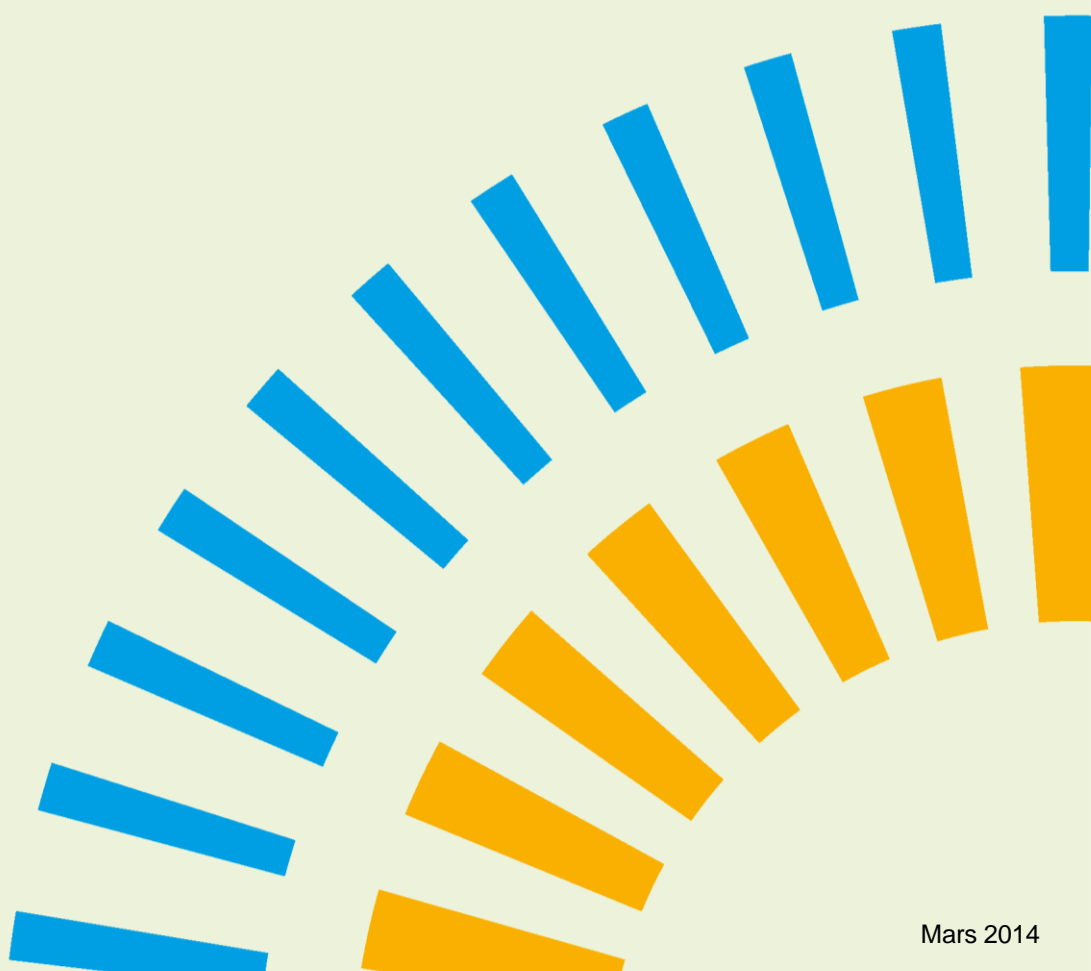


Regionalt vårdprogram för vulvacancer

Region Syd



Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-03-01	Slutlig version

Vårdprogrammet är utarbetat av en regional arbetsgrupp och fastställt av Regionalt cancercentrum Syd 2014-03-01.

ISBN: 978-91-637-5614-6

Innehållsförteckning

1. Vårdprogrammets syfte.....	4
2. Stadiindelning	5
3. Process och patientflöde.....	7
4. Incidens.....	7
5. Etiologi	8
6. Utredning.....	8
7. Prognos	9
8. Patologi.....	9
9. Kirurgisk behandling	13
10. Radioterapi.....	17
11. Behandling av Mb Paget och maligna melanom i vulva	20
12. Uppföljning.....	20
13. Recidiv.....	21
14. Referenser	22

1. VÅRDPROGRAMMETS SYFTE

Vårdprogrammet har utarbetats av nedanstående personer med stöd av Regionalt Cancer Center, RCC, i Lund. Vårdprogrammet skall vara ett arbetsredskap för gynekologerna på respektive kvinnoklinik, i synnerhet de onkologiansvariga läkarna och tumörkirurgerna. Vårdprogrammet är också ett arbetsredskap för gynonkologer, patologer och radiologer. Vårdprogrammet skall revideras och uppdateras regelbundet.

Vårdprogram för övriga tumörsjukdomar, vårdprogram för rehabilitering, vårdprogram för palliativ vård samt vårdprogram för omvårdnad vid gynekologiska tumörsjukdomar finns tillgängliga via RCC Syds hemsida, www.ocsyd.se.

Vårdprogrammet finns tillgängligt på RCC Syds hemsida, www.ocsyd.se.

