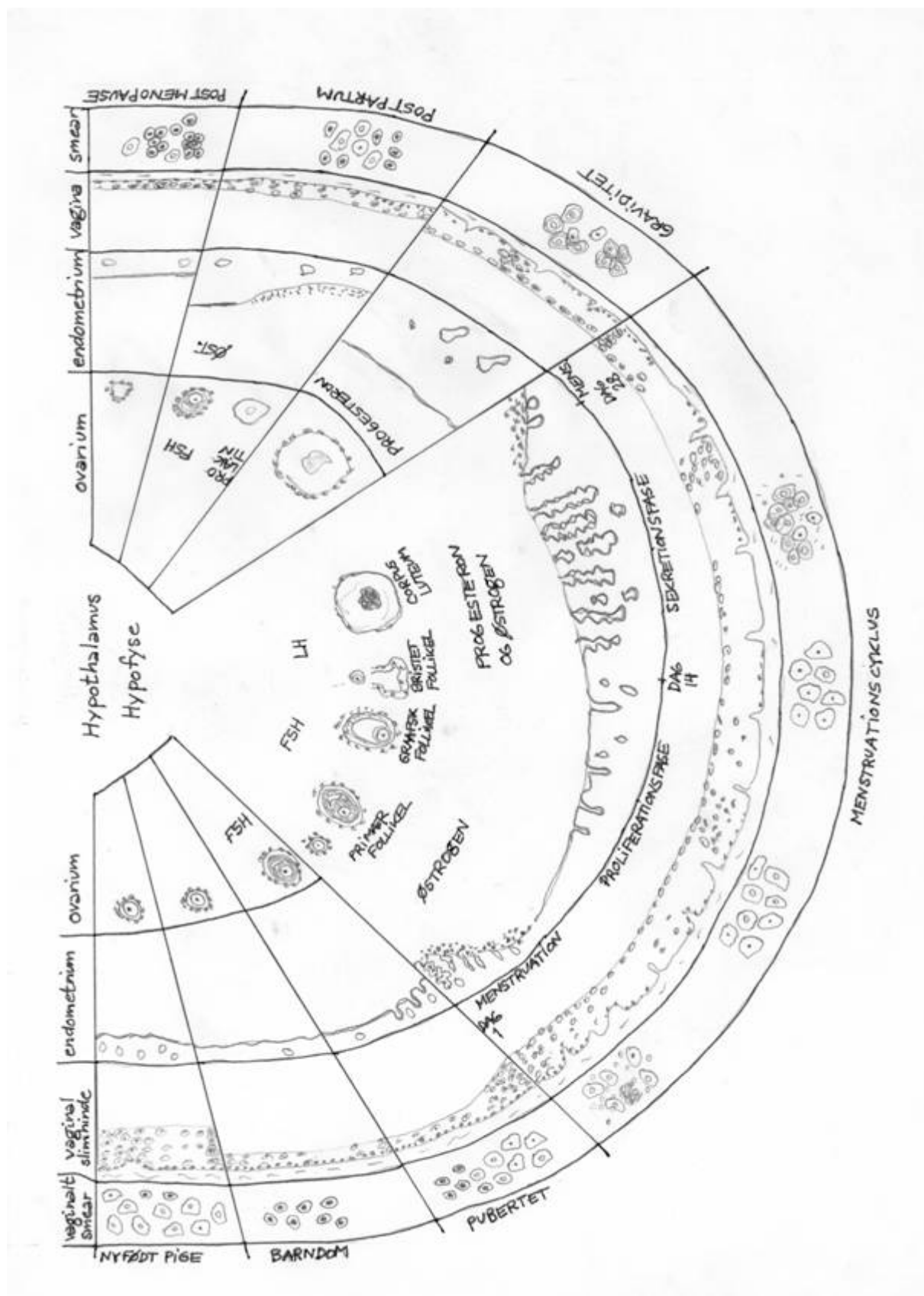
I sekretionsfasen bliver cervixslimen mere sparsom, sej og sur iblandet mange neutrofile granulocytter. Den fungerer nu som en barriere for spermatozoer - og mikroorganismer. Cytologisk ses cervixslimen som tykke, blålige slimstrøg med talrige granulocytter.

Eksogen hormonbehandling

P-pillen (egentlig Pincus-pillen efter den amerikanske læge Gregory Pincus) er en hormonpille, der typisk indeholder både syntetiske østrogenlignende stoffer, østradiol og syntetiske progesteronlignende stoffer, gestagen. Ved brug af p-piller opnås der et kunstigt fremkaldt negativt feed-back på hypofysen hvorved udskillelsen af FSH og LH aftager. Da FSH er follikelstimulerende, vil det betyde, at folliklen ikke stimuleres tilstrækkeligt og ægget derfor ikke modnes. Skulle der mod forventning alligevel dannes et æg, vil LH-koncentrationen være for lav til at kunne stimulere ægløsningen. På grund af gestageneffekten bliver det cervikale cylinderepitel hyperplastisk, portio bliver forstørret, hvorved der opstår en eversion af endocervikalt cylinderepitel på portio.

Minipiller, der kun indeholder gestagen, forhindrer ikke ægløsning, men nedsætter sandsynligheden for graviditet ved stimulere cervixcylinderet til kraftig slimproduktion. Derved dannes der en vanskelig gennemtrængelig slimprop i cervix.

De parabasale pladeepitelceller bevarer evnen til at modne op ved østrogenstimulation efter menopausen. Hver anden kvinde med atrofiske slimhinder, der får østrogenbehandling i få uger (hvilket resulterer i en øget blodgennemstrømning af bindevævet), vil herefter ikke få atrofiske slimhinder i måneder eller år herefter.



Figur 31 De kvindelige kønshormoner indvirken på den kvindelige reproduktive livscyklus

FORANDRINGER I DET VAGINALE EPITEL IGENNEM LIVSCYKLUS

Fødsel og barndom

Ved fødslen vil et vaginalsmeare fra både mor og datter i princippet være ens, da de har været påvirket af samme hormonelle stimulation (figur 31). Cellebilledet består overvejende af intermediære celler ofte i flager. Der kan ses spredte superficielle celler. Efter få dage op til en uge vil de materielle hormoner i barnet være nedbrudt, de superficielle og intermediære celler afstødt og de parabasale pladeepitelceller dominerer efterhånden cellebilledet. Dette cellebillede vil kun forandres i barndommen under påvirkning af vaginal infektion eller ved tilstedeværelsen af en østrogenproducerende tumor.

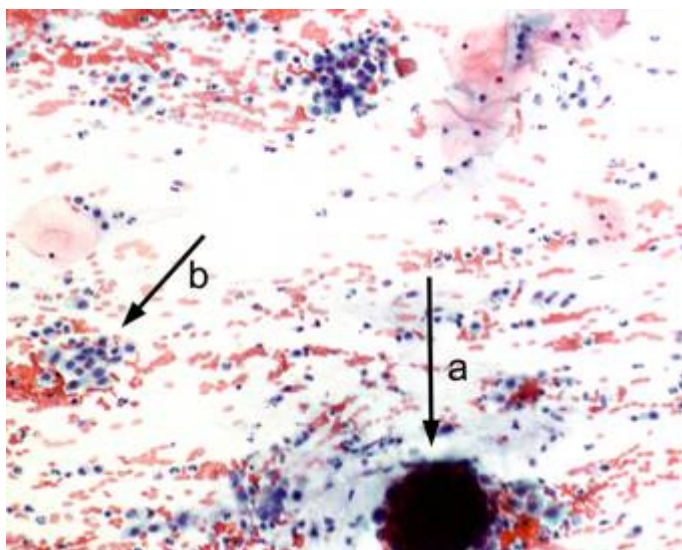
Pubertet

Varigheden af overgangstiden mellem barndommen og den kønsmodne alder er ret individuel. Selv inden den første menstruation, menarchen, indtræder, vil sammensætningen af det vaginale smear begynde at ændre sig (figur 31). Der sker en gradvis forøgelse af steroidproduktionen, hvorved der sker et skift i cellebilledet, der bliver mere intermediært. Ved den tiltagende hormonstimulation vil epitelet efterhånden modne helt op og få et cyklisk præg. Desuden vil cellerne indeholde glycogen.

Den fertile periode

En kvinde vil i løbet af sit liv gennemgå ca. 450 menstruationscykler. En menstruationscyklus varer i gennemsnit 28 dage (fra 21 - 35 dage). Dag 1 i en cyklus er den første blødningsdag. Den inddeles i fire faser: menstruationsfasen, proliferationsfasen, ovulationsfasen og sekretionsfasen (figur 31).

Menstruationsfasen

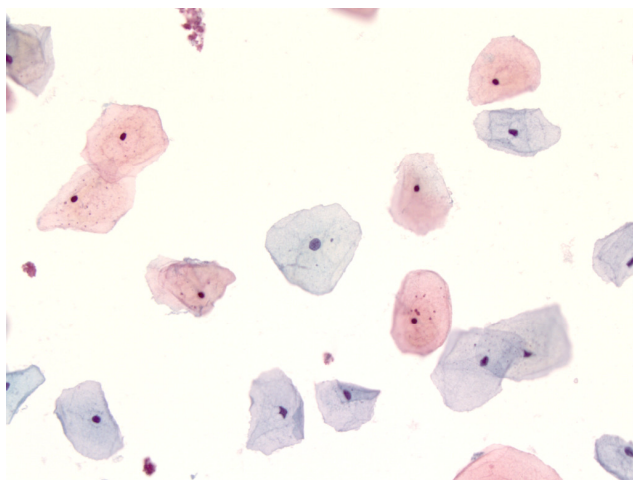


Figur 32 (UST) Menstruationsfasen. Blodigt sekret med indhold af glandulære endometrieceller (a) og superficielle stromaceller fra endometriet (b)

I menstruationsfasen fra dag 1 til dag 7 vil prøven i de første dage være domineret af blod, neutrofile granulocytter og spredte grupper af spontant afstødte endometrieceller eller superficielle stromaceller, da den funktionelle del af endometrieslimhinden afstødes under menstruationen.

Hen mod slutningen af menstruationsfasen vil kirtelfragmenterne fra endometriet typisk ses som kompakte, afrundede og dobbeltkonturerede cellegrupper, der dels består af en lys, ydre zone af glandulære endometrieceller, dels af en mørk, indre zone af stromale endometrieceller (figur 32). Der ses lige mange intermediære og superficielle pladeepitelceller i menstruationsfasen.

Proliferationsfasen



Figur 33 (VBT) Proliferationsfasen

Den proliferative (follikulære) fase varer ca. fra dag 7 til dag 14 i en 28 dages cyklus. I en længerevarende cyklus vil proliferationsfasen blive forlænget. Der vil ses en blanding af intermediære og superficielle pladeepitelsceller (figur 33), der frem til dag 14 vil domineres mere og mere af enkeltliggende, flade superficielle celler, der afspejler den øgede vækst og opmodning af pladeepitelet pga. østrogenpåvirkning.

Ovulationsfasen

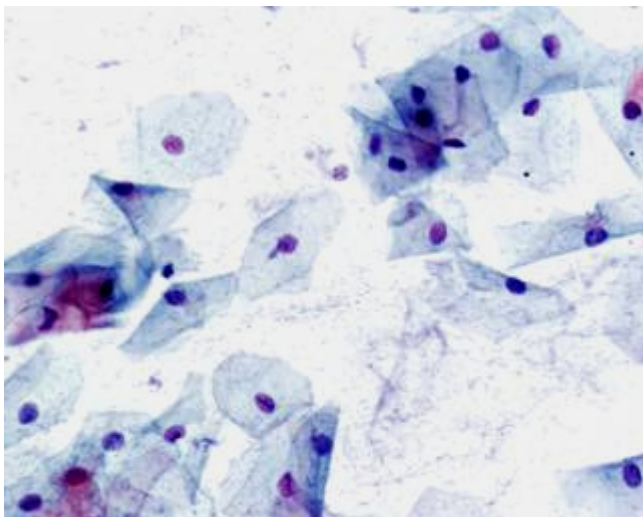


Figur 34 (UST) Ovulationssmear

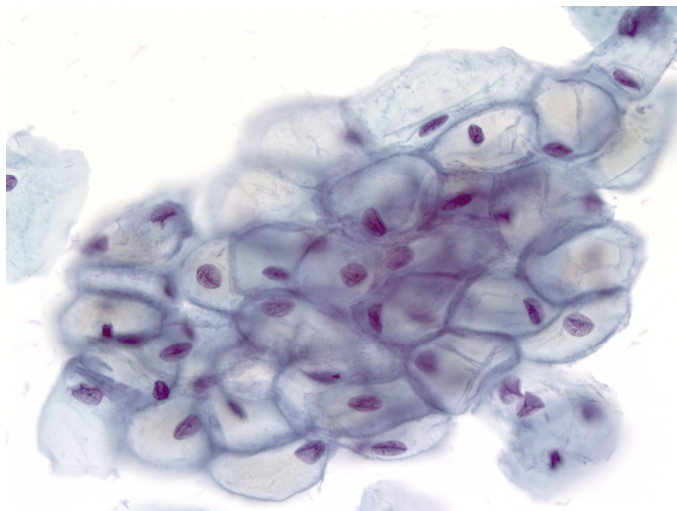
Ved ovulationen sker ægløsningen. Det foregår typisk midt i cyklus, dvs. omkring dag 14. Ægløstidspunktet kan beregnes ved at tælle 14 dage tilbage fra menstruationens første dag, da sekretionsfasen altid varer 14 dage, når der har fundet en ægløsning sted. Det såkaldte ovulationssmear er fuldstændigt domineret af flade, superficielle celler på en ren baggrund (figur 34). Man kan dog ikke heraf konkludere, at en ægløsning har fundet sted

Sekretionsfasen

Den sidste halvdel af menstruationscyklus fra dag 14 til dag 28 kaldes sekretionsfasen (lutealfasen). I sekretionsfasen ses en gradvis dominans af intermediære celler, som bliver krøllede og klistrer sammen i celleflager (figur 35 og 36). Progesteronpåvirkningen af pladeepitelet bevirker, at der ophobes glykogen i de intermediære celler, hvilket igen forårsager en øget vækst af mælkesyrebakterier. Derfor er cytolyse en karakteristisk baggrund i sekretionsfasen. Hen mod slutningen af menstruationscyklus vil man se en tiltagende mængde neutrofile granulocytter i baggrunden. Har der ikke været nogen ægløsning, kan det superficielle cellebillede persistere frem til, at næste menstruation indtræder. Smears fra kvinder, der bruger p-piller, vil typisk være gestagenprægede dvs. ligne et sekretionsfasesmear.



Figur 35 (UST) Sekretionsfasen



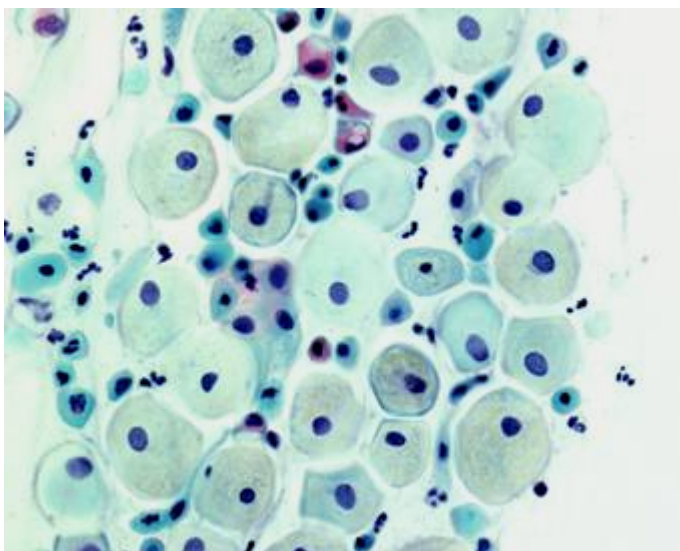
Figur 36 (VBT) Sekretionsfasen. Intermediære pladeepitelceller med indhold af glykogen (gulorange farve)

Graviditet

Normalt tilråder man, at en cervixcytologisk undersøgelse ikke foretages på gravide, men udskydes til otte uger efter fødslen. Ved graviditet vil de cykliske forandringer ophøre på grund af det forhøjede progesteronindhold i blodet. Cytologisk består materialet altovervejende af klumper af intermediære celler med foldede kanter. Betegnelsen "navikulare celler" brugte Papanicolaou til at beskrive disse bådformede, ovale celler med glykogen i cytoplasmaet, der farves gul-orange. Kernerne vil ofte være skubbet helt ud i kanten af cytoplasmaet.

I det cervikale bindevæv kan der i histologiske snit ses opsvulmede bindevævsceller, deciduaceller, hos ca. 1/3 af alle gravide p.gr.a. den høje koncentration af progesteron. Disse ses sjældent cytologisk, men kan i så fald forveksles med abnorme celler. Denne deciduale reaktion forsvinder igen ca. 2 mdr. efter fødslen.

Postpartum og laktation



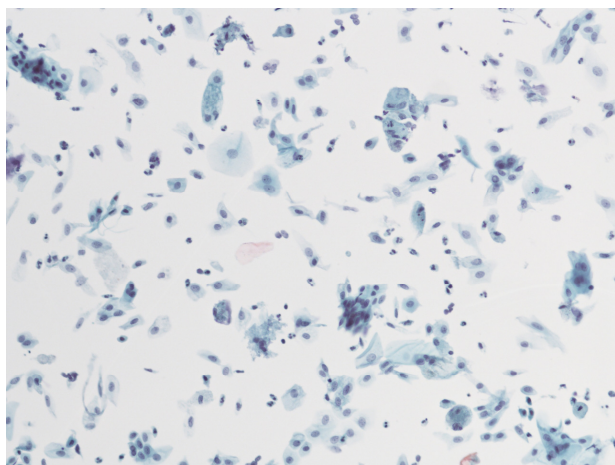
Figur 37 (UST) Laktationssmear

Efter fødslen, postpartum, vil den vaginale slimhinde være præget af parabasale pladeepitelceller, indtil ovarierne begynder at fungere igen (figur 31). Det kan tage fra få uger til måneder. Hvis kvinden ammer sit barn, kan denne atrofiske periode vare op til et år. En cervixcytologisk prøve taget i amningsperioden kaldes derfor et laktationssmear (lat. *lactare* amme). Cellobilledet vil være overvejende parabasalt, men der ses spredte intermediære og superficielle celler (se figur 37). Slimhinden vil gradvist modne op igen, når ovariefunktionen genoptages og menstruationen vil indtræffe på et eller andet tidspunkt.

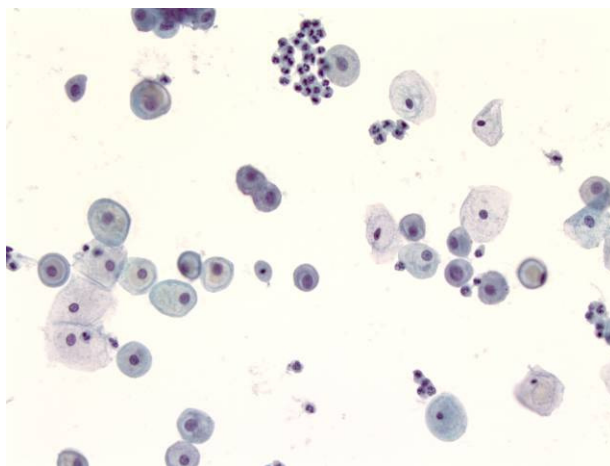
Efter menopause

Menopause (ophør af menstruation) indtræder i klimakteriet, når ovariernes hormonproduktion ophører. Det sker som regel ved 50 års alderen. Der er dog enkelte kvinder, der bliver menopausale, allerede når de er sidst i 30'erne.

Man kan sige, at cellebilledet i denne periode afspejler det, der skete i den sene barndom - blot omvendt (figur 31). Generelt vil proliferationen og opmodningen gradvist aftage og de superficielle celler vil forsvinde. Klistrede flager af foldede intermediære celler vil dominere. Efterhånden bliver det postmenopausale cellebillede mere parabasalt og dette parabasale cellebillede kaldes atrofi (figur 38 og 39). Desuden kan der ses spredte mangekernede kæmpecellemakrofager, måske fordi den tynde slimhinde yder en dårlig beskyttelse af det underliggende væv.



Figur 38 (VBT). Atrofisk cellebillede



Figur 39 (VBT) Atrofisk cellebillede

Ved traumer i den atrofiske slimhinde opstår der ofte blødning og inflammation. Derudover er den normale vaginale flora forsvundet, fordi der efterhånden vil oplagres meget lidt glykogen i de parabasale celler. Ved en atrofisk vaginitis, senil vaginitis, ses ofte en meget karakteristisk grynet baggrund, der kan forveksles med tumordiatese. Der kan også ses nogle karakteristiske kernelignende basofile klatter (blue blobs), der har vist sig at være degenererede parabasale celler. Disse må ikke forveksles med abnorme kerner, da de blot afspejler en aldeles benign, inflammatorisk proces i den parabasale slimhinde.

Hos nogle postmenopausale kvinder vil der imidlertid selv efter menopausens indtræden ske en vis opmodning af pladeepitelet fx hvis de er seksuelt aktive.

DET ABNORME HORMONALE CELLEBILLEDE

Ved mikroskopi af en celleprøve sammenholder man det hormonelle cellebillede med de kliniske oplysninger (alder og menstruationsanamnese). Er der ikke overensstemmelse, skal man overveje hvorfor inkl. muligheden for en forbytning af celleprøver, og hvis der ikke er en forklaring, kan man give denne information videre til prøvetager. Det kan skyldes at kvinden lider af en sygdom.

Et superficielt cellebillede kan bl.a. ses ved...

- Ovulation
- Østrogenerapi
- Fedme (androgener omdannes til svagt østrogen i det perifere fedtvæv)
- Ovarietumorer (fx granulosa-celletumor eller tekom)
- Behandling med Digitalis (mere end 2 års postmenopausal brug)

Et intermediært cellebillede kan bl.a. ses ved .

- Sekretionsfasen
- Graviditet (efter 1. trimester)
- Nyfødt indtil 1 mdr. efter fødslen
- Præmenarche
- Klimakterielt
- Progesteronterapi
- Lavdosis østrogenbehandling
- Stein-Leventhal syndrom (polycystiske ovarier)

Et parabasalt cellebillede kan bl.a. ses ved

- Postmenopause
- Postpartum
- Laktation (pga. Prolactin)
- Tidlig barndom
- Efter strålebehandling (med påvirkning af ovarierne)
- Kemoterapi
- Turners syndrom
- Nedsat hypofysefunktion (fx pga. anorexia nervosa)

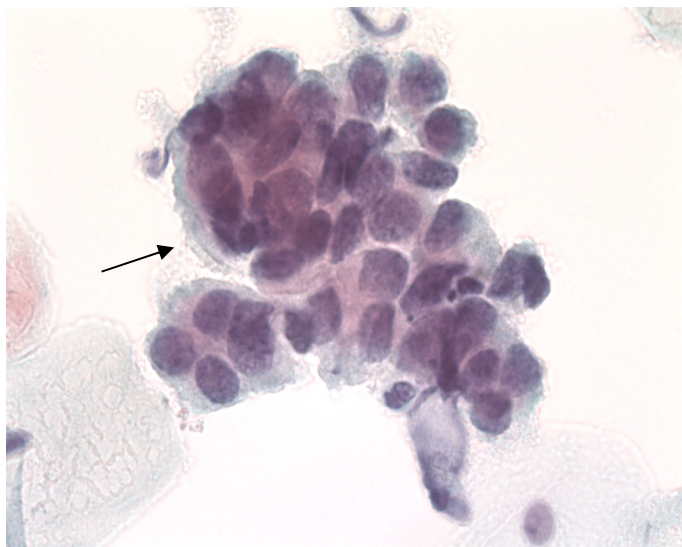
BENIGNE PROLIFERATIVE FORANDRINGER

Benigne proliferative forandringer er fællesbetegnelsen for en række tilstande, hvor den normale vækst og opmodning af epiteltyperne i cervix ændres, men stadig er benigne. Disse forandringer er ofte reversible. Når et epitel prolifererer, vil det sige, at der ses en øget vækst i epitelet.

Pladeepitelmetaplasi er den hyppigst forekommende benigne proliferative forandring. En metaplastisk reaktion er ændring af en celletype til en anden celletype indenfor samme kimblad. I den tidlige fostertilstand findes tre kimblade, som benævnes endoderm, ektoderm og mesoderm. Disse har hver især betydning for udviklingen af organismens forskellige vævs- og celletyper. Alle tre kimblade giver oprindelse til epitelvæv. Når det endocervikale cylinderepitel påvirkes af forskellige stimuli, vil dette kunne ændre sig fra et enlaget cylinderepitel til et flerlaget uforhornet pladeepitel. Den metaplastiske forandring af cylinderepitelet betragtes som en normal fysiologisk proces og opstår i de tilfælde, hvor der er brug for ekstra beskyttelse af slimhinden fx ved fysiske, kemiske eller mikrobiologiske påvirkninger.

Faktorer der kan forårsage en metaplastisk reaktion

- Kronisk irritation af fysisk natur fx ved polyp
- Kemisk irritation fx ved rygning
- Betændelse med celledestruktion
- Endokrine forandringer (hormonændringer) fx i puberteten
- pH ændringer fx ved bakterieskift



Figur 40 (VBT) Tubar metaplasi Ved pilen ses cilier

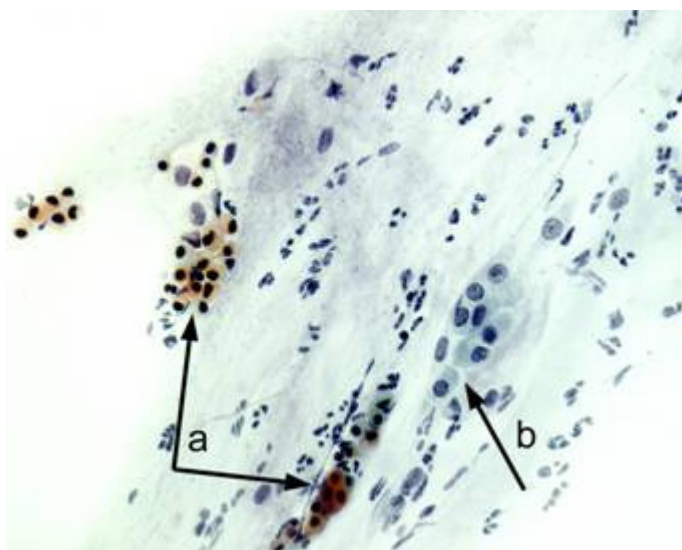
En anden ret almindelig metaplasitype i cervix er tubar metaplasi, hvor det endocervikale cylinderepitel omdannes til et ciliebeklædt cylinderepitel, der ligner epitelet i tubae uterinae. Man mener, tubar metaplasi kan opstå efter konisering eller ved østrogenstimulation. Med stigende alder får næsten alle kvinder større eller mindre områder med tubar metaplasi især i øverste 1/3 af endocervikal-kanalen.

Tubar metaplasi ses som tætte grupper af celler med regelmæssige kerner, der er op til dobbelt så store som normale endocervikale cylinderepitelcellekerner. Kernerne kan være hyperkromatiske og kromatinet kan virke noget udvisket og homogent. Fund af cilier eller terminalplader kan hjælpe med at identificere cellerne (figur 40).

Derudover kan der i meget sjældne tilfælde ses intestinal metaplasi, hvor cellerne er meget mucinøse som tarmepitel, samt transitional metaplasi, hvor epitelet ligner epitelet i urinvejene.

Der kan også ses en godartet proliferation af endocervikale kirtelstrukturer i relation til transformationszonen. Dette kaldes histologisk mikroglandulær hyperplasi. Proliferationen foregår især under graviditet eller ved hormonterapi.

I celleprøver ses der cellestrøg – i VBT løse grupper af enkeltliggende, degenererede cylinderepitelceller. Kernen er pyknotisk og cytoplasmaet eosinofilt ofte granuleret eller vakuoliseret. Cellerne kaldes derfor pseudoparakeratose (falske parakeratotiske celler, figur 41). Der kan ses umodne metaplastiske celler med mørkeblåt cytoplasma, høj K/C ratio og prominente nukleoler.



Figur 41 (UST) Strøg af degenererede cylinderepitelceller og umodne metaplastiske pladeepitelceller (a). Desuden ses der velbevarede cylinderepitelceller i tæt relation hertil(b)

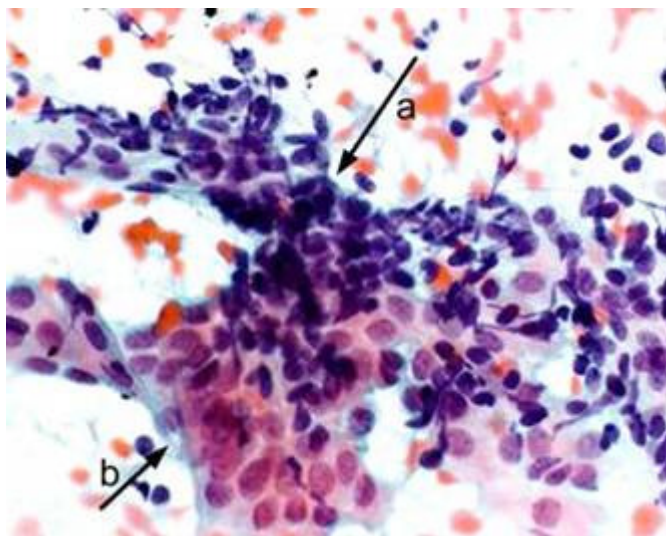
De vigtigste typer af benigne proliferative forandringer og betydningen af disse beskrives i det følgende. Det er ud over metaplastisk pladeepitel, keratosereaktionerne (hyperkeratose og parakeratose). Reparative forandringer (tissue repair) er beskrevet i kapitlet om inflammation og mikrobiologi.

RESERVECELLEHYPERPLASI / PLADEEPITELMETAPLASI

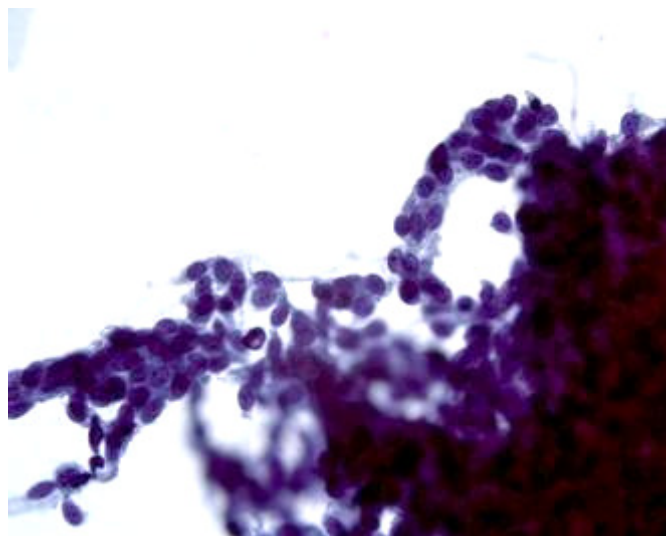
En metaplastisk reaktion i cylinderepitelet indledes med en reservecellehyperplasi, hvor reservecellerne i cylinderepitelet prolifererer, og danner et eller flere lag af primitive udifferentierede celler mellem cylinderepitelet og den underliggende basalmembran. Reservecellerne modner op, og ændres fra umodne metaplastiske celler til mere modne metaplastiske celler, der videre opmodnes til et flerlaget uforhornet pladeepitel (figur 6). Den metaplastiske proces er reversibel, dog ikke når epitelet er fuldt opmodnet. Det er vigtigt at kunne genkende de metaplastiske celler, idet deres tilstedeværelse er en indikator for, at prøven repræsenterer transformationszonen. I det følgende beskrives de cytomorfologiske karakteristika for reserveceller, umodne samt modne metaplastiske pladeepitelceller.

Reserveceller

Reserveceller ses sjældent i en cervixcytologisk prøve, men vil i så fald ses som mikrobiopsier, der kan være "beklædt" med cylinderepitelceller på overfladen (figur 42 og 43). Reservecellerne er meget små med forholdsvis stor K/C-ratio. Kernerne er små, relativt ensartede i størrelse og form. Kerneformen er rund, oval eller bønneformet, og der kan være en fure på langs i kernen. Kerne-membranen kan være foldet og ujævn. Kromatinstrukturen er fint granuleret som i normale cylinderepitel-celler. Der ses ikke hyperkromasi. Cytoplasmaet er sparsomt og dårligt afgrænset, blåligt eller fint vakuoliseret.



Figur 42 (UST) Reserveceller (a) under normale cylinderepitel-celler (b)

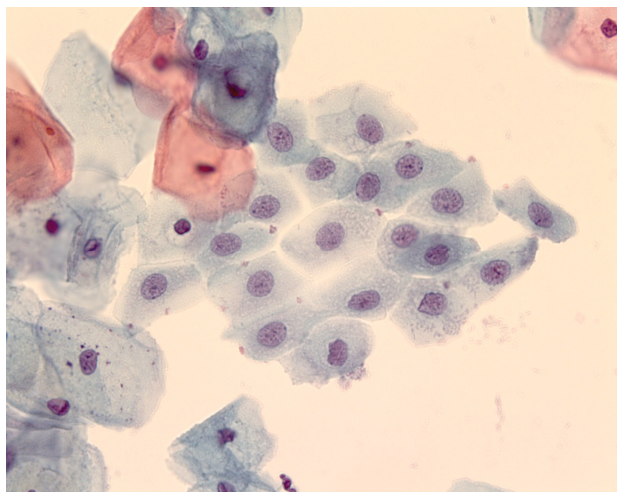


Figur 43 (VBT) Reserveceller

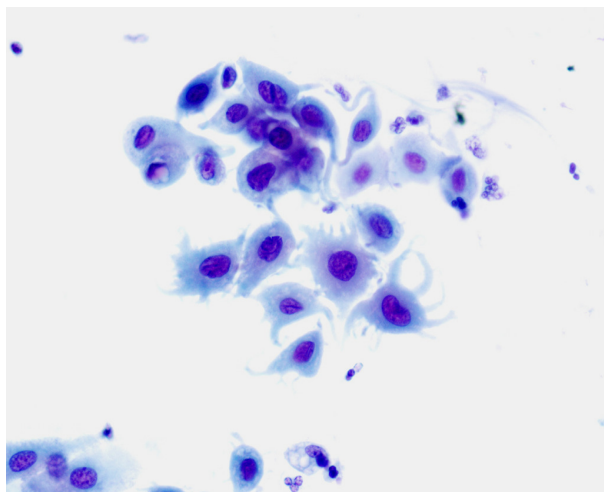
Umodne metaplastiske pladeepitelceller

Umodne metaplastiske celler er meget varierende i størrelse og facon, afhængig af om de er spontant afstødte eller skrabt af slimhinden. Dette er uafhængigt af, hvilken præpareringsteknik, der anvendes. Ved spontan afstødning er cellerne runde evt. let kubiske (figur 44). Celler, som skrabs af slimhinden, kan have tydelige cytoplasmaudløbere (edderkoppeceller) (figur 45). Cellerne er på størrelse med parabasale celler ca. $300 \mu\text{m}^2$. Metaplastiske cellekerner er på størrelse med kernerne i parabasale celler (ca. $50 \mu\text{m}^2$). Kernen er centralt placeret, rund eller oval med regelmæssig kernemembran og jævnt fordelt kromatinstruktur.

Cytoplasmaet er blågrønt, og mere intenst farvet end cytoplasmaet i de parabasale pladeepitelceller. Det er tæt og velafgrænset. Ofte ses en ydre mørk zone (ektoplasma), og en indre lysere zone (endoplasma). Cytoplasmaet kan være vakuoliseret, hvilket kan skyldes degeneration, sekretindhold eller fagocytose. Cytoplasmatiske vakuoler ses derimod sjældent i parabasale celler. Metaplastiske celler indeholder ikke synligt glykogen. Den typiske lejringsform for metaplastiske celler er puslespilslignende arrangement, hvorimod parabasale celler ofte lejres syncytielt. Når cellebilledet er atrofisk vil sige, at de parabasale celler dominerer i antal. Når man ser metaplastiske celler, er de mere sparsomt repræsenterede og de befinder sig typisk på en baggrund af opmodnet pladeepitel.



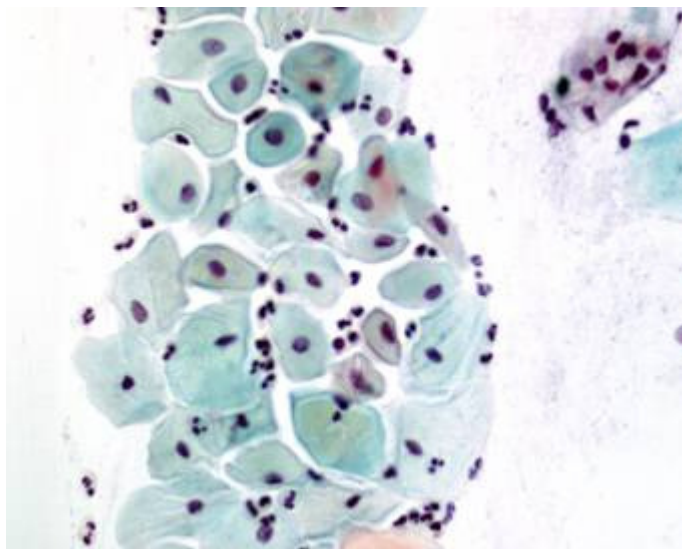
Figur 44 (VBT) Metaplastiske pladeepitelceller



Figur 45 (UST) Umodne metaplastiske celler med cytoplasmaudløbere (edderkoppeceller)

Modne metaplastiske pladeepitelceller

Cellerne i et modent metaplastisk epitel ligner normale intermediære pladeepitelceller, dog er celleformen lidt mere rund. Cellestørrelsen varierer, men cellerne er generelt lidt mindre end intermediære pladeepitelceller. De metaplastiske celler har desuden større kerne og tættere cytoplasmastruktur, hvilket gør dem kraftigere farvet. De har tydelige cellegrænser. Som ved umodne metaplastiske celler ligger cellerne enten enkeltvis eller i puslespilslignende arrangement (figur 46). I UST er det meget almindeligt at se både cylinderepitelceller, umodne og modne metaplastiske celler i samme celledrøg.



Figur 46 (UST) Modne metaplastiske celler lejret i puslespilsarrangement.

Hvis den metaplastiske forandring løber til ende, bliver de modne metaplastiske celler umulige at skelne opmodnet pladeepitel og responderer på samme måde på kønshormonerne.

Celltype	Celleform	Størrelse celle / kerne	kernen	Cytoplasma	Arrangement
Reserveceller	uregelmæssig	90/50 μm^2	rund, oval eller bønneformet fint til groft granuleret kromatin med en længdegående fure Kernemembranen foldet og ujævn evt. små kromocentre	Blåligt evt. vakuoliseret særdeles sparsomt og dårligt afgrænset	mikrobiopsier evt. med cylinderepitel på overfladen
Umodne metaplastiske pladeepitel-celler	runde eller med cytoplasmaudløbere	300 μm^2 varierende / 50 μm^2	rund eller oval regelmæssig kernemembran jævnt fordelt kromatin	blågrønt intenst farvet evt. mørkt ektoplasma og lyst endoplasma evt. vakuoliseret velafgrænset	sheets puslespils- arrangement enkeltvis
Modne metaplastiske pladeepitel-celler	afrundede	varierende > 300 μm^2 / > 50 - 35 μm^2	centralt placeret	intenst farvet velafgrænset	Enkeltvis eller Puslespils- arrangement

KERATOSEREAKTIONER

En fuldstændig opmodning af det flerlagede uforhornede pladeepitel med tilstedeværelse af overfladiske pladeepitelceller stimuleres af det kvindelige kønshormon østrogen. I visse tilfælde kan det uforhornede epitel undergå en yderligere opmodning (hyperdifferentiering) i form af enten hyperkeratose eller parakeratose. Årsagerne til denne forhorningsproces skyldes ofte vedvarende irritation.

Årsager til keratosereaktioner

- **Mekanisk påvirkning fx nedsunken livmoder (prolaps)**
- **Infektion**
- **Neoplasier (præmaligne eller maligne forandringer)**

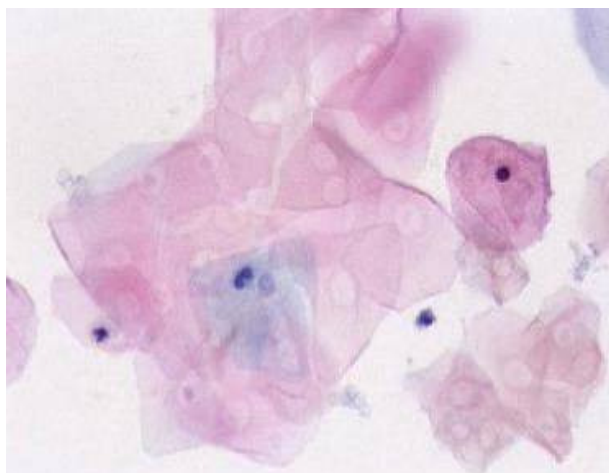
Keratosereaktioner er et almindeligt benignt fund i cervixcytologiske prøver. Oftest ses de forhornede celler i relation til et fuldt opmodnet cellebillede, men de kan også forekomme i en parabasal (atrofisk) prøve. Ved en klinisk undersøgelse vil forandringerne makroskopisk ses som hvidlige områder (leukoplaki) af slimhinden. Reaktionen kan dække over abnorme cellulære forandringer og forhindre, at disse kommer med i den cervixcytologiske prøve.

Ved hyperkeratose og parakeratose forekommer der ændringer af epitelet med dannelse af nye cellegange på epiteloverfladen. Histologisk ses hyperkeratose som cellegang benævnt henholdsvis stratum granulosum og stratum corneum. Stratum granulosum består af pladeepitelceller indeholdende kera-

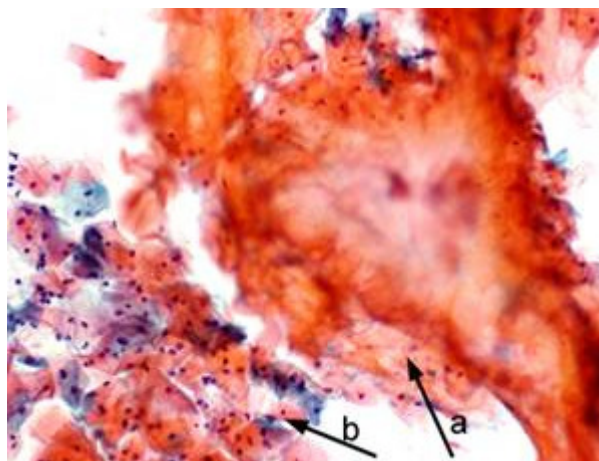
tohyalinkorn (prækeratin), i form af små mørktfarvede granula, som ses spredt i cellernes cytoplasma. Stratum corneum består af anukleære (uden kerne) pladeepitelceller, hyperkeratose. Parakeratose ses histologisk som enkelte ydre lag af små, keratiniserede celler med pyknotisk kerne.

Hyperkeratose

Hyperkeratose ses cytologisk som store gul-orange, anukleære pladeepitelceller. Disse celler stammer fra stratum corneum (hornlaget). Cellerne ligger enkeltvis eller i flager, og ses i større eller mindre mængde afhængig af hyperkeratosens udbredelse (figur 48). Der kan centralt i cytoplasmaet ses et svagt omrids af, hvor kernen har befundet sig. Hyperkeratotiske celler kaldes derfor også for spøgelsesceller (ghost cells) (figur 47).

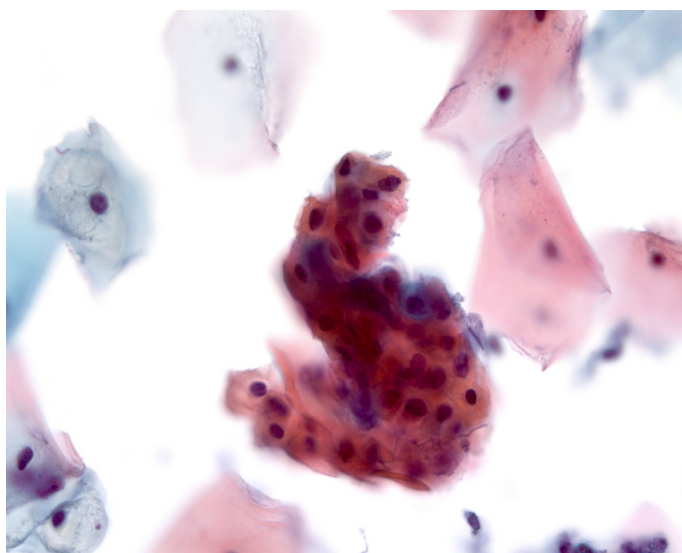


Figur 47 (VBT) Hyperkeratose (ghost cells)



Figur 48 (UST) Flage af anukleære pladeepitelceller (a). Til sammenligning intermediære og superficielle pladeepitelceller(b)

Parakeratose



Figur 49 (VBT) Gruppe af parakeratotiske pladeepitelcelle og modne pladeepitelceller

Parakeratotiske celler er små celler med et karakteristisk udseende, idet de ligner miniature superficielle pladeepitelceller. Cellerne forekommer enten enkeltliggende (figur 49) eller arrangeret i kometformede flager (spikes) eller som runde hornløg. Cytoplasmaet er orange og velafgrænset. Kernen er centralt placeret, rund og pyknotisk.

For keratosereaktionerne gælder det, at ved større mængder keratiniserende celler skal fundet kunne forklares ved at sammenholde det med de kliniske oplysninger og det aktuelle cellebillede. Hvis det ikke er tilfældet, skal det rapporteres.

INFLAMMATION OG MIKROBIOLOGI

Udflåd fra vagina (fluor vaginalis) er en hyppig årsag til, at kvinder søger læge. Udflåd skyldes ofte infektion, men hvor hyppigt det er, er svært at få tal på, da diagnostik og behandling både foregår på sygehuse og i primær sektor.

Det er vigtigt at nævne, at kvinder kan være bærere af patogene bakterier uden at have symptomer.

Underlivsinfektioner deles ofte i infektioner i øvre genitalier (corpus uteri, salpinges, ovarier og parametrier) og infektioner i nedre genitalier (vulva, vagina og cervix uteri).

Selv om cervix uteri danner en naturlig barriere mod spredning af infektioner, er der dog altid mulighed for, at en infektion i vagina kan vandre op gennem cervix via endometriet til salpinges, ovarier og omliggende peritoneum.

Symptomer på vaginitis/cervicitis:

- Udflåd
- Kløe
- Svie
- Dyspareuni (smerter ved samleje)
- Dysuri (smerter ved vandladning)
- Blødningsforstyrrelser
- Kontaktblødning (specielt ved cervicitis)

Hos kvinder i den fertile alder er det normalt med lidt udflåd (ca. 2 ml/døgn). Mængden af udflåd varierer hen gennem menstruationscyklus og kan være forskellig fra kvinde til kvinde. Udflådet består af en blanding af transsudat fra vaginalslimhinden og sekretion fra cervix og kirtler i vulva.

Vagina og cervix står i direkte forbindelse med epidermis på vulva og er derfor ikke sterile.

De fleste infektioner skyldes mikroorganismer, der tilføres vagina fra epidermis i forbindelse med den daglige hygiejne. Der er risiko for smitte mellem seksualpartnere, da mikroorganismene nemt overføres ved coitus (samleje). Andre infektioner skyldes, at mikroorganismer fra normalfloraen blomstrer op, når den naturlige balance mellem mikroorganismene forstyrres.

I forbindelse med fødsel kan mikroorganismene overføres til barnet.

Henvender en kvinde sig til sin læge pga. udflåd, kan den praktiserende læge udover en almindelig gynækologisk undersøgelse (GU) og inspektion udføre nogle få simple tests, nemlig fasekontrastmikroskopi og "snif test" af wet smear (ufarvet og ufikseret våd-præparat). Klinikeren er på den måde i stand til at afsløre forskellige mikroorganismer fx *Gardnerella vaginalis*, gærsvampe og *Trichomonas vaginalis*.

På baggrund af anamnesen, GU og mikroskopi test kan klinikeren i mange tilfælde selv afklare årsagen til en kvindes udflåd. Ellers vil der blive sendt prøvemateriale til mikrobiologisk afdeling fx m.h.p. dyrkning og undersøgelse for *Chlamydia trachomatis*.

Såfremt kvinden har en synlig infektion, bør der ikke tages en cervixcytologisk prøve før infektionen er svundet/behandlet, da celleprøven kan være vanskeligt at bedømme.

Den cervixcytologiske undersøgelse bør ikke anvendes til en mikrobiologisk udredning.

Det er dog muligt at diagnosticere visse mikroorganismer med en cervixcytologisk prøve, men den vil i de fleste tilfælde have en lav sensitivitet og for nogle mikroorganismer også en lav specificitet.

Det er vigtigt at kende de enkelte mikroorganismer, som de præsenterer sig i en cervixcytologisk prøve. Tilstedeværelsen af mikroorganismer kan medføre, at cellerne ændrer sig morfologisk, og disse ændringer kan mistolkes som præmaligne eller maligne celleforandringer.

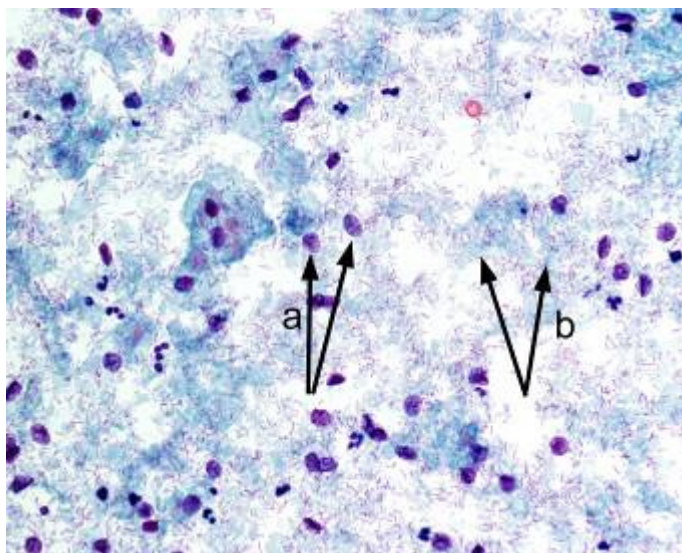
Det kan diskuteres, om man overhovedet skal nævne fund af mikroorganismer i besvarelsen af en cervixcytologisk prøve, da kvinden i mange tilfælde på trods af fund af mikroorganismer ikke har symptomer på en infektion og derfor ikke skal behandles.

NATURLIG BESKYTTELSE MOD MIKROORGANISMER

Et intakt epitel er en god barriere mod indtrængende mikroorganismer. Specielt yder det flerlagede uforhornede pladeepitel, som normalt beklæder vagina og ektocervix, en god barriere.

En god almentilstand og dermed et godt immunforsvar er også en god beskyttelse mod infektioner.

Normalfloraen i vagina hos raske kvinder består i gennemsnit af op til 7 forskellige mikroorganismer så som mælkesyrebakterier (Döderlein bakterier, lactobaciller), forskellige kokkoide bakterier (stafylokokker, streptokokker, enterokokker), Gardnerella vaginalis og gærsvampe. Disse mikroorganismer er hos den asymptomatiske kvinde apatogene, men forstyrres den normale balance, kan nogle af disse blive patogene og forårsage vaginitis. Den normale flora varierer fra kvinde til kvinde og påvirkes af mange faktorer fx kvindens alder, hormonelle status, seksuelle aktivitet, brug af spiral og kvindens immunforsvar.



Figur 50 (UST) Cytolysepræget cellebillede med mange mælkesyrebakterier og velbevarede nøgne intermediære cellekerner (a) og rester af cytoplasma (b)

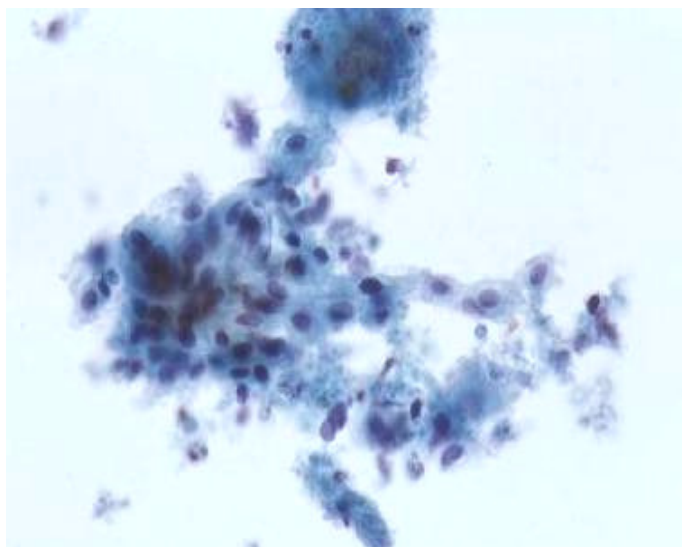
Den normale vaginalflora med mælkesyre bakterier er en vigtig barriere mod patogene (sygdomsfremkaldende) bakterier. Mælkesyrebakterierne sikrer det sure miljø mellem pH 3,8 og pH 4,5 i toppen af vagina. De kan forårsage cytolyse af de intermediære celler. De intermediære celler indeholder glykogen, som mælkesyrebakterierne udnytter som næring. Dette medfører, at cytoplasmaet opløses (cytolyse), og der vil ses nøgne, velbevarede intermediære cellekerner og rester af cytoplasma (cytolysepræget cellebillede) (figur 50).

Ved nedbrydningen af glykogen dannes mælkesyre, som er en årsag til det sure miljø. Det er kun de intermediære celler, der undergår cytolyse, hvorimod de superficielle og parabasale celler

sjældent gør. Ud over at sikre det sure miljø i vagina producerer mælkesyrebakterierne bl.a. også hydrogenperoxid og hindrer, at patogene mikroorganismer kan adhærere til epitelcellerne.

Naturlig beskyttelse mod patogene mikroorganismer

- Opretholdelse af et lavt pH
- Intakt epitel
- Flerlaget uforhornet pladeepitel i vagina og på ektocervix
- God almentilstand og ”godt” immunforsvar.

ÅRSAGER TIL INFLAMMATION

Figur 51 (VBT) Senil atrofisk vaginit.

Den normale bakterieflora i vagina/cervix kan ændres af forskellige årsager. Epitelet kan blive beskadiget som følge af fx biopsi-tagning, fødsel, strålebehandling, elektro- eller kryokirurgi. Dette kan medføre en efterfølgende inflammation.

Et atrofisk epitel består af færre cellelag end et modent, flerlaget, uforhornet pladeepitel og vil nemmere blive sæde for en inflammatorisk proces (figur 51).

Der er ofte få eller ingen mælkesyre bakterier, da atrofiske pladeepitelceller ikke ophober store mængder glykogen. pH i vagina vil stige og andre mikroorganismer, som er en del af vaginas normal flora, kan blive patogene.

En længerevarende antibiotisk behandling af

en infektion et andet sted i kroppen vil påvirke den normale flora i vagina.

Fremmedlegemer såsom spiral (intrauterin device, IUD), pessar, glemt tampon etc. vil irritere slimhinderne og forårsage en inflammatorisk proces.

Kvinder med eversion (transformationszonen ektocervikalt) har nemmere ved at få infektioner, da områder beklædt med endocervikale cylinderepitelceller ikke yder så god en beskyttelse mod inflammatoriske processer som pladeepitel.

Metaboliske sygdomme som fx diabetes medfører en øget ophobning af glykogen i pladeepitelcellerne, hvilket medfører at fx gærsvampe får bedre vækstbetingelser.

Cervixcytologiske prøver fra patienter med cervixcancer vil være inflammatorisk prægede, da cancerceller ikke yder den samme beskyttelse som det normale pladeepitel.

Årsag til inflammation

- Atrofisk epitel
- Læsion i pladeepitelet
- Ændringer i den normale flora i vagina
- Fremmedlegemer fx IUD, pessar, glemt tampon.
- Antibiotisk behandling
- Eversion
- Metaboliske sygdomme fx diabetes
- Cancer i vagina/cervix

DET BETÆNDELSESPRÆGEDE SMEAR

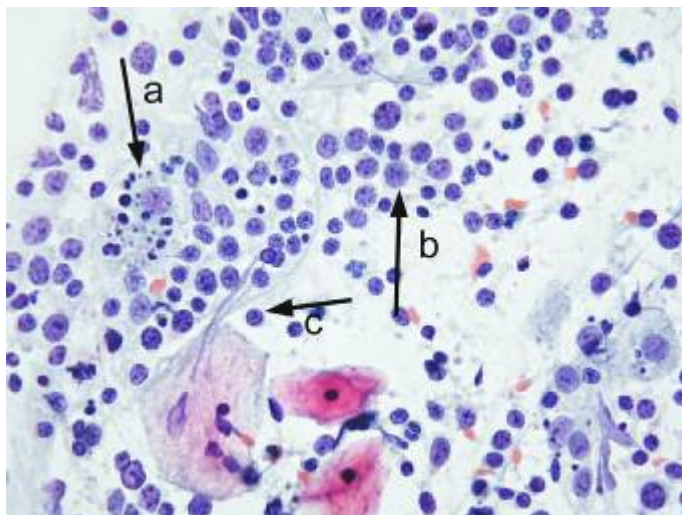
Baggrunden

Den betændelsesprægede celleprøve indeholder mange leukocytter og cellulære betændelsesforandringer.