Vårdprogrammets giltighetstid är 2014-03-01–2017-12-31

1.1 Arbetsgrupp

Maria Bjurberg

Överläkare, medicine doktor
Gynekologisk onkologi
VO Onkologi och Strålningsfysik
SUS/Lund

Göran Björk

Överläkare
Tumörteamet Kvinnokliniken
Blekingesjukhuset Karlskrona

Päivi Kannisto

Överläkare, docent
Tumörteamet Kvinnokliniken
SUS/Lund

Anna Måsbäck

Överläkare, medicine doktor
Laboratoriemedicin Skåne
Klinisk patologi
SUS/Lund

Barbara Schülke

Överläkare
Tumörteamet Kvinnokliniken
Helsingborgs Lasarett

Elinore Wieslander

Sjukhusfysiker, filosofie doktor
Enheten för strålningsfysik
VO Onkologi och Strålningsfysik
SUS/Lund

Jessica Wihl

Specialistläkare, regional
patientprocessledare
Gynekologisk onkologi
VO Onkologi och Strålningsfysik
SUS/Lund

2. STADIEINDELNING

2.1 Stadieindelning enligt FIGO

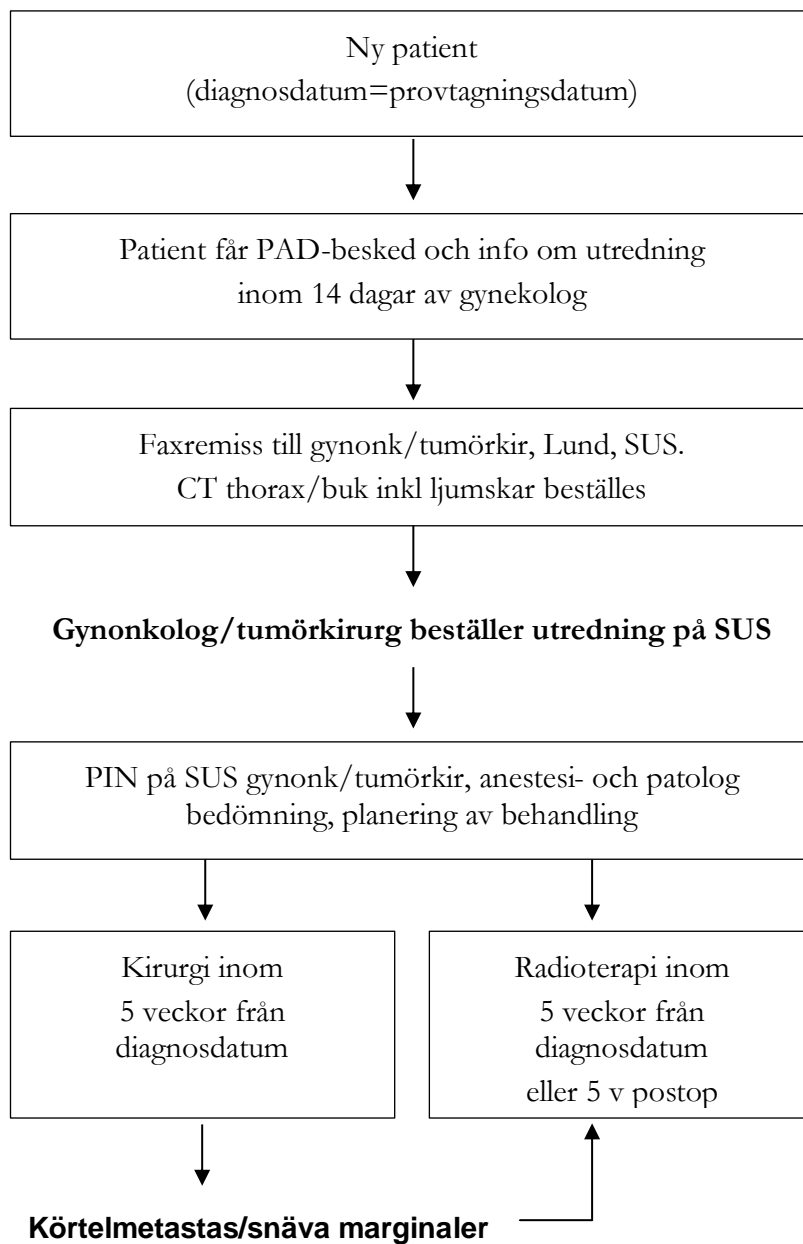
Stadium I	Tumör begränsad till vulva
IA	Tumör ≤2 cm i vulva, infiltrationsdjup ≤1 mm, inga körtelmetastaser.
IB	Tumör >2 cm i vulva/perineum eller infiltrationsdjup >1mm, inga körtelmetastaser
Stadium II	Tumör av alla storlekar med infiltration av distala 1/3 urethra, distala 1/3 vagina eller anus. Inga körtelmetastaser.
Stadium III	Tumör av alla storlekar med eller utan överväxt enligt ovan. Inguinal körtelmetastasering
IIIA	1 körtelmetastas ≥5 mm eller 1-2 körtelmetastaser <5 mm
IIIB	≥2 körtelmetastaser ≥5 mm eller ≥3 körtelmetastaser <5 mm
IIIC	Extrakapsulär växt oavsett storlek och antal
Stadium IV	Regional/fjärr-metastasering
IVA	Tumörinvasion i övre 2/3 urethra, övre 2/3 vagina, rektal mucosa eller fixerad till skelett
IVB	Fjärrmetastasering inklusive pelvina körtelmetastaser

Definition av infiltrationsdjup ”from epitelial-stromal junction on the adjacent most superficial dermal papillae to the deepest point of invasion”.