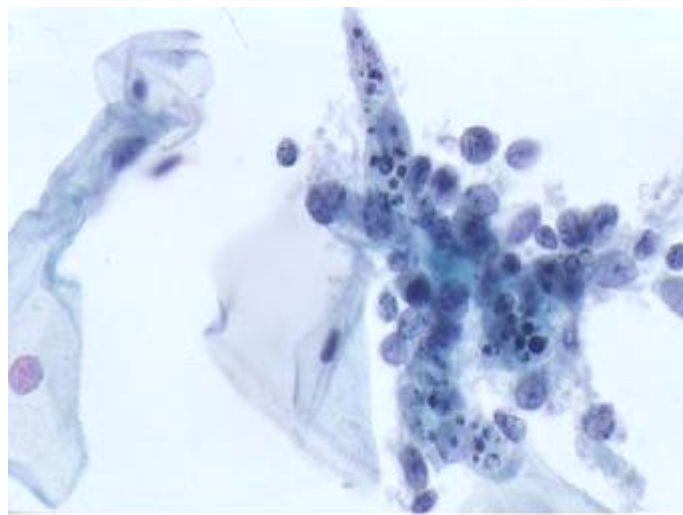
Mange neutrofile granulocytter kan være en indikator for en akut inflammation eller infektion. I nogle tilfælde kan granulocytterne dække de epiteliale celler og medføre at prøven må kaldes uegnet (figur 54).

Det er dog vigtigt at understrege, at neutrofile granulocytter er en del af immunforsvaret, som også vil være til stede, selv om der ikke er inflammation (fysiologisk tilstedeværelse). Deres antal vil, når der ikke er inflammation, variere afhængig af menstruationstidspunktet.

I nogle tilfælde kan der histologisk ses ansamlinger af lymfocytter af varierende modenhed, makrofager og plasmaceller umiddelbart under epitelet. Dette kaldes kronisk lymfocytær - eller follikulær cervicitis.



Figur 52 (UST) Lymfocytær inflammation med reticulumceller (a), umodne lymfocytter (b) og modne lymfocytter (c)



Figur 53 (VBT) Lymfocytær inflammation med reticulumcelle, lymfocytter af varierende modenhed. Bemærk at lymfocytterne klumper mere sammen.
(kilde <http://nih.techriver.net/atlas.php>)

Pga. en læsion i epitelet eller en ”kraftig” prøvetagning kan man i den cervixcytologiske prøve se strøg af celler stammende fra disse lymfefollikler. Strøgene vil bestå af lymfocytære celler (modne og umodne lymfocytter), plasmaceller og makrofager med fagocyteret kernedebris i cytoplasmaet (reticulumceller) (figur 52). I VBT prøver klumper lymfocytterne mere sammen og ses i tredimensionelle aggregater (figur 53).

Histologisk ses ofte let kronisk inflammation, men det ses relativt sjældent i cytologiske prøver. Det kan ses i histologiske prøver i alle aldersgrupper, men i cytologien ses det hyppigst hos postmenopausale kvinder, da de har en tynd, atrofisk slimhinde i modsætning til kvinder i den fertile alder. Hos yngre kvinder har det været fremført, at op mod 50 % af tilfældene af follikulær cervicitis er forbundet med en chlamydia infektion.

Follikulær cervicitis

- Ses oftest postmenopausalt
- Strøg af lymfocytære celler af vekslende modenhed
- Plasmaceller
- Reticulumceller (makrofager) med fagocyteret kernedebris

Den betændelsesprægede celleprøve kan ud over granulocytter og lymfocytter indeholde makrofager.

Makrofager kan være små eller større mononukleære celler, eller store multinukleære kæmpeceller (figur 55).

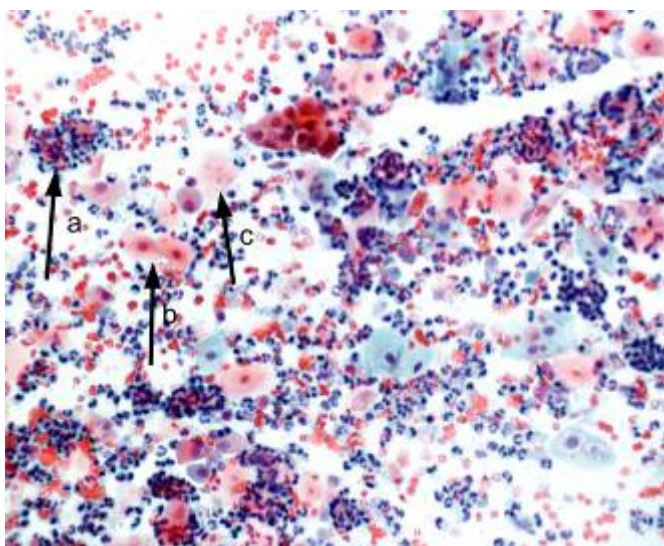
Makrofager ligger typisk enkeltvis eller i løse grupper. Kernen kan variere i størrelse og er typisk excentrisk lejret. Kernen er rund, oval eller bønneformet. Kromatinet er fint granulært med en eller flere små nukleoler. Cytoplasmaet er blåligt og vakuoliseret eller granuleret evt. indeholdende fagocyteret materiale.

Kæmpecellemakrofager ses oftest postmenopausalt eller efter strålebehandling. I den karakteristiske kæmpecellemakrofag er kernerne ensartede.

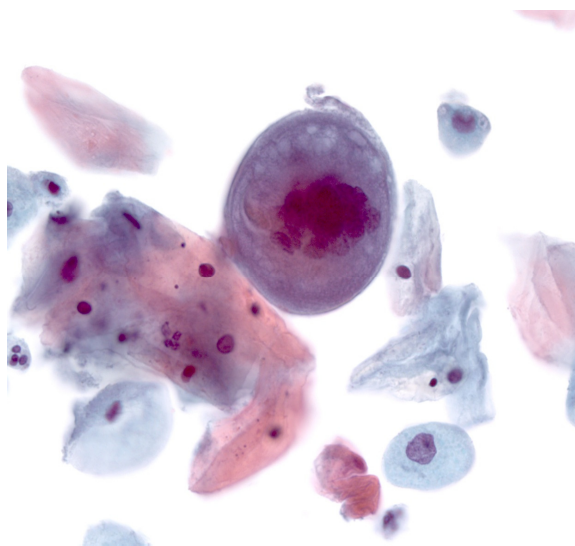
I forbindelse med inflammation vil celleprøven ofte være blodtilblandet med enten frisk eller gammelt blod og evt. med forekomst af fibrintråde i baggrunden.

Baggrunden i et betændelsespræget smear

- Mange granulocytter (akut inflammation)
- Lymfocytære celler og plasmaceller (kronisk inflammation)
- Makrofager
- Blodtilblandet
- Fibrintråde
- Lyserede celler (opløste celler)



Figur 54 (UST) Blodigt, purulent og betændelsespræget smear med "granulocytbolde" (a), pseudoeosinofili (b) og udviskede kerner (c)



Figur 55 (VBT) Kæmpecellemakrofag. Bemærk de ensartede kerner

CELLULÆRE BETÆNDELSESFORANDRINGER

Inflammation samt infektion med forskellige mikroorganismer kan påvirke cellerne og ændre deres morfologi på flere forskellige måder. Denne ændring i cellemorfologien kan medføre både falsk positive og falsk negative prøver.

Når andre mikroorganismer gror frem i vagina, vil mælkesyrebakterierne hæmmes. Betændelsen vil ofte forårsage, at cellerne modner op til superficielle celler, som sjældent undergår cytolyse.

Betændelse kan bevirke, at cellerne beskadiges og går i opløsning. I disse tilfælde vil også kernerne være prægede af degeneration.

Ud over lysering af cellerne kan betændelse forårsage, at cytoplasmaet farves polykromatisk, mere rødt eller med nedsat farvbarhed.

Der kan ses vakuoler i cytoplasmaet, og disse vakuoler kan indeholde neutrofile granulocytter (leukofagocytose).

En perinukleær halo (en lys zone rundt om kernen) ses som følge af en skrumpning af kernen (figur 56).

I forbindelse med degeneration mister cellen ofte evnen til kontrol af vandindhold. Dette kan resultere i, at kernen svulmer op og evt. vakuoliserer. Kernerne bliver hypokromatiske med udflydende kromatinstruktur (karyolyse).

Kernerne kan skrumpe og blive pyknotiske med tab af alle kromatindetaljer (karyopyknose). Eventuelt kan kernen blive helt fragmenteret (karyorrhexis) som følge af degeneration.

I andre tilfælde af betændelse kan ses bi- eller multinukleation af epitelceller.

Den degenerative proces forårsaget af betændelse kan ikke adskilles fra degenerative forandringer forårsaget af fx manglende blodforsyning i vævet, traume, celledød eller autolyse (selvfordøjelse).

Ved manglende fiksering vil cellerne autolyseres, og som følge deraf vise de samme degenerative forandringer som ved betændelse.

I forbindelse med prøvetagning er det derfor vigtigt, at fikseringen sker straks efter prøvetagningen (inden for 15 sek.). Går der længere tid, vil cellerne i UST specielt i tyndt udstrøgne områder luftfikseres.

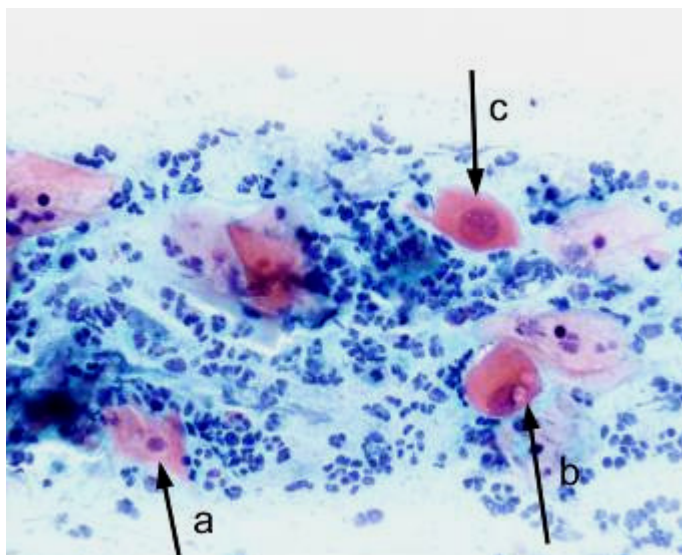
Luftfikserede celler vil være større og have en mere udflydende kromatinstruktur uden tydelig forskel mellem hetero- og eukromatin og vil dermed ligne degenerative forandringer forårsaget af be-

tændelse.

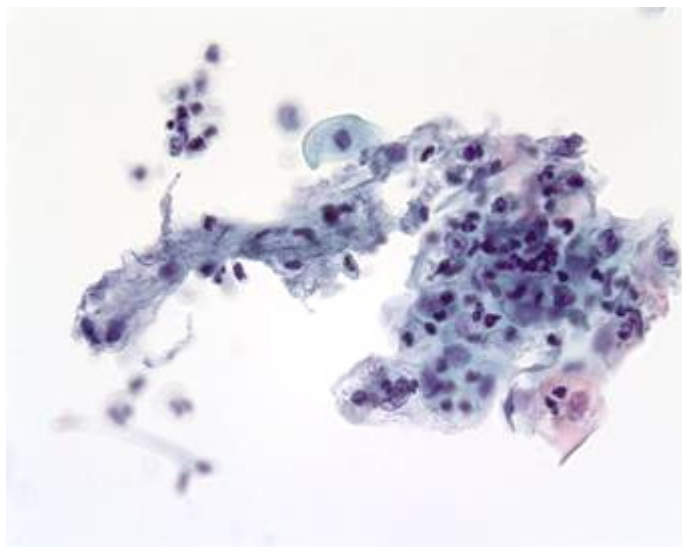
Disse forandringer som følge af luftfiksering vil typisk kunne ses i cylinderepitelceller og ikke så udtalt i modne pladeepitelceller.

Betændelse kan også forårsage, at kernerne bliver forstørrede, evt let hyperkromatiske og cellerne får forhøjet K/C ratio. Kernerne vil maks. være 2 gange størrelsen på en normal intermediær cellekerne. Kromatinet vil være mere udflydende og uden tydelig forskel mellem eukromatin og heterokromatin.

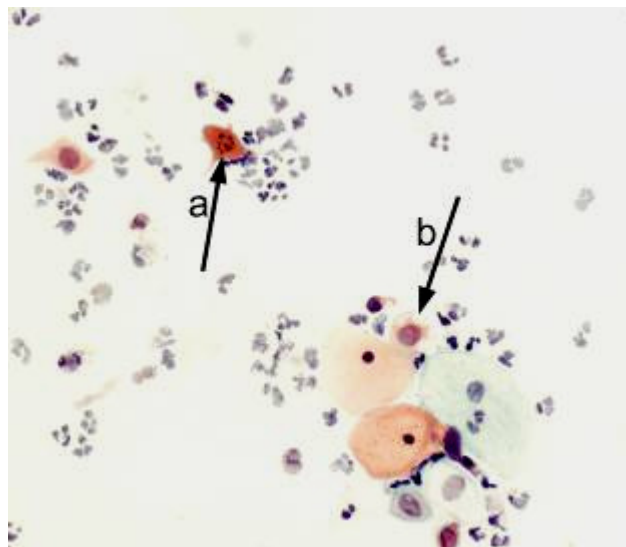
Ud over de allerede beskrevne cellulære betændelsesforandringer kan en længerevarende inflammatorisk proces medføre, at det flerlagede,



Figur 56 (UST) Purulent smear med cellulære betændelsesforandringer i form af perinuklær halo (a), vakuolisering (b) og kerneforstørrelse (c)



Figur 57 (VBT) Betændelsespræget cervixcytologisk prøve med proteinrig baggrund, som klæber sig til cellegruppen



Figur 58 (UST) Cellulære betændelsesforandringer i form af karyorrhexis (a) og cytoplasmavakuolisering (b)

uforhornede pladeepitel forøger sin protektive rolle i form af para- og hyperkeratose (se kap Benigne proliferative forandringer).

Endocervikale cylinderepitelceller kan blive reaktivt ændrede som følge af cervicitis. Kernerne bliver forstørrede ofte flere gange, hyperkromatiske og evt. med prominente nukleoler.

Der kan ses multinukleation, med runde/ovale kerner, fint granulær kromatinstruktur og næsten normal K/C ratio. Cellerne ligger i flade grupper uden kerneoverlap.

Baggrunden ved svær inflammation vil oftest være proteinrigt granulær eller ”trådet” med mukus, bakterier, leukocyter og degenererede og lyserede epitelceller. I VBT prøver ses den proteinrige baggrund specielt at klæbe sig til epitelcellerne (figur 57).

Cellulære betændelsesforandringer

Cytoplasma:

- Amfofili
- Nedsat farvbarhed
- Eosinofili (pseudoeosinofili)
- Vakuolisering
- Perinukleær halodannelse
- Uskarpt afgrænset cytoplasma
- Leukofagocytose
- Lysering

Kerne:

- Karyolyse
- Vakuolisering
- Forstørrede kerner
- Hypokromasi
- Let hyperkromasi
- Karyopyknose
- Karyorrhexis
- Rødfarvning af kernerne
- Bi- eller multinukleation

Andet:

- Forekomst af både superficelle-, intermediære og parabasale pladeepitelceller i samme smear.
- Hyper- og parakeratose
- Tissue repair

REPARATIVE CELLEFORANDRINGER (TISSUE REPAIR)

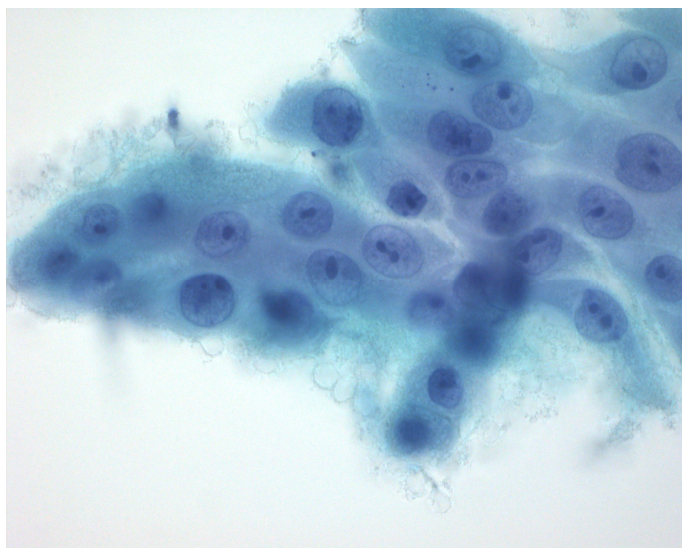
Ved traumer og ved længerevarende infektioner kan der opstå læsioner i epitelet. Det tilbageblevne vitale epitel vil da proliferere og vokse ind over læsionen (tissue repair).

Cellerne ligger i sheets med mere eller mindre utydelige cellegrænser og med bevaret kernepolaritet. Cellerne ses sjældent enkeltliggende.

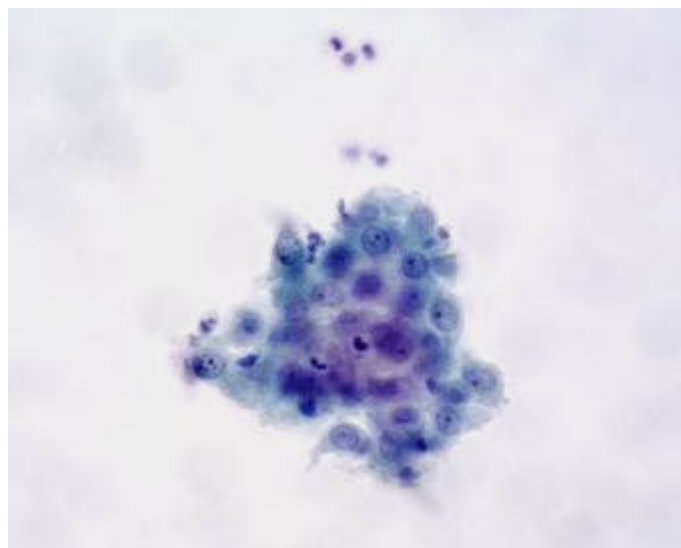
Cytoplasmaet er oftest blåligt eller amfofilt evt. vakuoliseret og indeholdende granulocytter. Cellerne kan variere let i størrelse og facon. Kernen er forstørret 2 – 3 gange størrelsen på en normal intermediær cellekerne, normokromatisk og med en eller flere prominente nukleoler. Kromatinet er oftest fint granulært og jævnt fordelt. Kernemembranen er markeret og regelmæssig.

Reparative forandringer ses oftest i cylinderepitel, men kan også ses i metaplastiske pladeepitelceller og i pladeepitelceller og kan derfor variere meget i udseende (figur 59 og 60).

De reparative celleforandringers morfologi er den samme i VBT præparater, dog ses cellegrupperne at runde mere op. Nukleolerne fremtræder tydeligere.



Figur 59 (VBT) Gruppe af reparative metaplastiske celler (tissue repair)



Figur 60 (VBT) Gruppe af cylinderepitel celler med tissue repair forandringer.

(kilde <http://nih.techriver.net/atlas.php>)

Tissue repair

- Lejring: sheets med bevaret kernepolaritet evt med lidt utydelige cellegrænser. I VBT er cellegrupperne mere afrundede.
- Baggrund: ren eller betændelsespræget
- Kernen:
 - Forstørret 2 – 3 gange en intermediær cellekerne
 - Normokromatisk evt hypokromatisk
 - Tydelige og ensartede nukleoler (evt makronukleoler)
 - Fint granulært, jævnt fordelt kromatin
 - Regelmæssig og markeret kernemembran
- Cytoplasma:
 - Let forhøjet K/C ratio
 - Oftest blålige evt polykromatisk (ikke keratiniserende)
 - Eventuelt vakuolisering
 - Eventuelt leukofagocytose

IUD – forandrede celler

I celleprøver fra kvinder, som bærer spiral, vil man ud over *Actinomyces* også kunne se inflammære celler. Spiralen sidder i uterin kaviteten med spiralsnoren i cervikalkanalen, hvorfor de cellulære ændringer kan ses både i endometrieceller, cervixcylinderepitelceller og metaplastiske celler.

De endocervikale og de metaplastiske celler vil være vakuoliserede, ofte med leukofagocytose. Kernerne kan være reaktivt forandrede evt. let hyperkromatiske og med nukleoler.

Derudover kan man se endometrieceller gennem hele cyklus. Endometriecellerne kan vise tegn på cytoplasmavakuolisering og kromatinklumpning i kernerne. Der kan ses tegn på inflammation (endometritis) i baggrunden.

SPECIFIK MIKROBIOLOGI

En specifik mikrobiologisk klassifikation må i de fleste tilfælde overlades til mikrobiologerne.

Diagnostik af mikroorganismer er i cervixcytologien alene baseret på morfologien af den enkelte mikroorganisme i et Papanicolaou farvet præparat.

Humant papillomvirus er ikke inkluderet i denne kategori af infektioner. De celleforandringer, der ses ved denne infektion betragtes som en abnorm epitelforandring (se kap Epidemiologi og Humant papillomvirus).

Mælkesyrebakterier

Mælkesyrebakterier (*Lactobacillus vaginalis* eller döderlein bakterier) er en heterogen gruppe af stavbakterier, og er som tidligere nævnt en del af den normale flora i vagina.

Cellebilledet vil ofte være cytolysepræget med mange nøgne velbevarede kerner, rester af cytoplasma og sammenklumpning af cellerne. I baggrunden ses mange mælkesyre bakterier (figur 50).

En vaginalflora med mange mælkesyrebakterier ses hyppigt i anden halvdel af menstruationscyklus, under graviditet og ved brug af nogle former for p-piller.

Mælkesyre bakterier kan ikke trives ved et alkalisk pH. De forsvinder næsten i forbindelse med menstruation, hvor pH i vagina på dag 2 og 3 oftest vil være omkring 7, men det sure miljø genoprettes igen efter få dage. Efter samleje (coitus) med deponering af sæd i vagina stiger pH også til omkring 7, men det sure miljø med mælkesyrebakterier genoprettes efter flere timer.

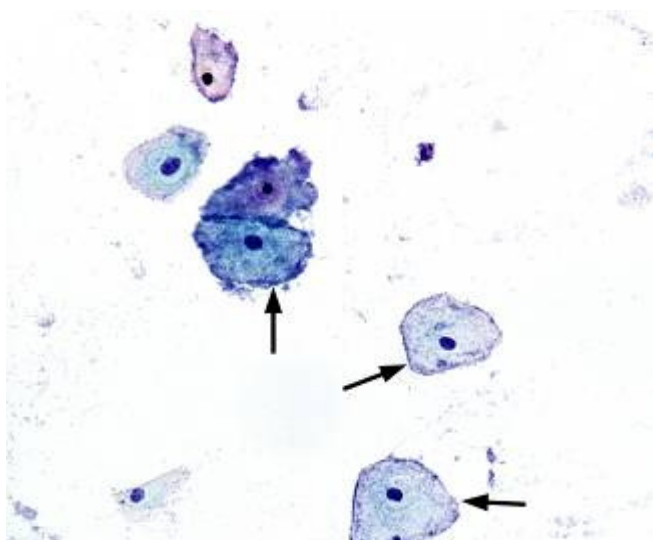
Bakteriel vaginose

Bakteriel vaginose, tidligere kaldet gardnerella vaginalis, er et syndrom eller en klinisk tilstand, hvor den normale flora af mælkesyre bakterierne er erstattet af flere bakterier herunder *Gardnerella vaginalis*. Disse bakterier er den del af normalfloraen i vagina, men denne kan forskydes af flere ikke helt klarlagte årsager. Bakterier fra huden og tarmen kan blive tilført vagina og bakterier i spermen fra prostata eller urethra kan sammen med spermens alkaliske pH medføre skift i vaginalfloraen, dog oftest af kortere varighed.

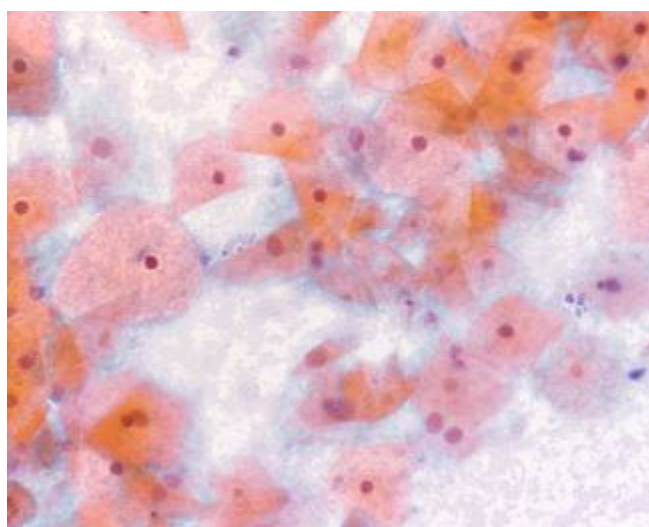
Bakteriel vaginose er den hyppigste årsag til udflåd (tyndt, homogent gråligt/hvidt) og lugtgener fra vagina og ses oftest hos den fertile kvinde og sjældnere postklimakterielt. Slimhinden er oftest upåvirket. Den ses hyppigere hos kvinder med spiral og er i øvrigt associeret med seksuel aktivitet og mange partnere.

Generne er hos mange hyppigt tilbagevendende og ses især efter menstruation og efter samleje. Op mod halvdelen af kvinder med bakteriel vaginose er dog symptomfrie. Hvis kvinden har symptomer, kan der behandles med metronidazol.

Den kliniske diagnose af bakteriel vaginose stilles ud over de kliniske symptomer og objektive tegn ved hjælp af wet-smear, hvor et par dråber vaginalsekret opslemmes i fysiologisk saltvand, monteres med dækglas og betragtes i mikroskop, helst i fasekontrastmikroskop. I wet-smear præparatet kan ses clue cells, der er pladeepitelceller oversået med små bakterier (kokker og meget korte stave). Cellernes normalt tydelige afgrænsning er ophævet, og der ses ingen eller kun meget få mælkesyre bakterier og få leukocyter. En anden mere simpel metode til vurdering af wet-smear, beror kun på en vurdering af balancen mellem stave og kokkoide bakterier. Hvis der ses flest Gardnerella bakterier og få mælkesyrebakterier per synsfelt (x 400 forstørrelse), er der tale om bakteriel vaginose. Cytologisk kan ses clue cells, som er pladeepitelceller dækket med punktformede bakterier eller med bakterier klæbende sig til kanten af cellen, således at cellegrænsen virker utydelig og i forskellig plan, når man fokuserer i mikroskopet (figur 61).



Figur 61 (UST) Gardnerella infektion med clue cells (pil), ingen cellulære betændelsesforandringer og få granulocytter



Figur 62 (UST) Bakteriel vaginose med mange punktformede bakterier, ingen stav bakterier, få granulocytter og et opmodnet cellebillede

I baggrunden af celleprøven ses ofte mange af disse bakterier, og den vil af den grund fremtræde blågrå, granuleret og uden indhold af stavformede bakterier. Der ses ofte få granulocytter og ingen eller få cellulære betændelsesforandringer.

Vær dog opmærksom på, at f.eks. mælkesyre bakterier også kan klæbe sig til pladeepitelcellerne og forårsage "falske" clue cell.

I VBT præparater ses de samme forandringer, dog er baggrunden mere ren.

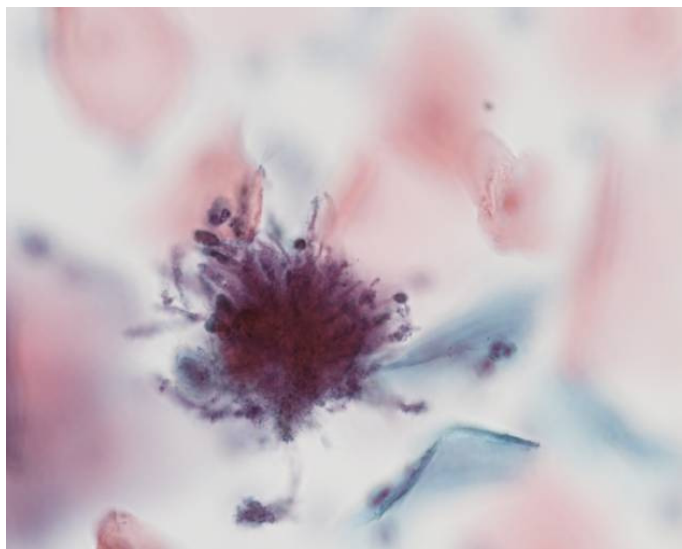
Cellebilledet ved bakteriel vaginose

- Mange punktformede bakterier
- Basofil granulær baggrund
- Få leucocyter
- Få eller ingen stavformede bakterier
- Få eller ingen cellulære betændelsesforandringer
- Evt. opmodnet cellebillede
- Evt. clue cells

Leptothrix

Leptothrix er en lang, trådformet bakterie, der kan fremtræde segmenteret. Den kan "slå" krølle på sig selv. Den bør ikke forveksles med svampehyfer, da den kun er halvt så tyk, men kan i nogle tilfælde forveksles med lange mælkesyre bakterier.

Leptothrix anses for apatogen, men kan ses sammen med trichomonas vaginalis.

Actinomyces

Figur 63 (VBT) *Actinomyces* koloni

Actinomyces er bakterier, der danner forgrenede filamenter. De påvises hos op til 5 % af alle raske kvinder i nedre genitalier og op til 12 % af kvinder med spiral. Derudover kan mikroorganismen også ses i tilfælde af en glemt tampon eller andet fremmedlegeme.

Cytomorfologisk fremtræder actinomyces som kolonier, der ligner mørkeblå farvede "uldtotter", hvorfra tynde forgrenede filamenter stritter ud. Der er ingen mælkesyre bakterier.

De fleste kvinder med actinomyces er asymptomatiske, men nogle kan have udflåd, blødning og smerter. De fleste infektioner med actinomyces er harmløse. I sjældne tilfælde i relation til brug af spiral kan actinomyces ascendere og medføre uterin actinomycosis, der kan udvikle sig yderligere og

medføre salpingitis eller absces dannelse.

Da andre bakterier og svampe i et smear kan ligne actinomyces, er påvisning af actinomyces ikke specifik, hvorfor det anbefales at bruge betegnelsen actinomyceslignende bakterier. Har kvinden ingen symptomer, skal behandling ikke iværksættes.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis er en obligat intracellulær bakterie og er årsag til en af de hyppigste seksuelt overførte sygdomme. Chlamydia infektionen er ofte asymptomatisk, men kan forårsage salpingitis og dermed være årsag til infertilitet.

De inficerede celler er metaplastiske celler eller endocervikale cylinderepitelceller (cervicitis). De cytomorfologiske forandringer forårsaget af en chlamydia infektion er uspecifikke, men omfatter både kerne og cytoplasmaforandringer.

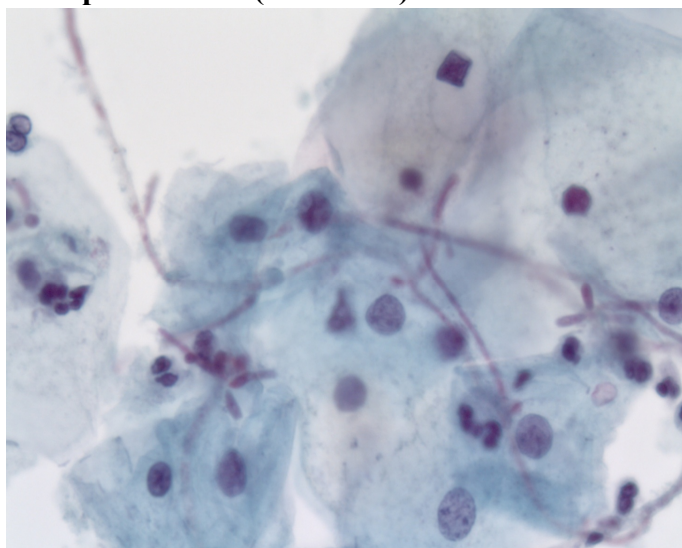
Man bør ikke anvende en cervixcytologisk prøve til chlamydia diagnostik.

Gonokokker

Ved gonorrheae kan ses intracytoplasmatiske diplokokker. De kan nemmest ses intracytoplasmatisk i neutrofile granulocytter i en i øvrigt purulent celleprøve.

Fund af diplokokker intracytoplasmatisk er meget sjældent, og ikke diagnostisk for gonoré.

Svampe infektion (candidose)



Figur 64 (VBT) Celledille med candida infektion, hvor der kan ses hyfer og gærceller

Candida er den hyppigst forekommende gærsvamp i vagina, og mange kvinder har den i vagina uden at have symptomer. Hos ca 30 % af kvinderne er den en del af normalfloraen.

Candida formerer sig ved celledeling. Dette kan cytologisk ses ved, at gærcellerne elongerer og deler sig og derved danner nogle lange, segmenterede, trådeformede strukturer med forgreninger (hyfer) (figur 64).

I celleprøven fremtræder hyfer og gærceller rød-brunlige. Candida har receptorer, som binder sig til pladeepitelcellerne. Epitelcellerne ligger ofte i tætte grupper, hvorfra man kan se hyfer ”stikke ud”. Der ses samtidig ofte mælkesyre bakterier.

Baggrunden kan være præget af mange fragmenterede granulocytter (nøgne granulocytkerner).

Epitelcellerne viser lette inflammatoriske forandringer som kerneforstørrelse og pseudoeosinofili og der kan ses let hyper- og parakeratose.

Symptomer på en svampeinfektion er kløe, evt. hvidligt, grynet udflåd, svie og smerter. Ved GU kan slimhinderne ses røde og irriterede eller med hvidlige belægninger. Diagnosen kan stilles af klinikeren ved fasekontrastmikroskopi af et wet smear. Et par dråber vaginalsekret tilsættes 10 % kaliumhydroxid, hvilket får epitelceller, leukocytter og blod til at lysere, hvilket gør det nemmere at identificere svampene.

pH i vagina kan ved svampeinfektion være under pH 3,8.

Genital candidose er sjælden seksuelt overført. Partner behandling er sædvanligvis ikke indiceret.

Da candida er en del af normalfloraen hos op til 30% af kvinderne, og kvinder uden symptomer ikke skal behandles, rapporteres fund af candida i en cervixcytologisk prøve sædvanligvis ikke.

Trichomonas vaginalis (trichomoniasis)

Trichomonas vaginalis er en protozo, som kan findes i vagina enten som en saprofyt (infestation) eller som en patogen organisme (infektion).

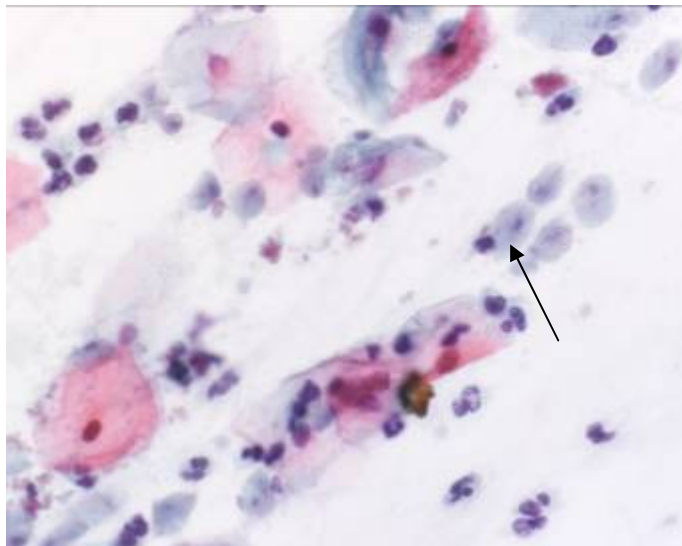
Cytologisk fremtræder den som en rund eller oval formet mikroorganisme. Størrelsen kan variere fra størrelsen på en intermediær cellekerne til en parabasal celle. Den farves grå eller gråblå med en hypokromatisk dårligt defineret, elongeret oftest excentrisk lejret kerne. I cytoplasmaet kan ses eosinofile granula. Trichomonader har egen bevægelighed, men flagellerne går tabt ved præparationen og ses aldrig i et UST smear. I VBT smear er trichomonaderne mindre, de røde granula mindre tydelige og i nogle tilfælde kan man se flagellerne (figur 65 og 66).

Er der tale om infektion, vil der i sekretet være mange granulocytter evt ”granulocytbolde” (figur 54). Dette skyldes, at trichomonader snylter på pladeepitelcellerne, medens granulocytter og makrofager forsøger at fagocyttere trichomonaderne.

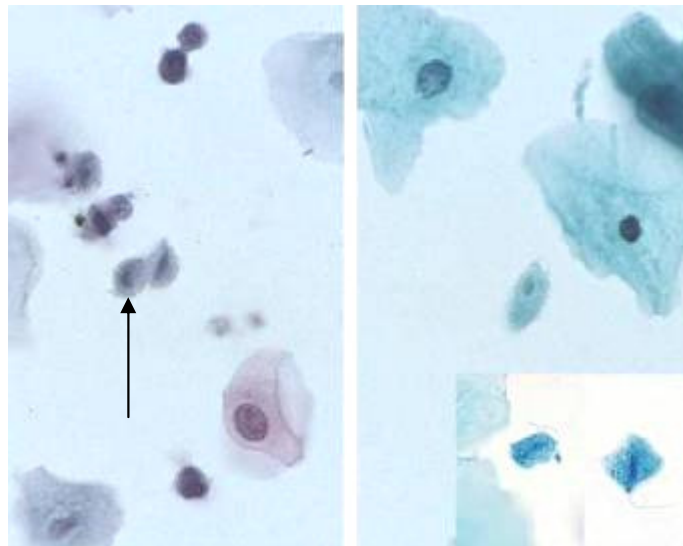
Pladeepitelet vil være opmodnet med en generel pseudoeosinofili af intermediære og parabasale celler. Der ses ofte let kerneforstørrelse og tendens til perinukleær halodannelse, samt ledsagende hyper- og parakeratose.

Der vil ofte være ledsagende mikroorganismer i form af kokker og evt. leptothrix, men meget sjældent mælkesyre bakterier.

Specielt i atrofiske smears kan autolyserede parabasale celler, mucus og rester af granulocytter fejltolkes som Trichomonas vaginalis.



Figur 65 (UST) Der ses flere trichomonader (pil), hvor man kan ses røde granula og en lille kerne



Figur 66 (VBT) Der ses flere trichomonader (pil), hvor man kan ses røde granula og en lille kerne. I det indsatte billede kan ses en trichomonade med flagel (kilde <http://nih.techriver.net/atlas.php>)

Cellebillede ved trichomonas infektion

- Trichomonas vaginalis ses enten enkeltliggende eller klæbende til plade-epitelceller
- Oftest mange granulocytter med tendens til "granulocytbolde"
- Opmodnet epitel og pseudoeosinofili
- Let hyper- og parakeratose
- Perinukleær halodannelse, tydeligst ved VBT
- Let kerneforstørrelse
- Let hyperkromasi
- Kernepyknose
- Ofte andre mikroorganismer i form af kokker og evt leptothrix

Fund af trichomonader i en cervixcytologisk prøve i Danmark er sjælden, og man vil sædvanligvis rapportere fundet.

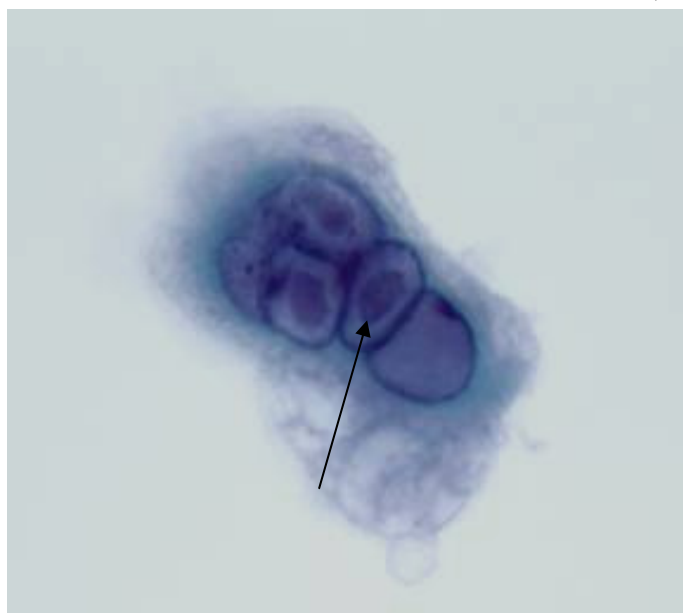
Kliniske symptomer er rigeligt ildelugtende, skummende og grøngulligt udflåd, svie og smerter i vagina og evt kløe. Ved GU vil slimhinden i vagina fremtræde rød og irriteret (jordbærlignende udseende).

Diagnosen kan stilles på wet smear. Et par dråber vaginalsekret opslemmes i fysiologisk saltvand. Ved fasekontrastmikroskopi kan trichomonaderne identificeres ved deres karakteristiske bevægelse. I baggrunden vil der ofte være mange granulocytter. pH i vagina vil oftest være mellem pH 6 og 7. Akut trichomoniasis regnes for seksuelt overført, hvorfor partner også skal behandles. Trichomoniasis giver sjældent symptomer hos mænd.

Virus infektion

Herpes simplex virus kan i udbrud diagnosticeres vha. en cervixcytologisk prøve. Det er ikke muligt at skelne mellem Herpes simplex virus type 1 og Herpes simplex virus type 2, men det er oftest type 2, der inficerer genitalierne.

Gravide, som har herpes, kan i sjældne tilfælde smitte barnet, når det passerer fødselskanalen. Smiten kan hos barnet spredes til flere organer specielt leveren, binyrerne samt centralnervesystemet. Dette medfører at barnet i 50 % af tilfældene dør, medens de, der overlever, får alvorlige følgetilstande.



Figur 67 (VBT) Multinukleær celle med kernemoulding, matglasstruktur samt inklusionslegme i kernerne (pil)

Cytologisk ses herpes virus at inficere både pladeepitel, metaplastiske pladeepitel og cylinderepitel.

Det er vigtigt, at diagnosen stilles på velfikserede og velbevarede celler, som ikke er blevet ændret af lufttørring og autolyse.

De første tegn på en herpes infektion i cellerne er ret uspecifikke og kan ses enten i enkeltliggende celler eller i grupper af celler. Cellerne er let forstørrede med kun let forøget K/C ratio. Kromatinet viser både tegn på øget aktivitet i form af øget granularitet af kromatinet og tegn på degeneration i form af fin vakuolisering eller ballonering (begyndende mat-glas udseende). Kernemembranen kan virke let fortykket.

Efterhånden bliver ændringerne mere udtalte (og specifikke for herpes simplex) i form af mat-glas ("ground glass") udseende af kernerne og med multinukleation med tæt pak-

kede kerner (kerne moulding) i cellen. Cytoplasmaet er typisk velafgrænset, tæt og blåligt.

I disse multinukleære celler kan der i de enkelte kerner efterhånden optræde store røde, virale inklusionslegemer, og kernemembranen kan begynde at gå i opløsning, således at den fremtræder som en stiplet linie (figur 67). I VBT prøver kan disse inklusionslegemer være mere fremtrædende, ligesom der oftere ses enkeltliggende virusinficerede celler. Baggrunden i sekretet er ofte præget af akut inflammation med mange neutrofile granulocytter.

Cellebilledet ved Herpes simplex infektion

- Multinukleation med op til 50 kerner i cellen
- Moulding af kernerne
- Mat-glas udseende af kerner
- Kromatin under kernemembran
- Eventuelt store røde inklusionslegemer
- Akut inflammatorisk baggrund

Man kan ikke se den latente infektion i en cervixcytologisk prøve, men fund af celleforandringer diagnostiske for en herpes infektion bør rapporteres.

De kliniske symptomer kan mangle i op til 80 % af tilfældene, og hovedparten af infektionerne går direkte over i den latente fase, hvor virus er hvilende og med mellemrum giver anledning til recidiverende herpes genitalis. Træthed, stress, depression og menstruation er blandt de forhold, der menes at kunne fremprovokere sekundære anfald. Symptomer på primær infektion er ofte almene symptomer som feber, hovedpine, regional glandelsvulst. Ved GU kan slimhinderne være ømme, røde, hævede og med blæredannelse med et vandigt indhold.

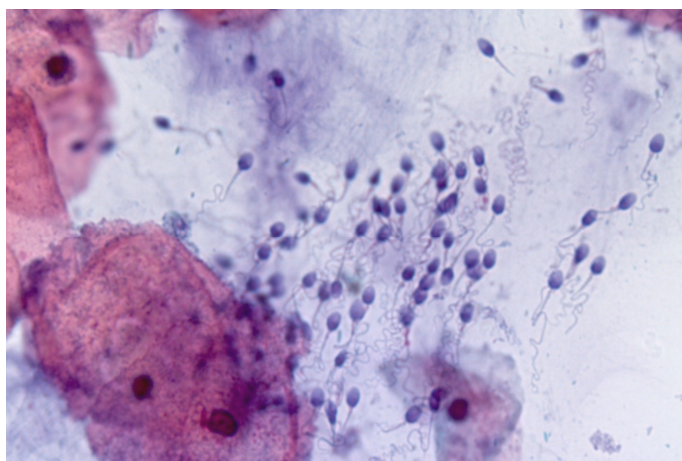
Genital HSV-infektion kan overføres ved seksuel eller anden fysisk kontakt. HSV type 1 (herpes labialis) kan overføres ved orogenital kontakt.

Diagnosen kan stilles ved dyrkning, immunkemiske metoder eller PCR (polymerase chain reaction, metode til hurtig opformering af specifikke DNA-sekvenser in vitro).

Herpes virus forsvinder aldrig og er således en livslang infektion.

Behandling med Aciclovir/Famciclovir/Valaciclovir.

TILBLANDING (KONTAMINANTER)



Figur 68 (VBT) pladeepitelceller og spermatozoer

I ca. 50 % af alle smear, taget indenfor de første 3 døgn efter coitus, kan der ses spermatozoer (figur 68). Deres antal vil aftage i løbet af de første dage efter coitus og vil sjældent ses senere end 10 dage.

De kan ses med eller uden flagel, men med en karakteristisk mørkfarvet basal del af "hovedet"

Ved coitus kan der ud over bakterier fra huden, overføres bakterier og granulocytter i tilfælde af urethritis eller prostatitis hos partner.

Ved gynækologisk undersøgelse kan der anvendes eksplorationscreme på undersøgerens handsker og spekulum. Dette kan ses som et amorft rødligt eller blåligt materiale. Det er vigtigt, at den cervixcytologiske prøve bliver taget før, der anvendes eksplorationscreme, da det kan dække over de epiteliale celler eller medføre at prøven bliver uegnet.

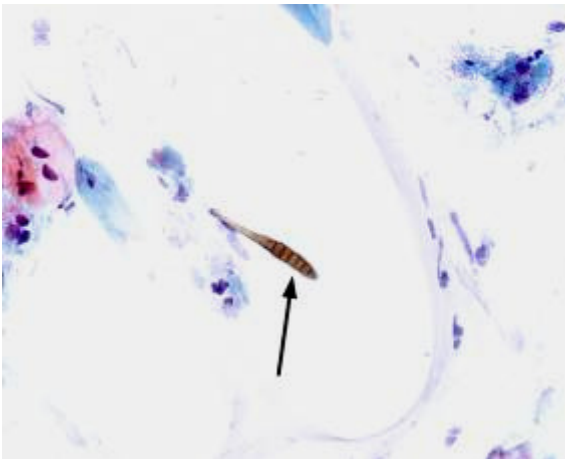
Som tilblanding kan specielt om sommeren ses planteceller i form af pollen eller luftbårne svampe i form af alternaria (figur 69).

Pollen ses i smearet som rød-brunlige, runde dobbeltvæggede legemer af varierende størrelser afhængig af plantetype.

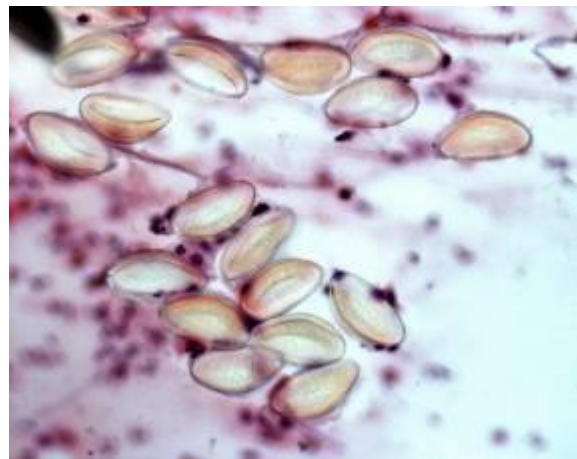
Alternarierne ses som segmenterede organismer med form som en snesko.

I sjældne tilfælde kan som tilblanding fra tarmen ses ormeæg fra børneorm (enteobius verimicularis).

Æggene er lysebrunlige, ovale og omgivet af en dobbeltvægget membran. De er oftest let afladede på den ene side (figur 70).



Figur 69 UST) Alternarier



Figur 70 (UST) Æg fra enterobius vermicularis

KLASSIFIKATION AF CERVIXCYTOLOGISKE FORANDRINGER

Klassifikation af cervixcytologiske celleforandringer har ændret sig gennem årene i relation til en voksende forståelse for sygdommens natur og de ætiologiske faktorer. Det har været et problem, at man i Danmark ikke har anvendt de samme klassifikationer. I 2000 anbefalede Dansk Selskab for Patologi og Cytologi (DSPAC), at man skulle anvende det samme klassifikationssystem, WHO klassifikationen. På trods af denne anbefaling viste det sig, at flere patologiafdelinger ved en undersøgelse i 2005 fortsat brugte forskellige klassifikationsystemer. Sundhedsstyrelsen fremkom i 2007 med et sæt anbefalinger til screeningen for livmoderhalskræft, hvoraf det fremgår, at patologiafdelingerne fremadrettet skal anvende Bethesda Systemet som klassifikation til vurdering af egnethed og diagnostik af cervixcytologiske prøver. Til histologiske prøver fra cervix anbefales WHO dysplasi-klassifikation. I Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2012 anbefales det at anvende WHO - Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN)-klassifikation til histologiske prøver. CIN-klassifikationen anbefales også anvendt i de europæiske retningslinjer for screening for livmoderhalskræft fra 2008. Bethesda klassifikationen er en overvejende cytologisk klassifikation.

Det er fælles for alle patologiafdelinger i Danmark, at mikroskopibesvarelsen af cervixcytologiske prøver forsynes med udvalgte SNOMED-koder, der både er deskriptive og diagnostiske (se kap. Mikroskopi).

Det er en nødvendig forudsætning for at kunne kvalitetssikre screeningsresultaterne på landsplan, at patologiafdelingerne anvender det samme klassifikationssystem, men også for at opnå en så ensartet opfølgning, behandling og kontrol af patienterne som muligt.

I det følgende gives en kort gennemgang af forskellige klassifikationer, der har været eller anvendes til cervixcytologi i dag.

En klassifikation skal

- være reproducerbar
- kunne korrelere cytologiske og histologiske diagnoser
- have biologisk og prognostisk relevans
- være en hjælp ved valg af behandling

PAPANICOLAOUS KLASSIFIKATIONSSYSTEM

Det oprindelige klassifikationssystem, som Papanicolaou udviklede til alle typer af cytologisk materiale, blev introduceret i 1950'erne. Det bestod af fem klasser (I-V), der udtrykte en tiltagende sandsynlighed for tilstedeværelse af cancerceller i en cytologisk prøve. Det vil sige, at det ikke egner sig til at sige noget om sværhedsgraden af forstadier til cervixcancer. Klassifikationen anvendes stadig, fx i Tyskland og Finland, på trods af at den ikke kan korreleres til de histologiske diagnoser. Klassi-

fikationen har dog sat et tydeligt præg på den diagnostik, som anvendes til anden cytologi end cervixcytologi, fx luftvejscytologi.

Papanicolaou – klassifikationen

Klasse I	Benigne celler
Klasse II	Atypiske celler men uden tegn på malignitet
Klasse III	Malignitetssuspekter celler men ikke diagnostiske for malignitet
Klasse IV	Stærkt malignitetssuspekter celler
Klasse V	Maligne celler diagnostiske for cancer

I 1949 foreslog Papanicolaou betegnelsen dysplasi (vækstforstyrrelse) til at beskrive de neoplastiske forandringer i pladeepitelet, der ikke opfyldte kriterierne for karcinom. Han beskrev også begreberne superficiel, intermediær og parabasal dyskaryose (abnorm kerne) ud fra cellens modenhedsgrad. Betegnelsen dyskaryose indgår i den klassifikation, som anvendes i UK i dag. Her graderes forandringens sværhedsgrad (let, moderat eller svær) ud fra kernemorfologien og K/C ratio.

CIN-KLASSIFIKATIONEN

I 1953 beskrev Reagan for første gang både de histologiske og cytologiske forandringer, der karakteriserer dysplasi. Ved den 2. Internationale cytologikongres i 1969 blev betegnelsen carcinoma in situ (karcinom in situ, CIS) defineret som et epitel, der i hele sin tykkelse er opbygget af umodne, abnorme celler. Man havde på daværende tidspunkt den opfattelse, at der fandtes to typer af forstadier, der formentligt både havde en forskellig ætiologi og prognostisk betydning. Dysplasi opfattedes som forandringer med en uforudsigelig udvikling, hvorimod planocellulært karcinom in situ mentes at være et decideret forstadium til invasiv cancer.

I 1967 foreslog Richart en ny histopatologisk klassifikation af forstadier til cervixcancer, der byggede på teorien om, at alle forstadier uanset differentieringsgrad kunne progredierte til invasiv cancer og derfor skulle samles under betegnelsen cervikal intraepitelial neoplasie (CIN). Denne betegnelse omfattede således forskellige grader af dysplasi og CIS, da de blev opfattet som bestanddele i et biologisk kontinuum. Han foreslog en underinddeling af CIN i tre sværhedsgrader, CIN I, II og III.

Ved anvendelse af CIN-klassifikationen vurderes cellernes modenhedsgrad, sværhedsgraden af kerneforandringer samt antallet af abnorme celler. Underinddelingen af forstadierne skulle afspejle deres relative potentiale for at udvikle sig til karcinom. CIN-klassifikationen blev generelt accepteret af både patologer og gynækologer som histopatologisk klassifikation.

CIN-klassifikationen

CIN I
CIN II
CIN III

I starten af 1970'erne bekræftede kliniske undersøgelser og DNA-analyser, at svær dysplasi og CIS er tæt forbundne. Begge forandringer er således opbygget af prolifererende, aneuploide celler, men opmodningsgraden er forskellig. Dette er dog uden behandlingsmæssig betydning, da behandlingen af de svære forstadier er den samme.

WHO-DYSPLASIKLASSIFIKATION

WHO udarbejdede i 1973 en international klassifikation til cervixcytologi. Begreberne let, moderat og svær dysplasi samt CIS repræsenterede forskellige sværhedsgrader af abnormitet. Cellernes modenhedsgrad er et afgørende kriterium for graderingen. Ved stigende dysplasigrad ses der samtidigt en tiltagende abnorm forandring af kromatinstrukturen.

WHO-klassifikationen

- Dysplasi
 - let
 - moderat
 - svær
- Planocellulært karcinom in situ
- Planocellulært karcinom in situ med minimal stromal invasion
- Invasivt planocellulært karcinom
 - keratiniserende karcinom
 - ikke-keratiniserende karcinom
 - basaloid (småcellet) ikke-keratiniserende karcinom
- Endocervikalt adenokarcinom

WHO-klassifikationen til cytologi har ikke været revideret siden 1973, derfor har man i Danmark anvendt en modificeret udgave, der er mere detaljeret og svarer til den histologiske klassifikation. Det vil sige, at atypi-diagnosen og let dysplasi samt koilocytose også blev anvendt (Figur 71).