2.2 Stadieindelning enligt TNM-klassifikation

T - vulva	
T1	tumör begränsad till vulva och perineum
T1a	tumör ≤ 2 cm och stromainvasion ≤ 1 mm
T1b	tumör > 2 cm eller stromainvasion > 1 mm
T2	Invasion av nedre urethra, vagina eller anus
T3	Invasion av urinblåsans mucosa, rektums mucosa, övre urethra eller fixerad mot skelett
N – inguinala lymfkörtelmetastaser	
N0	lymfkörtelmetastaser finns ej
N1a	1-2 körtlar < 5 mm
N1b	1 körtel ≥ 5 mm
N2a	≥ 3 körtlar < 5 mm
N2b	≥ 2 körtlar ≥ 5 mm
N2c	Extrakapsulär växt
N3	Fixerad eller ulcererad
M – fjärrmetastaser	
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser (inkl pelvina lymfkörtelmetastaser)

3. PROCESS OCH PATIENTFLÖDE



4. INCIDENS

Incidensen av vulvacancer i Sverige har de senaste femtio åren legat oförändrad med drygt 2/100.000 kvinnor. År 2011 diagnostiserades i Sverige 146 nya fall, och medelåldern vid insjuknandet var 75 år. Samma år dog 65 kvinnor till följd av vulvacancer.

5. ETIOLOGI

Invasiv vulvacancer (IVC) har två typer av etiologi. Cirka 25 % av fallen är associerade med humat papillomvirus (HPV) där framförallt HPV 16 dominerar men där även HPV 33, HPV 18, HPV 45 och andra subtyper förekommer. De HPV-associerade tumörerna är ofta polypöst växande. Förekomst av HPV påvisas oftast hos yngre kvinnor, både vid IVC och vid vulvar intraepitelial neoplasia (VIN). VIN är HPV-associerad i cirka 80-90% av fallen. HPV inducerar onkogenes genom interaktion av de virala proteinerna E6 och E7 med cellens telomerasaktivitet, vilket leder till störningar i cellcykeln efter inaktivering av regulationsproteiner och efterföljande ackumulering av cyclin-dependent kinase inhibitor p16.

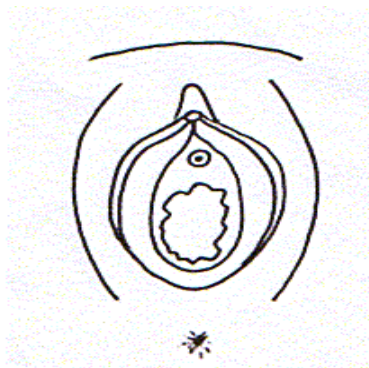
Den vanligaste typen av vulvacancer är dock HPV-negativ och drabbar framförallt äldre kvinnor. Här ser man ofta en samtidig förekomst av lichen sclerosus. I dessa fall har tumören oftast p53-mutation.

6. UTREDNING

Sammanfattning

- Stansbiopsia
 - Undvik att exstirpera
 - HPV-diagnostik
- Cervix-cytologi
- CT thorax, buk, ljumskar
 - Fråga explicit efter status i ljumskar
- PIN gynekolog och tumörkirurg

Misstanke på vulvacancer verifieras med stansbiopsi. Platsen för varje biopsi beskrivs i journaltexten i cm från uretramynningen till höger respektive vänster samt ventralt och dorsalt, tillhörighet till anatomisk struktur (klitoris, labium minus osv) anges, biopsiställena ritas även in i en teckning. Separata PAD-burkar används om flera biopsier tages. Fotodokumentation underlättar för att förstå utbredningen av tumören. Använd gärna standardiserad stämpel enligt nedanstående skiss.



Allmän gynekologisk utredning utförs inkluderande HPV-diagnostik, vaginal-/cervix-cytologi, samt palpation av ljumskar. HPV-diagnostik utföres på en biopsi om 2-3 mm, vilken placeras i 1 ml koksalt och skickas till HPV avdelningen på mikrobiologen. Vid metastasmisstanke utförs finnålspunktion, samt beroende på tumörlokaliseringen, ev även cystoskopi eller proktoskopi. CT-undersökning av buk och bäcken inkluderande ljumskarna och CT-thorax skall ingå i primärutredning.

Vid misstanke på malignt melanom, som i vulva ofta är icke pigmenterade och polypliknande, rekommenderas vid osäkerhet konsultation av hudspecialist. Stansbiopsi och CT enligt ovan. Malignt melanom har en sämre prognos än andra vulvatumörer och fallen skall utredas skyndsamt och snabbt remitteras för gemensam bedömning av gynekologisk tumörkirurg och gynonkolog.

Patienter med invasiv vulvacancer och lichen sclerosus bör följas upp av erfaren gynekolog för tidig provtagning och excision av förändringar samt behandlas med cortisonpreparat lokalt (t ex klobetasol).