PATTENS KLASSIFIKATION

I slutningen af 1970'erne og i 1980'erne var Pattens klassifikation af cervixcytologi meget udbredt internationalt. Patten havde videreudviklet WHO-klassifikationen og beskrev indenfor dysplasi og CIS tre undertyper, der mentes at have forskellige biologiske forløb og dermed en prognostisk betydning. Som en af de første beskrev Patten desuden cytologisk atypi og inddelte forandringen i pladeepitelatypi, atypisk pladeepitelmetaplasi, atypi ved folinsyremangel, postmenopausal atypi og atypiske reparative celler. Dysplasi inddeltes efter det dysplastiske epitels modningsgrad i en keratiniserende, en ikke-keratiniserende, metaplastisk og en blandet type kombineret med en gradering. Sværhedsgraden blev overvejende bestemt ud fra en kvantitativ vurdering af de abnorme celler: let

dysplasi mindre end 150 celler, moderat dysplasi fra 150 til 300 celler og svær dysplasi mere end 300 celler. Karcinom in situ inddeltes efter cellestørrelse og kernemorfologi i en småcellet, en intermediær og en storcellet type. Det planocellulære karcinom inddeltes i en keratiniserende, ikke-keratiniserende og en småcellet type.

Pattens klassifikation anvendes ikke mere, fordi man har haft problemer med at kunne reproducere diagnoserne.

BETHESDA- KLASSIFIKATIONEN

I slutningen af 1980'erne fremkom der enighed om, at forstadierne og cervixcancer primært skyldes infektion med humant papillomvirus (HPV). Forstadierne repræsenterer således ikke én sygdom på forskellige stadier, men derimod enten en produktiv virusinfektion eller en sand neoplastisk proces. Ved begge tilstande er prævalensen af virus ca. 90 %. Ved de lette forandringer produceres der viruspartikler og derfor er virus infektiøs, med andre ord en produktiv infektion. Ved de sværere forstadier fx CIN III er virus-DNA og -RNA tilstede, mens der kun produceres viruspartikler i ringe grad. På den baggrund opstod en ny klassifikation, Bethesda-systemet. Man ønskede derudover en ny klassifikation til cervixcytologiske prøver, der dels kunne forbedre kommunikationen mellem patologer og gynækologer, dels kunne standardisere besvarelsen, således at de relevante data lettere kunne registreres og analyseres statistisk. Bethesda er en cytologisk klassifikation, der blev i 1988 ved en ekspert-workshop i byen Bethesda, USA, deraf navnet. Klassifikationen blev revideret i 1991 og i 2001.

Man indførte en ny betegnelse af forstadier til cervixcancer, squamous intraepithelial lesion (SIL), der svarer til dysplasi/CIS eller CIN. LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) menes at være forandringer, der er udtryk for en produktiv virusinfektion med et uforudsigeligt men som oftest regressivt forløb. HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) menes at være en progredierende og dermed behandlingskrævende forandring.

Bethesda-klassifikation (2001) med danske betegnelser i parentes

- Ingen malignitetssuspekterede celler
- ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance (atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning)
- ASC-H: atypical squamous cells - cannot exclude HSIL (atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL)
- AGC: atypical glandular cells (atypiske cylinderepitelceller)
- LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion (let grad af pladeepitelforandring)
- HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion (svær grad af pladeepitelforandring)
- AIS: endocervical adenocarcinoma in situ (adenokarcinom in situ)
- Planocellulært karcinom
- Adenokarcinom

I dette kompendium vil vi derfor anvende Bethesda-klassifikationen, men af forklaringshensyn vil denne ofte være suppleret med WHO-klassifikationen (se nedenstående).

Pladeepitelcelleforandringer

Modificeret Histologi Klassifikation (WHO)	normal	atypi	let dysplasi/ koilocytose	moderat dysplasi	svær dysplasi	carcinoma in situ	plano- cellulært karcinom
CIN (WHO)	normal		CIN I /koilocytose	CIN II	CIN III		
Bethesda 2001	normal	ASCUS ASC-H	LSIL	HSIL			plano- cellulært karcinom

Cylinderepitelcelleforandringer

Modificeret Histologi Klassifikation (WHO)	normal	atypiske cylinder- epitelceller	adenokarcinoma in situ (AIS)	adenokarcinom (endocervikalt, endometrie, ex- trauterint
Bethesda 2001	normal	AGC	AIS	adenokarcinom (endocervikalt, endometrie, ex- trauterint

Figur 71. WHO og Bethesda klassifikationen

NEOPLASI OG MALIGNITETSKRITERIER

Neoplasmer (gr. *neo* ny, *plasi* dannelse) og tumorer (lat. *tumor* opsvulmet) er resultatet af vækstforstyrrelser, hvor cellerne i større eller mindre omfang har unddraget sig organismens normale kontrol med celledelingen. Tumorceller besidder således evnen til autonom (selvstændig) vækst.

Neoplasmer kan være såvel benigne som maligne, epiteliale eller ikke-epiteliale. Epiteliale tumorer har et stroma med bindevæv og kar, der giver mekanisk støtte og næring til de neoplastiske celler. Stromal desmoplasi repræsenterer dannelse af stroma omkring tumorvævet.

Maligne neoplasmer, der betegnes cancer (lat. *cancer* krebs) pga. det krebselignende vækstmønster, er de vigtigste set i en diagnostisk og terapeutisk sammenhæng. I Danmark får ca. 33.000 mennesker hvert år konstateret cancer. Der findes over 100 forskellige cancersygdomme. Omkring 90 pct. af alle cancertilfælde er karcinomer dvs. de opstår i epiteler.

Cancer opstår som følge af små ændringer eller skader i vitale dele af en mitotisk aktiv celledes DNA (deoxyribonucleic acid). Disse ændringer, der bl.a. omfatter celledelingshæmmende gener (tumorsuppressor gener) og celledelingsstimulerende gener (onkogener), er ansvarlige for cancercellernes fænotype og for deres indflydelse på stromacellernes egenskaber.

Vækstbegrænsende faktorer, der skal nedbrydes, for at cancerceller dannes

- Cellens reparationsmekanismer
- Kontrol af celledeling
- Tumorsuppressorer fx p53 og retinoblastom protein (Rb-protein)
- Cellens evne til at undergå apoptose - programmeret celledød (*apoptose* gr. falde af)
- Immunsystemet
- Vævets manglende evne til at danne kar - angiogenese (gr. *angio* kar, *genese* dannelse)
- Telomeres (kromosomernes ender) begrænsende indvirkning på antallet af celledelinger
- Cellernes manglende evne til metastasering (af gr. *metastasis* vandring)

Langt de fleste DNA-skader vil den normale celle selv være i stand til at reparere ved hjælp af særlige reparationsenzymmer. Hvis dette ikke lader sig gøre, er der mekanismer, der får cellen til at undergå programmeret celledød (apoptose). På den måde sikres det, at beskadiget DNA ikke bliver givet videre til nye celler. Hvis disse mekanismer ikke fungerer, kan der opstå permanente mutationer (kopieringsfejl) i de gener, som koder for celledelingens regulerende proteiner. Disse gener, som ofte er muterede i cancerceller, deles i to grupper, alt efter om genet koder for tumorsuppressor gener eller onkogener.

Ikke alle tumorsuppressor gener er celledelingshæmmende, da andre har betydning for reparation af cellens DNA. Fx har tumorsuppressorer genet p53 betydning for reparation af cellens DNA, mens Rb-protein medvirker til kontrol af cellecyklus.

Ved en mutation af proto-onkogener ses hyppigt, at proteinerne produceres i øget mængde eller med ændringer i deres aminosyresammensætning. Dermed får proteinet en ikke-reguleret funktion. Den normale (ikke muterede) form af sådanne gener kaldes proto-onkogener, mens de muterede former kaldes onkogener. Ras er et eksempel på et proto-onkogen. Det er et signalmolekyle, som stimuleres af vækstfaktorreceptorer og som sætter celledelingen i gang. Ras onkogenet findes i ca. 1/4 af alle cancertilfælde og i hvert andet tilfælde af coloncancer.

Celledelingsregulerende gener

- Tumorsuppressor gener
- Proto-onkogener
- Onkogener

Væksten af normale celler er begrænset af telomerlængden. Telomererne er kromosomernes ender. Disse forkortes med ca. 20 basepar ved hver celledeling. Det betyder, at en normal celle dør efter ca. 50 celledelinger.

KLASSIFIKATION AF TUMORER

Tumorer klassificeres generelt som benigne, maligne eller borderline tumorer samt i en histologisk klassifikation, udfra hvilken celletype tumoren er opstået i. Borderline tumorer opfører sig som en mellemting mellem benigne og maligne tumorer. Betegnelsen bruges fx ved nogle ovarietumorer.

Benigne tumorer

En benign tumor er en lokaliseret vækst af celler, der meget ligner de normale celler bortset fra deres abnorme arrangement og mængde. Tumorcellerne har en lav væksthastighed, invaderer ikke det omkringliggende væv og metastaserer ikke. En benign epitelial tumor opstår oftest i de ydre cellelag og vokser eksofytisk dvs. ud fra overfladen. Den kan betegnes som et papillom (vorteformet dannelse), en polyp (stillet slimhindesvulst) eller et adenom (kirtelsvulst). Papillomer opstår i pladeepitel eller urotel, mens adenomer og polypper opstår i cylinderepitel. Benigne tumorer i solide organer, fx fibromer i uterus, er typisk afrundede og omgivet af en fibrøs kapsel.

Benigne tumorer

- Ikke invasive, lokaliserede tumorer
- Langsom væksthastighed
- Histologisk lighed med normalt væv
- Eksofytisk vækst

Maligne tumorer

En malign tumor er en progressiv, autonom proliferation af væv, der ikke er kontrolleret af de normale vækstbegrænsninger. Organisation af cancervæv er kaotisk sammenlignet med normale væv. Vævet normale arkitektur er ændret eller ophævet. Cellerne ligner sjældent de normale celler. Tumorerne er typisk hurtigt voksende. Tumorgrænserne er dårligt definerede og irregulære.

Maligne tumorer vokser invasivt og kan vokse direkte ind i det omkringliggende normale væv. Desuden kan der ske metastasering til fjernereliggende væv eller organer. Metastaseringen kan ske hæmatogent via blodbanen, lymfogent via lymfebanen eller via kroppens hulheder fx pleurahulerne og peritoneum.

Maligne epitheliale tumorer kan i starten danne et fremspring, men senere vokse ned i det underliggende væv (endofytisk vækst). Der ses ofte sårdannelse (ulceration) på overfladen.

Maligne tumorer i solide organer er dårligt afgrænsede. Undertiden ses strenge af tumorvæv, der vokser ind i det omkringliggende væv. Snitfladen af tumoren får dermed en krebselignende struktur. Tumorvæksten afhænger af evnen til at danne nye blodkar (angiogenese). En tumor uden direkte blodtilførelse (avaskulær) kan maksimalt blive op til 2 mm i diameter svarende til ca. 50.000 celler. Hvis tumoren vokser udover sin blodforsyning, opstår der nekrose. Nekrose er en letal vævsbeskadigelse med celledød oftest af alle celler i et afgrænset område.

Maligne tumorer

- Invasiv vækst
- Endofytisk vækst
- Direkte spredning eller metastasering
- Abnorm arkitektur
- Normale strukturer er ophævet (anaplasi)
- Nekrose og ulceration
- Relativ hurtig væksthastighed

En malign tumor udvikler sig oftest over en lang periode. For de fleste cancerformer vil der være et langt forstadium, hvor cellerne er ændrede, men endnu ikke vokser invasivt eller har evnen til at metastasere. Dette kaldes præmalignt og kaldes fx dysplasi.

Histologisk klassifikation

Tumorer kan yderligere karakteriseres ud fra den celle- eller vævstype, som tumoren er opstået i. Maligne neoplasmer udgået fra epitelet betegnes karcinomer, mens de cancerformer, der udgår fra bindevæv, kaldes sarkomer. Et planocellulært karcinom (lat. *planus* flad) udgår fra pladeepitel og et adenokarcinom (gr. *aden* kirtel) fra cylinderepitel.

Maligne neoplasmer og tumorer

- Karcinomer
- Sarkomer

Maligne celler kan være mangelfuldt differentierede. Det vil sige, at tumorcellerne har mistet specielle træk og egenskaber, der karakteriserer det normale væv, som de er udgået fra. Jo mere tumorvævet ligner det oprindelige væv, jo højere differentieret er tumoren. Man kalder det derfor lavt differentieret, når ligheden med det oprindelige væv er lille og udifferentieret eller anaplastisk, når ligheden er gået tabt. Udifferentierede tumorceller af forskellig oprindelse kan ligne hinanden og være vanskelige eller umulige at typebestemme alene på udseendet.

Lavt differentierede tumorer er mere aggressive end højt differentierede. Det vil sige, at prognosen ofte er bedre for højt differentierede tumorer. Prognosen angives regel i hvor mange procent af patienterne, der lever 5 år efter, at diagnosen er stillet.

Histologisk klassifikation

- Klassifikation ud fra celle- og vævstype
- Differentieringsgrad
(højt, middelhøjt og lavt differentieret eller anaplastisk)

CYTOLOGISKE MALIGNITETSKRITERIER

Den cytologiske prøve kan ikke vise den histologiske opbygning af vævet. Prøven er baseret på, at afstødte og afskrabede celler fra overfladen af et epitel afspejler eventuelle morfologiske forandringer i de underliggende cellelag. Invasiv vækst kan, ligesom læsionens størrelse, ikke direkte afgøres cytologisk, men baggrundsmaterialet i prøven kan give en ide om eventuel invasiv vækst og antallet af abnorme celler om læsionens størrelse.

Der er ikke et enkelt cytomorfologisk kriterium, der bekræfter tilstedeværelsen af en neoplastisk proces. Forskellene mellem de præmaligne og maligne forandringer er såvel kvantitative som kvalitative. Ved præmaligne forandringer er de cytomorfologiske malignitetskriterier ofte færre og mindre udtalte end ved cancer. Jo flere cytomorfologiske kriterier der er tilstede samtidigt, og jo mere variation der ses indenfor det enkelte kriterium, jo større er sandsynligheden for, at der er tale om maligne neoplastiske celler.

Det er ikke kun præmaligne og maligne forandringer, der kan ændre en normal celled udseende (euplasi). En ændring i cellens aktivitet generelt, ændrer også cellens udseende. En celle kan have nedsat aktivitet (retroplasi, gr. *retro* tilbage) fx aldersbetinget, ved skade og degeneration eller øget aktivitet (proplasi gr. *pro* frem eller fremad) fx hyperplasi og repair.

Det skal pointeres, at en malign diagnose skal stilles på velbevarede celler, da selv mindre degenerationsforandringer kan efterligne malignitetskriterier som hyperkromasi og abnorm kromatinmønstre. Velbevarede celler har en tydelig forskel på hetero- og eukromatin, hvorimod kromatinstrukturen er udvisket ved tegn på degeneration og udtørring af cellen.

I det følgende omtales de enkelte forandringer, som tilsammen giver de specielle cytologiske kriterier, der kan identificere abnorme celler på forskellige stadier i udviklingen af cervixcancer.

Celleform og cellestørrelse

Præmaligne og maligne celler kan variere i form og størrelse (cellepleomorfi). Cancerceller har sjældent samme størrelse.

K/C ratio er forhøjet ved øget celleaktivitet, dysplasi og malignitet. Kernerne bliver større og cytoplasmamængden mindskes, jo sværere de præmaligne forandringer er. Dog øges cytoplasmamængden igen, når cellerne bliver maligne. Ved en neoplastisk proces i det flerlagede uforhornede pladeepitel ses de største kerner ved LSIL.

Formen af cellerne er formentlig genetisk bestemt. Eksempler på uregelmæssige, bizarre former er tenformede celler og tadpoleceller (haletudseceller). Disse former er karakteristiske for det keratiniserende planocellulære karcinom.

Cytoplasmaet

Oprindelsen og funktionen af en celle kan tolkes ud fra cytoplasmaet. Maligne celler mister ofte cytoplasmatiske karakteristika som cilier, men kan bevare oprindelige karakteristika på en overdreven og ukontrolleret måde. Celler med cilier er stort set altid benigne. Et keratiniserende planocellulært karcinom producerer abnormt meget keratin, og dette findes også i de dybereliggende cellelag. Adenokarcinomer bevarer undertiden deres sekretoriske evne, men de sekretoriske kirtler behøver ikke at være forbundet med sekretoriske udførelsesgange.

Kernen

Kernemorfologien er meget vigtig, når det skal afgøres, om en celle er benign, præmalign eller malign. Kerneforandringerne i præmaligne og maligne celler omfatter forandringer i størrelse og form, kromatinmønsteret samt antal, form og størrelse af eventuelle nukleoler.

Kernestørrelsen

Variation i kernestørrelsen og -form kaldes kernepleomorfí. Kernens størrelse i normale celler vil også variere, afhængig af hvor cellen er i celleyklus. Størrelsen af kernen reflekterer indholdet af DNA og DNA-associeret protein. DNA indholdet reflekterer også antallet af kromosomer i kernen. Det vil sige, at en fordobling af kromosomerne i en celle også vil svare til en fordobling af DNA indholdet og dermed en forøgelse af kernestørrelsen.

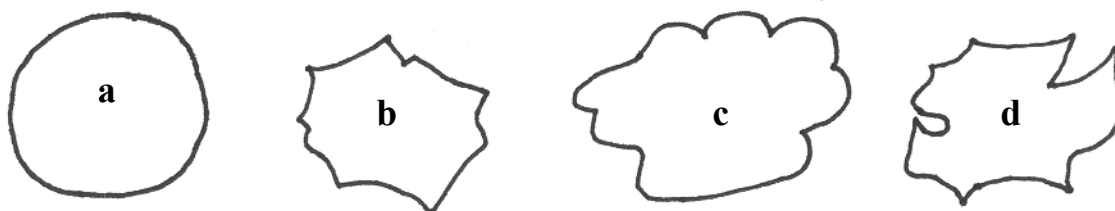
Udtrykket kerneploide reflekterer antallet af kromosomer, men også indirekte mængden af DNA, og sædvanligvis svarer det til kernestørrelsen. Benigne interfase kerner er diploide eller har dobbelt så meget DNA (tetraploide kerne) eller et højere antal af det normale (octaploide eller 16-ploide kerne), hvilket indimellem forekommer i normalt væv. Disse kerner vil være større end diploide kerner. En forstørrelse af kernen er dermed ikke altid et pålideligt malignitetskriterie. I stedet skal størrelsen af de maligne kerner vurderes i forhold til cytoplasmamængden og i forhold til en population af benigne celler.

Præmaligne og maligne celler har en forøget mængde DNA. Dette ses som hyperkromasi af varierende grad og/eller kerneforstørrelse. Kernerne kan være aneuploide med et abnormt antal kromosomer.

Kerneformen

Kernen i velbevarede normale celler er oftest rund eller oval, mens den er mere eller mindre varierende i maligne celler. Kernemembranen kan ikke ses lysmikroskopisk, men kromatinet kondenserer i varierende grad langs den egentlige kernemembran og afspejler dermed kernemembranens udseende. Kernemembranen i maligne celler er uregelmæssig. Forandringerne skal ikke forveksles med de forandringer, der ses i kernemembranen ved degeneration (retroplasi) og øget aktivitet (proplasi). Ved degeneration bliver kernemembranen "rynket" som følge af degeneration og skrumpning, mens den ved øget kerneaktivitet er foldet og bølget (figur 72).

Kernemembranen bliver typisk mere optrukket, jo sværere forandret de dysplastiske celler er. I maligne celler varierer kernemembranen fra massivt fortykket til ekstremt tynd, således at den ikke kan ses lysmikroskopisk. Dermed ser kernemembranen ud til at være opsplittet. Dette ses også ved begyndende mitose og ved degeneration



Figur 72. Kernemembranens form i en normal kerne (a), degenereret kerne (b), aktiv kerne (c) og en malign kerne (d)

Kromatinstrukturen

Når en cellekerne beskrives, vurderes graden af hyperkromasi, kromatingranulering og fordelingen af kromatinet.

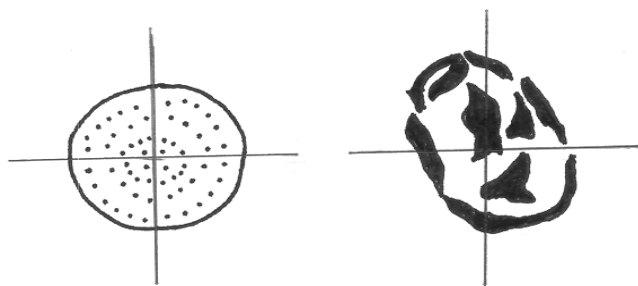
Kromatinstrukturen i kernen udgøres af hetero- og eukromatin. Heterokromatinet ses kraftigt farvet kondenseret materiale langs kernemembranen og som kromatinnetværket. Eukromatinet er svagt farvet. I maligne kerner kan der ses større, lyse områder med eukromatin, kaldet clearing. Der ses også mørke områder, så kernen fremstår hyperkromatisk, idet mængden af heterokromatin øges og ændres.

Graden af hyperkromasi afhænger af celletypen. Generelt er kernerne i adenokarcinomceller mindre hyperkromatiske end kernerne i planocellulære karcinomceller.

Kromatinstrukturen ændres ikke kun i maligne kerner men også i præmaligne celler, der typisk får et grovere granuleret kromatin. Dette skal ses i modsætning til den ensartede og regulære kromatinstruktur eventuelt med runde kromocentre, der typisk ses ved benigne tilstande (figur 73).

Granuleringen og hyperkromasien øges ved ethanolfikseringen og er diagnostiske brugbare artefakter. Artefakter er ændringer af celler og væv, der opstår udenfor organismen. Cellenekrose og kernepyknose øger også hyperkromasien.

I en malign kerne vil kromatinet fremstå ujævnt fordelt, mens det er jævnt fordelt i normale og præmaligne kerner. Kromatinmønsteret vurderes ved at opdele kernen i kvadranter. Kromatinet i hvert kvadrat sammenlignes mht. fordeling og mængde (se figur 73).



Figur 73. Kromatinstrukturen i en normal kerne (a) og en malign kerne (b). Kernerne er opdelt i kvadranter, således at kromatinet kan sammenlignes mht. fordeling og mængde

Nukleolen

Alle celler med proteinproduktion indeholder mindst én eosinofil nukleole, men størrelsen, antallet og formen af nukleoler kan variere. Cytodiagnostisk er nukleolen en vigtig parameter ved differentialdiagnostiske overvejelser fx mellem reaktive, præmaligne og maligne forandringer.

Der kan ses mikro- og makronukleoler. Nukleolen kan være solitær (enestående) eller multiple. I normale celler er nukleolen rund, mens den ved cancer ofte er kommaformet.

Mitoser

Der ses sjældent mitoser i cervixcytologisk materiale. Ofte vil det være små histiocytter, der deler sig. Spredte mitoser kan ses ved forstadier til adenokarcinomer, men også ved reparative forandringer.

Apoptoser

I forbindelse med apoptose (programmeret celledød) kan ses apoptotiske legmer. Apoptotiske legmer er kerne og cytoplasmarester, der kan ses som blåsorte og rødlige pyknotiske cellerester i og blandt intakte celler. Apoptotiske legmer ses oftest i celler med høj proliferation fx normale endometrieceller, svære præmaligne celleforandringer og i karcinomer.

Tumordiatese

Tumordiatese (gr. *diatese* tilstand) repræsenterer vævsnekrose i forbindelse med en invasiv og destruktiv proces. Baggrunden kan her bestå af friskt og gammelt blod, leukocyter, fibrin og nekrotisk cellulært debris (rester), også kaldet *detritus* (fint henfald af væv og døde celler). Tumordiatesen kan fremstå som nekrotisk diatese eller en tynd, blodig film.

Der ses ikke tumordiatese ved alle tumorer. Tilstedeværelsen afhænger af tumorens vækstmønster og væksthastighed.

Generelle cytologiske malignitetskriterier omfatter

- Cellepleomorfi
- Forhøjet K/C ratio
- Kernepleomorfi
- Groft granuleret kromatin
- Ujævnt fordelt kromatin med clearing
- Hyperkromasi
- Uregelmæssig kernemembran med markerede kanter
- Nukleoler
- Mange mitoser, ofte abnorme
- Apoptoser
- Tumordiatese

EPIDEMIOLOGI OG HUMANT PAPILLOMVIRUS

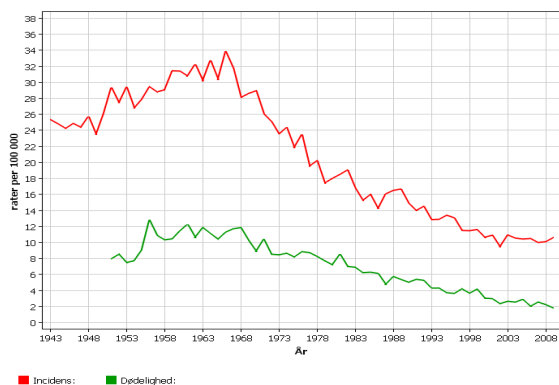
På verdensplan er cervixcancer den hyppigste cancerformer hos kvinder kun overgået af brystkræft. Omkring 471.000 kvinder får hvert år livmoderhalskræft. 80 procent af tilfældene findes i udviklingslandene. Ifølge Cancerregistret fik 385 kvinder årligt i gennemsnit i 2005-09 i Danmark konstateret livmoderhalskræft.

Cervixcancer er den 9. hyppigste kræftform (2009) hos danske kvinder. Cervixcancer findes i alle aldersgrupper fra 15 år, og halvdelen af alle de kvinder der får cervixcancer er under 45 år.. Danmark havde en meget høj forekomst af cervixcancer før 1965 sammenlignet med andre lande. Den stigende forekomst (ca. 900 nye tilfælde pr. år) indtil midten af 1960'erne er blevet afløst af et jævnt fald igennem de sidste tredive år. 5 års overlevelsen er på cirka 65 procent. Dette tal dækker imidlertid over meget store variationer blandt patienter med sygdommen i forskellige stadier. For de lave stadier er 5 års overlevelsen mellem 85 og 100 procent, mens den for stadium IV er omkring 10 procent.

Faldet i antal af cervixcancer er i høj grad tilskrevet den landsdækkende screening for forstadier til cervixcancer. Med screeningen for livmoderhalskræft opdager og behandler man forstadier til livmoderhalskræft, før der forekommer invasiv vækst. Derfor skal en effektiv screening resultere både i en nedgang i incidensen af invasiv livmoderhalskræft og i dødeligheden af livmoderhalskræft (figur 4). I Danmark har vi haft screening i varierende omfang siden begyndelsen af 1960'erne.

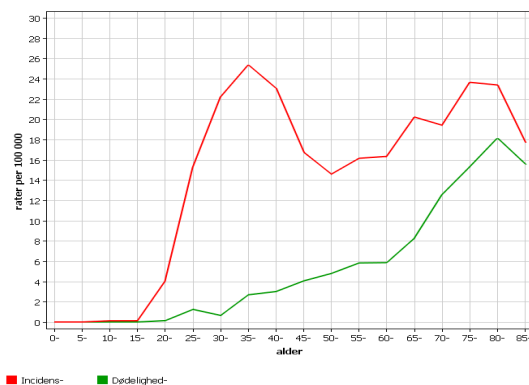
Risikoen for at udvikle cervixcancer for hele livsforløbet udgør 1,1 % - til sammenligning er den for brystkræft 10%. Livsrisikoen for at få en HPV-infektion er derimod ca. 80%.

Danmark
Livmoderhals
ASR (W) alder 0-85+



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (29.1.2012)

Danmark (2005-2009)
Livmoderhals



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (29.1.2012)

Figur 74. Cervixcancerudvikling i Danmark (incidensen med rødt og dødeligheden med grøn)

Udvikling af cervixcancer

En nødvendig men ikke tilstrækkelig årsag til cervixcancer og til forstadierne hertil er infektion med visse typer af humant papillomvirus (HPV), som overføres ved seksuel aktivitet. Som ovenfor nævnt er det blevet estimeret, at livstidsrisikoen for at blive smittet er ca. 80 procent, hvorimod livstidsrisikoen for livmoderhalskræft kun ligger på omkring 1 procent. Dette kan delvist forklares ved, at de fleste HPV-infektioner er relativt kortvarige og forsvinder spontant uden at øge risikoen for livmoderhalskræft.

HUMANT PAPILLOMVIRUS (HPV)

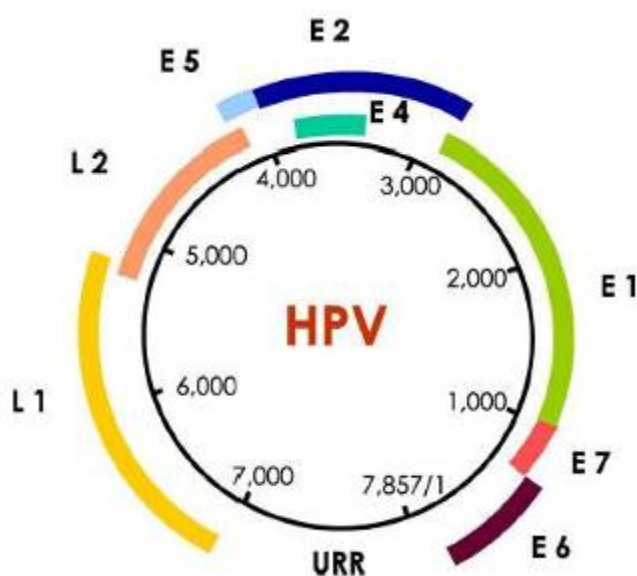
Humant papillomvirus er en del af Papovaviridae familien, som omfatter polyomavirus, Simion virus 40 og papillomvirus. Polyomavirus og papillomvirus (gr. oma, tumor) har evnen til at inducere celleproliferation og dannelsen af tumorer.

Papillomvirus er vidt udbredt i naturen. Den findes både hos dyr (kvæg, kaniner, hjorte og fugle) og mennesker (humant papillomvirus). Papillomvirus er artsspecifikke og indenfor de enkelte arter findes mange forskellige typer, som har forskellig affinitet til epitelvæv.

HPV genomet

Alle kendte HPV typer har samme opbygning af genomet. Det er en dobbeltstrengt DNA virus bestående af ca. 8000 basepar og omgivet af et proteinkapsid.

På baggrund af forskelligheder i DNA-basesekvensen kan virus inddeles i genotyper. Herudover inddeles virus efter evnen til at udvikle cancer i høj-risiko (onkogene) typer og lav-risiko typer.



Figur 75 HPV genomet er dobbeltstrengt og cirkulært.

HPV genomet kan funktionelt inddeles i 3 regioner: the upstream regulatory region (URR), the early region (E-regionen) og the late region (L-regionen) (figur 75).

URR koder ikke for proteiner, men har betydning for regulering af virusreplikationen og transskriptionen af sekvenser af virusgenet.

E-regionen er transkriberet tidlig i virus livscyklus og koder hovedsagelig for grupper af proteiner, som er vigtige for virusreplikationen. Disse kaldes E1, E2, E4, E5, E6 og E7.

E1 koder for to forskellige proteiner, som er vigtige for den ekstrakromosomale replikation af virus.

E2 koder for to proteiner, som regulerer transkriptionen. E2 regulerer bl.a. transkriptionen af E6 og E7, som koder for de to vigtigste virus onkoproteiner. Ekspression af E2 resulterer i reduktion af E6 og E7 i cellen. Overekspression af E2 i cellen resulterer i apoptose. Hvis HPV integreres i værtscellens DNA, vil det cirkulære HPV DNA ofte brydes i E2 genet, hvorved funktionen delvist går tabt. Dette resulterer i en overekspression af E6 og E7.

E4 koder for en række proteiner, som er vigtige for virus replikationen og for den færdige udvikling af virus. E4's funktion er ikke fuldt klarlagt, men den er måske en medvirkende årsag til ødelæggelsen af pladeepitelcellernes intermediære cytokeratinnetværk, som medfører kollaps af cytoplasmaet. Dette resulterer i den karakteristiske paranukleære halo-dannelse i modne pladeepitelceller (koilocytose).

E5 koder for et protein med en svag transformeringsaktivitet og med en stimulerende effekt på den HPV inficerede celle.

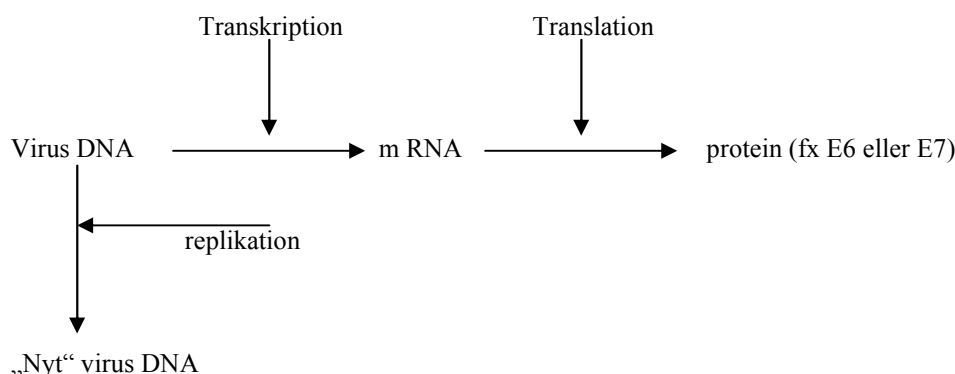
E6 koder for et zink-bindende protein, som kan binde sig til p53. p53 er et tumorsuppressor protein. Hvis cellens DNA beskades, er p53 i stand til at stoppe cellecyklus, således at skaden kan repareres, og cellens genom vedligeholdes. Dette er vigtigt, da en replikation af et muteret DNA kan medføre celleforandringer. Kan skaden ikke repareres, kan p53 få cellerne til at gennemføre apoptose.

E6-proteinets evne til at inhibere p53 medfører således, at cellecyklus kan fortsætte, uanset om værtscellens DNA undergår forandringer. Høj-risiko HPV typernes E6-protein menes at have en højere affinitet for p53 end lav-risiko HPV typernes E6 protein. Høj-risiko typerne har således en større evne til at inhibere p53.

E7 koder for zink-bindende proteiner, som kan binde sig til retinoblastom proteinet (Rb). Rb er et tumorsuppressor protein, som i ikke-inficerede celler har evnen til at binde sig til og inhibere E2F. E2F er en transkriptionsfaktor, som er nødvendig for cellens DNA-replikation. Når Rb er fosforyleret, er det inaktivt og kan ikke inhibere E2F. Cellecyklus (fra G1-fasen til S-fasen) vil fortsætte. Hvis Rb ikke er fosforyleret, vil det binde sig til og inhibere E2F. Når tilstrækkelig meget E2F er inhiberet, vil cellecyklus ikke fortsætte (fra G1 fase til S-fasen). I en ikke-inficeret celle opretholdes en balance mellem aktivt og inaktivt Rb, og cellecyklus forløber kontrolleret.

Ved en HPV infektion vil E7 proteinet binde sig til og inhibere Rb. Herved stiger koncentrationen af aktivt E2F, og cellen prolifererer uhæmmet. Høj-risiko HPV typernes E7 proteiner menes at have en højere affinitet for Rb end lav-risiko-typernes E7-protein. Høj-risiko typerne har således større evne til at inhibere Rb.

L-regionen koder for grupper af virus kapsid proteiner. Disse kaldes L1 og L2. Transkriptionen fra L1 og L2 sker på et sent tidspunkt i virus livscyklus (figur 76). Transkriptionen synes kun at kunne finde sted i differentierede celler dvs. intermediære og superficielle pladeepitelceller. Derfor kan man påvise store mængder af L1- og L2 kodede kapsid proteiner i det akkuminate kondylom (kønsvorter) og i den fladeformede læsion, men ikke i svære præmaligne eller maligne forandringer, da pladeepitelcellerne ikke modner op.



Figur 76 Transkription, translation og replikation af virus DNA.

HPV virus kan ikke dyrkes på cellekulturer, og genotypningen af virus foregår ved DNA sekventering. For at blive karakteriseret som en ny HPV type skal L1, E6 og E7 (ca. en tredjedel af genomet) afvige mere end 10 % fra øvrige kendte HPV typer.

I modsætning til mange andre vira er kapsidet for de forskellige HPV typer meget ens og besidder næsten de samme antigenstrukturer. Dette betyder, at man har haft svært ved at udvikle serologiske tests til at identificere de enkelte HPV genotyper.

INFEKTIONSMEKANISMEN

HPV inficerer hud og slimhinder. Den har en høj affinitet til pladeepitel fx i anogenital regionen, i mundhule, larynx, hænder og fødder.

Der er indtil nu beskrevet over 100 forskellige HPV typer, hvoraf 30 - 40 typer har speciel affinitet til anogenitalområdet.

HPV infektionen er den hyppigste seksuelt overførte sygdom. Både mænd og kvinder uden synlige HPV forandringer (kønsvorter) kan være bærere af virus.

Når virus er overført, skal virus i kontakt med celler, der replicerer sig selv dvs. de basale celler i pladeepitelet eller reserveceller under det umodne metaplastiske epitel. Der skal derfor være en skade eller rift i epitelet evt. i form af små mikroskopiske læsioner i slimhinden.

Efter at virusgenomet er trængt ind i værtscellerne, kan virus principielt opføre sig på to biologisk forskellige måder enten som latent eller en produktiv infektion.

I den latente infektion er virus tilstede i den basale celle, uden at der produceres nye HPV virus. Virus findes da som ekstrakromosomale elementer (episomer) i kernerne. Episomerne indeholder virus-genomet. Replikationen af det episomale DNA i den latente infektion er tæt forbundet med replikation af værtscellens kromosomale DNA. Når den inficerede celle herefter deler sig, fordeles virus til begge celler. Den ene af cellerne forbliver i basallaget, hvor den kan dele sig på ny, medens den anden starter differentieringen til en moden pladeepitelcelle.

Den latente infektion kan ikke ses klinisk, kolposkopisk eller i histologiske eller cytologiske prøver. Den kan kun identificeres vha. molekylærbiologiske teknikker fx PCR (polymerase chain reaction).

I den produktive virusinfektion er virusreplikationen uafhængig af værtscellens kromosomale DNA syntese. Selve virusproduktionen er meget begrænset i basalcellerne, hvorimod den egentlige virusproduktion finder sted i intermediære og superficielle pladeepitelceller. Det er kun i de modne pladeepitelceller, der foregår en syntese af kapsidet, der omgiver HPV viruset.

Den produktive virusinfektion medfører nogle karakteristiske morfologiske ændringer både histologisk og cytologisk i form af paranukleær halodannelse der er asymmetrisk omkring kernen, kerneatypi og multinukleation.

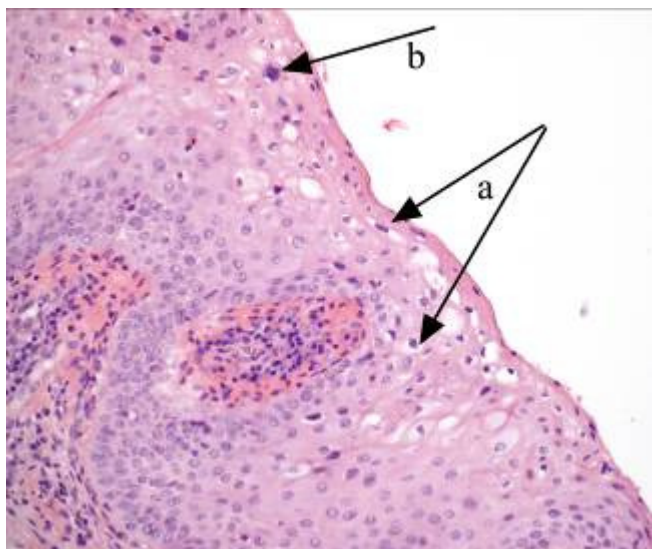
Den produktive virusinfektion medfører celleproliferation. Dette kan resultere i to histologisk forskellige vækstmønstre: det akuminate (let tilspidsede) kondylom (kønsvorter) (figur 78) og det fladeformede kondylom (figur 77).

Akuminat kondylom ses oftest på genitalia externa, hvorimod det fladeformede kondylom oftest ses på ektocervix.

Hvilken af de to histologiske forandringer der evt. vil opstå, afhænger af hvilket epitel der er inficeret og af HPV genotyperne. Hvis det drejer sig om et modent keratiniserende pladeepitel resulterer infektionen oftest i et akuminat kondylom. Er infektionen i et modent metaplastisk epitel, medfører det oftest en fladeformet læsion.

Kønsvorter kan ses makroskopisk, hvorimod de fladeformede forandringer kun kan ses mikroskopisk. Efter pensling med eddikesyre kan den fladeformede læsion også ses kolposkopisk (se kap. Udredning og behandling af præmaligne og maligne forandringer).

I cylinderepitel ses ikke fuld virusreplikation med kapseldannelse, hvorfor der hverken ses kondylomforandringer eller fladeformede forandringer.

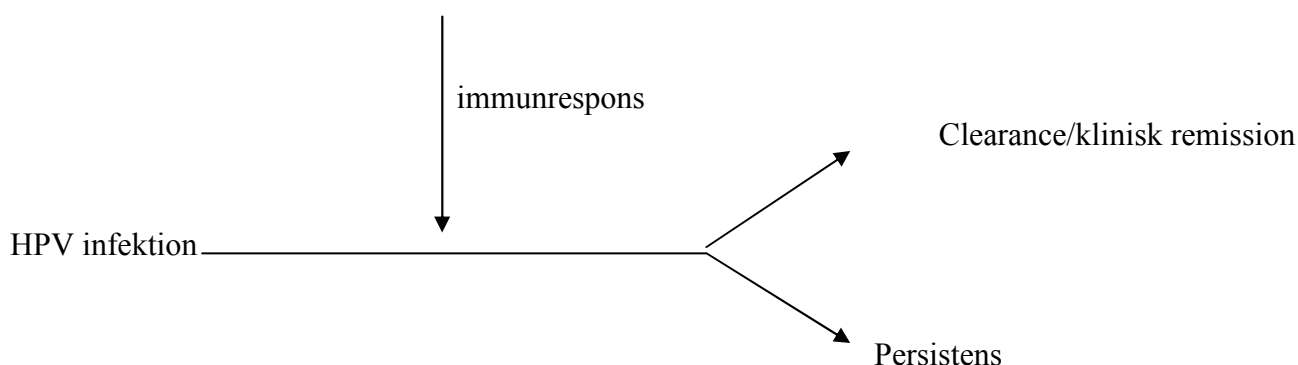


Figur 77. (HE) Fladeformet kondylom med typiske koilocytter (a) og flerkerne celler (b)



Figur78. (HE) Akuminat kondylom

Langt de fleste HPV infektioner er en forbigående infektion, som forsvinder (clearance/klinisk remission) i løbet af 8 til 12 mdr. uden at give kliniske symptomer, hvilket kan tilskrives det immunologiske respons. I nogle tilfælde bliver infektionen perisisterende (kronisk) (figur 79).



Figur 79 HPV infektionens forløb

HPV infektion kan resultere i

- Akuminat kondylom
 - Ses oftest på genitalia externa
 - Infektionen er oftest i et keratiniserende epitel
 - Kan ses klinisk
 - Kan ses i histologiske og cytologiske prøver
- Fladeformet kondylom
 - Ses oftest på ektocervix
 - Infektion er oftest i et modent metaplastisk epitel
 - Kan kun ses kolposkopisk
 - Kan ses i histologiske og cytologiske prøver
- Latent infektion
 - Kan kun detekteres ved hjælp af molekulære biologiske metoder fx PCR

HPV'S ROLLE I UDVIKLING AF CANCER

Op gennem 1980'erne og 1990'erne har epidemiologiske studier suppleret med molekylærbiologiske undersøgelser vist, at infektion med højrisiko HPV er nødvendig for udviklingen af cervixcancer. Disse studier viser, at der er en stærk og specifik association mellem HPV og cervixcancer. Denne association er stærkere end associationen mellem tobaksrygning og lungecancer. Cervixcancer vil ikke udvikles, hvis ikke HPV virus er til stede. Studier har desuden vist, at det specielt er nogle HPV typer, der har et onkogen potentiale. Det er dog vigtigt at understrege, at cervixcancer er en meget sjælden konsekvens af en HPV infektion.

Da HPV virus kan overføres seksuelt, er cervixcancer egentligt en seksuelt overført sygdom.

HPV virus typer

Virus inddeles efter evnen til at udvikle cancer i høj-risiko (onkogene) typer og lav-risiko typer.

De onkogene typer, fx 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66 og 68, er involverede i udviklingen af 95 % af alle cervixcancertilfælde. Disse 15 typer er også relaterede til cancer i vulva, vagina, analkanalen, perianale hud, penis og formentlig også til cancer i helt andre organer som laryngs, mundhule og hud.

HPV typerne 16 og 18 er de hyppigst forekommende og findes i ca. 70 % af alle cervixcancertilfælde. Sammen med HPV typerne 45, 31 og 33 (nævnt efter hyppighed) er de samlet set involverede i udviklingen af over 80% af alle cervixcancertilfælde. Planocellulære karcinomer er tættest relaterede til HPV type 16 (og 31, 35,52), medens adenokarcinomer og adenoskvamøse karcinomer (blandede typer) er tættest relaterede til HPV type 18 (og 16, 39, 45, 59). Årsagen til disse relationer er uafklaret.

De onkogene typer kan ligeledes påvises sammen med lav-risiko typerne i både lette og svære præmaligne forandringer. De findes også hyppigt hos kvinder med en normal cervixcytologisk prøve, fordi infektionen er latent.

Lav-risiko typer fx 6, 11, 42, 43 og 44 sættes ikke i forbindelse med udvikling af cervixcancer, men kan ses både hos kvinder med en normal celleprøve og i celleprøver med præmaligne forandringer.

HPV type 6 og 11 ses oftest i akuminate kondylomer.

HPV virus genotyper

- **Høj-risiko gruppen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, og 68**
 - Planocellulære karcinomer: 16 (og 31, 35, 52)
 - Adenokarcinomer: 18 (og 16, 39, 45, 59)
- **Lav-risiko gruppen: 6, 11, 42, 43 og 44**
 - Akuminate kondylomer: 6 og 11

Mekanismen, som ligger til grund for at HPV inducerer cancer, er endnu ikke fuldt klarlagt. Formentlig skal andre faktorer ud over en HPV infektion også være til stede for at få en malign udvikling i epitelet

Årsagen til at høj-risiko HPV typer i modsætning til lav-risiko HPV typer udviser karcinogen effekt, er væsentligst betinget af virus proteinerne E6 og E7. Høj-risiko HPVvirus proteiner E6 og E7 viser dels større ekspression og dels større evne til at binde sig til celleregulatoriske molekyler og ødelægge eller blokere disse (figur 80).

E6 og E7 spiller en vigtig rolle i den produktive virusinfektion. Begge proteiner kan aktivere både intermediære og superficielle celler, således at virus bliver i stand til at udnytte værtscellens DNA "replikationsvej". Ved LSIL forekommer virus oftest på den episomale form og altså ikke integreret i værtscellens DNA. Transkriptionen af E6 og E7 er velreguleret. Høj-risiko HPV typer har en større tilbøjelighed til at persistere og blive integreret i værtscellens DNA. Efter integrationen er

transkriptionen af virusproteinerne E6 og E7 ikke længere velreguleret, og der vil forekomme en overekspression af disse proteiner (figur 80).

Integration i værtscellens DNA og den maligne transformation skal snarere ses som en afvigelse fra den normale virus livscyklus end en naturlig del af HPV's livscyklus, da virus ikke længere er produktiv.

Ved høj-risiko HPV typer vil proteinet E6 bindes til p53. p53 er et tumorsuppressor protein, som er i stand til at stoppe cellecyklus, hvis cellens DNA er beskadiget. Dette er vigtigt, fordi evt. muteret DNA, som replikeres, kan medføre udvikling af præmaligne og maligne celleforandringer. Med E6 proteinets evne til at inhibere p53, fortsætter cellecyklus, selvom cellens DNA er beskadiget.

Ved høj-risiko HPV vil proteinet E7 binde sig til Rb (retinoblastoma). Rb er også et tumorsuppressor protein, som er tilstede i alle celler, og medvirker til at cellecyklus forløber på en kontrolleret måde. Når Rb bliver hæmmet, kan cellen proliferere uhæmmet. E7 proteinerne i høj-risiko HPV synes at have en højere affinitet for Rb end lav-risiko HPV typernes E7 proteiner.

Infektion med høj-risiko HPV typer persisterer længere end infektion med lav-risiko HPV typerne. Integreres høj-risiko HPV typerne, kan infektionen vare flere år evt. hele livet. Ved den fortsatte tilstedeværelse af eller re-infektion med høj-risiko HPV typer er der mulighed for, at virus genomet i de basale celler fortsat stimulerer cellerne til øget vækst, selvom de besidder en DNA skade. DNA skaderne bliver akkumulerede, og cellen er på vej til at blive "udødelig".

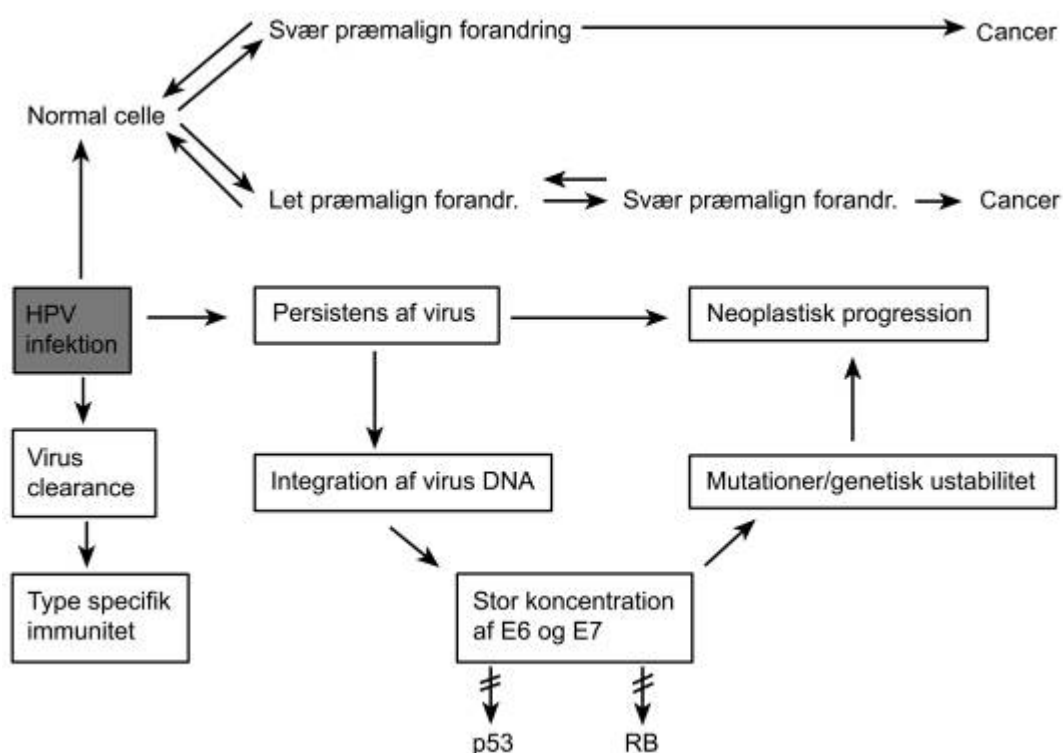
Det er fortsat ukendt, hvor mange yderligere mutationer der skal til, for at cellen bliver en malign celle.

Mængden af virus (virus load) i vævet spiller formentlig også en rolle i udvikling af præmaligne forandringer på cervix. Det er fx påvist, at høj virus load af HPV type 16 forudgår en præmalign udvikling af cellerne i cervix. Ligesom en reduktion i virus load eller en clearance kan medføre en regression af de præmaligne forandringer, dvs. at de forsvinder.

Hvis HPV-infektionen er i celler, som er meget delingsaktive fx tissue repair eller reserveceller under umodent metaplastisk epitel, kan infektionen hurtigt spredes til mange celler og blive persistente. Er infektionen derimod i basale pladeepitelceller, der ikke udviser samme proliferationsrate som reserveceller og tissue repair, er den ofte forbigående.

HPV's rolle i udvikling af cervixcancer

- Infektion med onkogene HPV typer
 - Integration af virus i værtscellens DNA
 - Hæmning af p53
 - Hæmning af Rb
- Persisterende infektion
- Re-infektion
- Høj virus load
- Infektion i prolifererende celler



Figur 80. Sandsynlig mekanisme for udvikling af cervixcancer

HPV EPIDEMIOLOGI

HPV infektionen er den hyppigste seksuelt overførte sygdom. Den præcise hyppighed kendes ikke, men forskellige undersøgelser i Danmark og udlandet viser, at HPV ved hjælp af PCR teknikker kan påvises hos fra 15 % -40 % af alle seksuelt aktive kvinder. Livstidsrisikoen blandt kvinder for at få en HPV infektion er skønnet til at være over 80 %.

Prævalensen af HPV varierer, alt efter hvilken population der undersøges, samt efter hvor sensitive undersøgelsesmetoder, der anvendes.

Det er vist, at de fleste HPV infektioner svinder spontant uden at give kliniske eller subkliniske symptomer.

Risikoen for at være HPV positiv er stærkt afhængig af alderen. HPV infektioner er hyppigst hos seksuelt aktive kvinder under 25 år, hvorefter hyppigheden falder langsomt. Hos kvinder over 35 år er prævalensen ca. 5 %.

Dette fald skyldes formentlig flere årsager. Seksualvaner ændres med alderen med færre partnere og dermed lavere risiko for infektion/re-infektion. Der udvikles formentlig også et immunologisk respons overfor HPV og hermed en vis immunitet.

Der er kun få undersøgelser omkring HPV infektioner hos mænd. Undersøgelser viser dog, at også mænd kan have persisterende HPV infektioner. Det er påvist, at fladeformede kondylomlignende læsioner, dysplasi og planocellulære karcinomer på penis har et højt indhold af HPV virus DNA.

Der er dog kun få tilfælde af peniscancer, hvilket formentlig skyldes at der ingen transformationszone findes på penis.

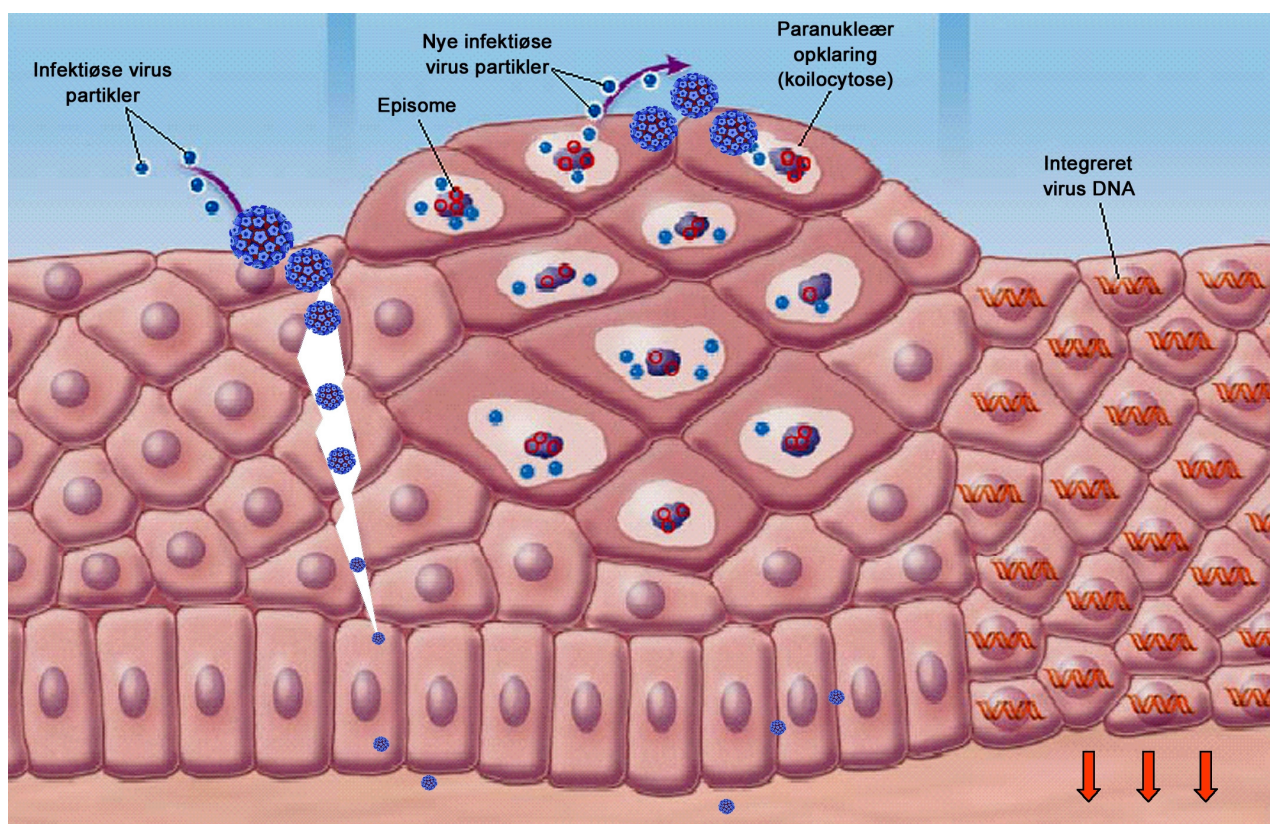
Flere undersøgelser har vist, at risikoen for at udvikle cervixcancer stiger, jo yngre kvinden er ved første seksuelle kontakt. Dette skal formentlig sættes i forbindelse med risikoen for at blive udsat for en HPV infektion i en tidlig alder, sammenholdt med at transformationszonen hos helt unge kvinder hyppigt er meget bred. Hermed øges risikoen for, at de basale celler/reserveceller bliver inficeret med HPV virus, og dermed risikoen for at udvikle persisterende HPV infektioner.