7. PROGNOSES

Lymfkörtelmetastasering är den starkaste prognostiska faktorn. Antal metastatiska lymfkörtlar har betydelse liksom bilateralt engagemang och periglandulär växt. Stor primärtumör, djupinvasion och kärlinväxt predikerar för lymfkörtelmetastasering. Centralt belägna tumörer har en större benägenhet att metastasera än laterala tumörer.

I FIGO Annual Report 2006 rapporterades 1600 fall, behandlade under 1999–2001. Femårsöverlevnaden för stadium I är 78.5%, stadium II 59%, stadium III 43% och stadium IV 13%.

8. PATOLOGI

8.1 Preoperativa biopsier

Preoperativa biopsier för bedömning av tumörutbredning skall bedömas med avseende på in situ eller invasiv cancer, tumörtyp (skivepitelcancer, Paget mm) samt invasionsdjup. Om invasionsdjupet inte är bedömbart t.ex vid snedsnittat material, skall detta anges.

8.2 Operationspreparat

- Preparatet uppnålas på en korkskiva för att motverka deformation.
- Bifoga information/skiss över orienteringen.
- Markera ev urethra (t.ex. med en bit kateter, sutur eller nål).
- Fixera preparatet i formalinmängd (4–6% buffrad formalin) motsvarande 7–10 ggr preparatstorleken.

8.3 Utskärning

Mät preparat och tumör samt minsta resektionskanter. Bitar tages från:

- djupaste tumörväxten
- största tumörutbredningen
- minsta resektionsmarginalerna mot sidokanterna
- ev resektionskant vid urethra
- minsta resektionsmarginal mot djupet

Lymfkörtlar: för varje lymfkörtelstation skall antal lymfkörtlar redovisas (utom vid konglomerat). Minst 1 central skiva bäddas från varje lymfkörtel, utom vid sentinel nodes där allt lymfoitt material bäddas.

Sentinel nodes skall snittas i minst 2 nivåer med HE och pan-cytokeratin på båda nivåerna. Lämpligen används sk C-serie, standardmetoden för gynekologiska sentinel nodes, inkluderande 200 mys mellanrum, 3 nivåer med HE varav de första två med CKMNF (MNF116) på nivå 1 och 2.

8.4 PAD-svar

I PAD-svaret ska följande anges.

För operationspreparat:

- tumörtyp
- differentieringsgrad - hög differentiering med riklig keratinisering eller ej, vid skivepitelcancer.
- yttlig utbredning, av den invasiva komponenten – viktig gräns är vid 2 cm
- djupväxt - viktig gräns är 1 mm invasionsdjup
- marginaler:
 - mot sidor för in-situ komponenten
 - mot djup och sidor invasivkomponent.
 - mot ev. speciella områden som urethra, anus mm.

För lymfkörtlar, per lymfkörtelstation:

- totalt antal lymfkörtlar
- antal med metastas från respektive lymfkörtelstation.
- perikapsulär växt, eller om detta inte ses - antal metastaser >5 mm (0, 1 eller >2).
- För stadium III
 - IIIA: 1 körtelmetastas >5 mm eller 1-2 körtelmetastaser <5 mm
 - IIIB: >2 körtelmetastaser >5 mm eller >3 körtelmetastaser <5 mm
 - IIIC: Extrakapsulär växt oavsett storlek och antal

8.5 Skivepitelcancer (squamous cell carcinoma (SCC))

Finns i olika varianter och är den vanligaste tumörtypen i vulva. Skivepitelcancer i vulva har varierande relation med HPV. Ca 25 % är relaterade till högrisk-HPV och föregås ofta av VIN-lesioner och är p16-positiv. Dessa patienter är genomsnittligen yngre än de som drabbas av icke-HPV-relaterad SCC. P16-positiviteten ses ofta i histologiskt basaloida och vårtiga (warty/condyломatous) typer. Man ser ofta tendens till multifokalitet och association med cervixneoplasi.

Ca 60 % av SCC är istället associerade ned inflammatoriska dermatoser ex lichen simplex chronicus, lichen sclerosus och andra acanthoser med ”altered differentiation”. Dessa är ofta keratiniserade, ofta med fibromyxoid dermal reaktion och är ibland associerade med p53-övertryck. Verrukös typ, som i randzonen ofta är associerad med Vulvar acanthosis with altered differentiation (VAAD) och lågrisk-HPV (HPV6), tillhör denna grupp och kan infiltrera djupt och lokalt destruktivt, men ger endast sällan lymfkörtelmetastaser.

Den precancerösa lesionen (simplex eller differentierad VIN) är svår att identifiera gentemot andra lesioner och diagnosen sätts sällan. Teorin att skivepitelhyperplasi skall vara en precursor har inte visats.

SCC med jämn gräns mot stromat (s.k. pushing border) som kan vara svår att diagnostisera som invasiv ffa i biopsimaterial. Denna typ av invasion har visats metastasera mindre ofta än diffus eller fingerliknande infiltration.

Begreppet ”småcellig cancer” bör förbehållas den neuroendokrina typen och inte användas vid basaloid SCC med små cytoplasmafattiga celler, detta för att motverka begreppsförvirring.

Prognostiska faktorer är invasionsdjup, storlek, kärlinväxt och lymfkörtelmetastasering men ej differentieringsgrad. Högt differentierad/keratiniserande skivepitelcancer har dock en tendens att svara sämre på strålbehandling, varför uppgift om detta således är önskvärd ändå.

Differentialdiagnos, bl.a.:

- Condyloma acuminatum: verrukös, med acanthos och förlängda breddökade retetappar, parakeratos, dyskeratos, hyperkeratos och tätliggande parabasala celler, samt vanligen koilocytos och multipla lesioner. HPV-analyser brukar visa HPV6 och 11, men även ytterligare typer kan finnas, ibland även högrisk-HPV men då vanligen med VIN-förändringar i kärnorna. Proliferationen kan ge positivitet för immunhistokemiska proliferationsmarkörer i de övre 2/3 av epitelet.
- ”Pseudoepiteliomatös/carcinomatös hyperplasi” innehåller områden med skivepitel utan cellulär atypi ofta med bibehållen basal palissadering, medan skivepitelcancer ofta har orgelbundna, kantiga infiltrat. Detta kan bl.a. ses ovan granularcellstumörer.

8.6 Pagets sjukdom

Representerar 1 % av vulvatumörerna. Den består av cancerceller som vandrar upp i skivepitelet. Oftast primärt i vulva men i 10–20 % av fallen finns ett underliggande adenocarcinom, vanligen i hudens adnexorgan men ibland även i cervix, anus eller rektum. Multifokalitet ses ofta liksom recidiv, varför 2 cm marginal är önskvärd.

Tumörcellerna är keratinpositiva och slemförande (PAS- alt. mucikarmin-positiva). Immunhistokemi visar framför allt CK7-positivitet men även EMA och CEA-positivitet samt CK20- och ER-negativitet. Pagets sjukdom är associerad med hyperplastiskt, atypiskt och/eller keratiniserande skivepitel i omgivningen och kan likna pagetoid Bowen (skivepitelcancer in situ) eller malignt melanom med pagetoid uppvandring (S100- och HMB45-positiva).

8.7 Adenocarcinom i vulvakörtlar

Maligniteter med ursprung ur Bartholinikörtlar är av olika epiteltyper. Skivepitelcancer respektive adenocarcinom av olika slag ses i 40 % vardera. Även adenoidcystisk, adeno-skvamös, uroepitelial och småcellig cancer existerar. Maligniteter kan även uppstå ur andra körtelstrukturer i vulva.

8.8 Melanom

Enligt särskilt vårdprogram för melanom skall primärtumören bedömas avseende nedanstående parametrar.

- Rekommenderade kirurgiska marginaler vid pigmenterade tumörer:
 - pigmenterad förändring - 2 mm
 - in situ melanom - 5 mm
 - invasivt malignt melanom, tumörtjocklek $\leq 1,0$ mm - 10 mm
 - invasivt malignt melanom, tumörtjocklek > 1 mm - 20 mm
- Tumörtjocklek enligt Breslow mätt med 0,1 mm noggrannhet.
- Förekomst av ulceration (ja/nej).
- Mitosindex ska endast anges vid melanom med tjocklek $\leq 1,0$ mm (anges 0 mitoser/mm² eller ≥ 1 mitos/mm²).
- Radikalitet till sidomarginaler i mm.
- Patologisk stadiindelning.
- Clarknivå.
- Histopatologisk bedömning (SSM, LM, ALM, NM eller annan).
- Mikroskopiska satelliter anges i förekommande fall

9. KIRURGISK BEHANDLING

Den primära behandlingen av vulvacancer är nästan uteslutande kirurgi. De senaste decennierna har man successivt försökt minska den kirurgiska morbiditeten genom att övergå från stort sammanhängande snitt omfattande både ljumskarna och vulva till mera begränsade ingrepp. Komplikationer och riskfaktorer är redovisade av Hinten et al. 2011. Idag består kirurgin av lokal radikal resektion av tumören med om möjligt minst 1 cm:s färsk marginal till tumören. Såret primärsutureras med resorberbara suturer. Vid operation av större tumörer eller vid icke elastiska förhållanden kan det vara en fördel att anlägga någon typ av rekonstruktion/plastik (tex Lemberg, Zeta) för att minska underliggande spänning och förbättra läkningsbetingelserna. Om lymfkörtelutrymning är indicerad skäres en ellipsformad hudremsa ca 2 cm distalt om inguinalligamentet. Från Scarpas fascia till fascia lata ligger de ytliga femoralis - och inguinalkörtlarna i fettigt runt a och v femoralis samt ingången av v saphena magna till v femoralis i ett triangulärt område begränsat av inguinalligamentet, v femoralis och symfyssen. Då lymfkörtelstatus i ljumskan är den viktigaste prognostiska faktorn måste det undersökas med sentinel lymph node (SLN) metoden eller ibland även med systematisk inguinal körtelutrymning. 5-års överlevnad för patienter utan lymfkörtelmetastaser i ljumskar är 96 % jämfört med 80 % för de patienter som har 1-2 lymfkörtelmetastaser. Motsvarande överlevnad vid fler än 2 lymfkörtelmetastaser är 12 %.