Beskadigelse af epitelet i cervix øger risikoen for, at HPV kan inficere de basale celler (figur 81). Fx har undersøgelser vist, at et øget antal fødsler og seksuelt overførte mikroorganismer så som herpes og chlamydia øger risikoen for udvikling af cervixcancer.

Normal cervix

HPV infektion/LSIL

HSIL/cancer



Figur 81. viser en slimhinde udsat for HPV virus partikler, kontakten med de basale celler gennem en mikroskopisk revne i epitelet, udvikling af produktiv virus infektion og integrationen af virus i værtscellen DNA og udvikling af HSIL og evt. cancer

Rygning har siden 1970'erne været sat i forbindelse med udvikling af cervixcancer. Nyere undersøgelser viser, at cigaretrykning hos HPV positive kvinder øger risikoen for udvikling af cervixcancer. Det er fortsat uvist, om cigaretrykningens karcinogene effekt skyldes en direkte effekt af tobakkens metabolitter i cervixslimen eller en indirekte effekt på immunsystemet.

Et nedsat immunforsvar er kendt for at øge risikoen for udvikling af nogle cancertyper inkl. cervixcancer. Studier har vist, at der blandt HIV (humant immundefektvirus) positive kvinder er en meget høj forekomst af persisterende HPV infektioner.

Kendte risikofaktorer for udvikling af præmaligne og maligne forandringer på cervix

- Seksuel aktivitet
 - Antallet af partnere
 - Partnerens seksuelle vaner
 - Tidlig seksuel debut
- Traume på cervix
 - Smitte med andre seksuelt overførte mikroorganismer
 - Fødsler
- Rygning
- Nedsat immunforsvar

CYTOLOGI

De typiske cytomorfologiske forandringer, som nu sættes i forbindelse med en HPV infektion, blev først dokumenteret af Ayre i 1949, senere af Papanicolaou i Atlas of Exfoliative Cytologi i 1954. I 1956 beskrev Koss og Durfee nogle overfladisk epitelforandringer på cervix, som de kaldte "koilocytic atypia". De satte disse epitelforandringer i forbindelse med cervixcancer.

I midten af 70'erne beskrev dels Mesels og Fortin, dels Purola og Savia uafhængigt af hinanden cytomorfologiske celleforandringer, som blev sat i forbindelse med kondylomatøse læsioner og HPV infektion.

På baggrund af cytomorfologiske epitelforandringer er det ikke muligt at adskille akuminate kondylomer fra de fladeformede læsioner, da de kan resultere i de samme forandringer i de enkelte epitelceller.

HPV virus kan forårsage ændringer i cytoplasma og kerne i den inficerede pladeepitelcelle eller metaplastiske pladeepitelcelle. I den cervixcytologisk prøve kan ses koilocytter, dyskeratocytter, multinukleære kæmpeceller (makrocytter), forandringer i metaplastisk epitel, hyper- og parakeratose. Disse forandringer vil blive beskrevet i detaljer i det følgende. De er dog ikke alle diagnostiske for en HPV infektion.

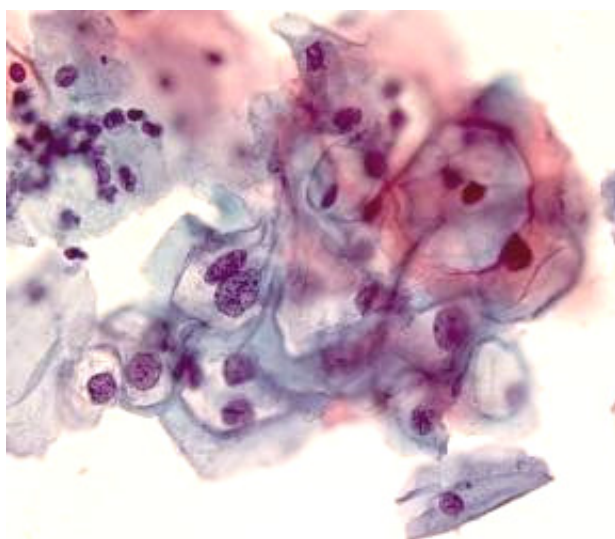
HPV inficerer også cervixcylinderepitelceller, men her ses ikke de ovennævnte karakteristiske celleforandringer.

De fleste HPV infektioner er latente og medfører ikke morfologiske ændringer i cellerne, hvorfor de ikke kan ses i en cervixcytologisk prøve.

Koilocytter

Koilocytter (gr. *koilos* hul) er morfologisk ændrede pladeepitelceller, oftest intermediære eller superficielle celler og i sjældnere tilfælde metaplastiske celler. En koilocyt skal have både en atypisk kerne og en asymmetrisk, skarpt afgrænset, tom opklaring (paranukleær halo) i cytoplasmaet.

Cytoplasmaet ses perifert kondenseret, hvilket skyldes en kondensering af de fibrillære strukturer i cytoplasmaet. Cytoplasmaet farves rødt, blåligt eller amfofilt.

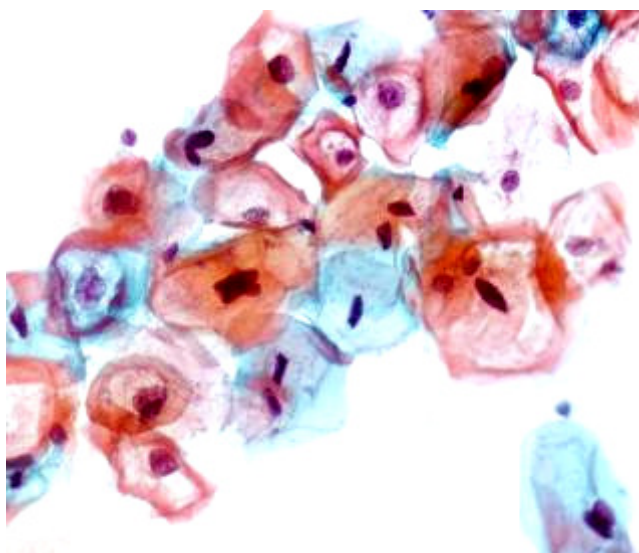


Figur 82. (VBT) Koilocytter. (LSIL)

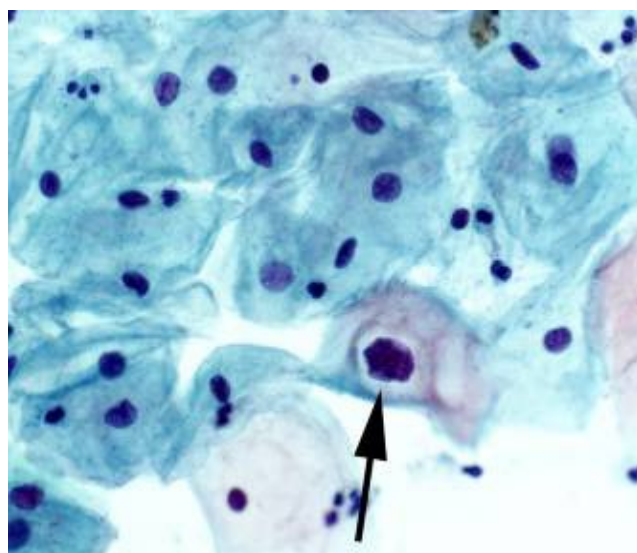
Ved LSIL skal der være kerneforandringer, ligesom bredden af haloen skal være mindst sv.t. diameteren på en intermediær cellekerne.

Kernen skal være let forstørret (mindst 2- 3 x intermediær cellekerne) og evt. hyperkromatisk. Kernemembranen er oftest rynket, men den kan også være glat eller let uregelmæssig. Kromatinet kan være fint granuleret, men kan også fremtræde degenereret og være udvisket, pyknotisk eller med marginaliseret kromatin. Der ses ikke nukleoler.

Koilocytterne kan være binukleære eller sjældnere multinukleære. Selvom virus er til stede i cellen, ses hverken intranukleære eller intracytoplasmatiske inklusioner.



Figur 83. (UST) Koilocytter. (LSIL)



Figur 84. (UST) Enkelt koilocyt. Bemærk den uregelmæssige kernemembran (LSIL)

Koilocyttter

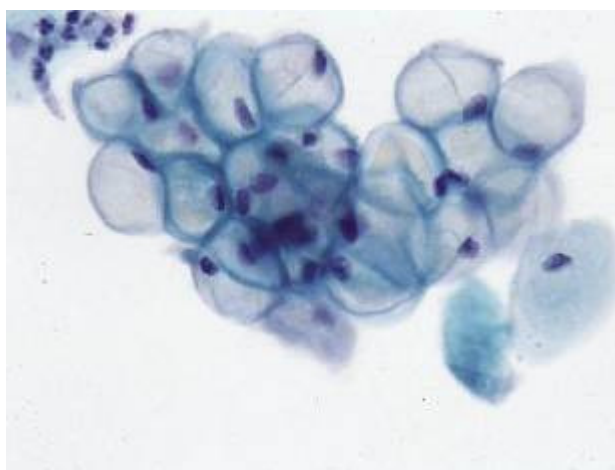
- Oftest intermediære eller superficielle celler
- Enkeltlejrede eller i grupper
- Tom, paranukleær halo
- Kondensering af cytoplasmaet perifert
- Eosinofilt, blåligt eller amfofilt cytoplasma
- Forstørret kerne mindst 2 x intermediær cellekerne
- Evt. hyperkromatisk kerne
- Evt uregelmæssig kernemembran
- Evt. bi- eller multinukleation

Differentialdiagnoser til koilocytter

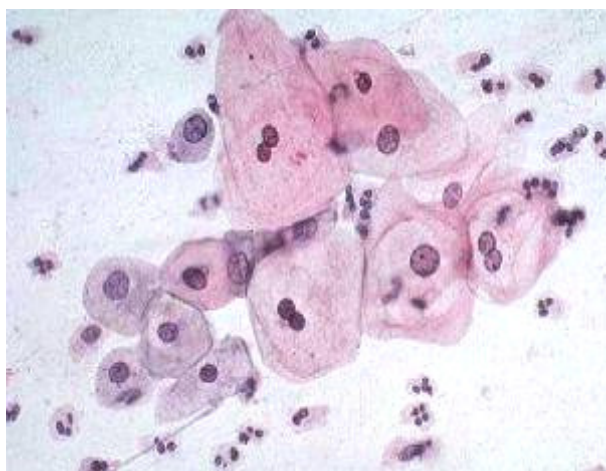
Koilocyttter er ikke de eneste celler, der har halodannelse i cytoplasmaet. Perinukleær halo kan ses som følge af betændelse fx i forbindelse med en trichomonas infektion. Dette skyldes, at den betændelsesprægede kerne, der som følge af betændelse er svulmet op (hydrob degeneration), efterfølgende skrumper i forbindelse med alkoholfikseringen. Det medfører, at der bliver en lille perinukleær halo, som sædvanligvis er mindre end bredden på en intermediær cellekerne, og uden at cytoplasmaet i øvrigt er kondenseret.

Glykogenrige intermediære pladeepitelceller kan i nogle tilfælde imitere koilocytter. De kan dog adskilles fra koilocytter, ved at opklaringen indeholder glykogen (ses som gullig substans) og vil derfor ikke fremtræde tomme som ved koilocytter. Den er ikke så skarpt adskilt fra resten af cytoplasmaet, og kernen er normal og eccentrict lejret.

Umodne metaplastiske celler kan også fremtræde med et lyst farvet endoplasma og et homogent, mørkere farvet ektoplasma. Men igen er grænsen mellem endoplasma og ektoplasma ikke så skarp aftegnet som ved koilocytter, ligesom kernen også fremtræder normal.



Figur. 85. (VBT) .Glykogenrige intermediære pladeepitelceller

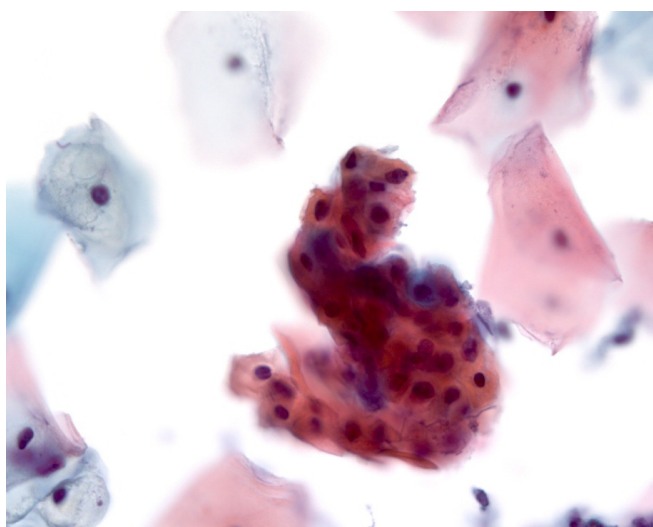


Figur 86. (UST) . Atypiske celler med begrænsede kerneforandringer og mistanke om koilocytose. (ASCUS)

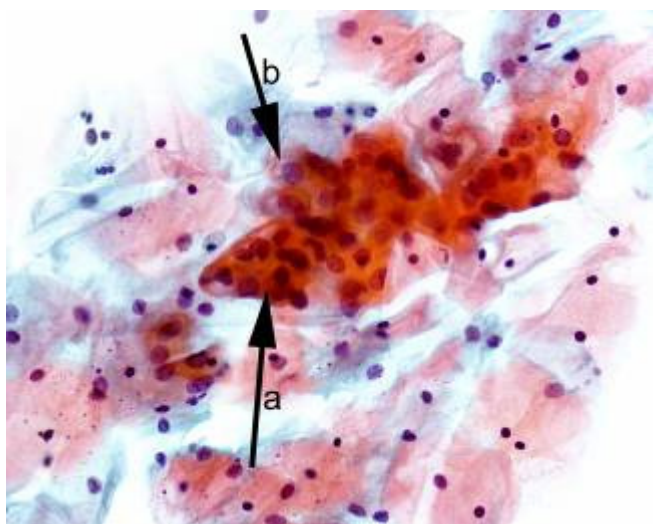
Differentialdiagnoser til koilocytter

- Betændelsesforandrede pladeepitelceller med perinukleær halo
- Glykogenholdige intermediære pladeepitelceller
- Umodne metaplastiske pladeepitelceller

Dyskeratose (atypiske parakeratoser)



Figur 87. (VBT) Gruppe af dyskeratocytter med forstørrede og uregelmæssige kerner. ASCUS

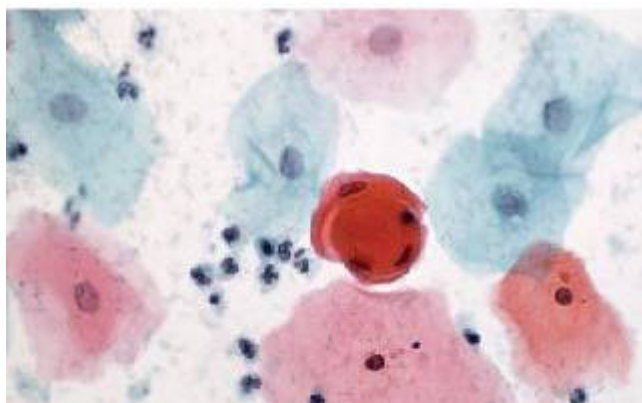


Dyskeratocytter er en anden morfologiske celleforandring, der kan ses i forbindelse med en HPV infektion. Dyskeratocytter er abnormt keratiniserende celler, der ses i overfladen af læsionen. Cytologisk ses dyskeratocytter i varierende størrelser. De små dyskeratocytter har et orange cytoplasma og ligner parakeratiniserende celler, bortset fra at kernerne er større og varierer i størrelse og form. De ses ofte i grupper med ophævet kernepolaritet og kernestørrelsesvariation. Større dyskeratocytter har et tæt orange cytoplasma og kan indeholde en eller flere forstørrede atypiske kerner med hyperkromatisk udvisket kromatinstruktur eller pyknotiske kerner.

Fund af dyskeratocytter er ikke diagnostisk for en HPV infektion, og har derfor ikke samme specificitet for en HPV infektion som koilocytter,

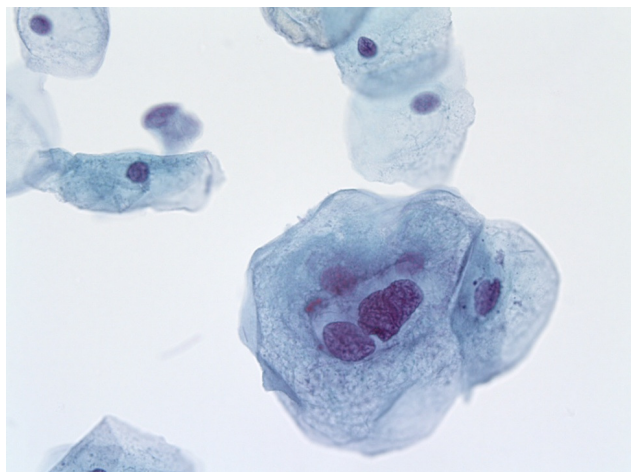
Dyskeratocytter kan også ses på overfladen af en sværere dysplastisk forandring eller ved karcinom. Fund af parakeratiniserende celler lejret regelmæssigt med små kerner repræsenterer ligesom hyperkeratose en benign proliferativ forandring.

Figur 88. (UST) Gruppe af dyskeratocytter (a), hvor man også kan se celler med paranukleær opklaring (b) (ASCUS)



Figur 89. (UST) Parakeratose i form af et hornløg, der repræsenterer en benign proliferativ forandring

Makrocytter



Figur 90. (VBT) Makrocyt (ASCUS)

Makrocytter er meget store pladeepitelceller, der er flere gange større end en intermediær eller superficiel celle. Cytoplasmaet kan farves eosinofilt, blåligt eller amfofilt. Der ses ofte vakuoler i cytoplasma og evt. leukofagocytose.

Kernerne er ofte forstørrede og evt. hyperkromatiske. K/C ratio vil dog være lav, pga. cellestørrelsen

De samme celleforandringer kan ses i forbindelse med strålebehandling eller i forbindelse med folinsyremangel (se kap. Præmaligne og maligne forandringer i pladeepitelet).

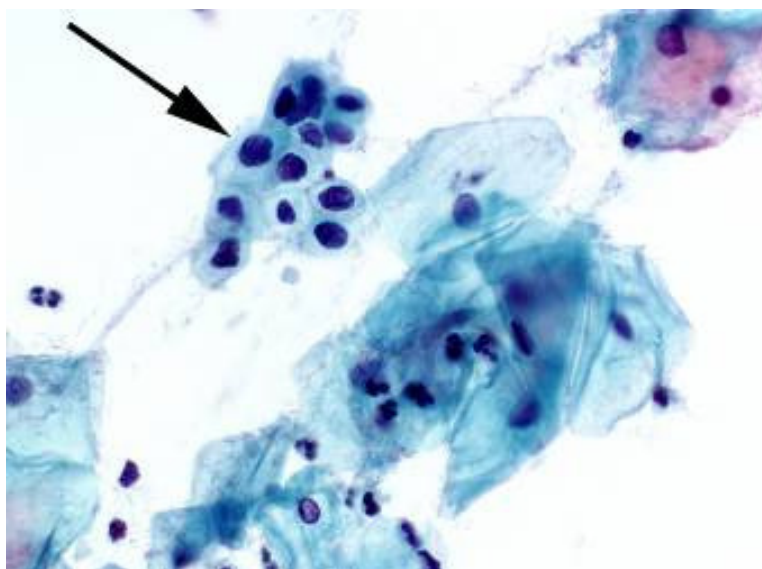
Makrocytter er ikke diagnostiske for en HPV infektion, og finder man ikke koilocytter skal forandringerne rubriceres som ASCUS.

HPV infektion i umodent metaplastisk epitel

Det er ikke muligt at adskille HPV infektion i et umodent metaplastisk epitel fra atypisk metaplasi eller dysplasi (se kap. Præmaligne og maligne forandringer i pladeepitelet). Disse forandringer bør derfor rubriceres som ASC-H eller HSIL.

Disse umodne metaplastiske celler vil typisk fremtræde med en forhøjet K/C ratio, hyperkromatisk, let granuleret kromatinstruktur og med en uregelmæssig kernemembran.

I cytoplasmaet (oftest blåligt) ses en lille peri- eller paranukleær opklaring.



Figur 91. (UST) Ved pilen ses en gruppe af umodne metaplastiske celler med forhøjet K/C ratio, hyperkromatiske og kantede kerner. Der er begyndende paranukleær opklaring. Cellerne repræsenterer atypisk metaplasi og klassificeres som ASC-H.

METODER TIL PÅVISNING AF HPV

HPV kan som tidligere nævnt ikke dyrkes på cellekulturer, ligesom der ikke er tilgængelige serologiske tests til påvisning af de forskellige HPV typer. Påvisning af HPV infektionen kræver påvisning af selve HPV genomet.

Med baggrund i denne viden er der udviklet flere kommercielle HPV analyser. Det drejer sig om følgende hovedgrupper:

- Påvisning af HPV virus
- Påvisning af persisterende HPV infektion med integration af virus i værtscellens DNA.

Materialet, der anvendes til undersøgelserne, udtages samtidig med prøvetagning til den cytologiske undersøgelse. Dette kan ske enten ved anvendelse af den væskebaserede teknik hvor det samme prøvemateriale kan anvendes både til den cytologiske undersøgelse og til HPV-test. Ved udstrykningsteknik kan man først udstryge cellerne fra spatel og børste, og herefter afryste spatel og børste i et egnet fikseringsmedium.

Analysemetoder

HPV-infektionen kan i princippet opføre sig på 3 forskellige måder: 1. som en latent infektion (kan ikke ses cytologisk), 2. som en produktiv virusinfektion (cytologisk kan ses koilocytter) eller 3. som en persisterende infektion med integration af virus DNA i værtscellens DNA (cytologisk kan ses præmaligne eller maligne celleforandringer).

Når virus integreres i værtscellens DNA struktur, vil den normale cellecyklus, som følge af en overproduktion af E6- og E7 protein forstyrres, og det er da muligt at påvise enten HPV virus-DNA eller E6/E7 mRNA.

Der er dog ingen kendte biokemiske eller molekylære metoder, der kan afgøre om en HPV inficeret celle vil udvikle sig til en cancercelle.

Påvisning af HPV DNA

Der er udviklet en række forskellige metoder til påvisning af HPV-DNA. De to hyppigst anvendte metoder er in situ hybridisering (ISH) og polymerase chain reaction (PCR). Ved ISH metoden, hvor den mest anvendte er HC-II (hybrid capture two) metoden, hybridiseres HPV DNA til en blanding af specifikke RNA prober efterfulgt af en signal-amplifikation. De dannede hybrider reagerer herefter med fosfatasekonjugerede antistoffer specifikke for de dannede RNADNA hybrider. Antistofferne påvises igen ved en kemoluminiscens reaktion (en kemisk reaktion, som giver anledning til lysudsendelse). HC-II inddeler virusforekomsten i enten høj-risiko eller lav-risiko HPV-grupper, der ikke bliver nærmere typebestemt.

PCR er den mest følsomme metode og kan påvise 10 til 100 kopier af HPV genomet. Typisk vil man først anvende konsensus primere, som indeholder flere forskellige HPV typer på en gang (fx de fleste onkogene typer). Herefter kan man bestemme de enkelte HPV typer. Ved hjælp af PCR er det også muligt at udtale sig om virus load (mængden af virus).

Metoderne har en høj sensitivitet, men specificiteten er lav. Specificiteten kan øges ved kun at anvende testen til kvinder over 30 år, da disse har en lavere prævalens af HPV-infektioner (5-10 %).

Påvisning af HPV-mRNA

Ved denne metode påvises E6 mRNA og E7 mRNA fra udvalgte onkogene HPV-typer med PCR-teknik og kræver derfor laboratoriefaciliteter til PCR-metoder.

RNA-metoderne har en lavere sensitivitet og højere specificitet sammenlignet med DNA-metoderne. Metoden kan anvendes til alle aldersgrupper

Påvisning af p16 protein

p16 er et tumorsuppressor protein, der forekommer i en lav koncentration i normale celler. Celler inficeret med højrisiko HPV, som er blevet integreret i værtscellens DNA struktur, har en høj koncentration af virus proteinet E7. E7 inhibere Rb, som har en negativ regulerende virkning på p16. Derfor vil man se en høj p16 koncentration i disse celler. p16 påviser ligesom mRNA metodene en persisterende infektion.

p16 kan påvises ved immuncyto- og immunhistokemi. Metoden er især velegnet til histologiske præparater, hvor man kan sammenholde reaktionen med lokaliseringen i epitelet. Fortolkningen kan være vanskeligere på cytologiske prøver, da man kan se uspecifik positiv reaktion i normale metaplastiske eller parabasale pladeepitelceller og endocervikale celler. Specificiteten kan øges ved kombinere påvisning af p16 med en samtidig påvisning af en proliferationsmarkør (Ki67).

Anvendelse af HPV-test

Da forstadier og egentlig cervixcancer skyldes en HPV-infektion, kan HPV-test anvendes i forskellige situationer:

- Som primær screeningsmetode
- I forbindelse med de cytologiske diagnoser ASCUS og LSIL (afhængig af test-metoden)
- Kontrol af kvinder behandlet for CIN II/CIN III

Der er gennem de senere år gennemført flere studier med anvendelse af test for højrisiko HPV som screeningsmetode.

Test for højrisiko-HPV har en høj sensitivitet d.v.s. den med høj sandsynlighed vil finde de kvinder der har forstadier. Specificiteten er lav dvs. kvinder, der ikke har forstadier men kun en højrisiko-HPV infektion, vil blive testet positive.

De fleste tilfælde af HPV-infektioner forsvinder spontant og de lette celleforandringer (CIN I og LSIL) går ofte i sig selv igen. Den ideelle test skulle alene påvise de tilfælde af celleforandringer, der ubehandlet ville udvikle sig til cervixcancer.

Anvendelse af test for højrisiko-HPV som primær screeningsmetode kan medføre at mange kvinder, som er testet positive, skal til yderligere udredning, for at be- eller afkræfte mistanken om forstadier.

Da man ved at prævalensen af HPV-infektion er høj hos yngre kvinder, hvorimod den er lav hos kvinder efter menopausen. HPV-test som primær screeningsmetode er derfor mest anvendelig hos kvinder efter menopausen

Ifølge Sundhedstyrelsens anbefalinger om screening for livmoderhalskræft fra 2012 anbefales det, at man anvender DNA-HPV-test som primær screeningsmetode hos kvinder i alderen fra 60-64 år, og at screening kan ophøre, hvis denne er negativ. Ligeledes anbefales det at anvende DNA-HPV test i forbindelse med kontrol af kvinder behandlet for CINII/CINIII.

Det anbefales at anvende HPV-test som supplement ved de cytologiske diagnoser ASCUS og LSIL, Diagnosen ASCUS kan dække over en benign tilstand (fx betændelse, autolyse, udtørring), eller en egentlig præmalign eller malign tilstand. En HPV-test er velegnet som beslutningsgrundlag, for om forandringerne skal kontrolleres. Især kan man udnytte, at en negativ HPV-test har en høj negativ prædiktiv værdi. Den negative prædiktive værdi angiver andelen af raske kvinder der har et negativt testsvar. Man kan anvende både DNA- og mRNA HPV-test, men som tidligere nævnt anbefales DNA-testen kun til kvinder over 30 år.

Diagnosen LSIL vil i de fleste tilfælde dække over en forbigående produktiv HPV-infektion, men i 10-20 % af tilfældene repræsenterer den en reel præmalign celleforandring. På grund af den høje prævalens af HPV-virus i denne diagnosegruppe, anbefales det kun at anvende m-RNA testen til yderligere specifikation af diagnosen.

Ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. screening for livmoderhalskræft anbefales brug af HPV-test ved:

- Som primær screeningsmetode til 60-64 årige kvinder
- Cytologisk påvist ASCUS eller LSIL
- Som led i kontrol af kvinder behandlet for CIN II/CIN III

Opfølgning af kvinder med ASCUS/LSIL og positiv HPV-test

- Henvisning til gynækologisk speciallæge

Opfølgning af kvinder med ASCUS/LSIL og negativ HPV-test

- Ved RNA-test ny cervixcytologisk prøve efter 12 måneder
- Er denne normal kan kvinden gå tilbage til screeningsprogrammet
- Ved brug af HPV-DNA test kan kvinden gå tilbage til screeningsprogrammet

HPV VACCINE

Da man ved, at præmaligne celleforandringer på cervix og cervixcancer kun udvikles hos kvinder, der har en høj-risiko HPV infektion, specielt med HPV type 16 og 18, har man efter mange års forskning udviklet den første kræftvaccine.

I 2006 blev den første af to førstegenerationsvacciner mod HPV godkendt i Danmark, og i 2007 blev den næste vaccine godkendt. Formålet med vaccinationen er at forebygge cervixcancer, men herudover giver den ene af vaccinerne også mulighed for at forebygge kondylomer (kønsvorter), som er en generende, men godartet sygdom.

I 2007 udgav Sundhedsstyrelsen en MTV-rapport (Medicinsk Teknologi Vurdering) om reduktion af risikoen for kræft i livmoderhalsen ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV). Rapporten konkluderer, at vaccinationen med stor sandsynlighed vil kunne forebygge mange tilfælde af livmoderhalskræft. Da der er tale om en ny vaccine, er langtidseffekten ikke kendt.

De nye vacciner giver dog ikke fuld beskyttelse, idet det foreløbigt kun er de onkogene typer HPV type 16 og 18, der vaccineres imod. Disse findes i op til 70 % af tilfældene af cervixcancer, og der vil derfor være tale om en betydelig reduktion i antallet af cervixcancer. Da vaccinen ikke dækker 100 %, er det meget vigtigt, at også vaccinerede kvinder deltager i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft.

Den 1. marts 2008 besluttede Folketinget, at HPV-vaccination skal indgå i børnevaccinationsprogrammet. Det ordinære vaccinationsprogram startede den 1. januar 2009, hvorefter alle 12-årige piger, dvs. piger født i 1996 og senere, kan blive gratis vaccineret. Man skal vaccineres tre gange i løbet af et år. I en overgangsperiode med start den 1. oktober 2008 og frem til udgangen af 2010 blev piger mellem 13 til 15 år også tilbudt gratis vaccination.

Fra 2012 er det også muligt for kvinder op til 26 år at bliver vaccineret gratis.

Ønsker kvinder uden for de nævnte aldersgrupper at blive vaccineret, er det med en egenbetaling på ca. 3000 kr.

I Danmark behandles i dag ca. 400 kvinder for cervixcancer, og ca. 170 dør af sygdommen. Ud over dette koniseres (se kap. Udredning og behandling af præmaligne og maligne forandringer) ca. 6000 kvinder for svære præmaligne forandringer og numerisk langt flere kontrolleres for lette celleforandringer. En effektiv vaccination vil således fjerne ængstelse, bekymring og usikkerhed hos en relativ stor gruppe kvinder.

Det er vigtigt, at alle piger vaccineret mod HPV bliver registreret, således man kan følge tilslutningen til vaccinationsprogrammet, og undersøge hvor stor en reduktion man i fremtiden vil se på tilfældene af HSIL og cervixcancer.

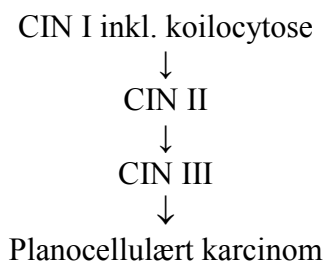
PRÆMALIGNE OG MALIGNE FORANDRINGER I PLADEEPILET

I Danmark behandles hvert år ca. 6000 kvinder med keglesnitsoperation (se kap. Udredning og behandling) for præmaligne celleforandringer i cervix uteri. Præmaligne forandringer er forstadier til cervixcancer, dvs. at de abnorme celler ikke har gennembrudt basalmembranen, men udelukkende findes i selve epitelet (intraepitelialt). Det er i dag klarlagt, at årsagen til præmaligne celleforandringer, overvejende skyldes seksuelt smitte med onkogene HPV typer. De fleste præmaligne epitelforandringer opstår i og omkring transformationszonen i relation til benigne metaplastiske processer. Der er ingen symptomer i forbindelse med præmaligne celleforandringer i cervix uteri, og celleforandringerne bliver typisk opdaget i forbindelse med cervixcytologisk screening.

Histologisk ses der i et normalt epitel kun celledeling i epitelets basale celledag. Forskellige påvirkninger, som fx smitte med HPV sammen med visse cofaktorer kan medføre, at de basale celler påvirkes genetisk, således at de forbliver delingsaktive og mister evnen til at uddifferentiere. Cellerne bliver neoplastisk ændrede, og repræsenterer præmaligne forandringer.

Til histologi anvendes CIN klassifikationen, hvor de præmaligne forandringer i pladeepitelet udvikler sig fra CIN I over CIN II og CIN III til regulære maligne forandringer i cervix i form af planocellulært karcinom.

Udvikling af pladeepitelcelleforandringer i cervix uteri



Aldersfordeling

I princippet kan de forskellige typer af præmaligne celleforandringer opstå hos kvinder i alle aldersgrupper. I mange tilfælde ses det, at des sværere de præmaligne forandringer er, jo ældre er kvinden. Dette skal formentlig ses i sammenhæng med, at den gennemsnitlige udviklingstid af cervixcancer er 10-15 år. Dog forekommer der tilfælde af svære præmaligne forandringer eller karcinom hos yngre eller helt unge kvinder.

Udvikling af præmaligne forandringer i pladeepitelet

CIN-klassifikationen afspejler forandringernes biologiske potentiale til at progredierte til karcinom, samt deres evne til at regredierte. CIN I, CIN II og CIN III repræsenterer en proliferation af abnorme pladeepitelceller med aneuploide kerner, og hypotesen var at forandringerne repræsenterede én sygdom i forskellige udviklingsstadier (figur 92).

CIN I har således en stor evne til at regredierte. Undersøgelser tyder på, at over 80 % af disse forandringer regredierer spontant, hvorfor man ikke her iværksætter en egentlig behandling, som det er tilfældet for de svære, præmaligne epitelforandringer.

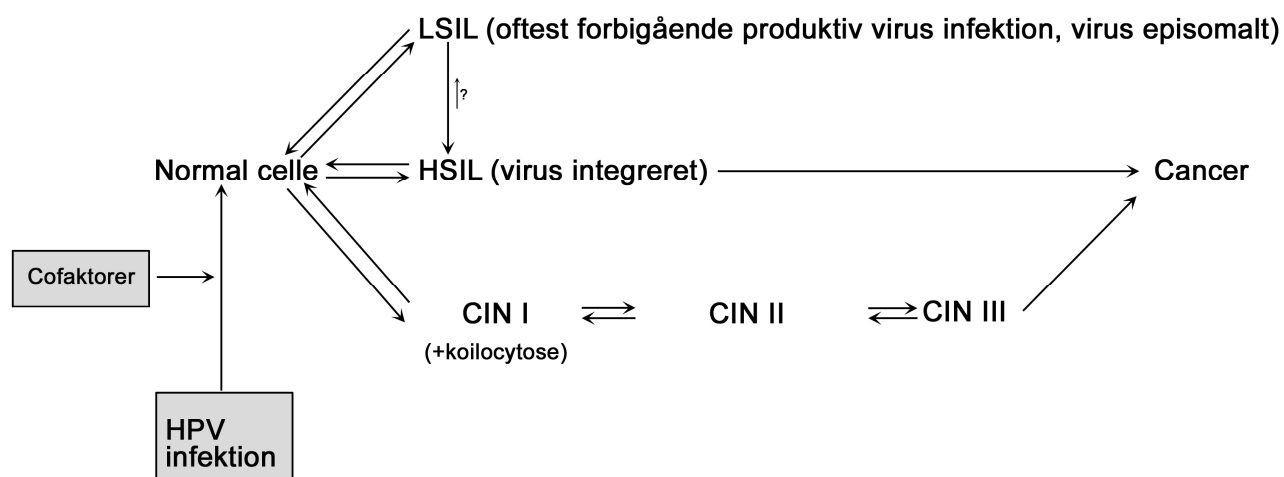
Svære forandringer som CIN II og CIN III har derimod større progredieringstendens.

Man kan dog ikke ud fra en morfologisk undersøgelse vide, hvilken tendens de enkelte celleforandringer har til at progredierte. Det er derfor nødvendigt med kontrol af de lette celleforandringer samt behandling af de svære forandringer, for at undgå udvikling af invasivt karcinom. Afhængig af forandringernes sværhedsgrad vælges enten forskellige tidsintervaller for kontrol eller behandling i form af konisation eller hysterektomi (se kap. Udredning og behandling af præmaligne og maligne forandringer).

Ved præmaligne celleforandringer i cervixcytologiske prøver vil antallet af ændrede celler ofte afspejle sværhedsgraden og udbredningen af forandringerne, således at der ved lette, præmaligne forandringer vil være forholdsvis få ændrede celler. Sværere, præmaligne celleforandringer har ofte en større fladeudbredning, hvorfor celleprøverne indeholder flere abnorme celler. Dette udelukker dog ikke, at sværere forandringer kan være repræsenteret ved ganske få celler.

Bethesda-systemet (se Kap Klassifikationer af cervixcytologiske forandringer) bygger på den kendsgerning, at cervixcancer primært skyldes infektion med HPV. De præmaligne forandringer (SIL, squamous intraepithelial lesion) repræsenterer således ikke en sygdom i forskellige stadier, men derimod enten en produktiv virusinfektion eller en neoplastisk proces. LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) er udtryk for en produktiv virusinfektion, som oftest vil være forbigående, medens HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) er udtryk for en oftest progredierende præmalign epitelforandring. HSIL vil formentlig ikke altid være forudgået af en produktiv virusinfektion (LSIL) (figur 92).

Celleforandringer, som ikke helt opfylder kriterierne for LSIL eller HSIL kaldes i Bethesda systemet for ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) eller ASC-H (atypical squamous cells cannot exclude HSIL).



Figur 92. Udvikling af præmaligne forandringer i pladeepitelet på cervix. Øverst på fig. Bethesda systemet og nederst WHO –CIN klassifikation.

CIN-klassifikationen afspejler forandringernes biologiske potentiale til at progression/regression, samt at CIN I - CIN III repræsenterer en monoklonal proliferation af abnorme celler.

Bethesda klassifikationen afspejler at LSIL repræsenterer en produktiv virusinfektion medens HSIL er en sand neoplastisk proces og oftest med aneunloide kerner. HSIL repræsenterer ikke nødvendigvis en videreudvikling af LSIL

ASC (ATYPISKE PLADEEPITELCELLER)

Atypi er betegnelsen for celleforandringer, som cytomorfologisk afviger fra normale epitelceller. Diagnosen atypi er en cytologisk diagnose. Den anvendes i tilfælde, hvor der ses celleforandringer, som ikke opfylder de cytologiske kriterier for LSIL eller HSIL.

I Bethesda nomenklaturen 2001 rubriceres atypiske celler i følgende 2 kategorier:

- ASCUS** (atypical squamous cells of undetermined significance
sv.t. atypiske pladeepitelceller af ukendt betydning)
- ASC-H** (atypical squamous cells cannot exclude HSIL
sv.t. atypiske pladeepitelceller, muligt HSIL)

I Danmark blev der i 2010 diagnosticeredes ca. 11.000 kvinder med ASCUS/ASC-H. Mange af disse repræsenterer i virkeligheden celleforandringer uden malignt potentiale. Problemet er, at de ikke sikkert morfologisk kan skelnes fra egentlige præmaligne forandringer, som kan persistere eller progredierte, hvis de ikke behandles. For at kvalificere den cytologiske ASC-US diagnose anbefales det, at man samtidig anvender HPV-test (se Kap. epidemiologi og humant papillomavirus).

Man kan ikke blot ignorere ASCUS diagnosen, idet flere studier har vist at 10-20% af kvinder med atypiske celler histologisk har dysplasi eller i sjældne tilfælde endog karcinom.

Normalt anvender man den histologiske diagnose som ”gold standard”, men til de cytologiske diagnoser ASCUS/ASC-H findes ikke tilsvarende eksakte histologiske diagnoser.

ASCUS

ASCUS er celleforandringer, der giver mistanke om SIL men som kvalitativt og kvantitativ ikke er tilstrækkeligt til en eksakt SIL diagnose. Forandringerne ses overvejende i modne pladeepitelceller.. Kernerne er let forstørrede og udviser let hyperkromasi, evt. kan kernerne være præget af degenerative forandringer og have en uregelmæssig kernemembran. Makrocytter, dyskeratocytter og celler med halo-dannelse og minimale kerneforandringer, som giver mistanke om en produktiv HPV infektion (se kap Epidemiologi og humant papillomvirus), rubriceres også som ASC-US. Den normale intermediære pladeepitelcelle fungerer som reference celle, når man skal afgøre om celle- og kerneforandringerne opfylder kriterierne for ASCUS.

Kriterier for ASCUS

- Opmodnet epitel
- Kernestørrelse $2\frac{1}{2}$ til 3 x en intermediær cellekerne ($35 \mu\text{m}^2$)
- Let øget K/C ratio
- Minimal kernehyperkromasi og irregularitet i kromatinfordelingen eller kernemembran
- Atypiske parakeratoser/dyskeratocytter med begrænsede kerneabnormiteter
- Atypiske reparative celler

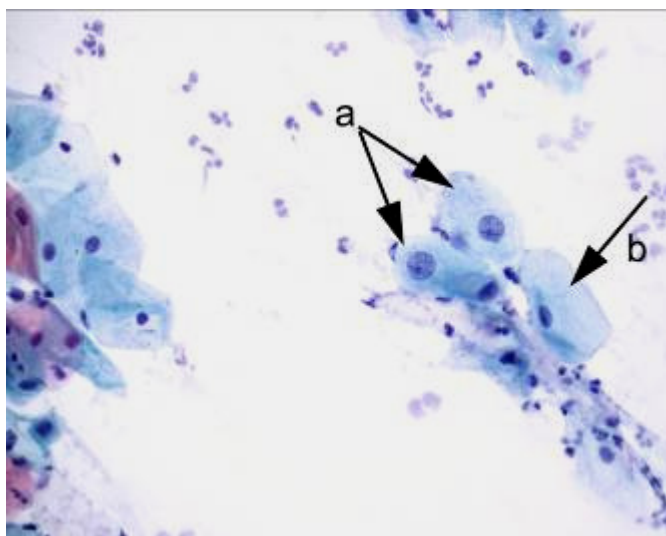
ASC-US anvendes i forbindelse med atypi i superficielle-, intermediære- og modne metaplastiske pladeepitelceller, udtalte reaktive forandringer, visse mangelsygdomme samt tilfælde af svære inflammatoriske forandringer, udtørring (luftfiksering), atrofi med degeneration og andre artefakter.

ASCUS kan ses i form af

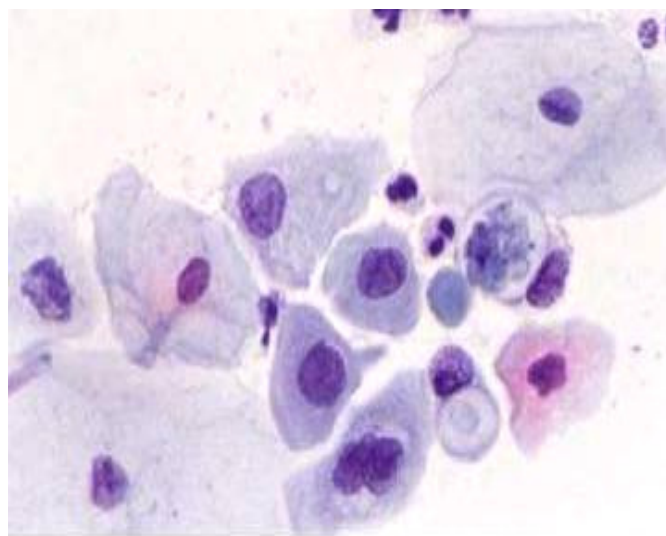
- Pladeepitelatypi
- Atypiske parakeratoser (dyskeratocytter)
- Postmenopausal atypi
- Atypiske tissue repair

ASCUS (Pladeepitelatypi)

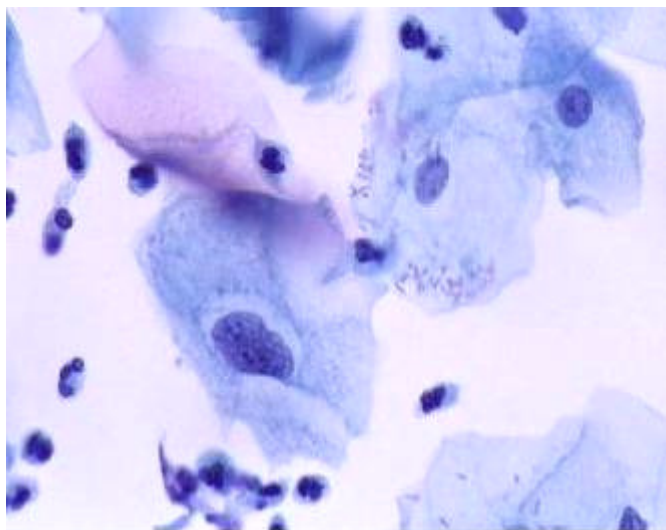
Cellerne som enten kan være superficielle, intermediære eller modne metaplastiske pladeepitelceller har let forstørrede kerner - maksimalt $2-3 \times$ normal intermediær cellekernestørrelse ($75-120 \mu\text{m}^2$). Kernen er rund til oval og centralt placeret, med jævn kernemembran. Kromatinmængde og struktur er sædvanligvis normal, der kan dog ses en ganske let hyperkromasi af kernerne. Cellerne ligger enkeltvis eller i grupper og cytoplasmaet er blåligt evt. eosinofilt.



Figur 93. (UST) ASCUS. Pladeepitelatypi (a) sammenlignet med en normal intermediær pladeepitelcelle (b)



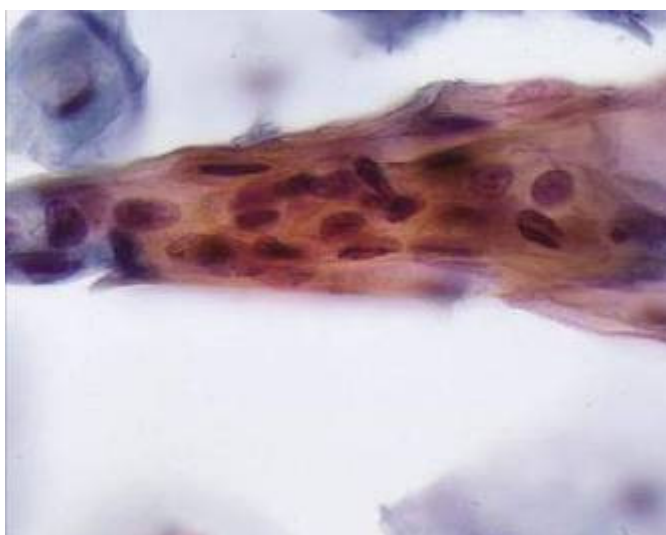
Figur 94. (VBT) ASCUS. Modne metaplastiske pladeepitelceller med let forstørrede og let hyperkromatiske kerner



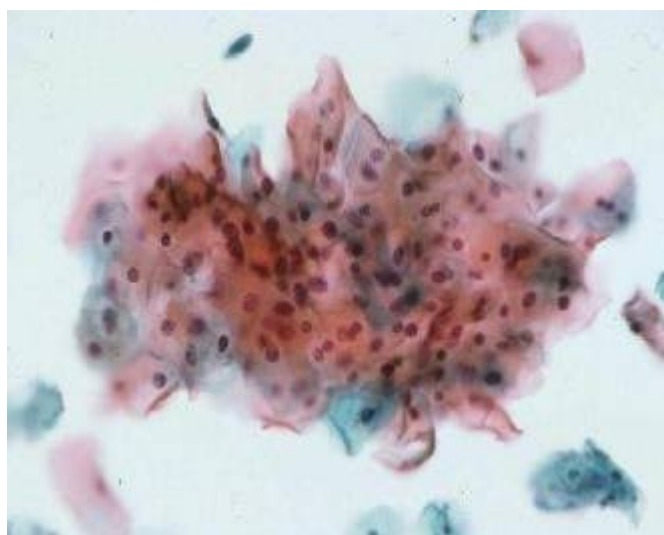
*Figur 95. (VBT). ASCUS Flerkernet celle med let kernefor-
størrelse og lille paranukleær opklaring*

ASCUS (Dyskeratocyter/atypisk parakeratose)

Atypisk parakeratose eller dyskeratocyter er en morfologiske celleforandring, der kan ses i forbindelse med en HPV infektion (se kap. epidemiologi og humant papillomavirus), samt på overfladen af en sværere dysplastisk forandring eller ved karcinom. Dyskeratocyter/atypiske parakeratoser klassificeres på baggrund af kerneforandringerne enten som ASCUS, ASC-H eller SIL.



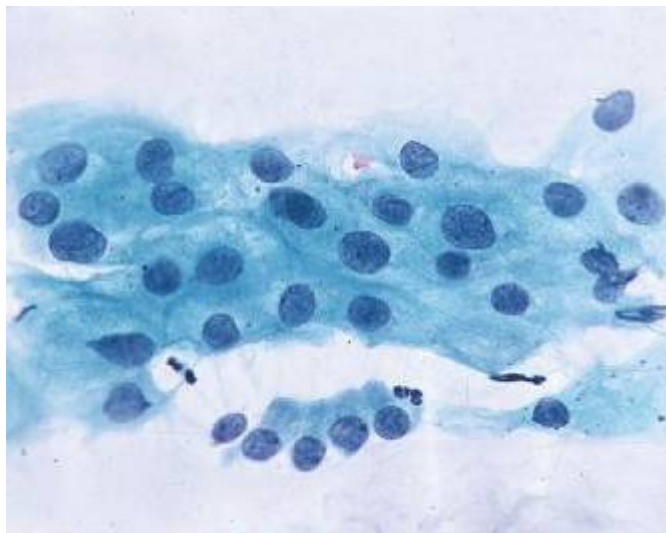
*Figur 96. (VBT) ASCUS Gruppe af dyskeratocyter
med forstørrede og uregelmæssige kerner*



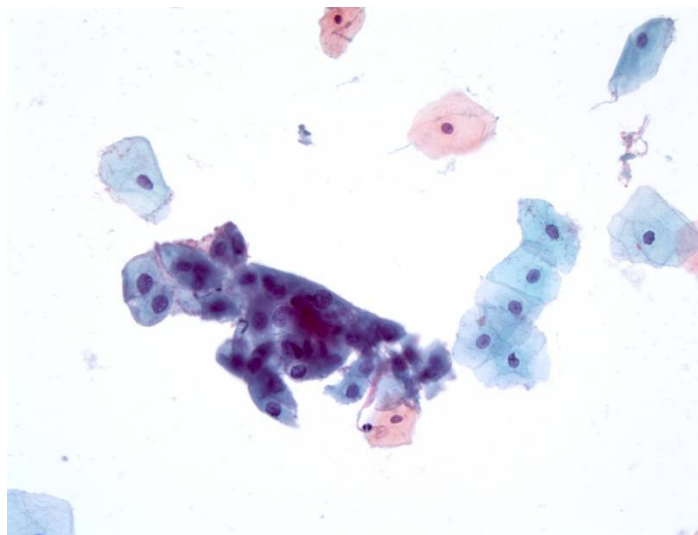
*Figur 97. (VBT) ASCUS To kernede celler med forstørrede
og uregelmæssige kerner*

ACSUS (Postmenopausal atypi, aldersbetingede forandringer)

I celleprøver fra postmenopausale kvinder med dominans af intermediære celler ses i nogle tilfælde forstørrelse af epitelcellernes kerner, som det ses ved pladeepitelatypi. Kernerne er dog oftest normokromatiske og med en glat regelmæssig kernemembran. Der er uændret K/C ratio. Undersøgelser har vist, at kolposkopi og biopsier fra disse kvinder er negative i op til 95 % af tilfældene. Kerneatypien skyldes i de fleste tilfælde en defekt i DNA-metabolismen, som også kan ses ved folinsyremangel.

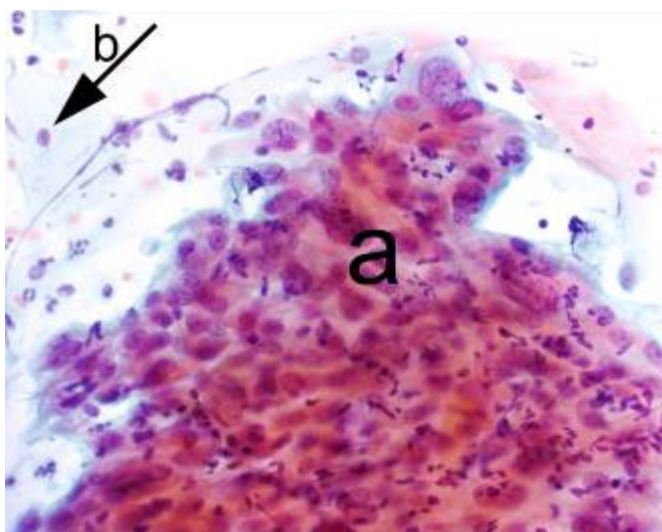


Figur 98. (UST) Sheet af pladeepitelceller med forstørrede normokromatisk cellekerner. Cellerne repræsenterer sandsynligvis en benign kernesestørrelsesvariation postklimakteriel



Figur 99. (VBT) Sheet af modne pladeepitelceller med forstørrede cellekerner. Cellerne repræsenterer sandsynligvis en benign kernesestørrelsesvariation postklimakteriel

Atypisk tissue repair



Figur 100. (UST). ASCUS. Ved (a) ses en celletæt flage af atypisk tissue repair med kernepleomorfi sammenlignet med en normal intermediær celle (b)

Normalt forekommende reparative celleforandringer kan i nogle tilfælde udvise så megen variation, at cellerne bliver atypiske. Forandringerne, der kan ses i alle celletyper, ligner normal tissue repair (se kap. Inflammation og mikrobiologi). Samtidig ses betydelige cellulære forandringer som fx overlappede forstørrede kerner, pleomorfi og uregelmæssigheder af kernemembranerne. Endvidere ses makronukleoler der evt. er uregelmæssige nukleoler. Forandringerne kan have lighed med dysplasi/CIN og kan i nogle tilfælde let forveksles med forandringer, som cytologisk ses ved karcinom. Forandringerne er således en vigtig differentialdiagnose til karcinom. Forandringerne klassificeres afhængig af celletype og sværhedsgrad som ASCUS, ASC-H eller AGC (atypical glandular cells).

Atypisk tissue repair

- Forandringer som ved normal tissue repair
Herudover ses
- Tætliggende evt. overlappende kerner
- Celle- og kernepleomorfi
- Hyperkromasi
- Uregelmæssige kernemembraner
- Grupperede celler med få enkeltliggende celler
- Makronukleoler

ASC-H

Ved ASC-H ligner cellerne umodne parabasale celler, eller umodne metaplastiske celler med ændret kernemorfologi og K/C ratio. Cellerne kan være enkeltliggende i små grupper eller i mikrobiopsier med kerneoverlap.