9.1 Biopsi och primär bedömning

Vulvaförändringar skall initialt biopsieras med stansbiopsi av tillräcklig djup för att avgöra indikationen för körtelutrymning (=infiltrationsdjup > 1mm). En färsk stansbiopsi skall även skickas för HPV-diagnostik, se kapitel 6 utredning. Tydligt förstörade lymfkörtlar i ljumskarna bör föranleda lymfkörtelutrymning för att få bort makroskopisk tumörvävnad och SLN teknik där skall definitivt undvikas.

9.2 Handläggande av tumörer med invasionsdjup understigande 1 mm

Lokalt radikalt avlägsnande av tumören i helhet (1cm marginal till sidorna och djupet), lymfkörtelutrymning ej indicerad, SLN vid gränsfall.

9.3 Handläggande av T1 och T2 tumörer med infiltrationsdjup >1 mm

Risken för metastasering ökar med tumörens storlek. Vid tumörstorlek på 2-3.9 cm är andelen SLN med metastaser 25 % medan vid tumörstorlek på 4-6 cm är andelen 41 %.

9.4 Sentinel lymph node (SLN)

Minskar den operativa morbiditeten med god säkerhet vid lokaliserad tumör. SLN skall inte användas vid multifokal tumör eller om det föreligger stora lymfkörtlar i ljumskarna. Vid central tumör skall SLN teknik användas med försiktighet särskilt om man inte har inmärkning bilateralt. Om inte så är fallet, bör man utrymma ljumskan där SLN inte detekterades. Preoperativ lymfoskintigram och intraoperativ radiolokalisation optimerar SLN tekniken. Vid intraoperativ lokalisation krävs att radioaktiviteten i SLN är minst 10 ggr högre än i bakgrunden. Radiotracer tillsammans med/utan blåfärg ger den bästa sensitiviteten för SLN teknik. Blåfärg (Patent Blue) sprutas direkt före operation. Synliga blåfärgade gångar anses leda till SLN, även om själva körteln inte skulle vara blåfärgad.

9.4.1 Lymfoscintigram

Preoperativ lymfoscintigram dagen före operation med lokalt Technetium injektion runt tumören eller dess ärr (sekundär sentinel node) kan prediktera lymfvägarna och hjälpa till att identifiera SLN under peroperativt. Risken för recidiv vid sekundär sentinel node är signifikant lägre än för primär sentinel node.

9.5 Val av operationsmetod för ljumskar

Om tumören är avlägsnad kan man märka in ärrområdet och följa lymfflödet och därmed lokalisera SLN. Detektionsnivå för SLN per patient är 94 % och per ljumske 85 %. Sensitiviteten att finna metastas i körteln är 92 %. Falskt negativa resultat får man i 8 %. För patienter med negativ SLN är recidivfrekvensen i ljumskarna runt 3 %.

SLN är att föredra vid:

- små laterala tumörer upptill 4 cm med unilateral SLN
- mediala små tumörer med bilateralt detekterade SLN
- Vid tumörer minst 2 cm lateralt från mittlinjen, förutsatt att scintigrafi visat unilateral dränering, kan detektion av unilateral SLN accepteras.

Fullständig utrymning rekommenderas:

- Vid tumörer som inte faller under kriterierna beskrivna ovan.
- När SLN eller annan lymfkörtel visar sig vara positiv. Även kontralaterala sidan skall då utrymmas.
- Vid central tumör eller tumör nära medellinjen (≤ 2 cm avstånd) och man inte detekterar någon SLN på ena sidan, skall bilateral utrymning ändå utföras eftersom det föreligger lymfflöde till båda sidorna.

9.6 Komplikationer vid vulvakirurgi

9.6.1 Vulva

För att undvika sårkomplikationer bör patientens blodsockernivå optimeras, profylaktisk antibiotika bör ges samt man bör ha en bra kirurgisk teknik med adaptation av sårkanterna utan spänning.

9.6.2 Sårläkningsproblem

Knappt hälften av patienterna får läkningskomplikationer i vulva. Dessa uppträder vanligast efter ca 11 dagar postoperativt. Fetma, ålder, diabetes, rökning ökar risken för sårkomplikationer. Det är lite oklart hur länge man skall dränera för att få optimal effekt. Sårinfektion predikterar för sårruptur och lymfödem. Vacuum pump vid sårruptur torde förbättra sårsläkningen och snabba på processen.

9.6.3 Inkontinens och prolaps

8-28 % av kvinnorna rapporterade urinvägssymtom efter radikal vulvakirurgi allt från splittrad urinstråle vid miktions till urininkontinens. I regel kan kontinensen dock bevaras även om 1,5-2 cm av distala urethra medtages vid tumöraffektion.

9.6.4 Psykosocial och sexuell dysfunktion

Över 50 % av kvinnorna efter vulvakirurgi har sexuella problem. Många av dem som genomgår vulvektomi överger helt sexuallivet. Andra faktorer som ytterligare försämrar den sexuella funktionen är dåligt allmäntillstånd, anamnes på depression eller ångest samt storleken av det exstirperade området. Information bör ges redan preoperativt om möjligheterna att träffa kurator och/eller sexualutbildad medarbetare.

9.6.5 Ljumskar

Komplikationer i ljumskarna förekommer hos ca hälften av patienter som genomgått inguinal lymfkörtelutrymning. Vanliga typer av komplikationer är lymfödem, lymfocele, sårinfektion eller -ruptur, hematom cellulit och herniering. Antibiotika bör ges profylaktiskt åtminstone några dagar postoperativt.

9.6.6 Lymfocystor/serom

Orsakas av postoperativt lymfläckage kombinerat med försämrad reabsorption av lymfa. Dessa är ofta asymptomatiska men orsakar ibland ödem, infektion, smärta och djup ven trombos.

9.6.7 Lymfödem

Kroniskt invalidiserande tillstånd som uppträder i 14-48 % av patienter som genomgår körtelutrymning i ljumskan. Symtomen uppträder oftast inom 12 månader som tyngd och svullnad i nedre extremiteten. Undvik ligation av v saphena magna. Om möjligt använd SLN teknik i stället för utrymning av ljumskarna. Remittera på vida indikationer till lymfödemmottagning samt uppmana till användning av stödstrumpor.

9.6.8 Sårkomplikationer

Att ta ut dränage för tidigt predikterar för sårruptur medan att behålla dränage för länge predikterar för lymödem. Vid sårruptur kan vacuumbandage befrämja sårslukningen och underlätta skötseln av såret.

9.7 Hantering av preparat vid operation

Sentinel node skickas som fryssnitt om diagnosen påverkar den aktuella operationen. I annat fall skickas även sentinel nodes i formalin.

Vulvapreparatet nålas upp på en korkskiva för att motverka deformation. Bifoga beskrivning eller skiss över orienteringen. Markera viktiga resektionskanter mot t.ex. urethra. Fixera i 4-6 % buffrad formalin i en mängd som motsvarar 7-10 gånger preparatstorleken, se kapitel 8 Patologi.

10. RADIOTERAPI

10.1 Indikationer

Inoperabel tumör

- Radikal, kurativt syftande radioterapi
- Palliativt syftande radioterapi

Postoperativ radioterapi

- Vid lymfkörtelmetastaser
- Vid < 8mm marginal i vulva, bedömt på fixerat preparat

Neoadjuvant strålbehandling kan i enstaka fall övervägas, men evidens saknas. Doserna skall då preoperativt vara i enlighet med vad som i kapitel 9.3 beskrivs för mikroskopisk sjukdom.

10.2 Radiokemoterapi

Värdet av konkomitant kemoterapi är inte helt klarlagd vid vulvacancer. Detta beror framförallt på svårigheten att genomföra randomiserade studier för denna lilla patientgrupp där en stor andel av patienterna är äldre kvinnor med avsevärd komorbiditet. En randomiserad studie pågår sedan länge men resultaten kommer att dröja flera år. Internationellt har man enats om förhållningssättet att konkomitant cisplatin bör övervägas vid gott allmäntillstånd och avsaknad av svår komorbiditet. Denna rekommendation baseras på extrapolerade resultat från behandling av cervix- och analcancer.

10.3 Doser/fraktionering

10.3.1 Vulvatarget

- Makroskopisk tumör:
66Gy/33 fraktioner, 2.0Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag
- Mikroskopisk tumör:
50Gy/25 fraktioner, 2.0Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag

Vid konkomitant kemoterapi

- Makroskopisk tumör:
64.8Gy/36 fraktioner, 1.8Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag
- Mikroskopisk tumör:
50.4Gy/28 fraktioner, 1.8Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag

10.3.2 Körteltarget

- Makroskopisk tumör:
66Gy/33 fraktioner, 2.0Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag
- Mikroskopisk tumör:
50Gy/25 fraktioner, 2.0Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag

Vid konkomitant kemoterapi:

- Makroskopisk tumör:
64.8Gy/36 fraktioner, 1.8Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag
- Mikroskopisk tumör:
50.4Gy/28 fraktioner, 1.8Gy/fraktion, 5 fraktioner/vecka och 1 fraktion/dag

10.3.3 Principer för targetvolymer

Vid strålbehandling mot metastatisk körtelstation rekommenderas att ytterligare en körtelnivå mer kranialt behandlas. Dosen till den mer kraniala körtelstationen skall vara som vid mikroskopisk sjukdom.

Om det föreligger verifierad unilateral körtelmetastisering och körtelstatus i kontralaterala ljumsken är okänd rekommenderas i första hand kirurgisk utrymning. Om inte detta är möjligt rekommenderas profylaktisk strålbehandling även till den kontralaterala ljumsken (nivå 1+2, se kapitel 10.6). Dosen till kontralaterala ljumsken skall vara som vid mikroskopisk sjukdom.

Vid postoperativ strålbehandling pga körtelmetastas i ljumske skall behandling även ges mot vulva.

10.4 Förberedelser

Patienten fixeras reproducerbart med tex en vakuumpudde med höfter och knän utflektade för att frigöra behandlingsområdet. En CT-undersökning i behandlingsläge används för utlinjering av target- och riskorgansvolymer samt dosberäkning. Vid CT-undersökningen markeras introitus, anus, samt makroskopisk tumör med röntgentäta markörer. Vid behov markeras operationsärr i ljumskar med röntgentät markör samt vaginaltopp via en clipsförsedd tampong. CT-undersökningen görs med ”tömd blåsa” eventuellt via kateter. Om bolus skall används bör denna appliceras även vid CT-undersökningen.