Kriterier for ASC-H

- Cellestørrelse som metaplastiske celler
- Enkeltlejlrede, i små grupper eller i celletætte mikrobiopsier
- K/C ratio kan være som ved HSIL
- Varierende grad af hyperkromasi, fint til groft granulær kromatin
- Uregelmæssig kernemembran
- Kernestørrelse 2 x 3 gange større end normal intermediær cellekerne

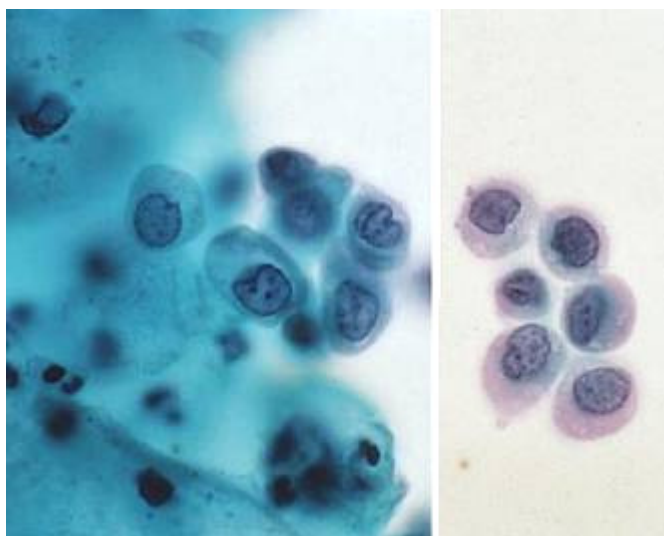
Morfologien i UST og VBT er næsten den samme. Ved VBT kan cellerne være mindre og kernetætte mikrobiopsier kan være vanskeligere at bedømme, da grupperne runder mere op. I UST er celledgrupperne mere flade, hvilket gør at man kan se kernetdetaljer i tyndere områder i kanten af gruppen.

ASC-H diagnosen anvendes ved atypisk metaplasi og ved fund af mikrobiopsier med kerner med tab af polaritet.

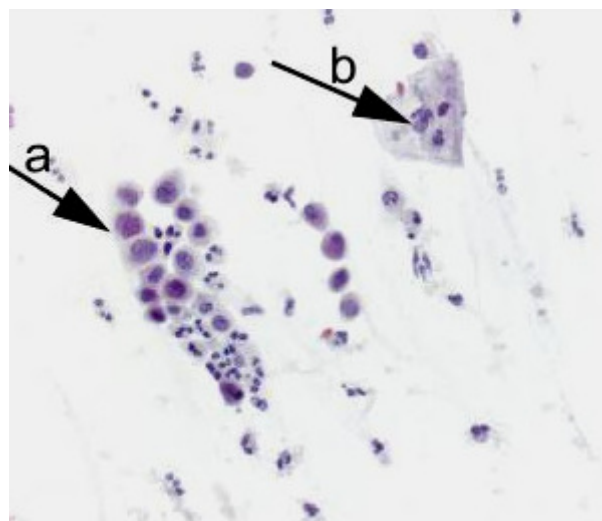
ASC-H (atypisk metaplasi)

Atypisk metaplasi ses som forholdsvis umodne metaplastiske celler med ændret kernemorfologi. Sammenlignet med en normal intermediær cellekerne vil kernen være 2-3 × større (70-120 μm^2). K/C ratio er let forhøjet. Kernen er rund, kromatinstrukturen oftest normal, men der kan forekomme let hyperkromasi og evt. få kromocentre.

Cytoplasmaet er blåligt og mere intenst farvet end man ser i modne pladeepitelceller. Cellerne er arrangeret enkeltvis, i løse strøg eller sheets Forandringerne opfylder ikke helt de cytologiske kriterier for HSIL. Ved HSIL er der oftest flere abnorme celler og mere udtalte kerneforandringer i form af hyperkromasi, grovere granulær kromatin og uregelmæssige kernemembraner.



Figur 101. (VBT) ASCH. Metaplastiske celler med forøget K/C ratio og uregelmæssig kernemembran



Figur 102. (UST) ASCH. Strøg af atypiske metaplastiske celler (a) sammenlignet med en normal intermediær celle (b)

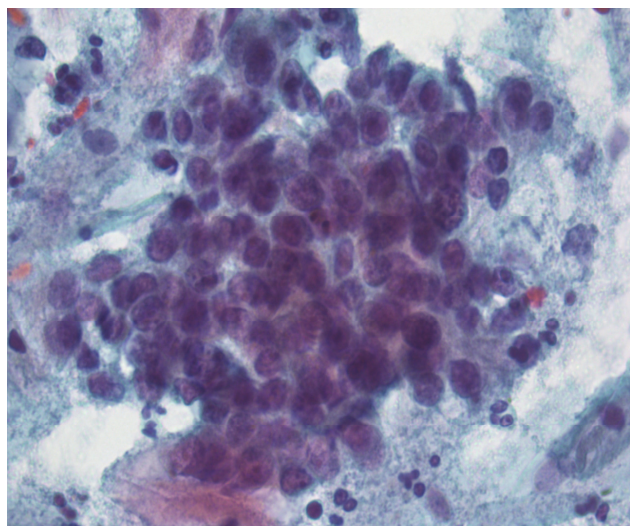
ASC-H (Atypisk metaplasi) er karakteriseret ved

- Enkeltliggende celler
- Blåligt, forholdsvis umodent cytoplasma
- Forstørrede kerner 2-3 x intermediær cellekerne
- Forøget K/C ratio
- Evt. let hyperkromasi
- Jævnt fordelt, fint granuleret kromatinstruktur evt. med kromocentre
- Let uregelmæssig kernemembran

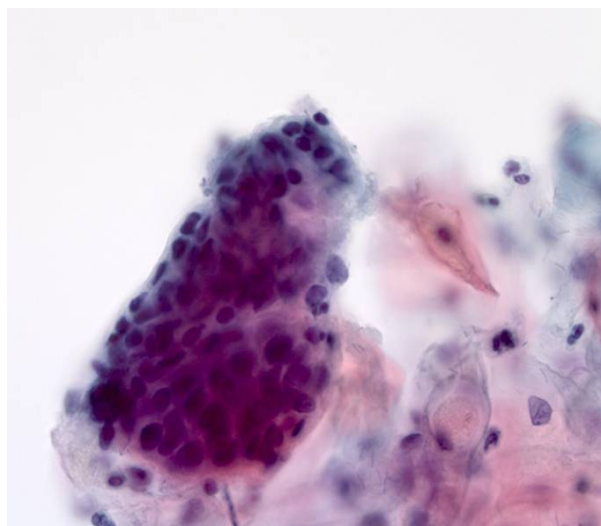
ASC-H (mikrobiopsier med celle- og kernecrowding)

Kernetætte mikrobiopsier er vanskelige at bedømme og kan skyldes ”kraftig” tryk med spatel eller børste ved prøvetagning. Disse grupper kan repræsentere HSIL eller syncytielt lejrede benigne epitelceller evt. reserveceller eller parabasale celler. Det kan også dreje sig om reaktive eller neoplastiske endocervikale celler, og overvejer man her en neoplastisk proces klassificeres forandringerne som AGC (se Kap Forandringer i endocervikalt cylinderepitel). Tæt og polygonalt cytoplasma med skarpe cellegrænser tyder på en planocellulær uddifferentiering. Tydelige nukleoler ses oftere ved reparative celleforandringer tilstande, ligesom tætte sammenhængende cellegrupper med ensartede kerner taler for en benign forandring, hvorimod mere løst arrangerede grupper, med kernepleomorf, hyperkromasi og en mere granuleret kromatinstruktur skal rubriceres som ASC-H.

I atrofiske smearprøver kan ses atypiske, syncytielt lejrede epitelceller, som kan give mistanke om HSIL (dysplasi eller karcinom in situ).



Figur 103. (UST) ASC-H. Mikrobiopsi af celler med celle/kerne crowding, kun let forstørrede kerner med jævnt fordelt fint granulær kromatinstruktur med kromocentre. Variation i størrelse og form med utydelige cellegrænse



Figur 104. (VBT) ASC-H Syncytiel lejret cellegrupper med celle/kerne crowding. Kernerne er hyperkromatiske og med varierende størrelser

Forandringerne og den egentlige celletype er vanskelige at vurdere, da der ofte er tale om celler, som er udtørrede og/eller degenererede. Kernerne kan udvise pleomorfi, være let hyperkromatiske og væsentligt forstørrede, hvilket medfører en forhøjet K/C ratio. Cytoplasmaet er enten blåligt eller eosinofilt pga. degeneration. Cellerne lejres i syncytielignende aggregater, som kan være svære at skelne fra celletætte mikrobiopsier, der repræsenterer HSIL.

Et vigtigt cytomorfologisk kriterium er kernernes kromatinstruktur. Er der tale om en jævn, noget udvisket kromatinstruktur, uden egentlig hyperkromasi, drejer det sig formentlig kun om benigne forandringer. Ses derimod en forhøjet K/C ratio, hyperkromasi af kernerne samt en mere distinkt kromatinstruktur, må man mistænke præmaligne forandringer. Hyperkromasi behøver ikke at være udtalt i VBT.

ASC-H (mikrobiopsier med celle- og kernecrowding) er karakteriseret ved

- Syncytielt lejrede
- Blåligt cytoplasma ved degeneration og udtørring mere eosinofilt
- Kernetætte grupper med kernecrowding
- Varierende grad af kernepleomorfi
- Høj K/C ratio
- Hyperkromatiske og granuleret kromatinstruktur (velbevarede celler)
- Let hyperkromasi og væsentligt forstørrede kerner (udtørrede celler)

Differentialdiagnostik

I diagnosticeringen af såvel præmaligne som maligne celleforandringer i cervix uteri er det nødvendigt at anvende de cytomorfologiske kriterier, som afspejler de forskellige typer af celleforandringer. Samtidig skal kriterierne anvendes til at udelukke de benigne celleforandringer som i større eller mindre omfang minder om forandringerne ved de regulære præmaligne eller maligne tilstande.

Differentialdiagnoser til ASCUS og ASC-H

- Inflammatoriske celleforandringer
- Kronisk inflammation med forekomst af makrofager og lymfocytter
- Postmenopausale kvinder med opmodnede epitelceller med forstørrede kerner
- Pladeepitelmetaplasi
- Syncytielt lejrede reserveceller, parabasale celler eller cylinderepitelceller
- SIL
- AGC
- Karcinom

SIL – SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS

Da Bethesda klassifikationen, som bekendt, anvendes til cytologi og CIN-klassifikationen til histologi, vil begge klassifikationer blive gennemgået i det følgende.

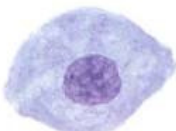
Som det fremgår af figur 36, anvendes diagnoserne LSIL (low-grade squamous epithelial lesion) og HSIL (high-grade squamous epithelial lesion) i Bethesda klassifikationen til at beskrive sværhedsgraden af de planocellulære forstadier. Her skelnes mellem cellulære forandringer relateret til en produktiv, forbigående HPV-infektion, der klassificeres som LSIL og de virusbetingede abnorme celleforandringer med et malignt potentiale, HSIL.

Bethesda klassifikationen

SIL (squamous intraepithelial lesion)

- LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)
- HSIL (high-grade intraepithelial lesion)

I CIN-klassifikationen opdeles de samme celleforandringer i tre kategorier: CIN I, CIN II og CIN III. Det vil sige, at CIN I svarer til LSIL diagnosen, mens CIN II og CIN II samles under ét i HSIL diagnosen.

	LSIL	HSIL		
Normal	CIN I	CIN II	CIN III	
				

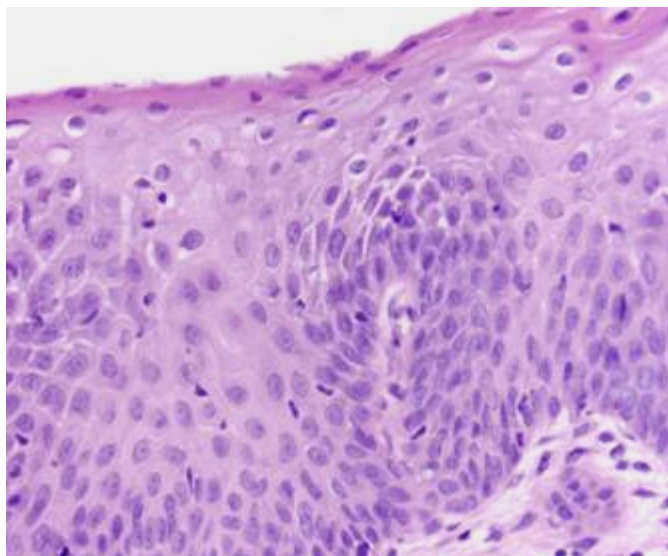
Figur 105. viser en billedefrise, der kombinerer CIN- og Bethesdaklassifikationen. Fra R. DeMay: The Pap Test. ASCP 2005

Histologisk er det muligt at vurdere sværhedsgraden af forandringen ud fra opmodningen af celler i epitelet, hvorimod den cytologiske sværhedsgrad bestemmes ud fra cytomorfologiske kriterier.

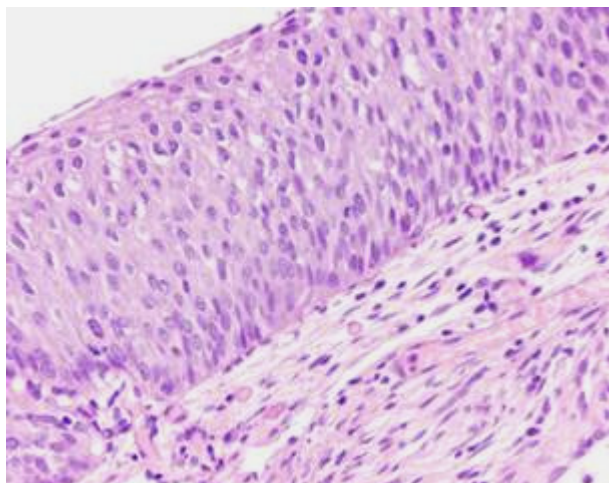
Histologi

CIN er en vækstforstyrrelse i pladeepitelet, der ses som en manglende opmodning af cellernes cytoplasma. Dette betyder, at K/C ratio vil forøges. Endvidere ses betydelige kerneforandringer i form af en væsentlig kerneforstørrelse, forgrovnig af kromatinstrukturen samt hyperkromasi. Forandringerne begynder basalt i epitelet og ved CIN ses der forandringer af epitelcellerne i hele epitelets tykkelse. Afhængig af sværhedsgraden af forandringen vil der være færre cellelag, som viser planocellulær uddifferentiering, efterhånden som de umodne celler spredes op i epitelet.

CIN I er karakteriseret ved, at der ses cytoplasmatiske modning der begynder i den basale tredjedel af epitelet og fortsætter op i de to øverste tredjedele. Der ses kerneforandringer (kernestørrelsesvariation, forøget kerne-cytoplasmaratio, kerneforstørrelse og hyperkromasi) i hele epitelets tykkelse, men mest udtalt i basal tredjedel. Ved CIN I er kerneforandringerne af lettere grad. Koilocytter kan ses i de intermediære og superficielle cellelag (figur 106).. Der kan ses relativt få evt. atypiske mitoser i epitelets basale tredjedel.



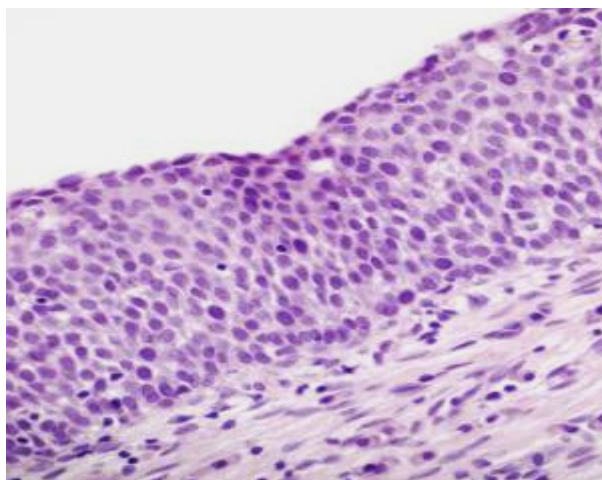
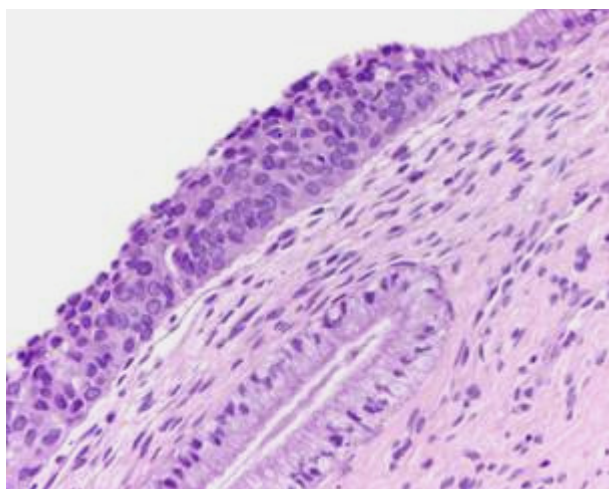
Figur 106. (HE). Histologisk snit visende CIN I og fladeformet kondylom.



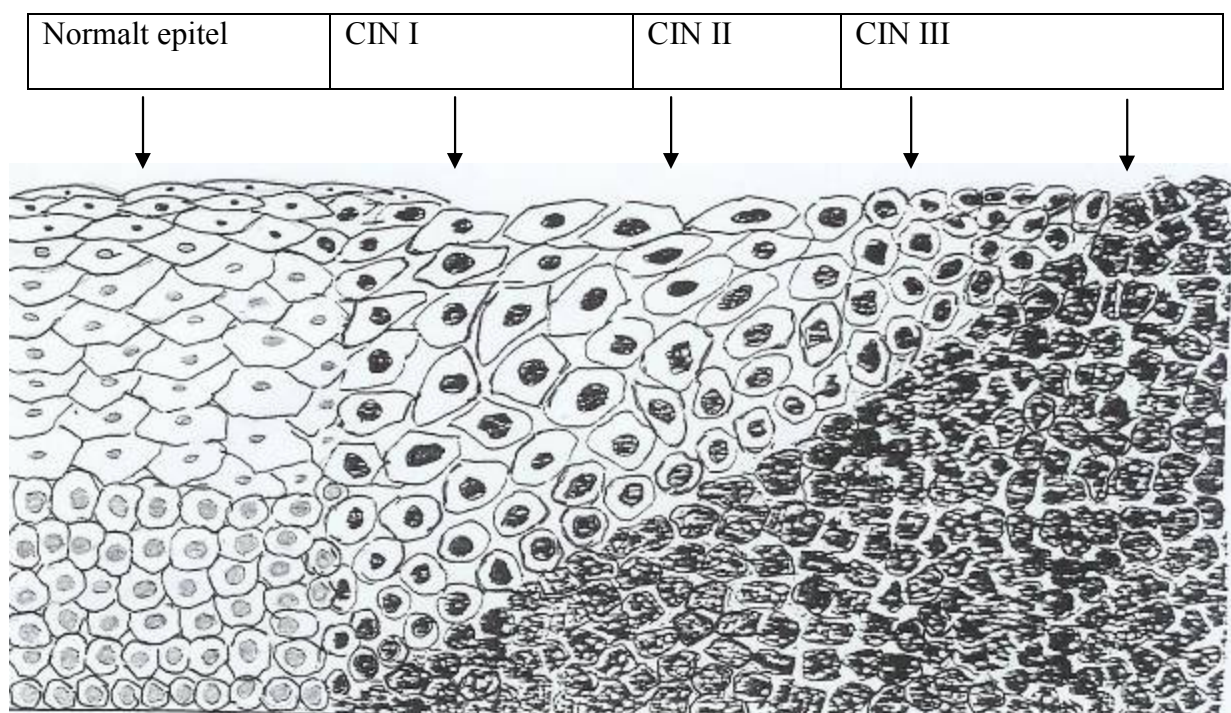
CIN II er karakteriseret ved, at der ses cytoplasmatisk modning begyndende i epitelets midterste tredjedel og fortsætter op i den øverste del af epitelet. I hele epitelets tykkelse ses kerneforandringer som beskrevet ved CIN I, men mere udtalte. Kerneforandringerne findes primært i epitelets basale to tredjedele og her kan ses (figur 107)mitoser evt. atypiske. Der kan ses koilocytose i den opmodnede del af epitelet..

Fig. 107. (HE) Histologiske snit. CIN II

CIN III er karakteriseret, ved at der kan ses cytoplasmatisk modning (inklusiv overflade keratinisering) i den øverste tredjedel af epitelet, men modningen kan også mangle helt. Kerneforandringer ses i hele epitelets tykkelse og er mere udtalte end ved CIN I og CIN II. Der vil være mange ofte atypiske mitoser i hele epitelets tykkelse. Der kan evt. ses koilocytose i en opmodnet del af epitelet. Basalmembranen er intakt (figur 108).



Figur 108. (HE) Histologisk snit visende CIN III Bemærk den manglende opmodning i epitelet



Figur 109. Histologisk udvikling af præmaligne forandringer i pladeepitelet

Cytologi

Kromatinstrukturen ved præmaligne celleforandringer er i de fleste tilfælde hyperkromatisk, jævnt fordelt, og forholdsvis fint granuleret. Hyperkromasi er mere udtalt ved UST, fordi cellerne er mere degenerativt prægede.

Der kan forekomme kromocentre, og ved svære forandringer kan der forekomme noget grovere kromatinstruktur. Der ses som hovedregel ikke nukleoler, men de kan ses sporadisk i VBT. Uregelmæssige kernemembraner bliver mere udtalte ved svære celleforandringer og er et vigtigt malignitetskriterium ved VBT.

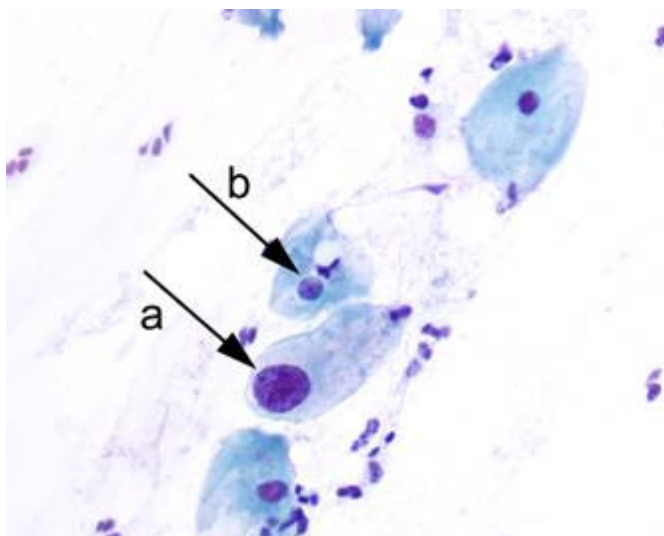
Anvender man VBT, er det vigtigt at være opmærksom på, at de abnorme celler ved HSIL kan være meget små og mere afrundede end ved UST. Der vil også være tilfælde, hvor der er meget få abnorme celler tilstede, men den rene baggrund vil i de fleste tilfælde gøre det muligt at finde dem.

LSIL

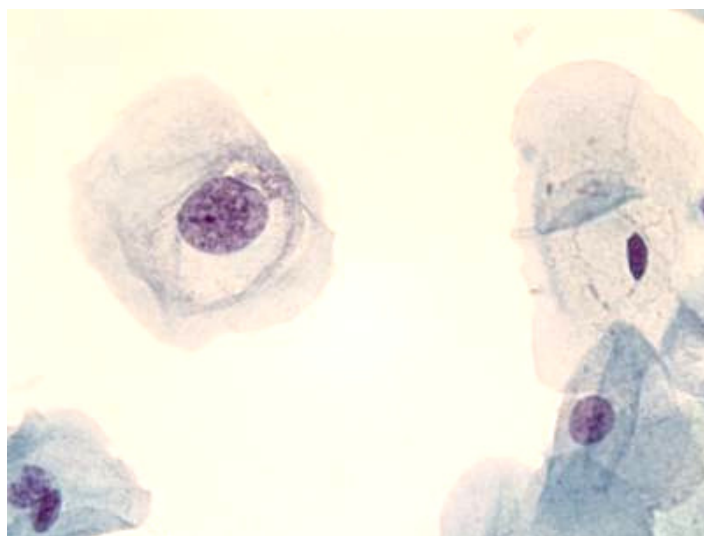
LSIL svarer til diagnosen CIN I og koilocytose i CIN-klassifikationen.

LSIL forandringer ses i modne intermediære eller superficielle pladeepitelceller, dvs. store celler med et rigeligt cytoplasma med tydelige cellegrænser.

Cellerne kan være enkeltliggende eller i mindre sheets. Cytoplasmafarven er ukarakteristisk, da den kan være enten blålig, eosinofil, amfofil eller orangeofil.



Figur 110. (UST) LSIL (a) sammenlignet med en normal intermediær pladeepitelcelle (b)



Figur 111. (VBT) LSIL

Ved samtidig koilocytose er de abnorme kerner omgivet af en ufarvet, tydeligt afgrænset opklaring, (paranukleær halo). Det cytoplasmatiske materiale vil da ses som en tæt og intenst farvet zone langs cellemembranen. Disse celler kaldes koilocytter (figur 111) (se kap. Humant papillomvirus). Det skal dog understreges, at en paranukleær halo eller et orangeofilt cytoplasma ikke alene kvalificerer til diagnosen LSIL. LSIL er frem for alt karakteriseret ved tilstedeværelsen af abnorme kerner, dvs. at diagnosen LSIL er baseret på graden af kerneforandring (figur 110).

Cellerne kan selv i det samme præparat se meget forskellige ud med varierende grader af hyperkromasi, kerneforstørrelse, kernepleomorfi og antal kerner. Celler, der klassificeres som LSIL, skal have en kerneforstørrelse, der er mere end tre gange intermediær kernestørrelse. Kernen vil dog udgøre mindre end halvdelen af cellearealet i disse modne celler, dvs. at K/C ratio kun er let øget. Kernemembranen er ofte uregelmæssig og kernen er ofte hyperkromatisk med jævnt fordelt, fint til groft granuleret kromatinstruktur eller den kan være degenerativt præget, hvorved kernen bliver opak. Cellerne kan være enkernede, tokernede eller mangekernede.

Parakeratose er betegnelsen for små, kerneholdige celler med en abnorm keratinisering i cytoplasmaet. Disse celler kan både ses uden kerneforandringer eller med kerneforandringer, hvor de kaldes atypisk parakeratose. Atypisk parakeratotiske eller dyskeratotiske celler har derfor både abnormt strukturerede kerner og et tæt og orangeofilt cytoplasma. Graden af kerneforandringer afgør, om disse celler graderes som ASCUS eller LSIL.

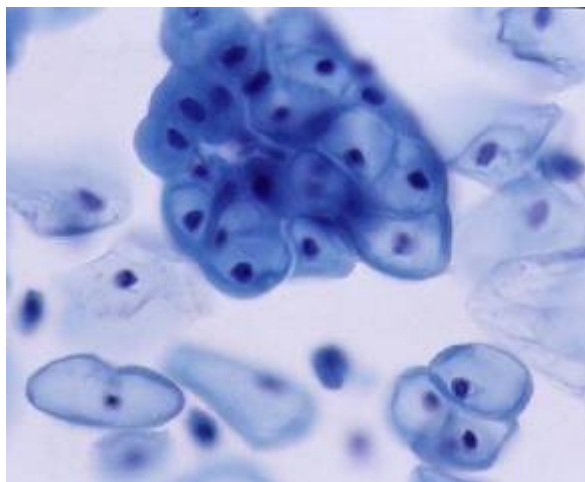
LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion

- Forandringerne ses i celler med et ”modent” eller superficielt cytoplasma
- Store celler med et velafgrænset, rigeligt cytoplasma
- Enkeltliggende eller i sheets
- Kerneforstørrelse mere en 3 x intermediær cellekerne, hvilket resulterer i en let øget K/C ratio
- Kernen udgør $< \frac{1}{2}$ af cellens areal
- Varierende grader af hyperkromasi, kernestørrelse, antal og form
- Ofte to-eller flerkernede celler
- Kromatinet er jævnt fordelt, men grovere granuleret eller degenereret evt. opaque
- Ingen synlige nukleoler, evt. mikronukleoler (VBT)
- Kernemembraner er ofte let uregelmæssige, men kan være glatte
- Ofte ses paranukleær opklaring (koilocytose) med en perifer bræmme af tæt intenst farvet cytoplasma, men cytoplasmaet kan også være tæt og orangeofilt

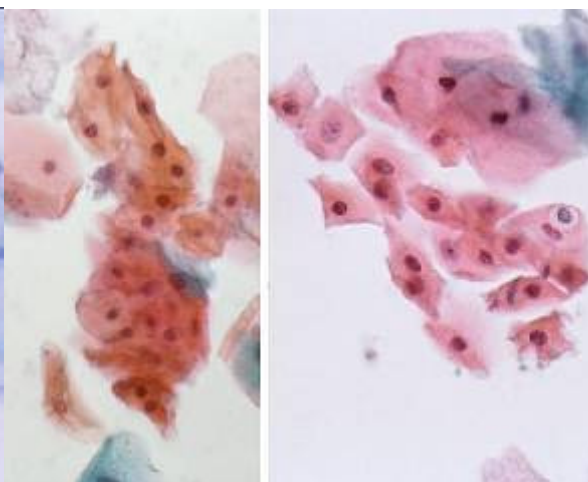
Differentialdiagnostik

De væsentligste differentialdiagnostiske overvejelser i forbindelse med diagnosen LSIL er ASCUS eller reaktive forandringer. Når man skal afgøre, om der er tale om LSIL eller ASCUS, er graden af kerneforandring afgørende. Ved LSIL skal kerneforstørrelse være mere end 3 gange intermediær kernestørrelse og der ses ofte også hyperkromasi, uregelmæssige kernemembraner og en varierende kromatingranulering.

Glykogenholdige intermediære pladeepitelceller med normale kerner bør derfor også adskilles fra LSIL forandringer (figur 112). Ved infektion, fx svampevaginitis, ses almindeligvis en let kerneforstørrelse i pladeepitelet, der samtidigt vil være præget af andre cellulære betændelsesforandringer. Parakeratose er relativt hyppigt forekommende i cervixcytologiske prøver (figur 113) og man bør kun overveje LSIL, hvis der ses kerneatypi i form af kerneforstørrelse og kernepleomorfi.



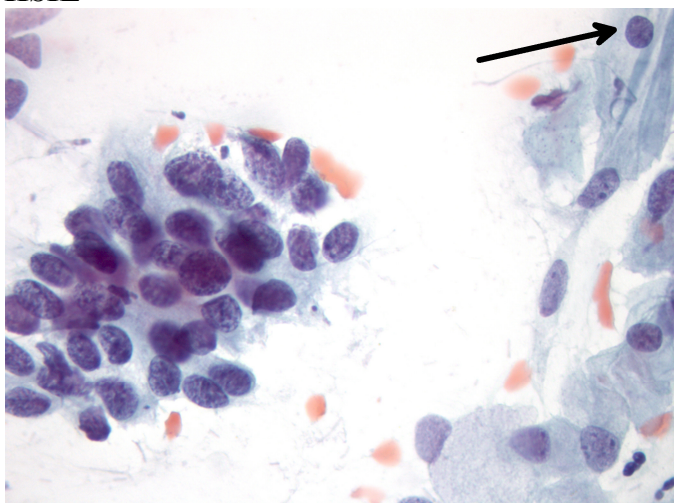
Figur 112. (VBT) Glykogenholdige intermediære celler



Figur 113. (VBT) Parakeratotiske celler

Differentialdiagnoser til LSIL

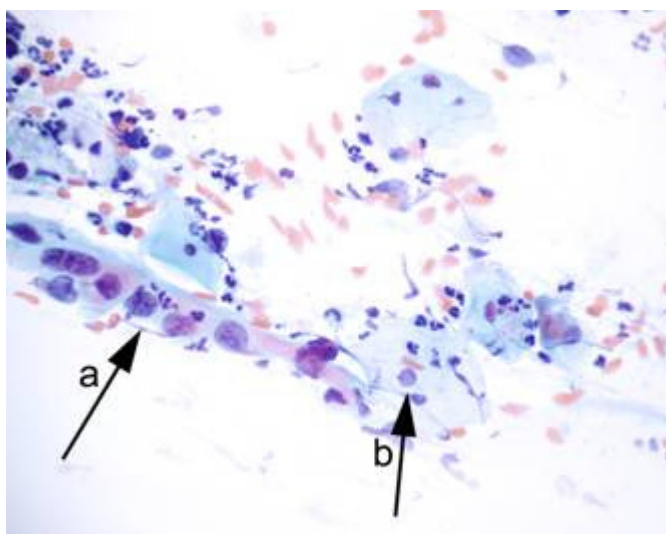
- Parakeratose
- ASCUS
- Aldersrelaterede forandringer
- Inflammatoriske forandringer

HSIL

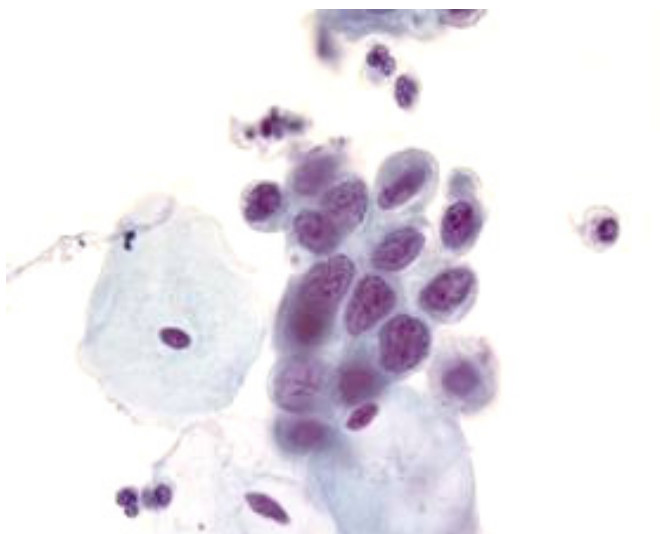
Figur 114 (UST) HSIL En syncytiel lejret gruppe af celler med sparsomt cytoplasma og med hyperkromatiske kerner. Til sammenligning ses ved pilen en normal intermediær celle

Ved HSIL er cellerne mindre og har et mere umodent cytoplasma end ved LSIL. De varierer i størrelse fra svarende til metaplastiske celler til små basaloide celler. Cellerne forekommer enkeltvis, i flager, eller i syncytielle aggregater (fig. 114). Disse hyperkromatiske, kernetætte grupper skal altid undersøges nøje for malignitetskriterier ved stor forstørrelse, da de kan undervurderes og give anledning til en falsk negativ diagnose. Cytoplasmaet er som regel blåligt, men kan være orangeofilt. Det kan være veldefineret eller yderst sparsomt. Kernen udfylder nu mere end halvdelen af cellens areal, hvilket betyder, at en stærkt forhøjet K/C ratio er karakteristisk for HSIL celler. Derimod er kerneforstørrelsen typisk mindre udtalt end ved LSIL. Kromatinet er jævnt fordelt og fint eller groft granuleret evt.

med kromocentre. Kernemembranen er uregelmæssig og fortykket og der kan ses indkærvninger af kernemembranen.



Figur 115. (UST) HSIL (a) sammenlignet med en normal intermediær pladeepitelceller (b)



Figur 116. (VBT) HSIL

Hyperkromasi ledsages som oftest af kernepleomorfi, men i nogle tilfælde er kernerne normokromatiske, men med høj kerne/cytoplasma ratio og irregulær kernemembran.

HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion

- Celler er mindre og mindre 'modne' end celler i LSIL
- Forekommer enkeltvis, i flager, eller i syncytier
- Hyperkromatiske, tætte cellegrupper skal undersøges nøje
- Forskellige cellestørrelser fra LSIL størrelse til meget små basalcelle type størrelse
- Cytoplasma variabelt: modent/umodent, keratiniserende
- Kernehyperkromasi ledsaget af kernepleomorfi
- Øget kerne/cytoplasmaratio, men kernestørrelsen kan være meget mindre end ved LSIL
- Kernen udgør $>1/2$ af cellens areal
- Kromatinet fint eller groft granuleret og jævnt fordelt
- Uregelmæssig kernemembran ofte med indkærvninger
- Nukleoler kan ses

Differentialdiagnostik

I de tilfælde hvor der er ganske få og små HSIL celler tilstede i præparatet, bør man overveje, om der i stedet kunne være tale om små histiocytter eller reaktive endocervikale celler.

I atrofiske præparater kan det være vanskeligt at adskille syncytier af parabasale pladeepitelceller, atrofieret cervixcylinder eller basalcellehyperplasi fra abnorme hyperkromatiske, kernetætte grupper. Her vil fund af enkeltliggende abnorme celler være en hjælp.

Når der er nedvækst i krypterne, ses de abnorme celler i den cervixcytologiske prøve arrangeret i mikrobiopsier, dvs. hyperkromatiske, kernetætte grupper, hvor der kan medfølge grupper af norma-

le endocervikale cylinderepithelsceller. Tilstedeværelse af normalt cylinderepitel i relation til en hyperkromatisk, kernetæt gruppe bør derfor ikke give anledning til en undervurdering af celleforandringerne.

En anden problemstilling er, at det kan være særdeles vanskeligt cytomorfologisk at skelne mellem HSIL og det glandulære forstadium, adenokarcinom in situ (AIS) når forandringen vokser ned i krypterne. Ved HSIL ses der, i modsætning til AIS, en kaotisk lejring af cellerne som tegn på tabet af polarisering og uddifferentiering.

Når der ses kryptindvulvering af HSIL forandringen, kan disse blive fokalt nekrotiske, når de tilstoppes. Det betyder, at der cytologisk kan ses nekrotisk debris i relation til de abnorme HSIL celler i en i øvrigt ren baggrund. Ved invasivt planocellulært karcinom vil der ud over fund af makronukleoler typisk ses tumordiatese, der består af nekrotisk cellehenfald, degenereret blod og inflammatorisk materiale.

Spontan afstødte endometrie celler, tubar metaplasi og LUS er også differentialdiagnoser til HSIL (se kap. Præmaligne og maligne celleforandringer i cylinderepitelet). Follikulær cervicitis kan være en differentialdiagnose til HSIL-forandringer i UST.

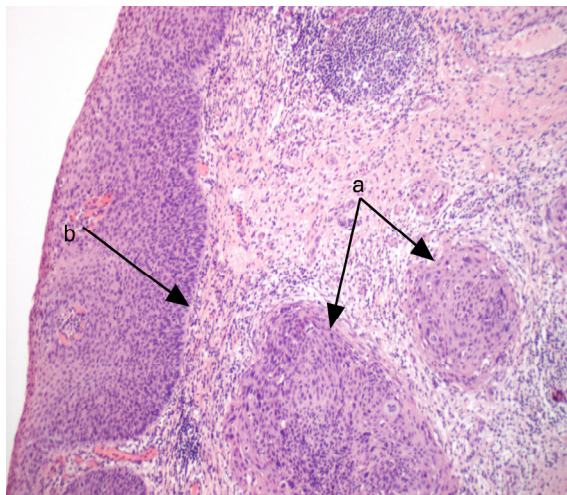
Differentialdiagnoser til HSIL

- Små histiocytter
- Endometrie celler og stromaceller
- Atrofi
- ASC-H
- LSIL
- AIS
- Planocellulært karcinom

	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL
Modenhed	Modne	Modne	Umodne	Umodne
Kerneforstr. ~ intermediær	2-3 x	>3 x	2-3 x	> 3 x (UST)
Hyperkromasi	Varierende	Hyperkromasi	Let hyperkromasi	Varierende
Kromatinstruktur	Fint granuleret	Fint – groft granuleret	Fint-groft granuleret	Ofte groft granuleret
Kernemembran	Glat	Uregelmæssig	Let uregelmæssig	Uregelmæssig
K/C ratio	Lav	Lav	Høj	Høj
Cytoplasma	Homogent +/- halo	Homogent +/- koilocyt halo	Homogent	Homogent

Tabellen viser en sammenlignende oversigt over de karakteristiske træk for de planocellulære, præmaligne forandringer.

PLANOCELLULÆRT KARCINOM



Figur 117 (HE) Snit af portioslimhinde der viser et planocellulært karcinom. Cellerne i de invasive foci (a), som ses under basalmembranen (b), har i forhold til det abnorme epitel på overfladen rigeligere cytoplasma. Rundt om disse foci ses en desmoplastisk reaktion

Et karcinom defineres som en læsion, i hvilken epiteliale celleformationer invaderer det underliggende stroma ved at infiltrere og/eller destruere dette (figur 117).

Det planocellulære karcinom er den hyppigste kræftform blandt de primære cervikale karcinomer. For årtier siden udgjorde denne type ca. 90 % af disse, men i dag er hyppigheden faldet til 75-80 %, hvilket primært tilskrives effekten af screening. Cervixcancer udvikles udfra svære forstadier, der forårsages af en kronisk infektion med høj-risiko typer af humant papillomvirus (HPV) samt andre mere eller mindre kendte karcinogene faktorer som fx cigaretrykning, immundefekter og tidlig seksuel debut. HPV er en nødvendig faktor, og de andre er co-faktorer, som ikke alene kan føre til kræft. Udviklingen fra de lette præmaligne forandringer til cancer menes at være 10-15 år. Der er dog ved yngre kvinder beskrevet tilfælde af hurtigt voksende cancer.

Sygdommen rammer overvejende midaldrende kvinder. Prognosen afhænger af stadiet på diagnosetidspunktet.

Cervixcancer behandles med kirurgi evt. i kombination med strålebehandling. Ved kirurgisk behandling alene vil ovariefunktionen kunne bevares, men det kan blive nødvendigt at fjerne dele af vagina. Cervixcancer forebygges ved deltagelse i screeningsprogrammet og i fremtiden af HPV-vaccination.

Da en screeningsprøve ikke er fejlfri, kan cervixcancer i sjældne tilfælde overses. Der forekommer primært to typer af fejl: prøvetagningsfejl og screeningsfejl. Med prøvetagningsfejl menes, at cytologiske prøver ikke altid afspejler den underliggende sygdom i vævet, fordi prøven måske ikke er taget fra det område i livmoderhalsen, hvor celleforandringerne findes.

Screeningsfejl kan skyldes, at cytobioanalytikeren enten ikke opdager de maligne tumorceller eller undervurderer dem diagnostisk. Sådanne fejl kan opstå i forskellige situationer, fx når der er meget få maligne tumorceller i celleprøven pga. af massiv tumordiatese i VBT (ThinPrep). Nekrotisk baggrundsmateriale bør altid give screeneren mistanke om en mulig malign tilstand. Tumors vækstmåde kan også influere på, om celleprøven bliver repræsentativ. For eksempel spredtes et solidt voksende planocellulært karcinom fra overfladen og dybt ned i stromaet eller det kan være højsiddende i cervix og derved vanskelig at få repræsenteret i en celleprøve. Screeningsfejl er menneskelige fejl og de opstår fx pga. koncentrationssvigt, træthed eller manglende erfaring, fordi cancerceller sjældent ses i screeningsprøver.

Symptomer

Cervixcancer opstår i et lille område med præmaligne forandringer i eller i nær tilknytning til transformationszonen mellem pladeepitelet og det endocervikale cylinderepitel. Diagnosticeringen af cervixcancer sker ved screening eller ved at patienterne på grund af symptomer søger læge. Ved klinisk mistanke om cervixcancer visiteres patienten videre til gynækologisk speciallæge eller til gynækologisk afdeling. Som led i udredningen kan der tages kolposkopisk vejledte biopsier og cervixabrasio eller en endocervikal børsteprøve (se kap. Udredning og behandling af præmaligne og

maligne forandringer). Patienterne kan have tidlige så vel som sene symptomer. Over halvdelen af patienterne vil have en tidlig cancer på diagnosetidspunktet og kan derfor være asymptomatiske eller med uspecifikke symptomer. Her vil diagnosen blive stillet på et screeningssmear. Desværre har mere end hver anden danske kvinde, der får konstateret cervixcancer i dag, fravalgt screeningen eller er utilstrækkeligt screenet.

Tidlige symptomer

- Kontaktblødning (postcoital blødning)
- Vaginalblødning mellem to menstruationer
- Postmenopausal blødning
- Pletblødninger ved fysisk aktivitet, ved vandladning eller afføring.
- Øget eller ændret vaginalt fluor (fx gulligt eller brunligt og ildelugtende, evt. med frisk blødning)

Sene symptomer

- Bækken-, mave- eller rygsmerter
- Afførings- og vandladningsproblemer
- Ødemdannelse i benene
- Generelle cancersymptomer som fx vægttab og appetitløshed

Prognose

Næsten halvdelen af alle kvinder, der får konstateret cervixcancer, vil dø af sygdommen indenfor de første fem år. Prognosen afhænger af sygdommens stadium på diagnosetidspunktet, patientens almindelige tilstand og patientens alder samt tilstedeværelse af andre sygdomme. Tumortype og tumordifferentiering har mindre betydning for prognosen end invasionsdybden og eventuel karinvasion. Tager man alle cervixcancer-patienter under ét, er 5-års overlevelsen ca. 65 %. Femårsoverlevelsen opgives i større materialer til omkring 60-65 % for patienter i stadium IIB og 25-48 % i stadium IIIB. For patienter i stadium IVA er langtidsoverlevelsen under 10 %. Det cervikale adenokarcinom angives at have en femårsoverlevelse på 44-56 % i modsætning planocellulært karcinom på 62-68 %. Der ses generelt en bedre overlevelse i de yngre aldersgrupper. Overlevelsen efter radikal hysterectomi uden postoperativ behandling er generelt god med en 5-års overlevelse på 80-90 % (se kap. om Udredning og behandling).

Mikroinvasivt planocellulært karcinom

Planocellulært karcinom in situ med minimal stromal invasion er det tidligste stadium af invasiv cervixcancer. Der vil være en lille risiko for lymfeknudemetastaser, men prognosen er rigtig god. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet er ca. 40 år. Den cervixcytologiske undersøgelse har en betydning for opsporing af sygdommen, da portio ved prøvetagningen ser normal ud ved mere end halvdelen af patienterne, og da 2/3 ingen kliniske symptomer har.

Invasive karcinomer opstår som regel, hvor der i forvejen er udbredte, svære præmaligne forandringer i epitelet. I vævssnittet ses således svære intraepiteliale forandringer, hvori en eller flere små

ansamling af cancerceller gennembryder basalmembranen og vokser ned i det underliggende stroma. Den endelige diagnose skal stilles på histologisk materiale.

Histologi

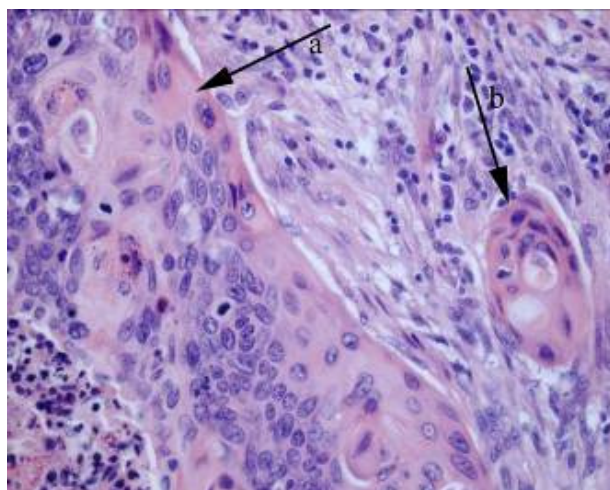
Det planocellulære karcinom inddeles efter WHO-klassifikationen i forskellige histologiske typer afhængig af cellestørrelse og keratinindhold: en keratiniserende, en ikke-keratiniserende og en basaloide (småcellet) type.

Blandingsformer er almindelige. Det ikke-keratiniserende karcinom er den hyppigste variant i dag og udgør ca. 65 % efterfulgt af det keratiniserende karcinom (25 %) og mindst hyppigt er det basaloide karcinom, der er lavt differentieret. Derudover findes andre meget sjældne varianter inden for det planocellulære karcinom fx verrukøst karcinom.

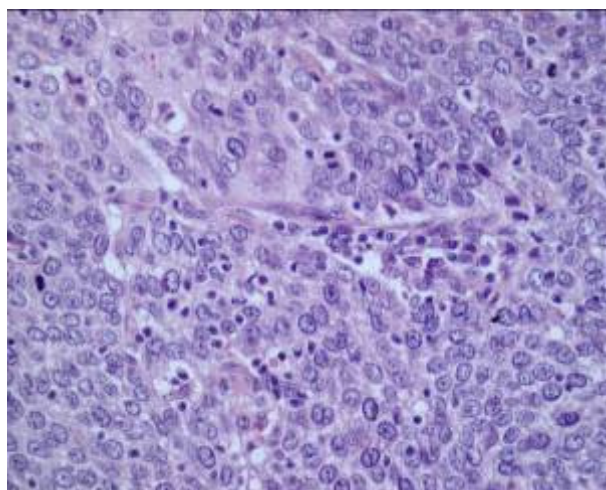
Den histopatologiske differentieringsgrad af tumor i højt, middelhøjt eller lavt differentieret korrelerer ikke til prognosen.

Det keratiniserende planocellulære karcinom er karakteriseret ved store, cytoplasmarige celler med prominente intercellulære broer og forhorning i form af hornløg (figur 118). Kernen kan være forstørret eller pyknotisk. Der ses ikke så udtalt mitotisk aktivitet som ved de andre typer. Hyperkeratose og pleomorf parakeratose kan ses. Nekrose ses ofte.

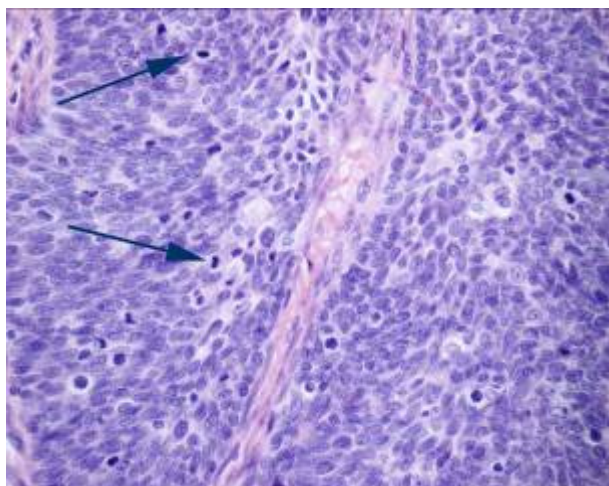
Den ikke-keratiniserende type er karakteriseret ved polygonale pladeepitelceller, der kan være individuelt keratiniserende, men der er ikke deciderede hornløg. Cellegrænserne er distinkte og lejlighedsvis ses intercellulære broer (figur 119).



Figur 118. (HE). Keratiniserende planocellulært karcinom. Bemærk ved pilen (a) de store cytoplasmarige eosinofile celler og ved pilen (b) hornløgsdannelse



Figur 119 (HE) Histologisk snit med ikke-keratiniserende planocellulært karcinom.



Den basaloide variant er opbygget af små, ovale, basaloide celler, der vokser i kompakte vævsstrøg. Kernerne er små, ensartede og hyperkromatiske og udviser stor mitotisk aktivitet (figur 120). Der ses hyppigt nekrose, da cellerne skræbes fra en ulcererende overflade højt oppe i endocervix, hvor tumor er lokaliseret.

Figur 120. (HE) Histologisk snit med basaloide planocellulært karcinom. Bemærk det kompakte udseende med mange små hyperkromatiske kerner og de mange mitoser (bl.a. ved pilene)

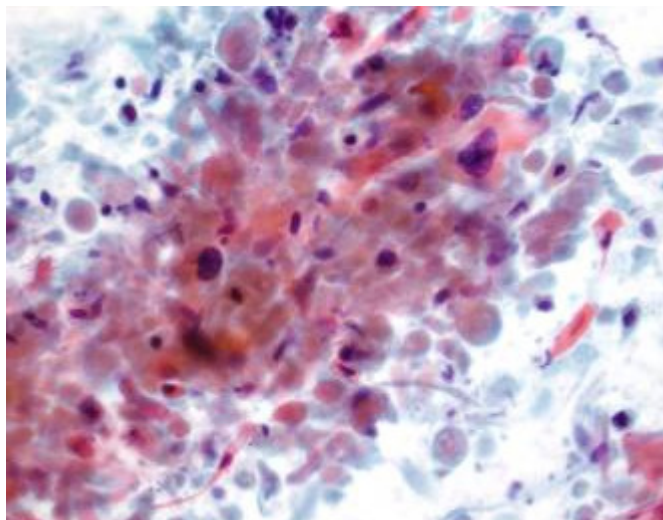
Cytologi

Med Bethesda klassifikationen har man mulighed for at inddele den invasive sygdom i to hovedgrupper: planocellulært karcinom og adenokarcinom (se Kap. om Forandringer i endocervikalt cylinderepitel) ud fra de maligne tumorcellers morfologi i en cervixcytologisk prøve. De planocellulære karcinomer underinddeles ikke yderligere i Bethesda klassifikationen, men da undertyperne udviser et meget varierende cytomorfologisk cellebillede, der ofte er blandede typer, beskrives alle tre nævnte histologiske undertyper. En af årsagerne til screeningsfejl kan netop være, at man glemmer denne variation.

Pleomorfi og variationen i kernet detaljer er de vigtigste morfologiske forskelle på cancer celler og normale celler. Den sammenlignelighed, som er så karakteristisk for de stereotype, normale celler, er nu væk. Cancer cellerne er generelt mindre end de normale pladeepitelceller og har en mere afrundet form end det ses ved HSIL. Tenformede (aflange), orangeofile celler evt. med en intracytoplasmatisk fibril kan ses. Syncytielle cellegrupper og mikrobiopsier opbygget af cancer celler ses hyppigt.. Kerneformen er som regel bestemt af celleformen. Kernestørrelsen er typisk mere end dobbelt så stor som en intermediær cellekerne. Keratiniserende cancer celler kan dog have monstrøst store, uregelmæssige kerner. Man vil kunne finde uregelmæssige, solitære eller multiple makronukleoler i en del af kernerne, hvor kromatinstrukturen vil være groft granuleret og uregelmæssigt fordelt med tydelig clearing. I andre kerner vil kernet detaljerne være skjult af hyperkromasi.

I baggrunden ses typisk tumordiatese, der opstår når de invaderende tumorceller fremkalder blødning og vævsnedbrydning i stromaet. Tumordiatese består af en blanding af cellehenfald (debris), fibrintråde, proteinøst materiale, erythrocytter og gammelt blod, der farves tyrkis. Diatesen kan mangle helt, være altdominerende, ligge diffust spredt eller klæbe til tumorcellerne, hvilket ses i VBT.

Keratiniserende planocellulært karcinom



Figur 121. (UST). Keratiniserende planocellulært karcinom. Bemærk de pleomorfe kerner og nekrosen

Cancerceller af den keratiniserende type er først og fremmest karakteriseret ved udtalt cellepleomorfi. Der ses mange bizarre celleformer fx spindle cells (tenformet celler) og tadpole cells ("haletudseceller"). Cellerne er overvejende enkeltliggende. K/C ratio er generel lav, da cellerne kan være særdeles cytoplasmarige. Et andet vigtigt kendetegn er cellernes glasagtige, orangeofile cytoplasma pga. det store indhold af keratin. Der ses ofte ledsagende hyper- og parakeratose. Kerneforstørrelsen er også særdeles varierende (typisk fra 1,5 – 3 x intermediær kernestørrelse), men kernerne kan være monstrøst store og uregelmæssige (figur 121). Nukleoler er sjældent synlige i cytologisk materiale på grund af den udtalte hyperkromasi. Ofte vil der være tale om blandingsformer dvs. at de keratiniserende

tumorceller ses side om side med tumorceller af ikke-keratiniserende type.

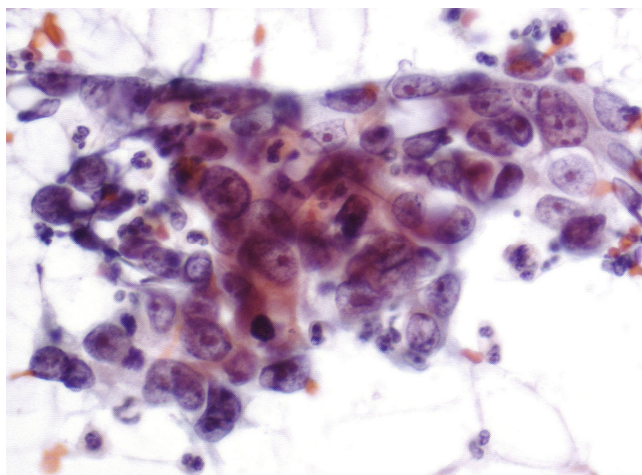
Den keratiniserende type er karakteriseret ved

- Fra få til mange overvejende enkeltliggende celler
- Pleomorfi af celler og kerner
- Orangeofilt cytoplasma, der er tæt og velafgrænset
- Opake kerner
- Lejlighedsvis tumordiatese, der i VBT er sparsom og klæbende til cellerne

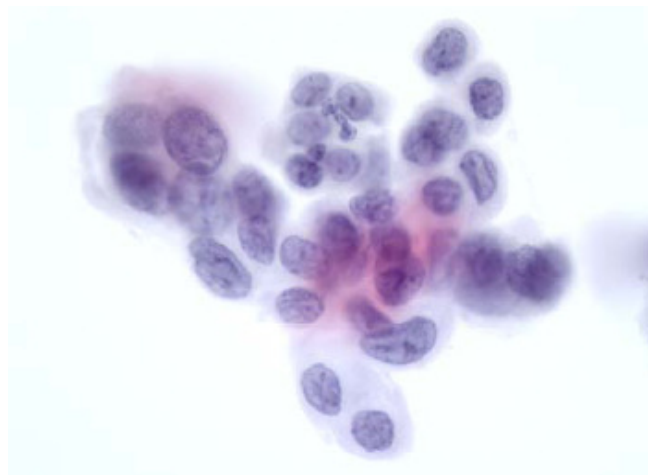
Ikke-keratiniserende planocellulært karcinom

De tumorceller, som man hyppigst finder i cervixcytologiske prøver, stammer fra et ikke-keratiniserende planocellulært karcinom. Tumorcellerne er dog relativt små med et blåt, tæt og velafgrænset cytoplasma, der giver en forholdsvis ensartet og afrundet celleform.

Mikrobiopsi-lignende, syncytielle cellegrupper er karakteristiske, men der vil også kunne findes enkeltliggende celler. K/C ratio er stor. Kernerne er runde til ovale og 2-3 x intermediær kernestørrelse. Det vigtigste kendetegn er et hyperkromatisk, uregelmæssigt fordelt og ofte groft granuleret kromatin. Nukleoler ses, men sjældent i samtlige abnorme kerner. Makronukleoler ses i lavt differentierede tumorer som et udtryk for den store aktivitet i disse celler (figur 122 og 123). Tumordiatosen ses ofte liggende i relation til tumorcellerne.



Figur 122. (UST) Ikke-keratiniserende planocellulært karcinom. Bemærk de pleomorfe celler med nukleoler og tumordiatosen i baggrunden

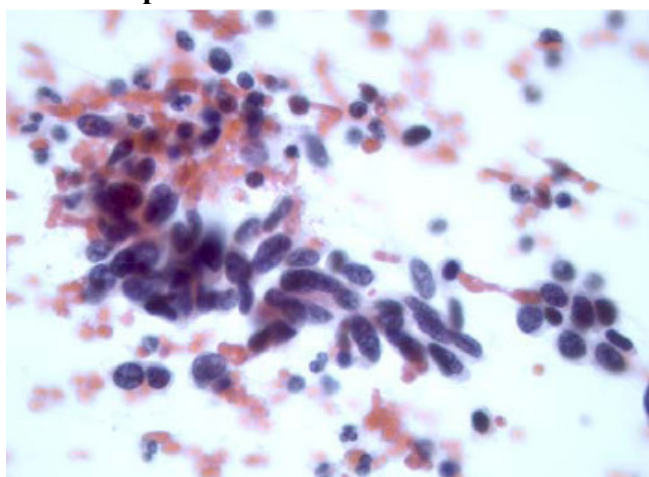


Figur 123. (VBT) Planocellulært karcinom af ikke-keratiniserende type. Bemærk det velafgrænsete cytoplasma og variationen i kernemembranerne, kernestørrelsen og kromatinstrukturen. Der ses små nukleoler i flere af kernerne

Den ikke-keratiniserende type er karakteriseret ved

- Overvejende syncytielt lejret
- Afrundede, celler med et blåligt, tæt og velafgrænset cytoplasma
- Ofte mindre celler end ved HSIL
- Groft granuleret og ujævnt fordelt kromatin med clearing og hyperkromasi
- Makronukleoler
- Ofte tumordiatese

Basaloidt planocellulært karcinom



Figur 124. (UST) Basaloidt planocellulært karcinom. Bemærk de små hyperkromatiske kerner med groft granulær kromatinstruktur

Denne type er et lavt differentieret ikke-keratiniserende planocellulært karcinom med små celler. Den er meget sjælden og formentligt også den, der giver størst risiko for screeningsfejl. Derudover har den et mere aggressivt forløb end de andre planocellulære undertyper og kan opstå mellem to screeningsrunder (intervalcancer). Man mener, at denne type er i stigning og især hos yngre kvinder. Den opstår højt oppe i cervikalkanalen og det kan give anledning til prøvetagningsfejl.

Cellerne er relativt ensartede og ses typisk lejrede i tætte syncytielle grupper, men de kan også være enkeltliggende. Både celle og kerne er karakteristisk ovale eller tenformede (figur 124).

K/C ratioen er meget høj og cytoplasmaet er særdeles sparsomt og uskarpt afgrænset. Kernestørrelsen er kun 1.5-2 x intermediær kernestørrelse. Kernerne er særdeles hyperkromatiske og har en meget groft granuleret kromatinstruktur. Nukleoler kan være vanskelige at se i UST, men vil i så fald være små. Der ses mange mitoser og baggrunden vil være præget af tumordiatese. Der ses ikke ledsagende dysplasi, fordi canceren opstår i atypisk reservecellehyperplasi.

Den basaloide type er karakteriseret ved

- Ovale eller tenformede meget små celler
- Særdeles sparsomt cytoplasma
- Svær hyperkromasi
- Groft og ujævnt fordelt kromatin med mikronukleoler
- Syncytielt lejret
- Tumordiatese

Differentialdiagnoser

Differentialdiagnostiske problemer i forbindelse med den keratiniserende type kan eksempelvis være dyskeratose (LSIL), orangeofile HSIL celler eller degenerative forandringer ved atrofi. I forbindelse med den ikke-keratiniserende type er de relevante differentialdiagnoser HSIL, atypiske reparative celler (ASCUS) og lavt differentieret adenokarcinom (se kap. Præmaligne og maligne forandringer i endocervikalt cylinderepitel). Overvejer man den basaloide type, bør man udelukke dybe stromaceller fra endometriet (se kap. Normale endometrieceller), follikulær cervicitis eller basalcellehyperplasi ved udbredt atrofi.

Differentialdiagnoser til planocellulært karcinom

- Degenerative forandringer
- Basalcellehyperplasi ved atrofi
- Endometrieceller
- Dybe stromaceller
- Follikulær cervicitis
- Dyskeratose (LSIL)
- Atypisk tissue repair
- HSIL
- Adenokarcinom

PRÆMALIGNE OG MALIGNE FORANDRINGER I ENDOCERVIKALT CYLINDEREPITEL

Den cervixcytologiske prøve er udviklet med henblik på diagnostik af forandringer i pladeepitelet. Med cyto børstens indførelse i begyndelsen af 1980'erne, er antallet af endocervikale cylinderepitelceller i de cervixcytologiske prøver steget betydeligt, og dermed også muligheden for at se forandrede cylinderepitelceller.

Der er såvel et fortolknings- som et opsamlingsproblem, idet de cytomorfologiske forandringer ikke er så udtalte og veldefinerede som i pladeepitelet. Cylinderepitelcellerne er generelt mere modtagelige for fysiske og kemiske påvirkninger end pladeepitelcellerne. Desuden er forandringerne som regel lokaliseret i cervikalkanalen og eventuelt nede i krypterne. De forandrede cylinderepitelceller kommer derfor ikke altid med i den cervixcytologiske prøve.

Den cervixcytologiske prøve er ikke så sensitiv i forbindelse med forandringer i cylinderepitelet, men den spiller alligevel en væsentlig rolle i diagnostikken af forandringerne, dvs. at screening for livmoderhalskræft også er effektiv med hensyn til forandringer i cylinderepitelet. Der er hverken typiske sygehistorier, klinisk diagnostiske symptomer eller karakteristiske kolposkopiske forandringer, der indikerer forandringer i cylinderepitelet.

Endocervikale adenokarcinomer udgør en stigende del af de primære maligne tumorer, der opstår i cervix uteri. Det er derfor vigtigt, at identificere såvel præmaligne som maligne cylinderepitelceller og adskille disse fra benigne forandringer. Det vil bevirke, at antallet af såvel falsk negative som falsk positive cervixcytologiske prøver nedsættes.

Udvikling af præmaligne og maligne forandringer i endocervikalt cylinderepitel

Det er usikkert, om det endocervikale adenokarcinom udvikles fra normalt cylinderepitel over dysplasi og adenokarcinom in situ (AIS) eller direkte fra AIS.

AIS blev første gang beskrevet histologisk i 1953, mens der først i 1990'erne blev opstillet cytologiske kriterier for præmaligne forandringer i cylinderepitelet.

Retrospektiv rescreening af tidligere cervixcytologiske prøver på kvinder, der har udviklet adenokarcinom i cervix uteri, viser nogle gange atypiske cylinderepitelceller, der ikke opfylder kriterierne for AIS og adenokarcinom. Dette indikerer tilstedeværelsen af glandulære forstadier samt at forandringerne udvikler sig over en årrække.

Patienter med adenokarcinom har en gennemsnitsalder på ca. 50 år, mens AIS ses 5 – 20 år tidligere. Generelt er der en meget stor aldersspredning hos kvinder med forandringer i cylinderepitelet, og forandringer findes også hos helt unge kvinder.

WHO-klassifikation, der anbefales anvendt til histologisk prøver, inddeler forandringerne i cylinderepitelet i dysplasi, adenokarcinom in situ og adenokarcinom. Diagnosen dysplasi i endocervikalt cylinderepitel er kontroversiel og kriterierne er ikke veldefinerede og anvendes ikke i Danmark.

Bethesda klassifikationen, der anbefales anvendt til cervixcytologiske prøver, inddeler forandringerne i atypiske cylinderepitel celler fra endocervix (atypiske glandulære celler, AGC), adenokarcinom in situ (AIS) og endocervikalt adenokarcinom.

Bethesda klassifikation - endocervikalt

- Atypiske cylinderepitel fra endocervix
Atypiske glandulære celler (AGC)
- Adenokarcinom in situ (AIS)
- Endocervikalt adenokarcinom

Ætiologi

Forandringerne i cylinderepitelet opstår ligesom i pladeepitelet i relation til transformationszonen. Der ses også her en klar sammenhæng mellem infektion med humant papillomvirus (HPV) og forandringer i cylinderepitelet.

HPV type 18 er den hyppigst forekomne i adenokarcinomer, mens lav risiko HPV typerne sjældent eller aldrig findes i cylinderepitelet. HPV kan ikke repliceres i cylinderepitelet.

Der er hyppigt samtidige forandringer i plade- og cylinderepitelet. I disse tilfælde skyldes forandringerne oftest den samme HPV infektion.

ATYPISKE ENDOCERVIKALE CYLINDEREPITELCELLER (AGC)

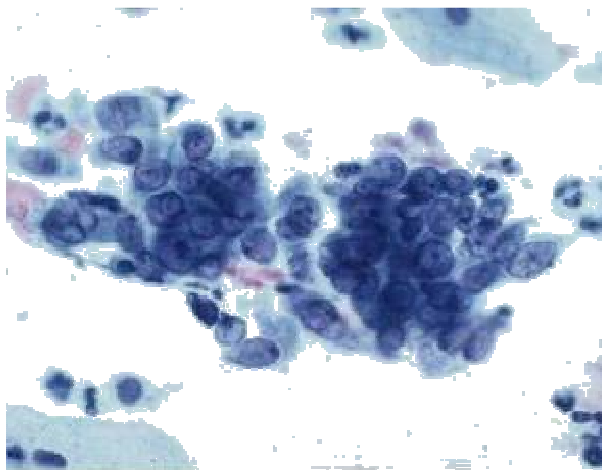
Cytologi

Atypiske cylinderepitelceller fra endocervix (AGC) har kerneatypi, der overstiger reaktive forandringer, men som ikke er tilstrækkelige til at opfylde kriterierne for AIS eller adenokarcinom.

Den to-dimensionelle lejring i sheets, der karakteriserer normale endocervikale cylinderepitelceller ændres, idet cellegrupperne bliver mere tre-dimensionelle, har noget tætliggende og overlappende kerner (crowding). Der ses ofte palisader med nogen pseudolagdeling. Cellegrænserne er dog oftest tydelige. K/C ratio er øget (figur 125).

Kernerne kan være forstørret 3 til 5 gange en normal endocervikal cellekerne. Der kan ses nogen variation i kernestørrelse- og form (pleomorfi), og kernerne kan være let hyperkromatiske. Nukleoler kan ses, mens mitoser er sjældne.

Ved VBT runder cellegrupperne mere op og bliver tre-dimensionelle strukturer.



Figur 125. (UST) AGC. Endocervikale cylinderepitelceller med nogen crowding samt kerneforstørrelse

Atypiske cylinderepitelceller fra endocervix

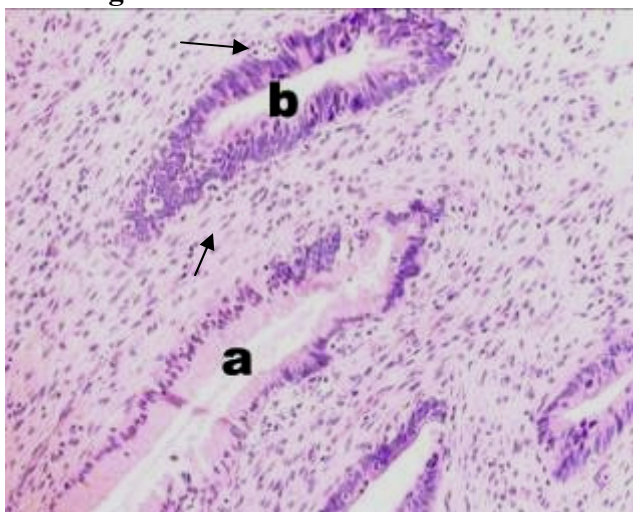
- Sheets med nogen crowding
- Palisader med nogen pseudolagdeling
- Ofte tydelige cellegrænser
- K/C ratio er øget
- Kerneforstørrelse op til 3 - 5 x normal endocervikal cellekerne
- Nogen kernepleomorfi
- Evt. let hyperkromasi
- Evt. nukleoler
- Sjældent mitoser

Specielt for væskebaseret cytologi VBT

- Cellegrupperne runder mere op

ADENOKARCINOM IN SITU (AIS)

Histologi



Betegnelsen adenokarcinom in situ bruges om forandringer i cylinderepitelet, hvor cellerne er morfologisk maligne, men basalmembranen er intakt, og der ses ingen stromal reaktion (figur 126).

Der er hyppigt en brat overgang mellem områder med normalt cylinderepitel og AIS.

Endocervikalt adenokarcinom opdeles i en række undertyper (se Endocervikalt adenokarcinom), der alle har et forstadium svarende til adenokarcinom in situ.

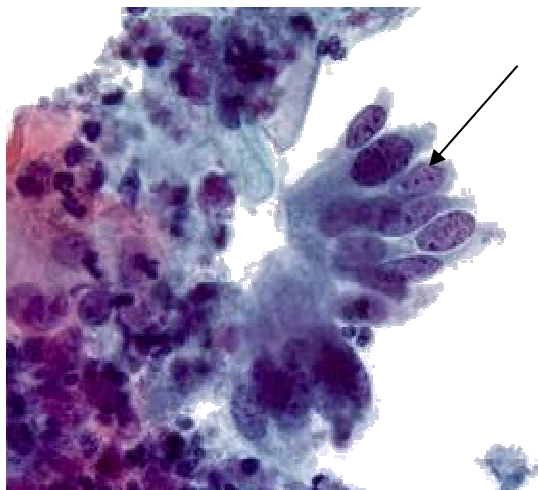
Figur 126. (HE) Histologisk snit der viser en krybt med normal cervixcylinderepitel (a) og en krybt med AIS (b). Ved pilene ses apoptoser

Cytologi

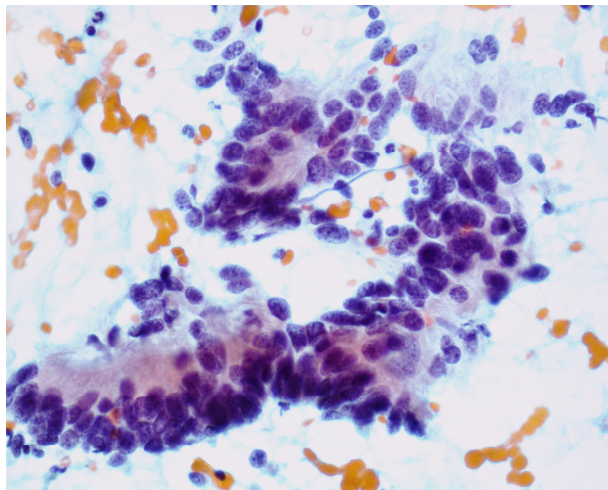
Undertiden kan de histologiske typer identificeres cytologisk. Dette forsøges ikke rutinemæssigt, men kan forklare forskelligheden i det cytologiske udseende. Ved AIS ses cellerne oftest i grupper. Den arkitektoniske fremtoning af grupperne spiller sammen med kerneforandringerne en væsentlig rolle ved diagnostik af AIS.

Kerneformen er ovale til aflange (cigarformede) (figur 127) Kernerne er forstørrede med størrelsesvariation.

Kromatinet er jævnt fordelt og ofte groft granuleret. Kernerne er hyperkromatiske. Nukleolerne er oftest små, men ved VBT ses der tydelige nukleoler.



Figur 127. (VBT) Gruppe af abnorme cylinderepitelceller med aflange, hyperkromatiske kerne med nukleoler. AIS

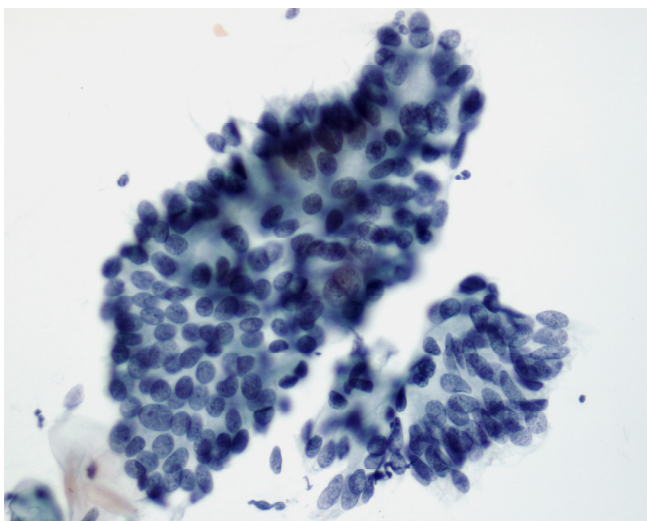


Figur 128. (UST) Grupper af abnorme cylinderepitelceller med forstørrede, ovale kerner. Kromatinet er jævnt fordelt, moderat granuleret og hyperkromatisk med blodig baggrund. AIS

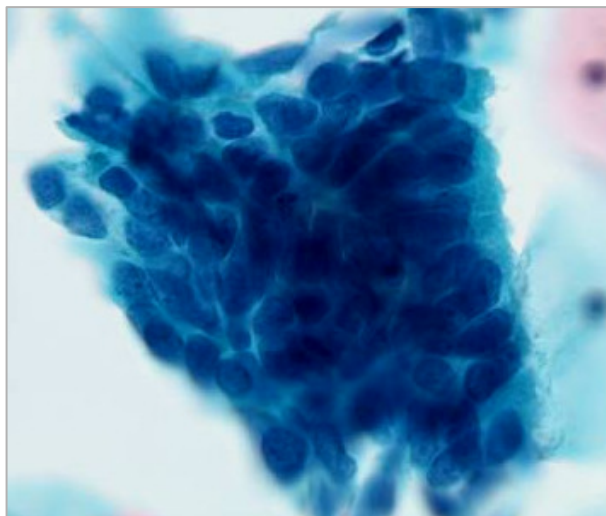
Ved screening kan kerneforandringerne let overses. Det er derfor vigtigt at kende den arkitektoniske fremtoning af de neoplastiske celle, der oftest ses i grupper. De forandrede cylinderepitelceller har en forhøjet K/C ratio. Kernerne er tætliggende og lapper over hinanden, dvs. der er crowding (figur 129). Celleaggregaterne bliver hermed tredimensionale og der er tab af bikagemønstreet, men nogle af cellerne er stadig cylinderformede. Cytoplasmaet er granuleret eller vakuoliseret blåligt evt. eosinofilt.

Udover crowding kan cellegrupperne have pseudolagdeling af kernerne, kirtellignende strukturer i gruppen, rosetform eller fjerlignende kanter (feathering) (figur 133)

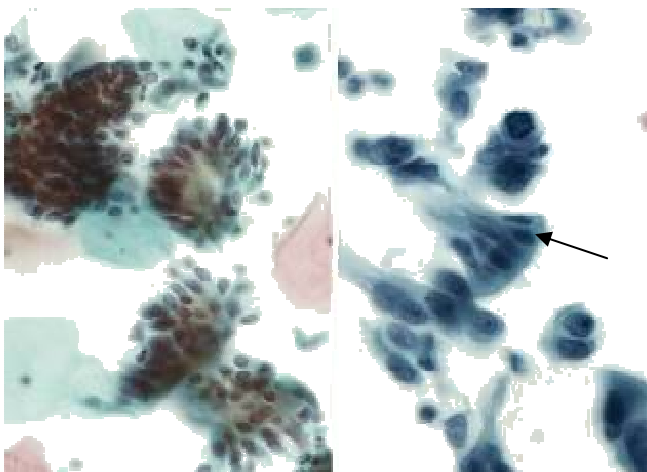
Ved pseudolagdeling udvikler epitelet et mere eller mindre lagdelt udseende, hvor kernerne ikke kun er placeret i den basale del af cytoplasmaet (figur 132). Ved VBT kan pseudolagdelingen fremtræde som et "fuglehale" arrangementer eller palisader (figur 131).



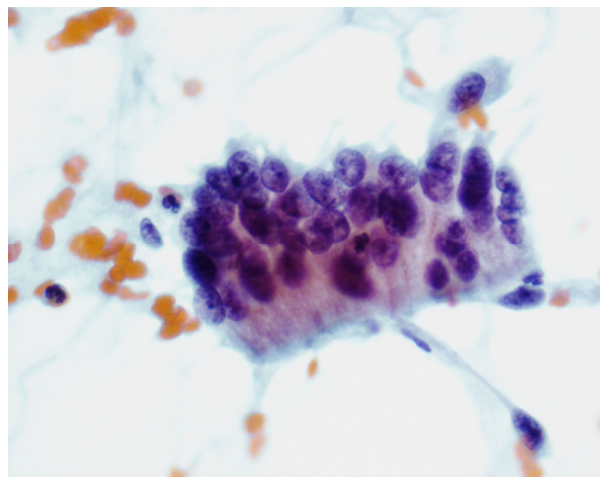
Figur 129. (UST) Crowdede cellegrupper.
Aggregater af cylinderepitel med høj K/C ratio og overlappede kerner. Bemærk de aflange kerner. AIS.



Figur 130. (VBT) Crowdede tredimensionel cellegruppe.
AIS.



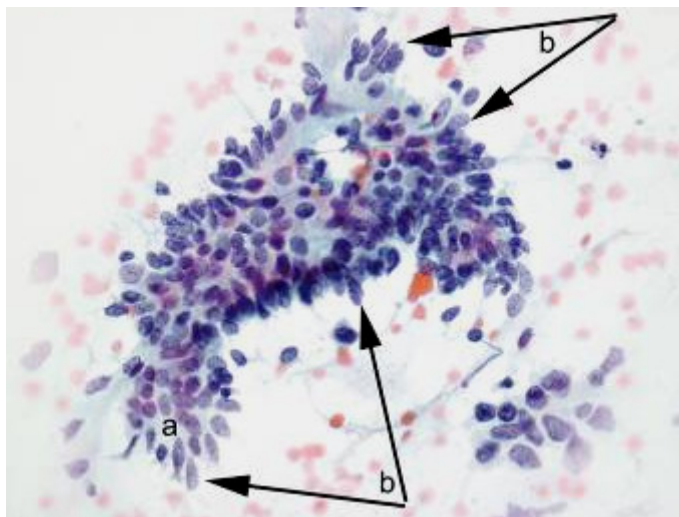
Figur 131. (VBT) Til venstre ses cellegrupper med mindre udtalt feathering. Til højre ses grupper med pseudolagdeling, der ses som "fuglehale" arrangement (pil). AIS.



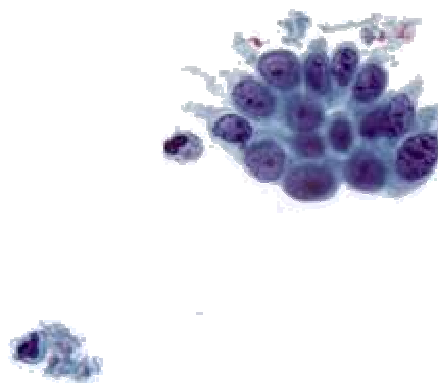
Figur 132. (UST) Pseudolagdeling
Epitelet udvikler et pseudolagdelt udseende, hvor kernerne ikke kun er placeret i den basale del af cytoplasmaet. AIS.

I større eller mindre aggregater af cylinderepitelceller kan der ses kirtellignende strukturer eller rosetter. Lumen er omgivet af celler med perifert lokaliserede kerner.

Fra kanten af cellegrupper med crowding kan der ses fremspring af nøgne kerner eller kerner med et sparsomt cytoplasma. Dette kaldes fjerddannelse eller feathering. Featheringen er ikke så udtalt i VBT som i UST.

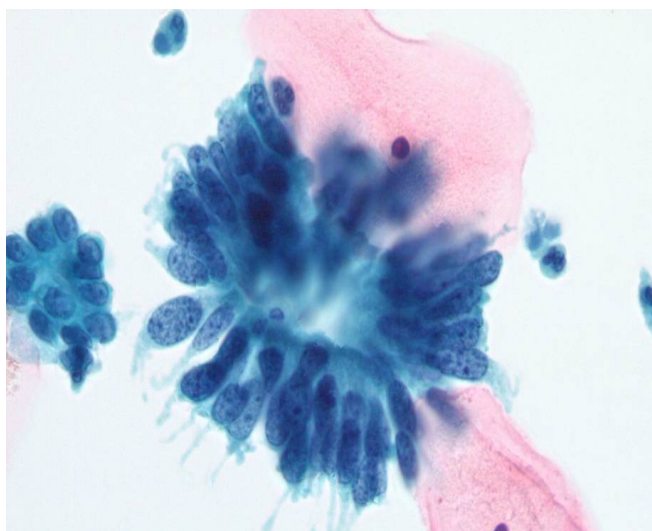


Figur 133. (UST) Agregat af cylinderepitelceller med kirtellignende struktur (roset) (a). Lumen er omgivet af endocervikale cylinderepitelceller med perifert lokaliserede kerner og cytoplasma mod lumen. Desuden ses feathering, fjerdannelse (b). AIS.

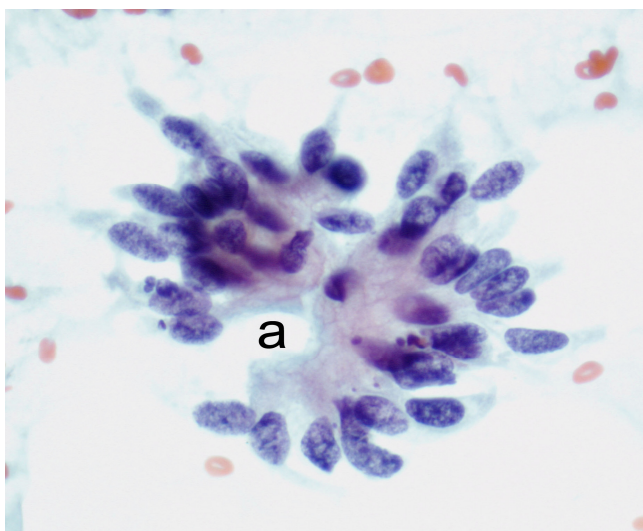


Figur.134. (VBT) Cellegruppe med mindre udtalt feathering. Kernerne har tydelige nukleoler. AIS.

Rosetter ses som strukturer af cylinderepitelceller med perifert lejrede kerner og cytoplasma direkte mod midten arrangeret rundt om et centralt lumen.



Figur 135. (VBT) tæt tredimensionel cellegruppe lejret i roset. AIS.



Figur 136. (UST) Roset
Agregat af tætliggende cylinderepitelceller med perifert lejrede kerner, og et centralt lumen (a). AIS.

Der ses ofte mitoser og som følge af den høje proliferationsrate, ses der ofte cellerester i celleaggregaterne, hvilket betegnes som apoptotiske legemer. Disse må ikke forveksles med granulocytfiltration i cellegrupperne, der ses ved inflammatoriske processer.

Der ses ofte samtidig normale og reaktivt ændrede cylinderepitelceller lejret i to-dimensionelle grupper. Baggrunden er hyppigt inflammeret eller blodig, men der ses ikke tumordiatese.

Der ses ofte såvel forandringer i pladeepitelet som i cylinderepitelet. Cylinderepitelkomponenten underdiagnosticeres eller overses ofte i såvel histologisk som cytologisk materiale. Af hensyn til kontrol og behandling af patienten er det vigtigt at diagnosticere forandringerne i såvel plade- som cylinderepitelet, da forandringerne i cylinderepitelet ofte sidder højt i endocervikalkanalen og eventuelt nede i krypterne.

Adenokarcinom in situ (AIS)

- Forhøjet K/C ratio
- Crowding
- Pseudolagdeling
- Kirtellignende strukturer / roset form
- Feathering (fjerdannelse)

- Forstørrede kerner med kernestørrelsesvariation
- Ovale til aflange (cigarformede)
- Fint til groft distinkt granuleret
- Jævnt fordelt kromatin
- Hyperkromasi
- Evt. mikronukleoler
- Mitoser
- Apoptotiske legemer

- Blod eller evt. inflammation
- Ingen tumordiatese

Specielt for væskebaseret cytologi (VBT)

- Enkeltliggende celler kan ses
- "Fuglehale" – arrangement (pseudolagdeling)
- Feathering og rosetter mindre udtalt
- Crowdede hyperkromatiske grupper der er mindre, tættere og mere tredimensionelle med glattere mere skarp celleafgrænsning
- tydelige nukleoler

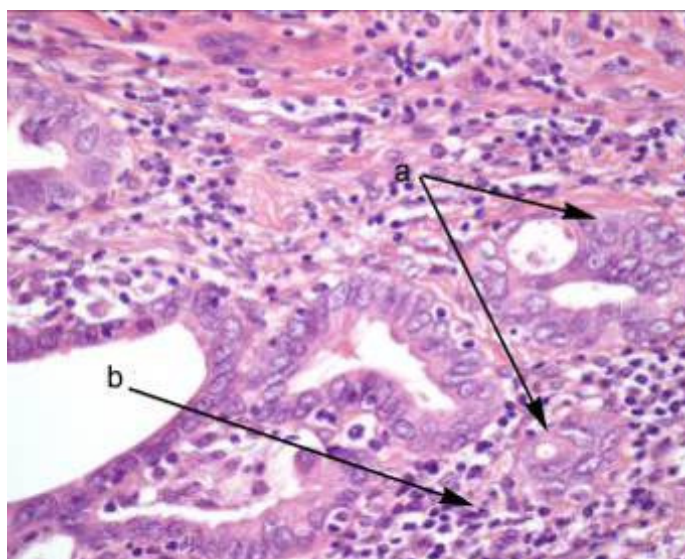
Ofte samtidige forandringer i pladeepitelet

ENDOCERVIKALT ADENOKARCINOM

Kvinder med endocervikalt adenokarcinom kan have symptomer i form af blødning eller vaginal udflåd, men 15-20 % er asymptomatiske. Desuden kan der makroskopisk ses erosion eller tumordannelse i endocervikalkanalen eller på portio, men de dybere kirtler er dog oftere involveret end overfladeepitelet. Hver tredje kvinde har en normalt udseende cervix.

Histologi

Betegnelsen adenokarcinom bruges om forandringer i det endocervikale cylinderepitel, hvor epitelet cytomorfologisk er malignt, og der er tegn på invasion. Kirtlerne er irregulære infiltrerende, og vokser under den normale kirteldybde i cervix (3-5 mm). I tilknytning til invasionen ses områder med inflammatorisk respons samt stromal desmoplasi. Inflammation og den stromale desmoplasi kan dog mangle ved højt differentieret adenokarcinom.



Endocervikale adenokarcinomer inddeles i forskellige typer afhængig af det morfologiske billede.

Den endocervikale type er den hyppigste.

Adenokarcinom typisk af endocervikal eller eventuelt endometrioid type kan ses sammen med en malign pladeepitelkomponent, hvilket betegnes adenoskvamøs karcinom (Se kap. Andre maligne tumorer i cervix).

Figur 137. (HE) Histologisk snit der viser maligne cylinderepitelceller fra et endocervikalt adenokarcinom (a) og inflammatorisk respons i stromaet (b)

Histologisk klassifikation af endocervikale adenokarcinomer (WHO -klassifikation)

1. Mucinøst adenokarcinom
 - a. Endocervikal type
 - b. Intestinal type
2. Endometrioidt adenokarcinom
3. Clear cell adenokarcinom
4. Serøst adenokarcinom

Cytologi

Adenokarcinomerne repræsenterer de histologiske typer og kan være højt eller lavt differentieret, og derfor cytomorfologisk forskellige.

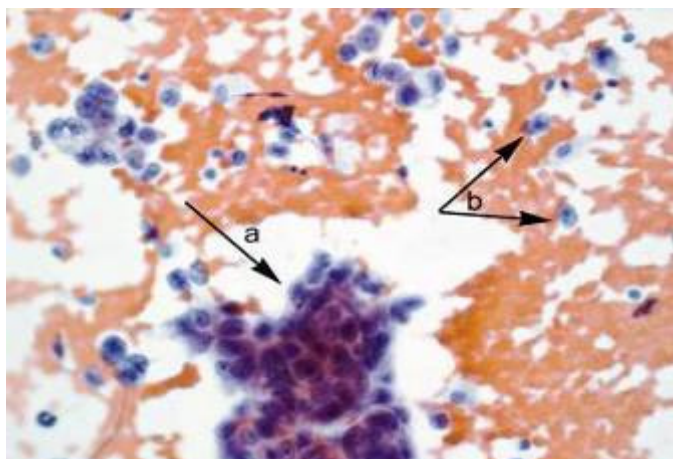
Typisk vil der være talrige crowdede grupper af abnorme cylinderepitelceller og evt. enkeltliggende maligne celler. Der ses kun få normale cylinderepitelceller.

Cellerne er høje cylinderformede og ofte større end normale cylinderepitelceller.

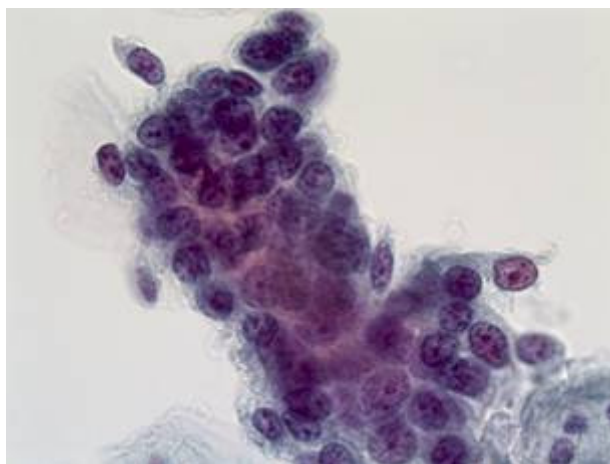
Kernerne er pleomorfe, med uregelmæssige kernemembraner og ujævnt fordelt kromatinstruktur med clearing. Der kan ses makronukleoler i stort set alle kerner.

Veldifferentierede tumorer kan have kerner, der er mindre end normalt og med lysere, finere og ujævnt fordelt kromatin.

Cytoplasmaet er blåligt eller eosinofilt samt fint vakuoliseret med mindre slimproduktion end i normale cylinderepitelceller. Graden af slimproduktion afhænger dog af differentieringen og type.



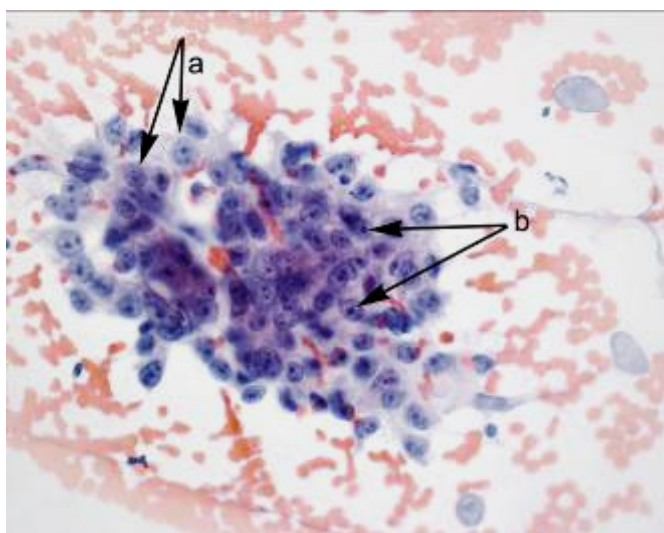
Figur 138. (UST) Blodigt materiale indeholdende adenokarcinom celler. Der ses en crowding i cellegruppen (a) samt enkeltliggende maligne celler



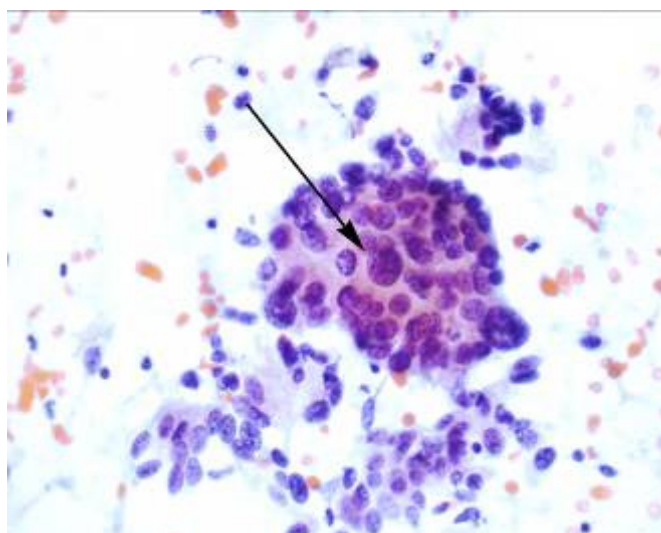
Figur 139. (VBT) Adenokarcinom. Crowded cellegruppe med groft granuleret kromatin og makronukleoler

Det arkitektoniske udseende af cellegrupperne er ligesom ved AIS vigtig i diagnostikken.

Kernecrowding er ofte markant i de tredimensionelle cellegrupper og syncytielle aggregater. Crowding kan maskere den enkelte celledes udseende. I disse tilfælde skal kernerne vurderes i kanten af cellegrupperne eller i kirtelåbninger. Cellegrupperne kan også være lejret i sheets uden den udtalte crowding af kernerne.



Figur 140. (UST) Endocervikalt adenokarcinom med normokromatiske, runde kerner (a) og makronukleoler (b)

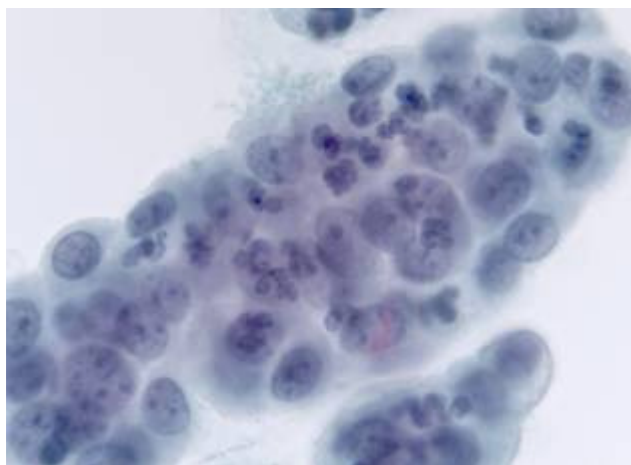


Figur 141. (UST) Endocervikalt adenokarcinom med kernecrowding og -pleomorfi (pilen), men ingen eller få nukleoler

I cellegrupperne ses pseudolagdeling, kirtellignende strukturer samt irregulære fjerlignende kanter. Desuden kan der ses celler lejret i rosetter. Der kan ses mitoser og kerne- og cytoplasmarester celleagregaterne (apoptotiske legemer) samt tumordiatese i baggrunden.

Specielt ved lavt differentieret adenocarcinom kan der ses kompakte cellegrupper lejret i tredimensionelle cellebolde, hvor kernerne er ekscentrisk lejret i cellerne.

Det er såvel cytologisk som histologisk vanskeligt at skelne mellem AIS og adenokarcinom. Sidstnævnte har dog cytologisk ofte flere abnorme celler, mere pleomorfi, mere abnorm kromatinstruktur, makronukleoler samt tilstedeværelse af tumordiatese. Samtidig er K/C ratio lavere. Dog udelukker manglen på tumordiatese ikke invasion og tilstedeværelsen af nukleoler indikerer ikke nødvendigvis invasion.



Figur 142. (VBT) Adenokarcinom celler med "åben" kromatinstruktur og fremtrædende nukleoler

Adenokarcinom

- Mange abnorme celler, ofte cylinderformede
- Sheets eller tredimensionelle grupper og syncytielle aggregater
- Cellerne kan ses enkeltliggende
- Forstørrede pleomorfe kerner
- Ujævnt fordelt kromatinstruktur med clearing
- Uregelmæssige kernemembraner
- Makronukleoler kan ses
- Mitoser
- Apoptotiske legemer
- Cytoplasmaet er blåligt evt eosinofilt
- Cytoplasmaet ofte fint vakuoliseret
- tumordiatese kan ses

Specielt for væskebaseret cytologi (VBT)

- Hyppigt tredimensionelle grupper
- Kromatinet er mere "åben" og nukleolerne fremtræder dermed mere tydeligt
- Klæbende prominent tumordiatese

Cytologiske karakteristika	AGC (endocervikalt)	Adenokarcinom in situ (AIS)	Adenokarcinom (endocervikalt)
Kerneform	Rund til oval	Ovale til aflange (cigarformede)	Ovale til aflange evt. irregulære
Kromatinstruktur	Kerneforstørrelse. Nogen kernepleomorfi evt. let hyperkromasi	Kernestørrelsesvariation Fint til groft distinkt granuleret jævnt fordelt kromatin	Forstørrede pleomorfe kerner Ujævnt fordelt kromatinstruktur med clearing
Kernemembran	Regelmæssig	Regelmæssig/uregelmæssig	Uregelmæssige kernemembraner
Nukleoler	Eventuelt	Mikronukleoler evt.	Makronukleoler
Mitoser / Apoptoser	Sjældent	Hyppigt	Hyppigt
K/C ratio	Forhøjet	Forhøjet	Forhøjet
Cilier	Ingen cilier	Ingen cilier	Ingen cilier
Cellelejring	Sheets med nogen crowding Palisader med nogen pseudolagdeling ofte tydelige cellegrænser	Crowding Feathering Rosetter / kirtellignende strukturer	Crowding Feathering Rosetter / kirtellignende strukturer
Baggrund	Ren eller inflammatorisk Normale endocervikale cylinderepitelceller	Inflammatorisk eller ren Evt. normale endocervikale cylinderepitelceller	Tumor diatese Få eller ingen normale endocervikale cylinderepitelceller

Differentialdiagnoser

Neoplastiske forandringer i cylinderepitelet er ofte vanskelige at tolke, og fejltolkes hyppigst fordi det endocervikale cylinderepitel er autolyseret, degenereret eller reaktivt ændrede. Der er samtidig mange differentialdiagnostiske problemer, der bør overvejes, før cylinderepitelet diagnosticeres som neoplastisk. Det skal pointeres, at neoplastiske forandringer i cylinderepitelet kan ses samtidig med de nedenstående forandringer.

Reaktive endocervikale cylinderepitelceller (tissue repair) ses ved fx cervicitis, polypper, spiral samt efter stråle- eller kemoterapi behandling. Der kan ses let kerneoverlapping, men kernestrukturen opfylder ikke kriterierne for AIS.

Prøver taget med cytobørste kan indeholde mikrobiopsier af cylinderepitel med overlappede kerner og evnetuelt kirtelåbninger. Kernerne vil være normalt strukturerede.

Endometriecylinderepitelceller kan forveksles med forandrede endocervikale cylinderepitelceller idet cellerne er lejret i tredimensionelle grupper, der ofte er degenerativt prægede.

Endometriecylinderepitelceller kan fx ses, hvis kvinden har endometriose. Endometriose er tilstedeværelse af endometriecylinderepitelceller og stroma udenfor cavum uteri. Det forekommer hos 5% af alle kvinder og kan fx ses i vagina og cervix. Det abnormt beliggende endometrie-væv påvirkes af ovariehormonerne og afstødes i forbindelse med menstruationen eller kan afskrabes ved prøvetagningen.

Efter konisering vil endocervikalkanalen være forkortet. Ved prøvetagning er der mulighed for at få isthmus eller endog endometriecylinderepitelceller (Lower uterin segment, LUS) repræsenteret i prøven. Desuden kan tubar metaplasia forveksles med AIS og adenokarcinom.

Såvel AIS som HSIL er forbundet med hyperkromatiske kernetætte grupper. Cellekernerne vil ved AIS være mere ovale til aflange evt. cigarformede, mens kernerne ved HSIL er mere runde eller ovale. Cellegrupperne ved HSIL vil desuden være mere afgrænsede, og fjerdannelse ses ikke. Såfremt det neoplastiske pladeepitel vokser ned i de endocervikale krypter, får cellegrupperne et mere adenomatøst præg.

Invasivt planocellulært karcinom er også en differentialdiagnose. Cytoplasmaet er dog tættere, mere velafgrænset og kernerne er mere centralt placerede end ved adenokarcinom. Keratinisering ses ikke ved adenokarcinomer, men planocellulære karcinomer og adenokarcinom kan ses samtidigt som adenoskvamøst karcinom.

Endometrie-cancer og ekstrauterine adenokarcinomer er også differentialdiagnoser. Her er cellerne typisk lejret i tredimensionelle cellebolde, idet cellerne er spontant afstødte.

Differentialdiagnoser

- Reaktive endocervikale cylinderepitelceller (tissue repair)
- Endocervikal cytobørste artefakt
- Endometrie-celler, endometriose
- Konus følger (LUS)
- Tubar metaplasia
- HSIL
- Invasivt planocellulært karcinom
- Endometrie-cancer
- Metastaser fra ekstrauterine adenokarcinomer

FORANDRINGER I ENDOMETRIET

Cancer i endometriet er hyppigere end cancer i cervix. Der bliver diagnosticeret cirka 700 nye tilfælde af endometriecancer om året.

Det hyppigste symptom på endometriecancer er vaginalblødning efter menopausen og blødningsforstyrrelser. Vandigt udflåd er karakteristisk, og patienten kan have smerter eller tyngdefornemmelse i underlivet. På grund af disse symptomer findes endometriecancer oftest, mens den er begrænset til uterus. Prognosen for disse patienter er god, idet 80 % overlever 5 år.

Den cervixcytologiske prøve er ikke velegnet til at finde forandringer i endometriet, da der ikke skrabs direkte fra endometrieslimhinden. Spontant afstødte endometrieceller kan dog opsamles ved prøvetagningen. Disse opsamles tilfældigt sammen med materiale fra ektocervix. Der ses hyppigst kun få endometrieceller i en cervixcytologisk prøve. Afstødningen af endometrieceller kan udover ved endometriecancer og -hyperplasi ses i første halvdel af menstruationscyklus, ved irritation eller direkte påvirkning af endometriet (Se kap. Normale endometrieceller).

Der kan spontant afstødes normale såvel som atypiske endometrieceller på et tidspunkt, hvor der ellers ikke afstødes endometrieceller. Hvis der ses spontant afstødte endometrieceller i anden halvdel af menstruationscyklus hos kvinder over 40 år og postmenopausale kvinder, rapporteres dette ifølge Bethesda-klassifikationen. Hos kvinder under 40 år rapporteres fundet ikke på grund af den lave incidens af malignitet ved opfølgning på fundet af endometrieceller. Hos postmenopausale kvinder er fundet af endometrieceller dog et signifikant fund, der altid bør rapporteres. Cellefundet skal altid sammenholdes med de kliniske oplysninger.

Udvikling af forandringer i endometriet

Ifølge WHO-klassifikation, der anbefales anvendt til histologiske prøver, inddeles forandringerne i endometrieslimhinden i simpel og kompleks hyperplasi samt atypisk hyperplasi og adenokarcinom. Cytologisk graderes forandringer i endometriet ifølge Bethesda klassifikation i, atypiske endometrie cylinderepitelceller samt adenokarcinom fra endometriet (endometriecancer).

Bethesda klassifikation - endometriet

- Atypiske cylinderepitelceller fra endometriet
- Adenokarcinom fra endometriet (endometriecancer)

Ætiologi

Årsagen til, at kvinder udvikler endometriecancer, er ikke kendt, men man kender en række risikofaktorer. Mange af disse er forbundet med en langvarig østrogenstimulation af endometriet, der først fører til hyperplasi af endometrieslimhinden. Såfremt en hyperplasi progredierer til cancer, tager det 4-10 år.

Endometriecancer kan også ses uden, at forandringerne forudgås af hyperplasi af endometriet. Dette ses hyppigst hos tynde, postmenopausale kvinder med et atrofisk endometrium, og er ikke forbundet med langvarig østrogenstimulation. Denne form er mere aggressiv og har en dårlig prognose.

Risikoen for at udvikle endometriecancer øges med alderen. Hyperplasi opstår oftest omkring eller efter menopausen. 98% af alle endometriecancerne ses hos kvinder på 40 år og derover. Gennemsnitsalderen er 60 år, og den ses hyppigst hos 70-75 årige kvinder.

Risikofaktorer for udvikling af endometriecancer

Hvis menarchen (den første menstruationsblødning) indtræffer før 12 års alderen eller menopausen indtræffer sent, øges det antal år endometriet er påvirket af østrogen. Desuden er menstruationscyklus ofte anovulatorisk først og sidst i den fertile alder. Ved anovulatorisk menstruationscyklus sker der ingen ægløsning, og østrogen dominerer i hele cyklus. Dermed fås en øget og forlænget østrogenpåvirkning af endometriet. Længden af den fertile periode er dog formentlig en vigtigere faktor end tidlig menarche og sen menopause.

Kvinder, der ikke har været gravide, har en øget risiko. Under graviditeten er progesteron det dominerende hormon. Endometriet vil således under hver graviditetsperiode få en lavere østrogenpåvirkning.

Den største del af kvindens østrogen produceres af ovarierne, men fedtvæv omdanner endogent androstendion til østrogen. Risikoen øges jo mere udtalt fedmen er.

Tamoxifen er et syntetisk antiøstrogen, der anvendes ved behandling af mamma-cancer. Tamoxifen har dog en østrogenlignende effekt i uterus og er dermed en risikofaktor. Kvinder i tamoxifenbehandling har typisk en opmodning af epitelet på portio til et intermediært celleniveau og der kan ses reservecellehyperplasi.

Tidligere var det almindeligt at give østrogen alene uden gestagen til klimaktielle kvinder med fx hedeture og osteoporoserisiko. Dette øger risikoen for endometriecancer. Når der tages gestagen mindst ti dage hver måned sammen med østrogen, er der ingen risiko for at udvikling af endometriecancer. Dog ser det ud til, at hvis hormonbehandlingen i forbindelse med menopausen fortsætter udover 5-10 år øges risikoen for at udvikle endometriecancer igen.

Visse ovarietumorer fx granulosa-theca celletumorer producerer østrogen. Kvinder med polycystisk ovariesyndrom producerer mere østrogen og mindre progesteron end normalt.

Diabetes er en hyppig sygdom hos overvægtige, men selv hos kvindelige diabetikere, der ikke er overvægtige, er der højere risiko for endometriecancer.

Endometriecancer har en højere frekvens i familier med hereditary non polyposis colon cancer (HNPCC). Her er fundet en defekt i gener, der normalt sørger for reparation af DNA skader. Når repair enzymer, dannet ud fra de defekte gener, ikke virker ordentligt, har DNA skader større tendens til at udvikles til cancer. Kvinder med denne familiære disposition undersøges regelmæssigt for endometriecancer. I visse familier ses desuden en association mellem endometrie-, mamma- og ovariecancer. Desuden kan strålebehandling i pelvisregionen øge risikoen for senere at udvikle endometriecancer.

Risikofaktorer for udvikling af endometriecancer

- Tidlig menarche og sen menopause (totale længde af perioden kvinden har menstruation)
- Få eller ingen svangerskaber
- Fedme (adipositas)
- Tamoxifenbehandling
- Hormonbehandling i forbindelse med menopausen
- Ovariesygdomme
- Diabetes
- Genetisk prædisposition
- Strålebehandling

ENDOMETRIECANCER

Endometriehyperplasi opdeles i simpel og kompleks hyperplasi, der kan være forbundet med celleatypi. Jo større grad af celleatypi des større er risikoen for, at forandringerne progredierer til endometriecancer. Hvis der ikke ses celleatypi, udvikler under 2% af hyperplasierne sig til cancer, mens ca. 25% af hyperplasierne med celleatypi vil udvikles til endometriecancer. Klassifikationen bygger på en vurdering af endometriekirtlernes arkitektur og epitelcellernes udseende. Hyperplasi af endometriet kan ikke ses cytologisk, hvis der ikke ses atypisk cylinderepitel.

95% af de maligne endometrietumorer er adenokarcinomer. Der forekommer sjældent sarkomer, men noget hyppigere blandingstumorer, som både er karcinomer og sarkomer. I cervixcytologiske prøver vil man hyppigst se epitelkomponenten.

Tumorerne infiltrerer først myometriet i corpus uteri. Senere involveres perimetriet, cervix uteri og parametriet. Metastasering sker først til ovarier og lymfeknuder.

Klassifikation

Endometriekarcinomer opdeles i histologiske undertyper afhængig af cytomorfoloien.

Endometriecancer (WHO)

- Endometrioidt adenokarcinom
- Serøst adenokarcinom
- Clear cell adenokarcinom
- Mucinøst adenokarcinom
- Planocellulært karcinom
- Blandet karcinom
- Udifferentieret karcinom

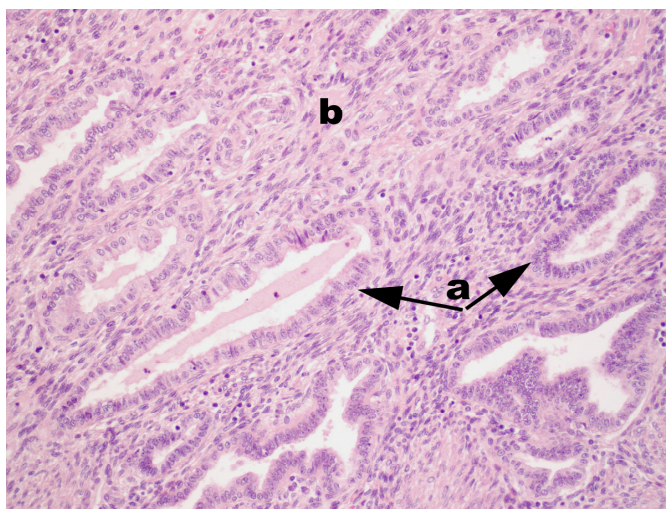
Endometrioidt adenokarcinom er den hyppigste type og udgør 85 % af adenokarcinomerne. I op mod en tredjedel af de endometrioide adenokarcinomer findes områder med pladeepiteluddifferentiering, som opstår ved metaplasi af tumorcellerne. Pladeepitelkomponenten kan være benign eller malign. Endometrioidt adenokarcinom med malign pladeepitel differentiering har en dårlig prognose.

Histologi

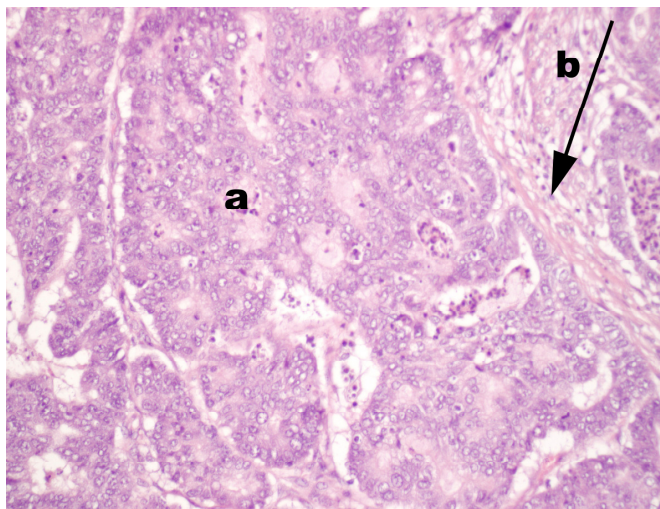
Endometrioidt adenokarcinom

Tumor består af uregelmæssige, kirtellignende dannelser og evt. solide epiteløer. Der ses en uskarp afgrænsning til myometriet, idet kirtlerne vokser ned i myometriet. Tumorcellerne ligner normale endometriecceller, men er pleomorfe og har forstørrede, hyperkromatiske kerner. Der er hyppigt mitoser og nekrose.

Der er opstillet et system til gradering af tumorerne. Ved grad 1 ses udpræget glandulært mønster og mindre end 5% solidt tumorvæv (højt differentieret). Ved grad 2 ses mellem 6 og 50% solidt tumorvæv (middelhøjt differentieret). Ved grad 3 ses mere end 50% solidt tumorvæv (lavt differentieret).



Figur 143. (HE) Histologisk snit af normalt endometrium i sekretionsfase med normale kirtler (a) og rigeligt stroma (b).



Figur 144. (HE) Histologisk snit af endometriecancer med kirteldannelse (a) og stromal desmoplasi (b)

Cytologi

Atypiske cylinderepitelceller fra endometriet (AGC)

Forekomsten af atypiske endometrie celler er altid abnorm, men ikke nødvendigvis tegn på malignitet. Atypiske endometrie celler har let forstørrede kerner, let hyperkromasi og evt. små nukleoler. Cellerne har sparsomt evt. vakuoliseret cytoplasma og dårligt definerede cellegrænser. Da cellerne hyppigt er degenererede, kan det være svært, at vurdere om cellerne er atypiske. Cellerne er lejret i små grupper, der runder mere op i VBT. Desuden kan kernehyperkromasien og nukleolerne være mere prominente. Endometrie cellerne kan ses på en baggrund af højt opmodnede pladeepitelceller, relateret til østrogenpåvirkningen.

Atypisk cylinderepitel fra endometrie (AGC)

- Små cellegrupper
- Let kerneforstørrelse
- Let hyperkromasi kan ses
- Små nukleoler kan ses
- Sparsomt cytoplasma evt. vacuoliseret
- Dårligt definerede cellegrænser
-

Specielt for væskebaseret cytologi (VBT)

- Cellegrupperne runder mere op
- Mere prominent hyperkromasi og nukleoler

Adenokarcinom

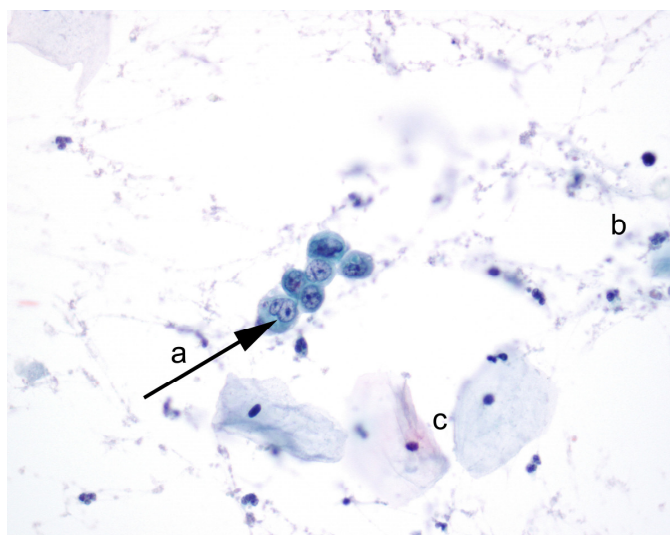
Udseende af de maligne celler samt baggrunden i celleprøven er afhængig af den histologiske type og udbredelsen af tumoren. Der ses oftest få maligne celler, da prøven ikke tages direkte fra endo-

metriet. Undertiden er det umuligt at afgøre, om endometriecellerne er normale, atypiske eller maligne på grund af degeneration.

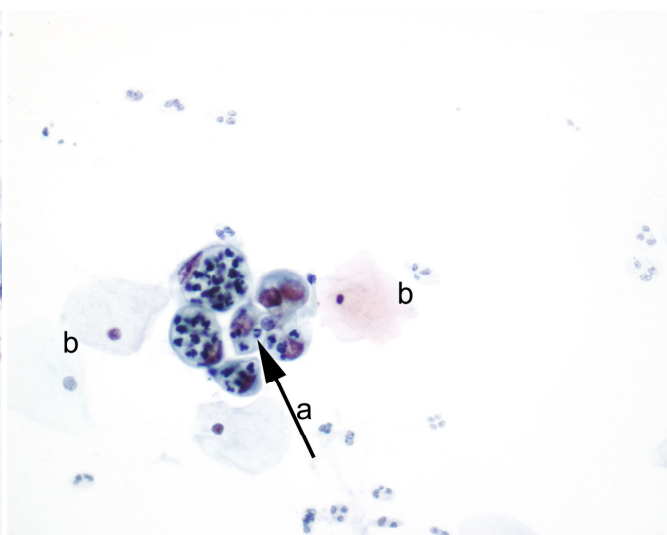
Et endometriekarcinom kan vokse ned i cervix, og ved prøvetagningen blive direkte afskrabet fra overfladen. Dette vil hyppigt medføre, at der er flere maligne celler i prøven. Desuden vil cellernes morfologi bliver anderledes, da cellerne ofte er mindre degenererede og ikke runder op som spontant afstødte celler. Dette bevirker at det kan være umuligt at afgøre cytomorfologisk, om karcinomet har sit primære udgangspunkt i endocervix eller i endometriet..

Adenokarcinomcellerne er større end normale og hyperplastiske endometrieceller. Cellerne er runde til ovale. Cellegrænserne er utydelige. Kernerne kan være let hyperkromatiske med størrelsesvariation. Ved højt differentierede tumorer er kernerne kun let forstørrede, men kernestørrelsen øges ved lavere differentierede tumorer. Kromatinet er fint granuleret og ujævnt fordelt med opklaringer (clearing). Kernerne er ved VBT lidt større og mere ”åbne” i strukturen. Der er mikronukleoler eller makronukleoler i alle cellerne (figur 145). Antallet og størrelsen af nukleolerne øges ved lavere differentierede tumorer. Generelt er de cytomorfologiske forandringer mere udtalte, jo lavere differentieret de maligne celler er.

Cytoplasmaet er sparsomt og blåligt ofte vakuoliseret. Der ses ofte neutrofile granulocytter i vakuolerne (leukofagocytose) (figur 146).



Figur 145. (UST) Adenokarcinomceller fra endometriet med fint granuleret, uregelmæssigt fordelt kromatin og tydelige nukleoler (a) I baggrunden ses vandig tumordiatese (b) og højt opmodnede pladeepitelceller (c)



Figur 146. (UST) Gruppe af spontant afstødte celler stammende fra et endometrioidt adenokarcinom med neutrofile granulocytter i cytoplasmaet (a). Desuden ses højt opmodnede pladeepitelceller (b)

Abnorme celler ses enkeltliggende eller i små grupper. De enkeltliggende maligne celler er vanskelige at identificere, specielt ved højt differentierede tumorer. Cellerne ses i varierende antal. Store celleaggregater ses sjældent. Ved VBT kan der ses tredimensionelle grupper og papillære konfigurationer. Aggregaterne er løse eller tætte grupper, cellebolde, papillære formationer eller sheetlignende. Polariteten i cellegruppen er ophævet, idet kernerne er irregulært arrangeret med overlappning og crowding (Figur 147).

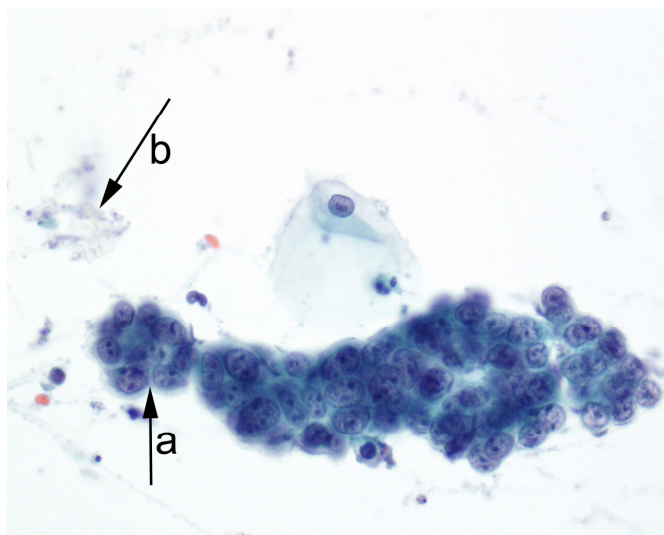
Kødvandslignende udflåd er et karakteristisk klinisk symptom ved endometriecancer. Dette ses cytologisk som en tynd film ("vandig" tumordiatese) sammenlignet med den nekrotiske diatese, der kan ses ved cervixcancer. Ved VBT er tumordiatesen mindre udtalt og ses som et fint granulær debris, der klæber sig til de abnorme celler.

Ved et lavt differentieret adenokarcinom kan tumorcellerne ligne celler fra et ikke-keratiniserende, planocellulært karcinom. Det planocellulære karcinom har dog et tæt og veldefineret cytoplasma, bedre definerede cytoplasmagrænser, grovere kromatin og mindre nukleoler.

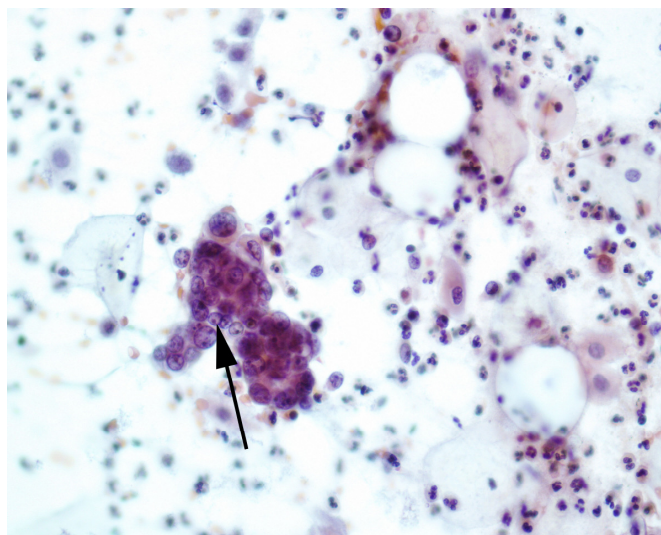
Undertiden ses i cervixcytologiske prøver et øget antal histiocytter tydende på en øget histiocytaktivitet. Specielt når der ses siderofager eller lipofager (henholdsvis med cytoplasmatisk hæmosiderin som tegn på gammel blødning og lipid som tegn på vævsdestruktion) og sammen med fx nekrose, gammel blod eller høj epitelopmodning, skal man være opmærksom, på at det kan være forbundet med endometriecancer. De histiocytære celler skal ses sammen med kliniske symptomer eller andre cytologiske fund væsentligst epiteliale endometrieceller, ellers må isoleret fund af histiocytter betragtes som et uspecifikt fund uden klinisk betydning.

Fundet af kæmpecellemakrofager og histiocytter har ingen diagnostisk betydning i forbindelse med endometriecancer. Cellefundet stammer fra cervix.

Da endometriecancer ofte er forbundet med øget østrogenpåvirkning, kan der ses en høj opmodning af pladeepitelet på portio. Dog udelukker et atrofisk epitel ikke endometriekarcinom. Inflammation og infektioner kan ligesom en prolaps af uterus forårsage en opmodning af epitelet.



Figur 147. (UST) Endometrie adenokarcinom lejret i tredimensionelt celleaggregater med irregulært arrangerede, overlappede kerner. Til venstre ses en cellebold (a). I baggrunden ses vandig tumordiatese (b)



Figur 148. (UST) Endometrie adenokarcinom Tredimensionelt celleaggregat med tydeligt abnorme kerner. Bemærk nukleolerne ved pilen

Adenokarcinom fra endometriet (endometriecancer)

- Cellerne ses enkeltvis eller i små grupper med tab af polaritet
- Ved højt differentierede tumorer er kernerne kun let forstørrede
- Variation i kernestørrelse
- Kernerne kan være let hyperkromatiske, ujævnt fordelt kromatinstruktur, clearing, mest udtalt ved lavere differentierede tumorer
- Små til prominente nukleoler – mere udtalt nukleolebillede ved lavere differentierede tumorer
- Sparsomt blåligt cytoplasma, ofte vakuoliseret og med leukofagocytose
- ”Vandig” tumordiatase

Specielt for væskebaseret cytologi VBT

- Tredimensionelle grupper og papillære konfigurationer
- Kernerne er større og mere ”åbne” i strukturen
- Klæbende fint granuleret tumordiatase

Endometriecellerne kan ses i en baggrund af højt opmodnede pladeepitelceller, relateret til østrogenpåvirkningen.

Differentialdiagnoser

Ved diagnostik af forandringer i endometriet er det meget vigtigt at tage de kliniske oplysninger i betragtning. Cellerne fra endometriet er hyppigt degenererede, da de oftest er spontant afstødte. Såfremt der ikke kan stilles en præcis diagnose, bør patienten udredes yderligere.

Ved endometriose, endometritis, hos kvinder med endometriepolypper samt hos spiralbrugere kan der ses spontant afstødte reaktivt ændrede endometrieceller. Cellerne er ikke malignt strukturerede, men de kan pga. degeneration være svære at vurdere. Desuden viser benigne afstødte endometrieceller i VBT større kernepleomorfi, end der ses i UST. Formentlig pga. den øgede visualisering ved fjernelse af blod og inflammation.

I forbindelse med spiralbrug kan der ses reaktive forandringer i umodent metaplastiske pladeepitel og endocervikale cylinderepitel. Cellerne har degenerationsvakuoler i cytoplasmaet, der kan indeholde fagocyterede granulocytter. De er oftest lejret enkeltvis eller i sheets i modsætning til endometriecellerne, der er lejret i tredimensionelle grupper. I modsætning til endometrieceller har de umodne metaplastiske celler et mørkt cytoplasma.

Ved endocervikalt adenokarcinom ses hyppigt flere maligne celler lejret i kernetætte cellegrupper med pseudolagdeling, kirtelstrukturer og feathering. Cytoplasmaet er hyppigt granuleret.

Ved metastaser fra en primær tumor udenfor uterus ses der kun få maligne cellegrupper i den cervixcytologiske prøve. Der ses ingen tumordiatase. (Se kap. Andre maligne tumorer i cervix).

Differentialdiagnoser

- Spontant afstødte endometrieceller.
- Spiralrelaterede forandringer
- Endometriehyperplasi
- Endocervikalt adenokarcinom
- Ekstrauterin tumor

ANDRE MALIGNE TUMORER I CERVIX

Udover de hyppigste cervikale tumorer, der er gennemgået i detaljer i det foregående, findes der sjældne tilfælde af andre tumorer i cervix, som man også til en vis grad bør kende.

I virkeligheden vil man måske kun opleve at se ganske få af disse i et cervixcytologisk materiale, og måske kun kende tumorcellernes morfologi fra cytologisk undersøgelse af andre organer fx spytkirtler. Den eksakte diagnose vil kun kunne stilles på det histologiske materiale.

Sjældne cervikale tumorer

- Adenoskvamøst karcinom
- Adenoid cystisk karcinom
- Adenoidt basocellulært karcinom
- Neuroendokrine tumorer
 - Karcinoid
 - Småcellet (anaplastisk) karcinom
- Udifferentieret karcinom
- Sarkom
- Metastatisk karcinom

ADENOSKVAMØST KARCINOM

Som navnet siger, består det adenoskvamøse karcinom af både en glandulær komponent og planocellulær komponent. Sådanne blandede karcinomer menes at udgå fra abnorme, udifferentierede reserveceller, der har evnen til at udvikle sig til både cylinderepitel og pladeepitel. Den glandulære komponent er typisk af endocervikal oprindelse. Differentieringsgraden af den planocellulære komponent kan variere, ligesom tumoren som helhed kan være højt, middel eller lavt differentieret.

En meget sjælden variant af det lavt differentierede adenoskvamøse karcinom er et glassy cell karcinom, der typisk ses hos yngre kvinder. Det glasagtige udseende, cellerne har, skyldes store mængder af intracellulært glykogen. Makroskopisk ses en tøndeformet cervix. Prognosen for disse patienter er usædvanlig dårlig.

Adenoid cystisk karcinom og adenoidt basocellulært karcinom

Denne tumor er relativt langsomt voksende i et karakteristisk histologisk kribriformt (netagtigt) vækstmønster og ses typisk hos postmenopausale kvinder. Det adenoidcystiske karcinom er karakteriseret dels ved et udbredt hyalint og eosinofilt materiale (basalmenbranmateriale), dels ved små, pleomorfe, basaloide epitelceller.

Det basocellulære karcinom mangler sammenholdt med den adenoidcystiske type det hyaline, eosinofile ekstracellulære materiale. Denne tumor vokser langsomt og ikke aggressivt, hvorfor den almindeligvis er et tilfældigt operativt fund.

Neuroendokrine tumorer

Det hormonproducerende, karcinoid-lignende tumor er ekstremt sjældent. Cellerne er små og runde med et fint granuleret cytoplasma og runde eller tenformede kerner. Man kan ofte påvise forskellige hormoner i cellerne immunhistokemisk fx serotonin og histamin. I sin lavt differentierede form er denne tumor uadskillig fra det primære småcellede, anaplastiske karcinom. Disse ligner småcellet lungecancer med karakteristisk moulding og lokal tumordiatese og vil vise neurosekretorisk aktivitet immunhistokemisk. Størsteparten er også HPV 16 eller 18 positive.

Det uddifferentierede karcinom

Denne type er uddifferentieret, dvs. at den er meget primitiv og hverken ligner glandulære, planocellulære eller småcellede karcinomer lysmikroskopisk. En elektromikroskopisk undersøgelse vil som regel afsløre en eller anden form for uddifferentiering.

Sarkomer og malignt lymfom

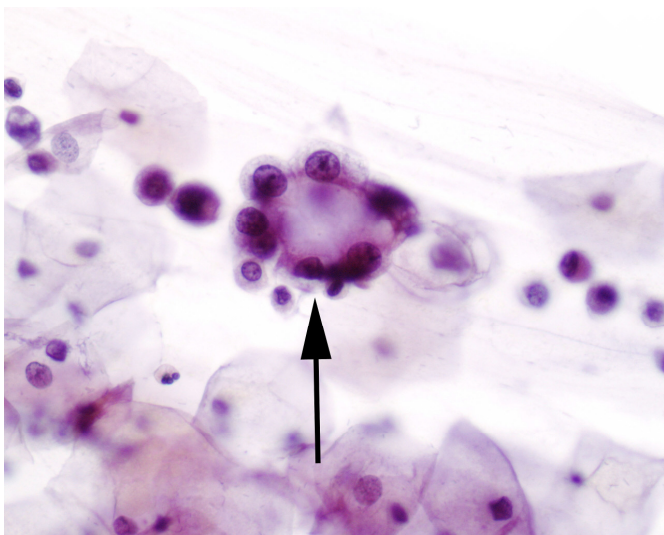
Ved tilstedeværelsen af maligne tumorceller i en cervixcytologisk prøve kan følgende karakteristika som enkeltliggende, fibrillære celler med blåligt cytoplasma, multinukleation og tilstedeværelsen af makronukleoler i stort set alle kerner bruges til at identificere et primært sarkom i uterus.

Sekundær lymfatisk infiltration ses hyppigere end det primære lymfom, der så til gengæld er ekstremt sjældent, og kan kun adskilles klinisk ved fund af en primær proces et andet sted i kroppen.

CERVIKALE METASTASER

Maligne celler i en cervixcytologisk prøve kan i sjældne tilfælde stamme fra en ekstrauterin tumor, en primær tumor udenfor uterus. Det er derfor meget vigtigt ved den cytologiske undersøgelse at have alle relevante kliniske data fx oplysning om en kendt cancer i et andet organ.

Sekundære tumorer fra stort set alle organer kan i princippet involvere cervix uteri og er i næsten alle tilfælde adenokarcinomer. Det er svært at få tilstrækkelige morfologiske forandringer til en specifik cytologisk diagnose ved en ekstrauterin cancer, da der ofte er tale om lavt differentierede tumorer. Generelt vil der i præparatet kun være ganske få abnorme cellegrupper, der kan leje sig på en måde, der ikke er typisk for cervixcancer fx indian file. Lejringen afspejler generelt det væv, som tumorcellerne udgår fra. Der vil heller ikke være tumordiatese. Eksfolierede cancerceller bærer præg af betydelig degeneration af kerne og cytoplasma og fortolkes sædvanligvis cytologisk som abnorme endometrie celler. Ses der papillære formationer, kan de ligne et primært papillært adenokarcinom.



Ovariecancer er den hyppigst forekommende metastaserende neoplasie enten ved direkte indvækst, ved hæmatogen eller lymfogen spredning eller ved spredning via salpinx.

Direkte indvækst i cervix uteri ses ved tumordannelse i naboorganerne som fx vagina (fx planocellulært karcinom og malignt melanom), urinblære og urethra (fx transitiocellulært karcinom) samt colon, rectum og anus (adenokar-

Figur 149. (UST) Ved pilen ses en gruppe af tredimensionelt lejrede abnorme celler. Baggrunden er ren. Cellerne repræsenterer metastatiske celler fra en ovariecancer

cinom). I et sådant tilfælde vil der ofte være talrige abnorme celler samt tumordiatese i præparatet.

Fjernmetastaser til cervix er sjældne, men de kan ses ved tumorer i mammae, ventrikel, galdeblære, pancreas, lunger eller thyreoidea. Metastaser fra cancer mammae optræder som regel indenfor det første år efter behandling. Ved tilstedeværelse af metastatisk vækst i abdomen eller pelvis kan tumorcellerne få adgang til genitalia interna via udmundingerne af salpinges. I sådanne tilfælde kan der mangle tumordiatese i materialet i modsætning til et intrauterint voksende karcinom.

Er der tale om patienter med en kendt ekstrauterin cancer, vil fund af metastatiske tumorceller altid være en vigtig information i forbindelse med udredningen af patienten.

Cytologiske karakteristika ved sekundære karcinomer fx

Ovariecancer	Få og små, papillære grupper af abnorme celler. Cytoplasma er udspilet af store degenerative vakuoler. K/C ratio er stærkt forøget. Kernerne er pleomorfe, hyperkromatiske og nukleoleholdige. Evt. fund af psammonlegemer. Ingen tumordiatese
Mammacancer	Få, løst sammenhængende grupper (evt. som indian files) af små, umodne abnorme celler med høj K/C ratio. Cytoplasma kan indeholde intracytoplasmatiske lumina. Kernen har indkærvninger og kløfter. Kromatinet er uregelmæssigt fordelt med clearing. Nukleoler kan ses. Ingen tumordiatese
Colorektalt adenokarcinom	Få, abnorme glandulære formationer med crowding. Cytoplasmaet er fint vakuoliseret. Cellekernen er forstørret og cigarformet, hyperkromatisk og med en distinkt nukleole. Evt. tumordiatese.
Transitiocellulært karcinom (blæren)	Store, enkeltliggende og pleomorfe tumorceller med en moderat mængde blåligt cytoplasma og en forstørret, hyperkromatisk kerne med uregelmæssigt fordelt kromatin og en eller flere makronukleoler. Ingen tumordiatese.

Generelle differentialdiagnostiske træk ved adenokarcinomer i cervixcytologiske prøver

	Endocervikal cancer	Endometriecancer	Ekstrauterin cancer
Celleform	Cylindrisk	Rund til oval	Varierende
Kerneform	Oval eller aflang	Varierende	Varierende
Placering af kernen	Basal	Excentrisk	Varierende
Kromatinstruktur	Fint til groft granuleret og uregelmæssigt fordelt Hyperkromasi	Fint granuleret og ujævnt fordelt med clearing (ofte degenerativt præget) Let hyperkromasi	Groft granuleret og uregelmæssigt fordelt Hyperkromasi
Nukleole	Ofte multiple, prominente nukleoler	Ja, men antal og størrelse er varierende	Prominerende nukleole
Cytoplasma	Blåligt eller eosinofilt Granulært	Sparsomt, blåligt og evt. vakuoliseret evt. leukofagocytose	Blåligt men varierende struktur
Cellelejring	Talrige abnorme celler i sheets og rosetter med pseudolagdeling og crowding og enkeltliggende celler	Variende antal, enkeltliggende, cellebolde eller små papillære grupper	Fåtalrige papillære eller acinære grupper
Baggrunden	Tumordiatese tilstede som en nekrotisk diatese	Tumordiatese tilstede som en fint granuleret basofil diatese	Ren

UDREDNING OG BEHANDLING AF PRÆMALIGNE OG MALIGNE FORANDRINGER

I modsætning til cervixcancer, der vokser gennem basalmembranen og spreder sig ned i det karførende bindevæv, vil alle præmaligne forandringer være intraepiteliale forandringer, der respekterer vævets normale grænser. Derudover er der ofte tale om en afgrænset proces, der kan fjernes fuldstændigt.

Incidensen af HSIL forandringer er ca. 6.000 årligt i Danmark. De fleste tilfælde forekommer hos kvinder mellem 20 og 40 år.

Med Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2007 og 2012 har man forsøgt at ensrette opfølgningen af celleforandringer i de fem regioners screeningsprogrammer. Der har været størst variation i udredningen af de lette celleforandringer. Man anbefaler nu at lade opfølgningen af ASCUS og LSIL afhænge af resultatet af en HPV-test (se kap. om Humant papillomvirus). Ved positiv HPV-test henvises til gynækolog. Ved negativ HPV-DNA test følger kvinden screeningsprogrammet. Ved negativ HPV-RNA test gentages celleprøven efter 12 mdr. Hvis prøven er normal, følges screeningsprogrammet. Hvis der ikke udføres HPV-test, gentages celleprøven efter seks mdr. og igen efter yderligere 12 mdr. Hvis begge prøver er normale, følges screeningsprogrammet med en ny celleprøve tre år efter sidste celleprøve. Ved diagnoserne ASC-H, AGC, HSIL, AIS eller maligne tumorceller henvises altid til gynækolog. Kvinder med lette celleforandringer (LSIL) eller atypiske celler (ASCUS), der er HR-HPV-positive, skal også udredes ved gynækolog.

I det følgende beskrives de forskellige undersøgelses- og behandlingsformer, der kan anvendes i udredning og behandling af patienter henvist til gynækologisk speciallæge pga. abnorme celleforandringer i en cervixcytologisk prøve.

KOLPOSKOPI

Kolposkopi er en kikkertundersøgelse af cervix, der udnytter dels visuel forstørrelse, dels effekten af ”farvning” med en eddikesyreopløsning. Den vigtigste og hyppigste indikation for en kolposkopisk undersøgelse er fund af abnorme celleforandringer ved cervixcytologi eller ved makroskopiske forandringer på portio. Der kan i så fald tages kolposkopisk vejledte cervixbiopsier. Desuden anvendes kolposkopi også ved behandling og kontrol af behandlingens effekt.

Med et kolposkop (af gr. *kolpos* skede) kan overfladen på portio, vagina og vulva undersøges ved hjælp af en kikkertforstørrelse på 10-20 x. En mindre forstørrelse fx 6x anvendes ved biopsitagning og laserbehandling. Den kolposkopisk undersøgelse, der foretages af en gynækologisk speciallæge, er en subjektiv vurdering med stor interoperator varians. Kolposkopisten skal kunne skelne mellem normalt og abnormt pladeepitel, metaplastisk pladeepitel samt cylinderepitel. Der kan biopteres fra suspekterede forandringer på portio, som viser sig ved ændret karmønster, farvetone, overfladestruktur og forandringer efter applikation med eddikesyre. Det vurderes, om hele transformationszonen er synlig, hvilket den ikke vil være i alle tilfælde. Cervikalkanalen kan ikke vurderes kolposkopisk. Endocervikale forandringer undersøges derfor ved cervical abrasio (curettage) eller med en børsteprøve.

Set med det blotte øje har cylinderepitelet på portio en intens rød farve sammenlignet med det flerlagede pladeepitel, der har samme farve som mundslimhinden. En udkrængning af den endocervikale slimhinde, eversion, har givet anledning til betegnelsen erythroplaki (gr. ”rød plet”) og beskrives ofte fejlagtigt som en erosion (”et sår”).

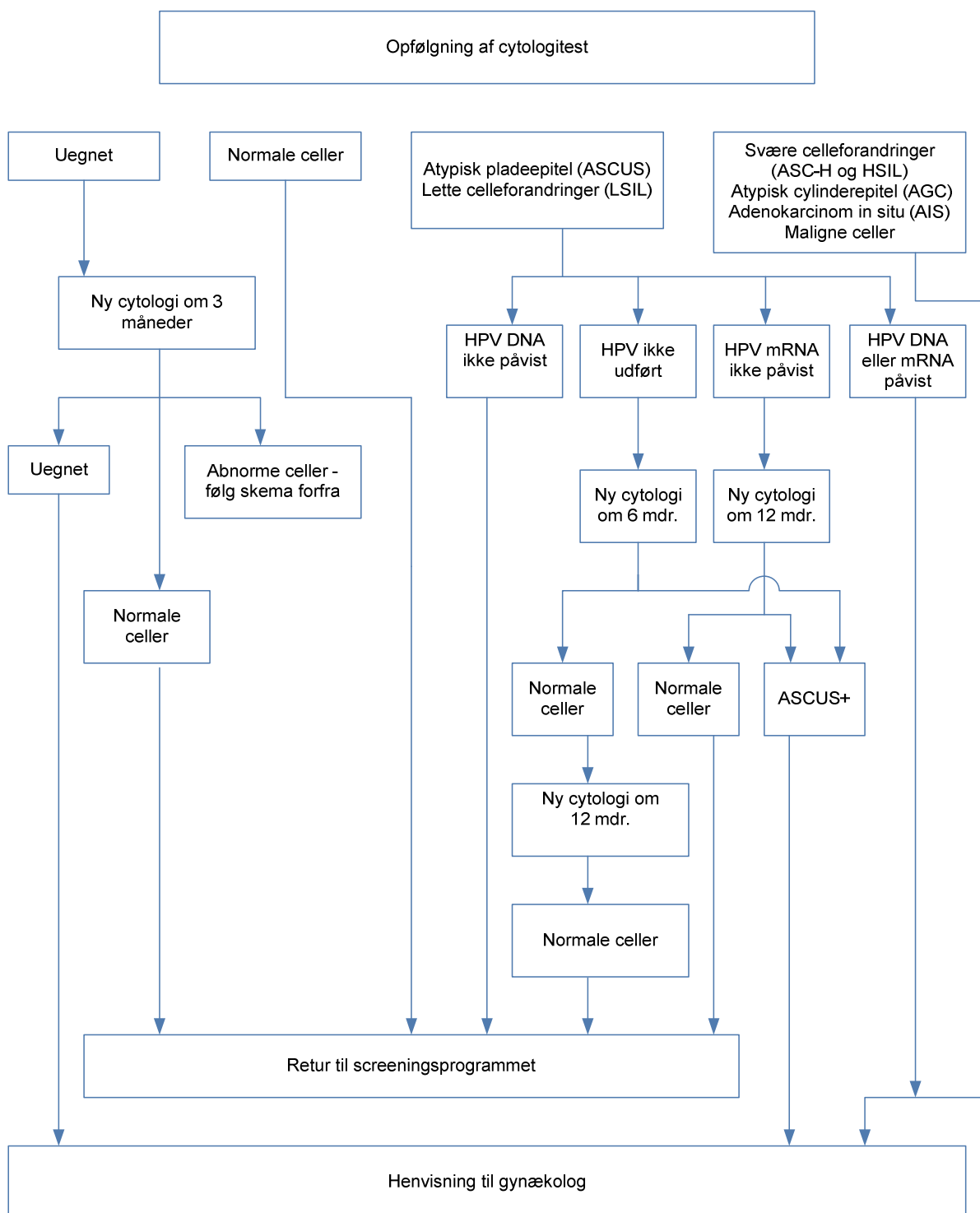
En leukoplaki derimod betyder en hvid plet og er betegnelsen for hvide områder på portio, der kan ses med det blotte øje. Området er skarpt afgrænset og let eleveret i forhold til det omgivende væv. Fænomenet skyldes som regel hyperkeratose, men det kan dække over en underliggende neoplasie.

Med en simpel eddikesyretest synliggør man karmønsteret under epitelet ved at holde en tampon gennemvædet med 3 % eddikesyre mod portio i ca. 30 sekunder. Effekten varer ca. 3 minutter. Eddikesyren koagulerer slim og intracellulært protein. Områder med CIN (acetowhite epithelium) vil svulme op og blive mere hvidlige på grund af cellernes øgede proteinindhold. Det abnorme epitel bliver dermed tydeligt afgrænset fra det omgivende normale, rosafarvede pladeepitel. Jod-jodkalium (Lugol's væske) til påvisning af glykogenholdige celler kan anvendes supplerende til eddikesyrefarvning.

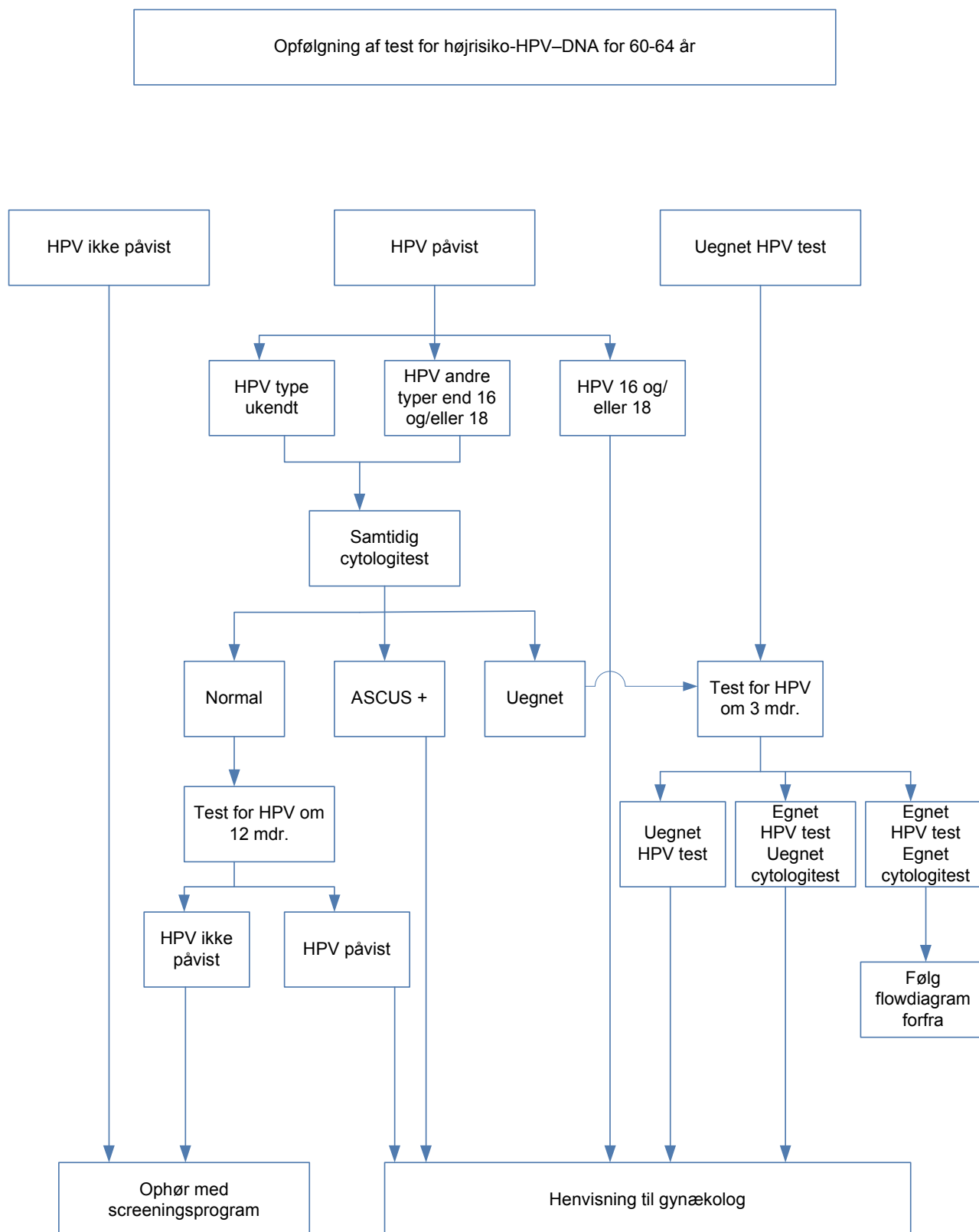
Ved udviklingen af præmaligne forandringer i transformationszonen sker der parallelt hermed også forandringer i kapillærmønsteret. Karrene i stromapapillerne prolifererer og dilateres, hvilket vil ses kolposkopisk som karpunktater eller mosaikmønster, når karrene løber parallelt med overfladen. Såfremt væksten af det abnorme epitel presser stromapapillerne helt sammen, vil nogle af kapillærerne forsvinde, hvorved afstanden mellem kapillærerne bliver større. Derudover vil overfladekonturen blive tiltagende ujævn afhængig af forandringens sværhedsgrad.

HISTOLOGISK PRØVETAGNING

Den anbefalede kontrol af abnorme cellefund i cervixcytologi betegnes KBC (kolposkopi, biopsi og cervix abrasio / cytobrush).



Figur 150.. i Flowdiagram for opfølgning af cytologitest anvendt som primær screeningsmetode. HPV-DNA test anbefales til ASCUS hos kvinder over eller lig med 30 år. HPV mRNA test anbefales til ASCUS og LSIL hos alle kvinder uanset alder. SST'S anbefalinger fra 2012



Figur 151 Flowdiagram for opfølgning af test for HPV-DNA anvendt som primær screeningsmetode. SST's anbefalinger fra 2012

Cervixbiopsier

Den kolposkopisk vejledte biopsitagning foretages bedst ved x 6 forstørrelse og som oftest uden lokalbedøvelse. Der skal helst tages mere end en biopsi. De skal være flere millimeter brede og 2-4 mm tykke. Biopsierne skal tages centralt i de områder på portio, hvor forandringerne er mest udtalte. De lægges i et prøveglas med formalin til histologisk undersøgelse. Der skæres som regel tre snit i forskellige dybder af vævet. Disse farves hæmatoxylin-eosin (HE).

Cervix abrasio eller cytobørste

Man anbefales i dag at erstatte cervix abrasio med en endocervikal celleprøve taget med en cytobørste. Dette materiale er bedre, mere repræsentativt og prøvetagningen er forbundet med mindre ubehag for den undersøgte end cervical abrasio (abrasion "afskrabning af syge dele"), der er smertefuld. Ved cervical abrasio "suges" af slimhinden mindst 2 cm oppe i cervikalkanalen ved hjælp vakuumsug og opsamles i formalin til histologisk undersøgelse.

Corpus vabrasio

Til udredning af abnorme cellefund i en cervixcytologisk prøve, der menes at stamme fra endometrieslimhinden, vil man foretage et fraktioneret abrasio bestående af corpuskrab og et cervixkrab ved hjælp af vakuumsug. De opsamles i formalin til histologisk undersøgelse. Man kan også anvende endometriebiopsier.

Ved at sammenholde de histologiske fund med den forudgående, abnorme cervixcytologiske prøve har man mulighed for at sikre sig, at de histologiske fund forklarer de cytologiske fund. Hvis dette ikke er tilfældet, tilråder man oftest en ny kontrol enten i form af en cervixcytologisk prøve eller nye biopsier og cervixkrab inden tre måneder. En diagnostisk konus kan være indiceret, hvis gentagne smear viser sværere celleforandringer og dette ikke kan bekræftes histologisk.

DESTRUKTIONSBEHANDLING

Lokale destruktive metoder som laserterapi eller kryobehandling anbefales ikke længere til behandling af præmaligne forandringer på portio. Risikoen for ikke at diagnosticere mikroinvasiv cancer og AIS samt den manglende mulighed for verifikation af tilstedeværende forandringer i det behandlede område er årsagerne, til at disse metoder ikke anvendes mere. Samtidig gør de manglende oplysninger om radikaliteten af behandlingen (randinvolvering) det ikke muligt at differentiere i kontrolforløbet efter behandling.

EKSCISIONSBEHANDLING

Konisering

Kolposkopisk vejledt excision (la. *excisio* afskæring) af transformationszonen anbefales anvendt til behandling af svære cervikale celleforandringer. Indgrebet anvendes også til behandling af tidlig cervixcancer (st. IA). Ved konisation (keglesnit) fjerner man et kegleformet udsnit af cervix bestående af ektocervix, eksterne os og den endocervikale kanal med varierende mængder af bindevæv. Den anbefalede kirurgiske metode er en elektrisk slynge, El-loop eller El-neddele. LLETZ/LEEP (Loop Excision of The Transformation Zone) skærer og koagulerer konus ud samtidig. Indgrebet vil i de fleste tilfælde foregå ambulant og i lokalbedøvelse. Konus vil da bestå af mindre væv end et

laserkonuspræparat og er derfor et mere skånsomt indgreb. Kniv- eller laserkonisation er i det væsentligste forladt i Danmark. Ved NETZ (Needle Excision of The Transformation Zone) udskæres transformationszonen med en lige diaterminål. Der foretages ca. 6.000 konisationer årligt i Danmark.

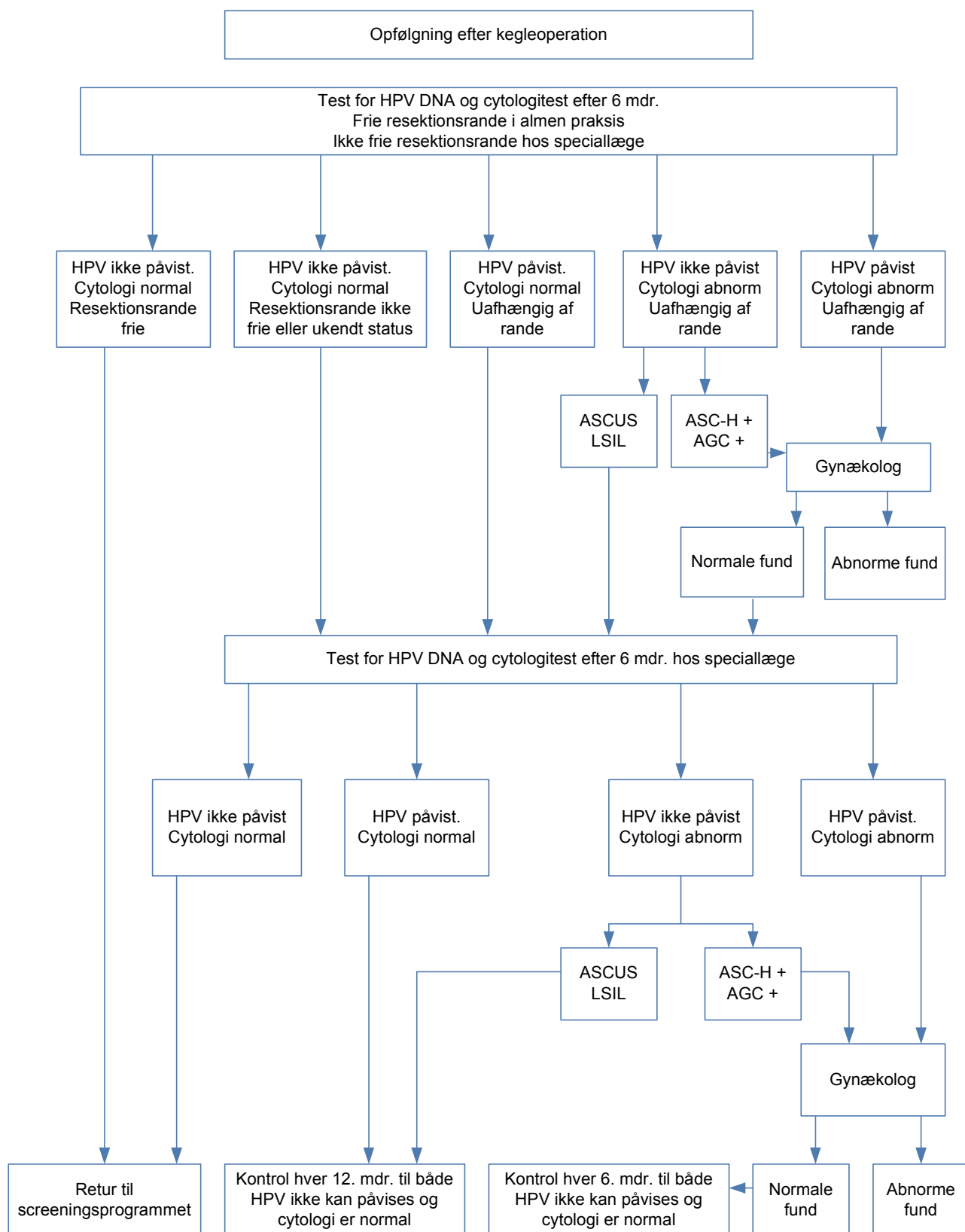
Konuspræparatet kan være cylinderformet eller kegleformet, lav eller høj, afhængig af forandrings udbredelse og lokalisation i ekto- eller endocervix. Den øvre del af konus er markeret med en sutur. Ved modtagelsen på Patologisk institut bliver konuspræparatet opklippet, opspændt og beskrevet, inden fiksering i formalin. Et døgn efter bliver vævet skåret ud i 2-4 mm tykke parallelle skiver, således at man i hvert snit kan se både den vaginale og den cervikale resektionsrand. Af hver klods skæres 1-2 snit, der farves HE. Ved histologisk undersøgelse af konus kan man afgøre, om resektionsrandene er frie og afsløre eventuel udvikling af invasivt karcinom. En konisering er således på én gang både et diagnostisk og et terapeutisk indgreb.

Da koniserede kvinder har en øget risiko for for tidlig fødsel og dermed lav fødselsvægt, kan unge kvinder med moderat dysplasi, som ønsker graviditet, følges med kolposkopisk kontrol hver 6. måned i et år, inden behandlingen iværksættes. Hos postmenopausale kvinder tilrådes en høj konus (min. 15-20 mm). Der kan være let vaginalblødning i 2-3 uger efter indgrebet. Indenfor en måned vil overfladen være helet op igen.

Kontrol i efterforløbet er vigtig, for selv om konus er radikal er det ikke sikkert at alt HPV-inficeret væv er fjernet. Mellem 10 og 20 % af de koniserede kvinder får recidiv eller nyudvikler forstadier. 80% af tilfældene opstår inden to år. Hvis ikke konus er radikal udvikler ca 30% recidiv.

Flere metoder til kontrol af koniserede fx cytologisk kontrol, evt. I kombination med kolposkopi og evt. Portiobiopsier og test for højrisiko-HPV. Nye studier har vist at kvinder med negativ HPV-test ved første kontrol meget sjældent udvikler nye forstadier.

Ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2012 anbefales en kombination af cytologi og HPV-DNA test.



Figur 152 Flowdiagram for opfølgning af test konus.. SST's anbefalinger fra 2012

UDREDNING AF CERVIXCANCER

Ved prøvetagningen kan cervix klinisk se fuldstændig normal ud ved cervixcancer, især i de tilfælde hvor canceren vokser i endocervix. I andre tilfælde hvor tumor vokser eksofytisk, ses en inflammatorisk udvækst omkring eksterne os. Når den invasive proces infiltrerer den cervikale væg, bliver cervix hård og tøndeformet, som det typisk ses ved adenokarcinom. Vokser canceren ned i den vaginale fornix, bliver cervix røkkefast og har typisk en ulcerende (let blødende) overflade.

Når diagnosen cervixcancer er stillet på det histologiske materiale fx i form af portobiopsier, cervixabrasio eller konus, udføres der en række undersøgelser for at klarlægge, hvor meget sygdommen har bredt sig. Når cancerens omfang er klarlagt, kan man beslutte, hvilken behandling, der er bedst i det enkelte tilfælde.

Ved en gynækologisk undersøgelse foretaget i universel anæstesi kan man afgøre, hvor meget canceren har bredt sig. Man kan vurdere, om den er vokset uden for cervix uteri og ud i bækkenet. Herudover inkluderer stadieinddelingen undersøgelse med henblik på tilstedeværelse af hydronefrose/ureternefrose samt lungemetastaser. Man foretager endoskopiske undersøgelser af blæren (cystoskopi) og af rektum (rektoskopi) ved mistanke om indvækst. Røntgenundersøgelse (urografi) eller ultralydskanning af nyrerne og de fraførende urinveje kan sikre, at tumoren ikke afklemmer en af urinlederne.

Primære undersøgelser

- Gynækologisk undersøgelse i universel anæstesi
- Cystoskopi
- Rektoskopi – kun ved mistanke om indvækst i rektum
- Urografi eller ligende undersøgelse af de fraførende urinveje
- Røntgen af thorax
- Revision af det histologiske præparat

Endelig kan fx en PET eller PET/CT skanning vise, om der er lunge- eller paraortale lymfeknudemetastaser, der skal biopteres.

Om patienten er operabel samt det endelige stadium af sygdommen afgøres af gynækologer og onkologer i fællesskab. Det er et rent klinisk stadium, der ikke må ændres efter kirurgi. Dette gælder dog ikke for stadium I, der er en ren histopatologisk vurdering.

Stadieinddeling

Cervixcancer spreder sig ved direkte vækst gennem cervixvæggen til corpus uteri eller vagina. Ved spredning til naboorganer som blære og rektum kan der dannes fistler (abnorme udførselsgange). Senere i forløbet spredes canceren via lymfebanerne til lymfeknuder langs karrene op mod aorta og langs karrenes forgreninger i det lille bækken. Mediastinale og supraklavikulære lymfeknuder kan også involveres. Ret sent i forløbet sker spredningen via blodbanen til lunger, lever og knoglevæv.

I 1994 forelå den seneste version af de internationale rekommendationer til klassificering af cervixcancer (FIGO - The international Federation of Gynecologists and Obstetricians). Man inddeler

cervixcancer i forskellige stadier alt efter, hvor meget sygdommen har bredt sig. Hvert stadium er karakteriseret ved forskellige statistisk signifikante overlevelseschancer. FIGO-klassifikationen har gjort det muligt at sammenligne behandlingsresultaterne for de enkelte stadier internationalt.

25 % har stadium IA på diagnosetidspunktet, hvilket udelukkende bygger på den histologiske diagnose. Størstedelen af de resterende har stadium IB eller II.

FIGO

Stadium 0 Karcinom in situ (CIN III)

Stadium I begrænset til uterus

IA Mikroinvasion

IA1 Minimal, mikroskopisk stromainvasion maks. 3 mm i dybden fra basis af epitel og maks. 7 mm i horisontal udbredning

IA2 Invasiv komponent fra 3mm til maks. 5 mm i dybden fra basis af epitel, maks. 7 mm i horisontal udbredning

IB Større end IA2

IB1 Tumorstørrelse maks. 4 cm i største diminsion

IB2 Tumorstørrelse min. 4 cm i største diminsion

Stadium II udbredning udenfor uterus, men ikke til nederste 1/3 af vagina eller bækkenvæggen.

IIA Uden infiltration i parametrier

IIB Med infiltration i parametrier

Stadium III udbredningen når til nederste 1/3 af vagina og /eller bækkenvæggen og/eller giver anledning til hydronefrose eller ikke fungerende nyre

IIIA Tumor når nederste 1/3 af vagina

IIIB Tumor når bækkenvæggen eller giver hydronefrose

Stadium IV IVA Tumor infiltrerer blære- eller rektummukosa og/eller spreder sig uden for pelvis

IVB Fjernmetastase

BEHANDLING AF CERVIXCANCER

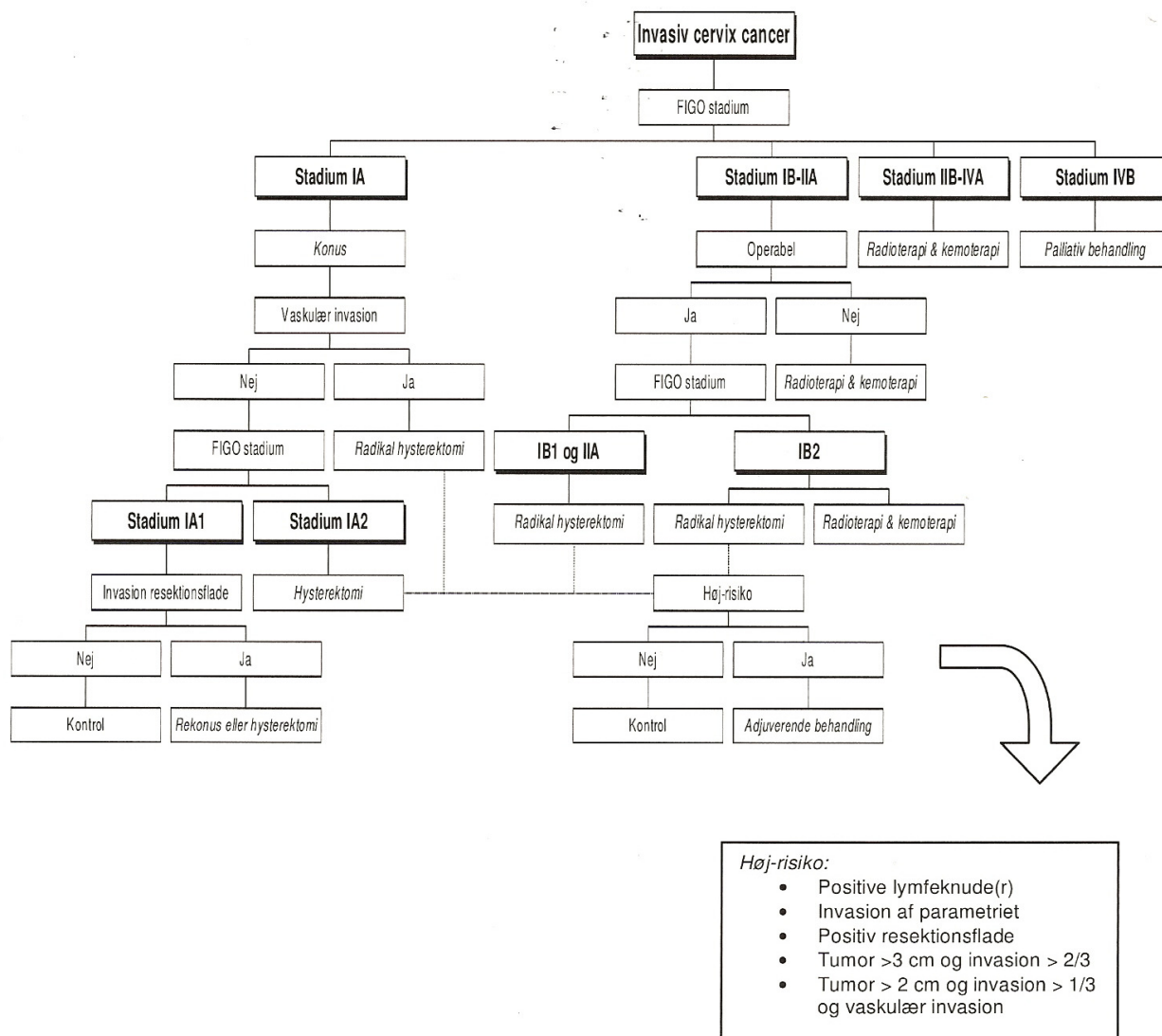
Behandlingen fastlægges ud fra FIGO's stadietinddeling, der bygger både på invasionsdybden og tumors horisontale udbredning. Herudover kan tumortype og differentiering influere på behandlingsvalget. Endelig tages patientens alder og almene tilstand også i betragtning. Planocellulært karcinom, adenokarcinom og adenoskvamøst karcinom behandles ens.

Patienter med cervixcancer skal visiteres til udredning og behandling på afdelinger med landsdelsfunktion indenfor gynækologisk onkologi. Behandling af tidlig cervixcancer er primært baseret på

operativ fjernelse af uterus. Radikal hysterektomi ved udbredt cervixcancer foregår udelukkede på de gynækologiske afdelinger i Aalborg, Skejby, Odense, Herlev og på Rigshospitalet.

Det er en omfattende operation med fjernelse af uterus, lymfeknuder i bækkenet, bindevæv og fedtvæv omkring urinblæren og urinlederne, vævet omkring uterus og de første fem centimeter af vagina. Normale ovarier kan efterlades hos præmenopausale kvinder, da tumor ikke er hormonafhængig og da ovarierne meget sjældent er sæde for metastaser.

Strålebehandlingen foretages på de onkologiske afdelinger i Aalborg, Århus, Vejle, Odense, Herlev og på Rigshospitalet.



Figur. 153. Patientforløbsprogrammet fra DGC's anbefalinger fra 2007

Operativ behandling

Stadium IA

Behandling af tidlig cervixcancer er primært baseret på operation. Ved stadium IA1 vil diagnosen være stillet ved konisation og det er en tilstrækkelig behandling, forudsat der ikke er vaskulær invasion eller invasion i resektionsrandene.

Stadium IA2 uden karinvasion behandles med en simpel hysterektomi med 1-2 cm's vaginalkrave. Lymfeknuderne i bækkenet palperes og eventuelle forstørrede lymfeknuder fjernes. Normale ovarier bevares. Hvis der er karinvasion eller multifokale forandringer, anbefales der en mere radikal behandling i form af trachelektomi eller radikal hysterektomi med lymfeknuderømning. Radikal trachelektomi er en operation, hvor man gennem vagina fjerner det meste af cervix uteri med parametrier samt øvre vaginale del. Isthmusområdet strammes til slut sammen med en permanent cerclage. Disse operationer foregår kun på Rigshospitalet. Bliver kvinden senere gravid, skal barnet fødes ved kejsersnit i 36. til 38. uge.

Stadium IB - IIA

Behandlingen af stadium IB består i en radikal hysterektomi. Ved ønske om graviditet kan trachelektomi anvendes. Vaginalkraven sendes til frysemikroskopi. Patienter i stadium IIA er operable, hvis man kan foretage en radikal hysterektomi. For stadium IB2 vil en høj procentdel af patienterne have behov for adjuverende behandling i form af samtidig strålebehandling og kemoterapi, hvilket har vist sig at være specielt effektivt.

Alle patienter med senere stadier har positive lymfeknuder, positive resektionsrande, involvering af parametrier m.fl. henvises til strålebehandling og kemoterapi. De kvinder, der af forskellige grunde ikke er operable, vil blive tilbudt primær strålebehandling og kemoterapi. Bivirkningerne ved operation og postoperativ strålebehandling og kemoterapi er større end ved primær strålebehandling og kemoterapi. Patienter i stadium IVB anses for inkurable og kemoterapibehandlingen har her et palliativt sigte.

Strålebehandling

Radioterapi rettes dels mod selve kræftsvulsten, dels mod lymfeknuderne i bækkenet og i sjældne tilfælde mod lymfeknuderne langs aorta. For at skåne det normale væv (blære, tarm, kar, knogler og bindevæv) giver man kortvarig, udvendig (ekstern) strålebehandling dagligt i 4-5 uger. Man kan også give vaginal, indvendig (intrakavitær) strålebehandling (brachyterapi), der giver en koncentreret bestråling på selve cervix via vagina.

Man opdeler bivirkningerne ved strålebehandling i de tidlige, der opstår under og op til nogle uger efter strålebehandlingen og de sent opståede bivirkninger. De sene strålebivirkninger opstår blandt andet, fordi strålerne påvirker bindevævet i alle organer, som rammes. Dannes der en fistel, kan det resultere i, at det eller de involverede organer (tarm og urinblære) fjernes operativt med en stomi eller man opbygger en kunstig blære, hvor urinen ledes ud i siden.

Bivirkninger ved strålebehandling

Tidlige bivirkninger

- Diarré (60 %)
- Symptomer på blærebetændelse (10-15 %)
- Hudirritation (1-2 %)

Sene bivirkninger

- Menopause
- Ændringer i afføringsmønsteret
- Hyppigere vandladning
- Hæmaturi (blod i urinen)
- Blodigt udflåd
- Manglede lyst til eller smerter ved seksuelt samliv
- Tarmblødning
- Symptomer på tarmslyng
- Fisteldannelse til tarm og/eller blære

Kemoterapi

Patienter tilbydes en behandling bestående af en kombination af strålebehandling og kemoterapi. Patienten får både udvendig og indvendig strålebehandling samt kemoterapi. Kemoterapien består af forholdsvis små doser af cisplatin, som gives intravenøst seks gange med en uges mellemrum under strålebehandlingen. Den kemoterapeutiske behandling har færre bivirkninger, fordi stofferne gives i forholdsvis små doser. Der kan fx være tale om kvalme, træthed, forbigående føleforstyrrelser, hårtab eller kronisk hørenedsættelse.

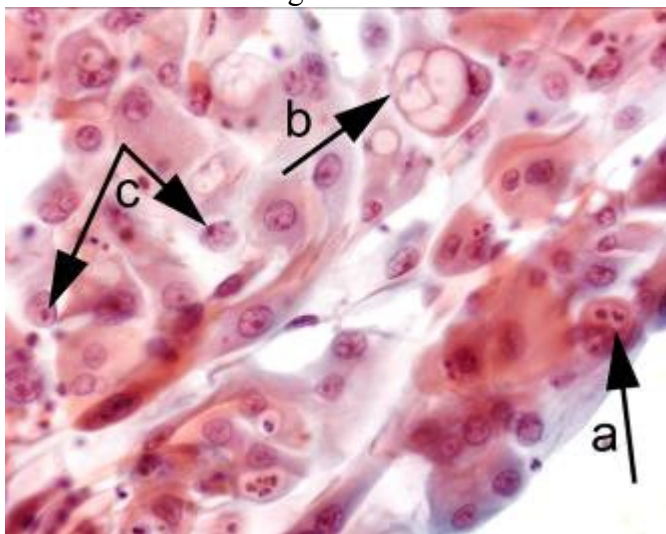
Celleforandringer i forbindelse med stråle- og kemoterapibehandling

Strålebehandling anvendes ud over ved behandling af cervixcancer ved cancersygdom i andre organer i nærheden af uterus som fx i urinveje eller gastrointestinalkanalen. Strålebehandlingen kan medføre, at epitelet i de kvindelige genitalier påvirkes med stråleforandringer af epitelcellerne til følge.

Udover at have en destruktiv virkning på cancerceller, påvirker strålebehandling samtidig de normale epitelceller, hvilket cytologisk kan ses som akutte eller kroniske strålebetingede forandringer. De akutte cellulære forandringer kan ses i cervixcytologiske prøver taget kort tid efter påbegyndt strålebehandling, hvorimod de kroniske cellulære forandringer kan ses mange år efter strålebehandlingen.

Cervixcytologisk undersøgelse af strålebehandlede kvinder bør undgås, da det ikke har nogen klinisk værdi.

Akutte stråleforandringer



Figur 154. (UST) Celler ned akutte stråleforandringer, hvor der ses leukofagocytose (a), vakuolisering (b) og cellekerner med makronukleoler (c)

I cervixcytologiske prøver taget kort efter strålebehandling vil der være akutte strålebettingede, regenerative celleforandringer og en kraftigt inflammatorisk reaktion i form af mange granulocytter, kæmpecelle-makrofager blod, nekrose og cellulært debris.

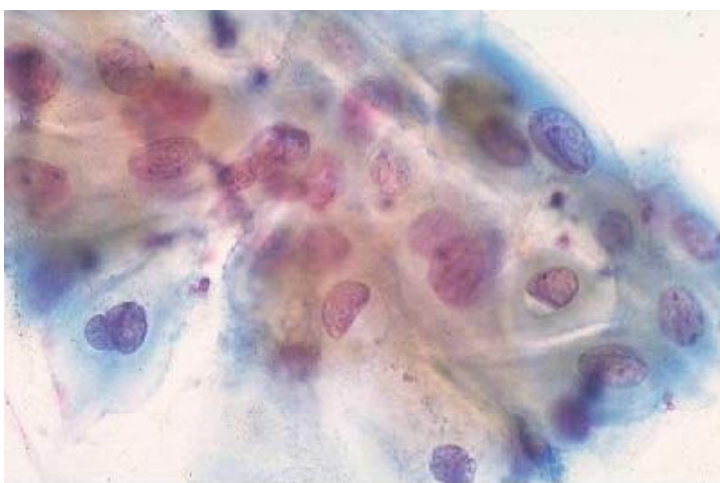
Der kan desuden forekomme degenererede, maligne tumorceller. Disse er formentlig uden prognostisk betydning. Ses der tegn på keratinisering af cytoplasmaet, må man overveje malignitet.

Påvirkning af epitelet vil bevirke kæmpecelledannelse, men K/C ratio vil være normal eller ganske let øget.

Kromatinet varierer fra granuleret til udvisket evt. med karyorrhexis eller vakuolisering som udtryk for degeneration. Der kan ses makronukleoler (se figur 154). Vakuolisering af

cytoplasmaet er et typisk fund ved akutte stråleforandringer og der kan ses leukofagocytose eller fagocytose af acellulært materiale i cytoplasmaet. Cytoplasmaet er ofte amfofilt

Kroniske stråleforandringer



Figur 155. (VBT) Kroniske stråleforandringer i form af pladeepitelceller med relativ lav K/C ratio, forstørrede kerner med et udvisket eller jævnt fordelt kromatin

I tilfælde hvor der ikke er tale om egentlig celledød, men udelukkende en svær påvirkning af epitelcellerne vil de strålebettingede forandringer kunne ses i mange år efter behandlingen. Derfor er det hyppigst de kroniske stråleforandringer, som man ser i cervixcytologiske prøver. De cellulære forandringer minder meget om forandringerne, som ses ved akutte strålebettingede forandringer i form af makrocytter med talrige kerner. K/C ratio er normal eller ganske let øget, mens kromatinstrukturen dvs. mængden af kromatin er normal. Cellerne er ofte pleomorfe med amfofilt cytoplasma. I nogle tilfælde ses karakteristiske ensartede celleflager, som ligner fiskestimer. Baggrunden i

præparatet vil være forholdsvis ren uden tegn på inflammation.

Kroniske stråleforandringer er karakteriseret ved

- Enkeltliggende makrocytter
- Cellepleomorfi
- Normal eller let øget K/C ratio
- Normal kromatinstruktur og kromatinmængden
- Amfofilt cytoplasma
- Kæmpecellemakrofager
- Ren baggrund uden tegn på inflammation

Behandlingsrelaterede forandringer i forbindelse med behandling af cervixcancer eller en anden cancersygdom kan også føre til midlertidige celleforandringer. Det er derfor en vigtig og yderst relevant klinisk oplysning. Disse må ikke forveksles med regulære præmaligne og maligne forandringer, selvom de kendetegnes af betydeligt forstørrede, uregelmæssige og hyperkromatiske celler. Et vigtigt cytologisk kriterium er cellernes strukturløse kerner, der er et benigt tegn.

Kontrol af behandling

Det er vigtigt at kontrollere i en årrække, for at tilbagefald kan opdages og behandles så tidligt som muligt. Patienterne ses på den behandlende afdeling hver 3. måned det første år, hver 6. måned det 2. og 3. år og herefter en gang årligt til og med det 5. år efter behandlingen. Ved hvert ambulant besøg foretages en gynækologisk undersøgelse med henblik på evaluering af både komplikationer og tumorrecidiv. Cytologi fra vaginaltoppen foretages kun hos patienter, der ikke har fået strålebehandling. Kroniske stråleforandringer gør den diagnostiske sikkerhed betydeligt mindre i disse tilfælde.

Ca. 10-70 % af patienterne afhængig af tumorstadium får et lokalt tilbagefald (recidiv) inden for de første par år, i sjældne tilfælde op til 10-20 år efter behandlingen. Eventuelle recidiver skal så vidt muligt bekræftes ved biopsi. Valget af behandling ved tilbagefald afhænger af den type behandling, der blev givet i første omgang. Hvis forandringen er lokal, undersøges for mulighed for kurativ behandling (kirurgi og/eller strålebehandling). Hvis dette ikke er muligt tilbydes palliativ kemoterapi eller strålebehandling. Hvis patienten findes egnet til operation, laves det man kalder bækkentømning dvs. at man fjerner blæren, vagina, rectum og dele af colon.

UDREDNING OG BEHANDLING AF ENDOMETRIECANCER

Såfremt der er mistanke om, at en kvinde har cancer i endometriet, bør hun henvises til gynækologisk undersøgelse. Dette kan gøres ved hjælp af hystroskopisk vejledte endometriebiopsier, fraktioneret abrasio og vaginal ultralydsundersøgelse, hvor tykkelsen af endometriet vurderes. En normal endometrieslimhinde er 5-11 mm, afhængig af hvor kvinden er i menstruationscyklus.

Behandlingen for endometriecancer er radikal hysterektomi samt bilateral salpingooforektomi, hvor der ved operationens start laves peritoneal skyllevæske for at undersøge for evt. spredning til bughulen. Såfremt patienten har ascites, udtømmes denne i stedet. I fremskredne stadier samt ved de sjældne histologiske undertyper kan man efterfølgende give stråle- og/eller kemoterapi-behandling.

KVALITETSSIKRING OG KVALITETSUDVIKLING AF SCREENINGSUNDERSØGELSEN

Kvaliteten af sundhedsvæsenets ydelser har i Danmark gennem de sidste 10-15 år haft en central plads i debatten af det danske sundhedsvæsen. I 1993 fremkom Sundhedsstyrelsen med en National Strategi for Kvalitetsudvikling. Den blev i 2002 afløst af en ny National Strategi for Kvalitetsudvikling.. Alle sygehuse forventes akkrediteret i 2012.

Fokusering på kvaliteten af ydelserne i sundhedsvæsenet fra befolkningen, politikerne og de centrale myndigheder medfører, at der fortsat skal arbejdes med at dokumentere kvaliteten af ydelserne og kvalitetsudvikle disse.

I 2007 udarbejdede Sundhedsstyrelsen anbefalinger til "Screening for livmoderhalskræft". Denne blev udarbejdet på baggrund af en tidligere (1986) udgivet redegørelse "Forebyggende undersøgelser mod livmoderhalskræft". I 2012 er anbefalingerne opdateret igen. Formålet med opdateringen er at sikre screeningsprogrammets metoder, tilrettelæggelse og kvalitetsudvikling forgår på et højt fagligt niveau. Herudover at sikre ensartet praksis i regionerne samt kvalitetssikre screeningsprogrammet.

WHO'S PRINCIPPER FOR SCREENING

En god kvalitet af screeningsundersøgelsen kræver bl.a., at den lever op til WHO's krav/forudsætninger for, at et screeningsprogram bør kunne indføres.

WHO's krav til screening

- Sygdommen skal udgøre et vigtigt sundhedsproblem
- Der skal være en accepteret behandling for patienter med erkendt sygdom
- Diagnose og behandlingsfaciliteter skal være tilgængelige
- Sygdommen skal kunne påvises i et latent eller tidligt symptomgivende stadium
- Der skal være en egnet test eller undersøgelsesmetode
- Testen/undersøgelsesmetoden skal være acceptabel for befolkningen
- Sygdommens forløb i ubehandlede tilfælde - herunder udvikling fra latent til manifest fase skal være tilstrækkelig belyst
- Behandlingsindikatorerne skal være klart defineret
- Omkostningerne ved sygdomsopsporing (diagnostik og behandling af patienter) skal stå i rimeligt forhold til sundhedsvæsenets samlede udgifter
- Screeningsindsatsen skal være en fortløbende proces og ikke en engangsforeteelse

Herudover stillede Sundhedsstyrelsen i en rapport fra 1990 nogle uddybende og supplerende krav til screeningsundersøgelser:

- Inden der træffes beslutning om iværksættelse af en screeningsaktivitet skal følgende vurderes
 - Testsystemets nøjagtighed
 - Teknisk effektivitet
 - Prædiktiv værdi (evnen til at nå det rigtige resultat af undersøgelsen) af testresultaterne
- Der skal foreligge en vurdering af
 - Ethiske og psykologiske konsekvenser for kvinderne
 - Stigmatisering
 - Konsekvenser af ”falsk positive” og ”falsk negative” test resultater
- Der skal foretages en økonomisk vurdering
 - Cost-benefit, cost-effectiveness og /eller cost-utility analyse
 - Kasseøkonomisk vurdering
 - Marginal økonomisk vurdering
 - Omkostningseffektivitet
- Der skal foreligge en detaljeret beskrivelse af
 - Organisering af programmet
 - Styringsgrupper (sammensætning og kompetence)
 - Registreringssystem
 - Visitationsplanlægning
 - Information af målgruppe
 - Personaleuddannelse
 - Formidling af testresultatet

Ovenstående krav blev dog ikke analyseret i form af en medicinsk teknologivurdering (MTV) ved indførelse af befolkningsundersøgelsen for cervixcancer i 1986 eller ved de senere udgivelse af anbefalingerne i 2007 og 2012.

Det er vanskeligt at lave beregninger af omkostninger og effekter ved indførelse af screeningsprogrammer, specielt også når screeningen, som i tilfældet med screening for cervixcancer, er foregået uorganiseret i stort omfang gennem mange år (siden starten af tresserne). Det er herudover vanskeligt at lave beregninger på de mere kvalitative data som fx angst og usikkerhed forbundet med uegnede prøver og falsk positive prøver.

Selv om der ikke er gennemført en egentlig MTV af screeningsprogrammet, vurderes det, at screeningsundersøgelsen er uden risiko og til minimal gene for den enkelte kvinde, og at der kan tilbydes en effektiv behandling ud fra screeningsresultatet. Screeningsprogrammet opsporer forstadier til cervixcancer, som kan effektivt behandles og helbredes.

Der er ikke lavet økonomiske vurderinger for den samlede indsats i screeningsprogrammet.

Kvalitetssikring af screeningsprogrammet og screeningsundersøgelsen

Den følgende beskrivelse af kvalitetssikring og kvalitetsudvikling af screening for cervixcancer vil først og fremmest tage udgangspunkt i ovennævnte anbefalinger fra 2007 og 2012 samt de Europæiske anbefalinger fra 2008.

Når man vil sikre en god kvalitet af screeningsprogrammet for cervixcancer, skal man være opmærksom på, at store dele af programmet sker udenfor de patologiske institutter. Screeningsprogrammet for cervixcancer omfatter hele forløbet med organisationen omkring screeningsundersøgelsen.

Program for screeningsundersøgelsen

- Definition af målgruppen for screeningsundersøgelsen
- Udsendelse af invitationer og rykkerbreve ved manglende reaktion på invitationen
- Tidsbestilling og prøvetagning hos egen læge
- Forsendelsen af prøvematerialet
- Modtagelse og præparation af prøvematerialet
- Mikroskopi herunder krav til patologiafdelinger og undersøgere
- Diagnosticering, diagnoseklassifikation og SNOMED kodning
- Test for HPV
- Svarafgivelse til egen læge og kvinden
- Egen læges formidling af svaret til kvinden
- Evt. henvisning til videre behandling eller etablering af kontrolforløb.
- Sikring af opfølgning af uegnet og abnorm celleprøve
- Regional og national monitorering af screeningsprogrammet

Antallet af cervixcancertilfælde er faldet, siden man begyndte at screene for cervixcancer i begyndelsen af tresserne. På trods af, at det organiserede screeningsprogram fra 1986 gradvis er indført i Danmark, er cervixcancer den 10. hyppigste cancerform hos kvinder. I 2009 diagnosticeredes 391 tilfælde, og ca. en tredjedel dør af deres sygdom.

For at nedsætte incidensen og dødeligheden er det vigtigt at monitorere screeningsprogrammet både nationalt og regionalt. Forudsætningen for en effektiv monitorering er et godt datagrundlag. Dette er oplysninger fra forskellige registre såsom Det Centrale Personregister, Dødsårsagsregistret, Cancerregistret, Landspatientregistret og væsentligst er Patologidatabanken.

Patologidatabanken er en landsdækkende databank, som blev etableret i 1999 som det første online-register i sundhedsvæsenet. Fra 2005 omfatter det samtlige patoanatomiske undersøgelser i Danmark. Patologidatabanken fungerer som et dagligt diagnostisk værktøj for landets patologiafdelinger, da der i forbindelse med en aktuel undersøgelse kan hentes online informationer om alle tidligere patoanatomiske undersøgelser, uanset hvor i landet de er foretaget. Ved besvarelse af prøver lagres alle nye data online i Patologidatabanken, hvor der sikres en ensartet kvalitet af de registrerede oplysninger baseret på diagnoser kodet efter SNOMED-systemet (se kap. Mikroskopi i kompendiet Normal cervixcytologi). Patologidatabanken danner også grundlag for udsendelse af invitationer, rykkere og er med til at sikre opfølgning af abnorme celleprøver i forbindelse med screeningsprogrammet for cervixcancer.

Til at monitorere screeningsprogrammet blev der i 2008 nedsat en landsdækkende styregruppe med repræsentanter fra Danske regioner, patologer, cytobioanalytikere, alment praktiserende læger, gynækologer, epidemiologer og Patologidatabanken.

Styregruppen for dansk kvalitetsdatabase for livmoderhalskræftscreeningen udgiver hvert år en årsrapport (første gang i 2009) med det formål at følge udviklingen og monitorere screeningsprogrammet for livmoderhalskræft i den enkelte region og på landsplan. Dette følges på baggrund af ni udvalgte indikatorer.

MONITORERING AF SCREENINGSPROGRAMMET

Til at monitorere screeningsprogrammet kan der opstilles forskellige formål og indikatorer for måling af kvaliteten. I det følgende beskrives nogle af de vigtigste.

Monitorering af formålet med screeningsprogrammet

Formålet med screening for cervixcancer er at nedsætte forekomsten og dødeligheden af sygdommen. Det er derfor vigtigt at følge udviklingen i disse to sygdomsindikatorer. Samtidig bør man også overvåge mulige bivirkninger ved screeningen. Standarden for antallet af nydiagnostiserede cervixcancere per år er sat til under 350 tilfælde.

Sundhedsstyrelsen anbefaler audit af patientforløb ved alle nydiagnosticerede cervixcancere m.h.p. at sikre den diagnostiske kvalitet. Fremgangsmåden er uddybet nedenfor under diagnostisk kvalitet.

Dækningsgrad

For at screeningsundersøgelsen er tilstrækkelig effektiv, skal alle, som screeningsundersøgelsen er rettet imod, helst deltage. Dækningsgraden opgøres som andelen af kvinder på en given dato af kvinder i aldersgruppen 23-50 år, som inden for de foregående 3,5 år har fået foretaget mindst en celleprøve, og andelen af kvinder i alderen 50-65 år, som har fået foretaget mindst en celleprøve inden for de foregående 5,5 år. Dækningsgraden skal helst være over 80%, for at udbyttet af screeningsprogrammet er tilstrækkeligt. Den er i Danmark i 2010 ca. 76%. Før den organiserede screening blev indført, foregik der en høj grad af uorganiseret screening, hvor mange kvinder blev undersøgt årligt. Dækningsgraden var derimod i områder kun 50-60%. Ved at udsende invitationer til alle kvinder i målgruppen og udsende 2 rykkere med 3 måneders mellemrum til kvinder, som ikke møder op til undersøgelser efter den første invitation, er målet at nå en dækningsgrad, som er 85% eller derover.

Opfølgning af prøver med celleforandringer

Såfremt anbefalingerne om opfølgning ikke bliver fulgt, vil nogle kvinder udvikle livmoderhalskræft, som ellers kunne være undgået. Det er prøvetager (oftest den praktiserende læge), der har ansvaret, for at al information om ikke negative eller uegnede celleprøver bliver givet til kvinden. Bliver den anbefalede opfølgning ikke fulgt, vil der via Patologidatabanken blive udsendt rykkere til kvindens praktiserende læge.

Standarden for andelen af abnorme eller uegnede prøver, som ikke bliver fulgt op jf. anbefalinger for opfølgning (se kap. Udredning og behandling), er sat til under 2% af alle abnorme eller uegnede celleprøver.

Prøvens kvalitet

En af forudsætningerne for høj diagnostisk kvalitet er optimal prøvetagning, præparation og farvning af celleprøven (se kap. prøvetagning).

Det skønnes, at op mod 2/3 af de falsk negative prøver (prøven er besvaret som negativ selv om kvinden har en præmalign eller malign forandring) skyldes fejl ved prøvetagning, og resten screeningsfejl.

Det anbefales derfor årligt at følge procentdelen af uegnede prøver og procentdelen af prøver uden endocervikale celler dels på den enkelte patologiafdeling, men også udregnet for den enkelte rekvi-
rent. Standarden for antallet af uegnede prøver er sat til at være under 1,5%. Andelen af uegnede prøver udgjorde i 2010 2,6 % på landsplan.

Diagnostisk kvalitet

Den kliniske effektivitet kan vurderes ved at bestemme testens diagnostiske sensitivitet og specificitet eller testens positive prædiktive værdi og negative værdi.

Test resultat	Status for sygdom		
	Syg	Rask	
Positivt	Sandt positive (a)	Falsk positive (b)	Totalt positive test a+b
Negativt	Falsk negative (c)	Sandt negative (d)	Totalt negative test c+d
	Totalt syge (a + c)	Totalt raske (b + d)	Samlet antal

Den diagnostiske sensitivitet angiver andelen af syge kvinder, hvor man finder et positiv test resultat. Den udregnes som sandt positive diagnoser divideret med summen af sandt positive diagnoser og falsk negative diagnoser. Sensitivitet: $a/(a + c)$.

Den diagnostiske specificitet angiver andelen af raske kvinder, hvor man finder en negativ test. Specificiteten udregnes som sandt negative diagnoser divideret med summen af sandt negative diagnoser og falsk positive diagnoser. Specificitet: $d/(b + d)$.

Den positive prædiktive (PPV) angiver andelen af positive test, hvor kvinden er syg. PPV udregnes som sandt positive diagnoser divideret med summen af sandt positive diagnoser og falsk positive diagnoser. PPV: $a/(a+b)$

Den negative prædiktive værdi (NPV) angiver andelen af negative test, hvor kvinden er rask. NPV udregnes som sandt negative diagnoser divideret med summen af falsk negative diagnoser og sandt negative diagnoser. NPV: $d/(c+d)$

For at foretage udregningerne er det nødvendigt at kende totalt antal syge og raske kvinder og totalt antal positive og negative testresultater. For at finde disse tal er det derfor nødvendigt at verificere både de positive og negative test resultater. De negative diagnoser bliver ikke kontrolleret i screeningsprogrammet for livmoderhalskræft.

Til monitorering af screeningsprogrammet i Danmark har man som indikatorer for diagnostisk kvalitet valgt at anvende sensitivitet og specificitet.

Ved udregningerne er det vigtigt at definere, hvad man forstår ved et positivt og et negativt testresultat

I beregningerne har man valgt at definere en sand negativ prøve som en prøve, hvor der ikke inden for de efterfølgende 3½ år er en positiv celleprøve (ASC-H, HSIL, AIS eller karcinom) eller en positiv vævsprøve (CIN III, AIS eller karcinom).

Den udløsende prøve defineres som sand positiv, hvis den indenfor 3½ år efterfølges af en positiv celleprøve (ASC-H, HSIL, AIS eller karcinom) eller en positiv vævsprøve (CIN III, AIS eller karcinom).

Sensitiviteten angiver testens evne til at finde kvinder med forstadier til cervixcancer eller cervixcancer. Hvis ikke alle opdages og nogle kvinder får falsk negativ svar, betyder det, at sensitiviteten

er under 100%. Kvinderne får ikke behandling på et så tidligt stadie som ønsket. Antallet af falsk negative svar er afgørende for screeningsprogrammets troværdighed og effektivitet. Standarden for sensitiviteten for HSIL+ er sat til over 60%.

Specificiteten angiver testens evne til at klassificere raske kvinder uden forstadier eller cervixcancer som raske. Hvis nogle kvinder får en positiv celleprøve, uden at efterfølgende udredning har vist tilstedeværelse af forstadier, er specificiteten under 100%. Disse kvinder får falske positive svar og belastes med unødige bekymring og udredninger og med unødvendige omkostninger for samfundet. Standarden for specificitet af HSIL+ er sat til over 98%.

Kvalitetssikring af mikroskopi

Den enkelte patologiafdeling er ansvarlig for intern kvalitetssikring og monitorering af den diagnostiske kvalitet.

Ifølge europæiske retningslinjer for kvalitetssikring og Sundhedsstyrelsens anbefalinger fra 2012 er der 3 overordnede metoder til intern kvalitetssikring af cytologi.

- Genbedømmelse af celleprøver fra livmoderhalsen
- Monitorering af diagnosefordelingen af celleprøver fra cervix
- Sammenligning af diagnoser på cytologi med evt. efterfølgende histologiske prøver
- Audit på patientforløb

Genbedømmelse før svarafgivelse

Genbedømmelse af normale og uegnede celleprøver kan med fordel tilrettelægges så potentielt falsk negative celleprøver opdages inden svarafgivelse.

Metoden der anvendes er en hurtig genbedømmelse (30 – 120 sekunders varighed), som kan ske i form af re-screening eller præ-screening.

Hurtig re-screening er genbedømmelse af smear primært bedømt som normale. Findes der her abnorme celler mikroskoperes hele smearet.

Hurtig præ-screening af alle smear udføres før den egnelige mikroskopi og diagnosticering. Metoden har den samme effektivitet til kvalitetssikring som hurtig re-screening.

Genbedømmelse efter svarafgivelse

Forudsætningen for dette er at alle cervixcytologiske prøver – både positive og negative – arkiveres i op til 10 år. De kan derfor altid findes frem og genbedømmes i forbindelse med en ny diagnostisk problemstilling eller i forbindelse med intern kvalitetskontrol.

Ud over den nedenfor beskrevne genbedømmelse af tidligere prøver ved nydiagnosticeret cervixcancer, anbefales det, at man ved cytologisk fund af HSIL, eller AIS og histologisk fund af CIN II, CIN III, eller AIS genbedømmer tidligere negative eller uegnede celleprøver, som er taget indenfor de seneste 5 år. Viser genbedømmelsen HSIL, eller AIS betragtes den genbedømte prøve som falsk negativ.

Ved cytologisk påvist HSIL, AIS eller maligne celler, og når den efterfølgende histologiske eller cytologiske prøve er negativ, anbefales det at genbedømme den primære cytologiske prøve. Hvis genbedømmelsen resulterer i en ændring af diagnosen til negativ, betragtes den primære prøve som falsk positiv.

Ved mikroskopi kan optræde to typer fejl, enten screeningsfejl (de abnorme celler er ikke fundet) eller bedømmelsesfejl (de abnorme celler er fundet men fejltolket).

Ved genbedømmelse er der risiko for subjektivitet, da man ved den mikroskopiske vurdering kan blive påvirket af patientdiagnosen. Det kan anbefales, at prøven anonymiseres og konsensusrescreenes, idet den skal undersøges af mindst to personer, hvoraf den ene skal være en patolog, der

ikke har deltaget i den primære bedømmelse, en erfaren cytobioanalytiker samt evt. den bioanalytiker, der foretog den primære bedømmelse. Herefter opnås der enighed om, hvorvidt diagnosen fastholdes eller ændres (konsensusdiagnose). Har primær bedømmer ikke deltaget i genbedømmelsen, skal denne altid orienteres ved diagnoseændring.

Audit af patientforløb ved nydiagnosticeret cervixcancer

Når der histologisk er påvist cervixcancer, anbefales det at foretage en audit af patientforløbet.

En audit kan ifølge Dansk Selskab for Kvalitet i Sundhedssektoren (2003) defineres som:

- Fagpersoners gennemgang af konkrete processer (patientforløb og/eller arbejdsgange) med henblik på at vurdere kvaliteten af sundhedsvæsenets ydelser. Vurderingen foretages på grundlag af kvalitetsmål og har til formål at afdække tilfredsstillende eller ikke tilfredsstillende forhold.

Enhver kvinde, der udvikler cervixcancer, kan betragtes som en fejl ved screeningsprogrammet, og hendes screeningshistorie skal derfor evalueres, m.h.p. at identificere områder, hvor programmet har svigtet og kan forbedres. Auditten anbefales udført i den patologiafdeling hvor kræftdiagnosen stilles og omfatter genbedømmelse af hele forløbet, herunder genbedømmelse af tidligere cervixcytologiske og histologiske prøver fra cervix uteri, som er diagnosticerede som normale 3½ år tilbage for kvinder 23-49 år og 5½ år tilbage for kvinder 50-64 år for tidspunktet for kræftdiagnosen. Prøven betragtes som falsk negativ, hvis genbedømmelsen resulterer i en ændring af diagnosen til HSIL/AIS +.

Hvis man finder en falsk negativ celleprøve og den udløsnede histologiske diagnose for genbedømmelsen er nydiagnosticeret livmoderhalskræft, skal kvinden informeres om fundet. Informationen formidles via den læge, som behandler cervixcanceren

Monitorering af diagnosefordeling

Kvaliteten af den cytologien kan også monitoreres ved opgørelse af procentvis fordeling af diagnoser (karcinom, HSIL, LSIL, ASC-H, ASCUS, AIS og AGC, normale og uegnede) individuelt for den enkelte screener, for den enkelte patologiafdeling, eller via en landsdækkende monitorering fordelt på patologiafdelinger eller regioner.

Sammenligning af diagnoser på smear med efterfølgende histologiske prøver

Denne sammenligning er en del af den landsdækkende monitorering, men det anbefales også, at man på patologiafdelinger sammenholder cytologiske diagnoser med histologiske diagnoser og forsøger at klarlægge evt. forskelle. Denne sammenligning er også af stor uddannelsesmæssig værdi.

Ifølge Sundhedsstyrelsen anbefalinger fra 2012 opfordres patologiafdelingerne til som minimum at registrere og monitøre falsk negative og falsk positive cytologiske- og histologiske diagnoser, at foretage audit, monitorering af diagnosefordelingen og korrelation af cytologi og histologi.

KRAV TIL PATOLOGIAFDELINGER, BIOANALYTIKERE OG PATOLOGER

For at opretholde et højt diagnostisk niveau bør patologiafdelingerne have en tilstrækkelig stor og rutineret medarbejderstab, og det anbefales, at patologiafdelingerne skal bedømme mindst 25.000 celleprøver per år.

Den primære mikroskopi af cervixcytologiske prøver bør foretages af specialuddannede bioanalytikere. Det bør tilstræbes, at bioanalytikerne får en formel, struktureret kompetencegivende uddannelse i at vurdere cervixcytologiske prøver. Der er i Danmark ikke en formaliseret videreuddannelse i klinisk cytologi. Dansk Cytologiforening har udarbejdet et uddannelsesprogram for bioanalytikere og patologer til praktisk oplæring på den enkelte patologiafdeling. Der har i mange år været tradition for, at danske cytobioanalytikere frivilligt har ladet sig teste ved internationale egnethedstests. Det internationale Cytology Academy (IAC) udbyder hvert år en international test for bioanalytikere (Cytotechnologists) og en test for patologer i cervixcytologi og anden cytologi. Det er en krævende eksamen, der afholdes efter et intensivt kursus i klinisk cytologi. Eksamen består for bioanalytikere af en mikroskopitest med 20 præparater, en multiple-choice test og en lysbilledtest. Hvis man består eksamen, har man ret til at bruge titlen CT(IAC). Der er omkring 40 bioanalytikere i Danmark, der indtil i dag har taget denne eksamen. To danske patologer har indtil i dag bestået IAC's eksamen.

The Aptitude test i QUATE-regi er en europæisk eksamen i cervixcytologi, som afholdes i forbindelse med cytologikongresser i Europa. Inden for de sidste er denne eksamen blevet afholdt flere gange. Dette har medført, at op mod $\frac{3}{4}$ af alle danske cytobioanalytikere har bestået denne europæiske cytologieksamen. Denne egnethedstest består dels af en screening af 10 præparater, dels af en spottest bestående af 30 afmærkede præparater og en multiple-choice test. Alle der består eksamen får titlen CT(EFCS-GYN) – Certification by the European Federation of Cytology Societies i gynækologisk cytologi.

Efter oplæring/uddannelse til cytobioanalytiker bør mikroskopi udgøre en væsentlig del af arbejdsfunktionerne.

I speciallægeuddannelsens målbeskrivelse, som beskriver minimumskompetencerne for en nyuddannet læge, indgår diagnostik af cervixcytologiske prøver. Der findes derimod ikke en formelt beskrevet uddannelse inden for området efter opnået speciallægeautorisation.

EKSTERN KVALITETSKONTROL

Ekstern kvalitetskontrol omfatter de metoder, som kan anvendes til objektivt at kontrollere den lokale diagnostiske standard ved hjælp af ekstern indblanding. Formålet er at højne kvaliteten ved hjælp af tilbagevendende screeningtests. Det kontrolleres om resultaterne er af tilstrækkelig høj kvalitet, reproducerbare og sammenlignelige med andre laboratorier.

Som led i ekstern kvalitetskontrol og kvalitetsudvikling anbefales det i Danmark, at patologiafdelingerne udveksler præparater med udvalgte problemstillinger. Så vidt vides foregår dette kun i en meget begrænset målestok.

I UK skal alt personale, både bioanalytikere og patologer, der arbejder med screening for cervixcancer, hvert år bestå en obligatorisk test. Testen går ud på, at man skal screene og diagnosticere ti cervixcytologiske prøver indenfor to timer. Testen er organiseret af en komite bestående af tre patologer og tre bioanalytikerundervisere fra forskellige laboratorier. Denne komite planlægger og afvikler testen og udvælger testpræparaterne. Testen tilbydes alle cytologiske laboratorier med forudgående information om testen og med relevante intervaller. Testresultaterne er fortrolige.

I nogle stater i USA får laboratoriet tilsendt fem cervixcytologiske prøver med posten hvert kvartal. Disse prøver skal besvares og sendes retur til CAP (College of American Pathologists Performance

Improvement Program). Deltagerne modtager en tilbagemelding indeholdende de korrekte diagnoser samt en oversigt over de enkeltes præstationer.

Forslag til andre kvalitetsforbedringer

- Personalet må have mulighed for jævnligt at kunne deltage i forskellige former for faglig efteruddannelse
- Selektiv rescreening/dobbeltscreening af høj-risiko patienter fx førstegangsundersøgte, tidligere koniserede eller ved symptomudredning eller vanskelige prøver
- Til stadighed at forbedre arbejdsforholdene således at stress og fysisk og psykisk træthed begrænses mest muligt
- Man kan "anbringe" kendte abnorme prøver blandt rutinepræparater
- Man kan lave interne tests med efterfølgende diskussion af diagnoserne, hvor både cytobioanalytikere og de involverede patologer deltager
- Man kan jævnligt søge elektronisk opfølgning på de positive cervixcytologiske prøver, som man selv har været involveret i
- Hver dag skal conferencepræparaterne være tilgængelige for alle, når de er besvaret.
- Relevant faglitteratur skal være tilgængeligt for alle

CYTOLOGI LINKS PÅ NETTET

- <http://path.upmc.edu/casemonth/cp-casemonth.html>
Indeholder mere end 550 case historier (klinisk patologi), hvor man skal gætte diagnosen. Den endelig diagnose gennemgås og der er udførlige referencer.
- <http://www.cytologystuff.com/start.htm>
Gå selv på opdagelse på denne side, der tager udgangspunkt i Thin Prep metoden. Der findes en video om prøvetagning, udførlige tekst og billede-atlas om væksebaseret cervixcytologi og andet cytologi, om koagler mm. (*Study 1*), Workshops i både cervixcytologi og anden cytologi (*Watch 2*), Cases (*Learn 3*) og virtual workshops om fx cytomorfologi med en god introduction. Du kan også 'afprøve' Imaging Systemet på 25 cases (*Interact 5*).
- <http://137.189.150.85/cytopathology/Slide/CytologyImageSearch.asp>
er en søgemaskine til cytologiske billeder indenfor alle områder 7740
- <http://nih.techriver.net/>
er et web-baseret atlas, der indeholder 349 billeder af både konventionelle smears og væskebaseret cervixcytologi diagnostiseret efter Bethesda 2001. Man kan også teste sig selv og se sine svar i forhold til alle andre svar.
- <http://screening.iarc.fr/atlascyto.php>
indeholder et flot billedatlas om cervixcytologi og præpareringsmetoder. Quiz kræver login.
- <http://dpalm.med.uth.tmc.edu/cytopath/index.htm>
University of Texas med blandede cytologiske cases, selftest og cytologiske mysterier – se selv!
- <http://kathrin.unibas.ch/lungenzyto/loesung/>
indeholder en quiz i luftvejscytologi (30 cases)
- <http://kathrin.unibas.ch/urinzyto/loesung/>
indeholder en quiz i urinvejscytologi (52 cases)
- <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CE/cytotechnology/cytosleuthquiz/default.htm>
Her kan man teste sig selv i cervixcytologi (8 cases) og anden cytologi (14 cases)
- <http://www.lrctc.org.uk/quizslides.htm>
prøv at se månedens case m.fl.
- http://www.gfmer.ch/selected_images_v2/level2_disease.php?cat1=4&stype=d
indeholder alle mulige billeder af sygdomme i cervix uteri
- <http://www.cyto-histo.ch/>
online slide seminar med 13 cases med korresponderende histologi.

- <http://www.eurocytology.eu/static/eurocytology/ENG/home.html>
her er også meget at hente – både i tekst og billeder og både i cervixcytologi og anden cytologi. God fornøjelse!
- <http://www.rcpaqap.com.au/cytopathology/imagelibrary.html>
kun 8 cases – men MEGET flotte billeder!
- <http://www.geocities.com/jcprolla/jcprolla.html>
Humoristisk hjemmeside med månedens case, en stor billedsamling og sjove celler.
- <http://www.pathmax.com/cytolink.html>
omfattende linksamling inkl. litteratur om cytologi
- <http://library.med.utah.edu/WebPath/webpath.html#menu>
gå selv på opdagelse her – flotte EM billeder af fx virus, men ellers overvejende histologi
- http://pathology2.jhu.edu/cyto_tutorial/Index.cfm
John Hopkins university. Spændende cases og rigtig flot og stor billedsamling.

LÆS MERE

- Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger. Sundhedsstyrelsen 2012
<http://www.sst.dk/publ/Publ2012/SYB/Kraeft/ScreenLivmoderhalskrftAnbef.pdf> (jan 2012)
- Styregruppen for Dansk Kvalitetsdatabase for Livmoderhalskræftscreening. DKLS Årsrapport 2010.
https://www.sundhed.dk/content/cms/80/1880_aarsrapport-2010-livmoderhalskraeftscreening.pdf (jan 2012)
- http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination.pdf (jan 2012)
- Sundhedsstyrelsen. Væskebaseret teknik og udstrykningsteknik anvendt til screening for livmoderhalskræft i Danmark – en medicinsk teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering 2005; 7(3) København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005. <http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CEMTV/Cervix/Cervix.pdf> (jan 2012)
- Kodebog for Patologisk-anatomiske undersøgelser.
<http://www.patobank.dk/Snomed/KODEBOG-A-220307.pdf> (jan 2012)
- <http://nih.techriver.net/atlas.php> (jan 2012)
- <http://www.cancer.dk/> (jan 2012)
- <http://www.cancer.org/> (jan 2012)
- www.dsks.dk Sundhedsvæsenets kvalitetsbegreber og –definitioner (feb 2012)
- <http://www.britishcytology.org.uk/> feb 2012
- <http://dgc.eu.com/> Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cervix cancer (feb 2012)
- Bibbo M., Wilbur D. *Comprehensive Cytopathology*. 3. udgave, W.B. Saunders Company, 2008
- Baandrup U et al. *Almen patologi. Teori og praksis*. 2. udgave, 3. oplag FADL's forlag 2009
- Baandrup U et al. *Klinisk patologi*. 1. udgave, 4 oplag FADL's forlag 2008
- Coleman D. *Biopsy Pathology and Cytology of the Cervix*. Arnold 1999

- Damsbo N, Bjerrum P, Bro F, Poulsen F E, Wilken-Jensen C Gynækologi i almen praksis. Munksgaard Danmark 2005.
- DeMay R. *The pap Smear*. Chicago American Society of Clinical Pathologist Press 2005.
- Fenger C et al. *Almen patologi. Teori og praksis*. FADL's Forlag 2007
- Foghsgaard L. et al. *Bogen om kræft*. Kræftens bekæmpelse. Erhvervskolernes Forlag 2001
- Geneser F: *Histologi- på molekylærbiologisk grundlag*. Munksgård 2002
- Halager K, Jelsbak V, Meyer T. *Noter I farvning af celler og væv*. Bioanalytikeruddannelsen Århus.
- Haug E: *Menneskets fysiologi*. 2. udgave, GAD 2007
- Holmquist MD, Keebler C *Cytopreparatory techniques*. In: The Manual of Cytotechnology (1993)
- Keebler CM, Somrak TM (eds) *The Manual of Cytotechnology 7.udgave* Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press, 1993.
- Kristjansen P. *Kræft- Hvad er det?* Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck 2001
- Kurman Robert J.. Springer Verlag, 2011. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6. udgave
- Lyon H *Histokemi I og II* Hospitalslaborantskolen i København.
- Lyon H, Prentø P. *Celle-og vævsfarvning*. Bioanalytikeruddannelsen København 2002
- Mera S. L.. *Pathology and Understading Disease Prevention*. Stanley Thornes Ltd. 1997
- Petersson B *Sygeliggørelse af kvinder*. FADL's debatbøger, 1996.
- Patten SF. *Diagnostic Cytology of the Uterine Cervix*. 2. ed. Basel S Karger 1978.
- Salomon D. et al. *TheBethesda System for Reportning Cervical Cytology*. 2. udgave 2004. New York, Springer-Verlag.
- Scientific American. Special issue. "What you need to know about cancer". Sep. 1996
- *Screening - en redegørelse*. Det Etske Råd, 1999.

- Sundhedsstyrelsen maj 1999. □ Vejledning for diagnose og behandling af seksuelt overførbare sygdomme.
- Underwood J.E.C. *General and systematic Pathology*. Second edition. Chirchild Livingstone. 1996.
- Wied G. L, Keebler C.M, Koss L.G, Patten S.F. and Rosenthal D.L: *Compendium on Diagnostic Cytology*, seventh edition, Tutorials of cytology, Chicago, Illinois U.S.A 1992
- *International Histological Classification of Tumours No.8 Cytology of the Female Genital Tract*. WHO Geneva 1973.
- *National Strategi for kvalitetsudvikling i sundhedsvæsenet*. Sundhedsstyrelsen 2002
- *Screening Hvorfor – Hvornår – Hvordan*. Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse og hygiejne nr 13, 1990.
- Andrae B et al. *Screening-Preventable Cervical Cancer Risks: Evidence From a Nationwide Audit in Sweden*. J Natl Cancer Inst 2008;100:622-629
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening 2nd ed. 2008*
- Alani R M, K Münger. *Human Papillomaviruses*. Science & Medicine 1998 May/June: 28-35
- Arbyn M, U. et.al. *Metaanalysis of the Accuracy of Rapid Prescreening Relativ to Full Screening of Pap Smears*. Cancer Cytopathology volume 99, nr 1, 2003.
- Bosh F X, A Lorincz, N Muñoz, C J L M Meijer, K V Shah. *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol 2002, 55:244-265.
- Crum C P. *Contemporary Theories of Cervical Carcinogenesis: The Virus, the Host, and the Stem Cell*. Mod Pathol 2000; 13(3):243-251.
- Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. Vaccine 2006;24S3:S3/90-S3/97
- Ejersbo D. Dahl M. Hølund B. *Falsk negative cervixcytologiske prøver i et dansk materiale*. Ugeskrift for læger 2003;165:2391-2394.
- Giannoudis A. C.Simon Herrington. *Human papillomavirus variants and squamous neoplasia of the cervix*. J Pathol 2001; 193: 295-302.
- Koss LG *The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection. A Triumph and a Tragedy*. JAMA 1989;261:737-743

- Lidang J. M, Fuursted PB, Svanholm H. *Partiel rescreening af alle negative "smears". En metode til patologiafdelingens kvalitetskontrol af "smear"-screeningen mod livmoderhalskræft.* Ugeskrift for Læger 2000;162:3024-7
- McMillan A. The detection of genital tract infection by Papanicolaou-stained tests
Cytopathology 2006 17, 317-322
- Mogensen ST, Bak M, Duehol M et al *Cytobrush and Endocervical Curettage in the Diagnosis of Dysplasia and Malignancy of the Uterine Cervix.* Acta Obstet Gynecol Scand 1997 jan;76(1);69-73
- Pedersen B W, Petersen I R Hansen B M Genital actinomycosis – diagnose og behandling
Ugeskr Læger 2004 166 472-475
- Pontén J, Zhongmin Guo. *Precancer of the Human Cervix.* Cancer Surveys. 1998;Volumen 32: 201-229.
- Ruediger Klaes et al. *Overexpression of p16^{INK4A} as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri.* Int. J. Cancer: 92, 276-284, (2001)
- Tjoung-Won Park, Hisaya Fujiwara, T C Wright. *Molecular Biology of Cervical Cancer and Its Precursors.* Cancer Supplement. 1995 November 15, Volumen 76, No 10
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. 2002 Nature Publishing Group; volumen 2 :342-350

STIKORDSREGISTER

A

actinomyces	76
adenokarcinom	84;85;89;145;152;156
adenokarcinom in situ (AIS).....	85;138;140;141
adenoskvamøse karcinom.....	157
AGC	85;138;139;140
akuminat kondylom.....	98;99;100
altenaria	80;81
amfofil	35
anaplastisk	90
aneuploide	84;93
angiogenese	87;89
apoptose.....	87;89;96
ASC-H.....	85;115;119;121;122;130;163
ASC-US.....	85;116;117;118;130;162
atrofi	39;57
atypi	85;115;116
atypisk metaplasi	119
atypisk tissue repair	118
atypiske cylinderepitelceller.....	85;139
atypiske endometrie celler.....	153
atypiske parakeratoser	119
audit	181
autolyse.....	23;71
autonom	87

B

basale celler	39
basalmembranen.....	11
basaloidt planocellulært karcinom.....	136
benign tumor.....	88
Bethesda-kriterierne	29
Bethesda-klassifikationen.....	85;86
bikage	34
blue blobs	57
blåningsbadet.....	25
borderline tumorer	88

C

cancer	87
cancerceller.....	90
candida	77
cellen	4;5;33
cellebolde.....	35;47
cellepleomorfi.....	90;135
cervix	8;9;14;19;39
cervixcancer.....	86;94;99;112;113;131;161;168;181
cervixcylinderepitel	9
chlamydia	65;69;76
CIN-klassifikationen.....	83
clearing	92;134;154;160
clue cells	75
computerassisteret mikroskopi	28
corpus luteum	50;51

corpusvabrasio	165
crowding	141;141;146;154;160
cytobørste.....	20
Cytologi	4
cytolyse	66
cytomorfologi	32
cytomorfologiske kriterier	90;122
cytoplasma	35
cytoplasmafarvning.....	23;25

D

destruktionsbehandling	165
det fladeformede kondylom	98
diagnostisk kvalitet	180
differentierer	25
diploide	91
DNA.....	84;87;91;95;97;103;110
dyskaryose	82
dyskeratocytter.....	104;107;117
dyskeratose	109
dysplasi	82;84;89;90;138
dækningsgraden	178
döderlein bakterier	74

E

E6	95;96;100;102
E7	95;96;100;102
eddikesyretest	162
ekscisionsbehandling	165
eksofytisk.....	88
ekstrauterin cancer	158
embryologi.....	15
endofytisk vækst	89
endometrie cancer.....	150;151;152
endometrie celler	9;46;47;74
endometriet	9;46;65
endometriose.....	149
eosinofile	37;42;44;78
epidermis	7;65
episomer.....	97
epitel	4;11;14;27;39;59;62;63;66;67;73
E-regionen.....	95;96
erosion	145;161
erythroplaki	14;161
eukromatin	5;23;71
eversion.....	163
exodus	47

F

falsk negativ.....	128;180;181
falsk positiv	183
feathering	141;142;156
fertile	54
FIGO	168;169
fiksering	4;23;33;36;71

FSH.....50

G

gardnerella vaginalis.....65;74;75
ghostceller64
gonokokker77
graviditet..... 14;46;56;60;74
guidet mikroskopi.....28

H

herpes simplex virus.....80
heterokromatin..... 5;6;23;36
hormoncytologi50
HPV genomet95
HPV typer..... 97;100;110;112;140
HPV-mRNA110
HPV-test 109;110;111;161
HSIL 85;86;114;122;129;130;161
humant papillomvirus.....95
hyfer77
hyperkeratose.....63;64;72
hyperkromasi91;93
hyperplasi af endometriet152
hypokromatiske70
hysterektomi170

I

ikke-keratiniserende planocellulært karcinom...133;135
infektion 65;66;67;69;70;73
inflammation65;67
intermediære pladeepitelceller.... 11;36;39;40;41;51;56
intestinal metaplasi60
isthmusepitel.....44
IUD..... 46;67;73;76

J

Jodtesten.....164

K

K/C ratio..... 91;119;120;135;141;147
kapsidet.....97;98
karcinom..... 82;84;89;113;131;133;145;157
karcinom in situ.....84
kemoterapeutisk behandling.....172
keratiniserende planocellulært karcinom.....133;135
keratohyalinkorn.....40;41;64
keratosereaktioner.....63
kernefarvning.....23;24
kernemembran..... 32;36;91;92
kernemorfologien91
kernen 5;36;39;40;41
kerneploid.....91
kernestørrelsen.....91
klassifikationer82
koilocytter.....104;105
kolposkop161
kondylom.....98;100
konisation165;171

kontaminanter 80
kontrol af behandling.....174
konus.....165
kromatinstruktur32;36;40;41;44;92;119;134
kromosomer91
kvalitetssikring af screeningsundersøgelsen176
kødvandslignende udflåd155
kønsvorter97;98

L

latent infektion97
leptothrix.....76
leukofagocytose70;74
leukoplaki162
LH.....50
lipofager.....155
L-regionen.....95;96
LSIL..... 85;86;105;110;111;114;122;123;125;127;161
luftfiksering.....24

M

makrocytter108
malign tumor.....89
maligne forandringer87;89;90;113;114;132;138
malignitetskriterier90
menstruationscyklus.....9;10;42;46;47;50
menstruationsfasen.....54
metabolisme.....26
metaplastisk pladeepitel.....9;13
metastaser89;156
mikrobiopsier35
mikroglandulær hyperplasi60
mikroinvasivt planocellulært karcinom132
mikroskopi27
miljø/baggrund.....37
mitoser93;137;144;147
mutationer87;101
mælkesyre bakterier66;74

N

nekrose.....89;134;152;155
neoplasmer87
normokromatisk73
nukleole32;37;93

O

onkogener87;88
ovariecancer158
ovulationssmear55

P

p16110
p5388;96
palisade34
palisadearrangement43
Papanicolaou-farvningen3;23
parabasale celler.....11;39;50;54;57;61;66
parakeratose60;63;64;78

paranukleær halo	104
paranukleær halodannelse	98
patologidatabanken	177
Pattens klassifikation	84
PCR	97;102;110
pladeepitel	9;10;11;13;14;27;39;51;59;63;66;67
pladeepitelatypi	115
planocellulært karcinom	82;86;89;113;131;135
pollen	80
polymerase chain reaction	97;110
polyomavirus	95
portiobiopsier	165
postmenopausal atypi	118
postpartum	56
P-pillen	52
progesteron	10;50;56
prognosen	90;132;150
progressiv	25
proliferationsfasen	51;55
proliferative forandringer	11;39;59;60;70
proplasi	90;91
præmaligne	90;91;100;110;113;114;122;125;138;161
prøvetagning	19
pseudolagdeling	141;147;156;160
pubertet	54

R

radikal hysterectomi	170
regressiv	25
replikation	96;97
reservecellehyperplasi	60
reserveceller	9;11;42;60;61
retroplasi	90;91
rosetter	143;149

S

sarkomer	90;152
screeningsundersøgelse	16
sekretionsfasen	52;55
sensitivitet	17;180
sheets	33
siderofager	155
Simion virus 40	95
situ hybridisering	110
smear	3
småcellede karcinom	133
SNOMED-koder	28
specificitet	17;180
spermatozoer	52;80
sprayfiksativ	23
squamocolumnar junction	13
squamous intraepithelial lesion (SIL)	85
stadieinddeling	168
stromaceller	9;46;47;48;54
stromal desmoplasi	87
strålebehandling	151;171;172
strålebetingede forandringer	172;173
superficielle pladeepitelceller	41

syncytier	34
-----------------	----

T

tadpole	91;135
The Aptitude test	182
tissue repair	73
trachelektomi	171
transformationszonen	10;13;14;19;29;39;103;139;161
transitional metaplasia	60
transkription	97
translation	97
trichomonas vaginalis.	76;77;78
tubar metaplasia	59
tumordiatese	38;93;135;160
tumorer	87;88;89;95;135;157
tumorsuppressor gener	87

U

udflåd	65
UST	19
uterus	8

V

vagina	7;8;9;10;14;15;51;65
vaginalflora	66;74
VBT	19
virus load	101;110
virusreplikationen	98
vådfiksering	23

W

wet smear	65;78;80
WHO-klassifikationen	84;86

Ø

østrogen	10;14;41;50;51
----------------	----------------