När enbart vulva behandlas kan elektronfält användas. Patienten behandlas då i s k gynläge och ligger i benstöd. Ingen dosplanerings-CT görs i dessa fall.

Bolus 5-10 mm läggs vanligtvis över vulva för att få fulldos i huden. Kraniala gränsen för bolus är i standardfallet 2 cm kranialt om clitoris. Bolus 5-10 mm läggs vid behov över ljumskar med en minsta bredd 4 cm. Blytråd och minsta bredd om 2 cm på var sida om tråden.

10.5 Dosplanering och teknik

10.5.1 Samtidig behandling av vulva- och körteltarget

Extern strålbehandling med individualiserad modifierad isocentrisk boxteknik med fotonfält är standard, men IMRT/VMAT kan övervägas. För fält som involverar ytliga delar av targetvolymen är högsta energi tillåtna energi 6 MV. För övriga fält bör fotonenergin vara 6 MV eller högre.

10.5.2 Enbart behandling av vulvarget

I dessa fall kan med fördel extern strålbehandling med elektroner användas. Fördelen är mindre dos till djupare liggande vävnad, vilket minskar biverkningarna. En förutsättning är dock att target inte är djupare än ca 5 cm. Patienten ligger i gynläge under såväl planering som behandling.

10.5.3 Benämning av volymer

Nationella rekommendationer, vilka baseras på ICRU, skall följas vid benämning av volymer, se nedan.

GTV	Gross Tumor Volume Verifierad makroskopisk tumörvolym. Ska utlinjeras vid makroskopisk tumör.
CTV	Clinical Target Volume Utgörs av GTV med marginal för mikroskopisk spridning
PTV	Planning Target Volume Lämpliga marginaler för fraktion till fraktion variationer och osäkerheter (patient och behandlingsmaskin relaterade) för att säkerställa att targetvolymen ligger inom behandlat område.
OAR	Organ At Risk
PRV	Planning organ-at-Risk Volume Lämpliga marginaler för fraktion till fraktion variationer och osäkerheter (patient och behandlingsmaskin relaterade) för att säkerställa dosen till organet.

10.6 Definitioner av anatomisk lokalisation

- Vulva: hud och fettväv över labia minores och majores, över perineum samt över minst halva mons pubis
- Ljumskörtlar nivå 1+2 (ytliga och djupa):
 - Kraniell gräns: lig inguinale
 - Kaudal gräns: nivå med trochanter minor
 - Medial gräns: genitofemoralvecket
 - Lateral gräns: 2 cm lateralt om a femoralis
 - Dorsal gräns: bakkanten av a femoralis
- Pelvina körtlar nivå 3 (iliaca externa-körtlar):
 - Kraniell gräns: a iliaca comm bifurkationen
 - Lateral gräns: 2 cm marginal mot a iliaca externa
- Riskorgan:
 - Rektum: inritas utan marginal
 - Bladder: inritas utan marginal
 - FemoralHead_L/R: ritas utan marginal

10.7 Omvårdnad i samband med radioterapi

Vid strålbehandling mot vulva och ljumskar förväntas varierande grad av hud- och slemhinnereaktion uppstå. Det är viktigt att redan tidigt under strålbehandlingen informera patienten om vikten av luftning av strålbehandlade området. När reaktionen blir mer intensiv bör området smörjas flera gånger dagligen. Lämpliga produkter är barriärkräm, lokalbedövande gel samt vid kraftig reaktion även morfin i gelform. Perorala analgetika är ett komplement.

11. BEHANDLING AV MB PAGET OCH MALIGNA MELANOM I VULVA

För behandling av maligna melanom i vulva hänvisas till vårdprogram för malignt melanom, www.ocsyd.se.

För Mb Paget är lokal symtomlindrande behandling förstahandalternativ. Kirurgi med exstirpation av affekterat område kan övervägas alternativt lokal behandling med bland annat retinoider. Den senare behandlingen utförs via hudkliniken.

12. UPPFÖLJNING

Patienter, som primäropererats och inte blivit föremål för ytterligare behandling, följs upp av tumöransvarig gynekolog på respektive hemsjukhus. Ett återbesök på opererande enhet erbjuds. Patienter som strålbehandlats erbjuds ett återbesök vid gynekologisk enhet och följs därefter på respektive kvinnoklinik. För samtliga patienter gäller att de två första två åren sker

kontrollerna var 4:e månad och därefter sker kontrollerna två ggr per år tills fem år förlöpt efter behandlingen.

Kontrollen skall omfatta noggrann anamnes upptagning, gynekologisk undersökning, ev kolposkopi (multifokalitet, VIN) samt cellprovstagning från cervix om patienten inte erhållit strålbehandling. Ljums palpation ingår också och ev cytologisk punktion av suspekta körtlar. Cytologisk diagnostik från vulva har mycket ringa värde och bör inte användas.

Ca två år efter avslutad strålbehandling erbjuds berörda patienter ett uppföljande besök på gynekologens seneffektsmottagning för bedömning av mer bestående biverkningar från strålbehandlat bäckenområdet, avseende ffa tarm, blåsa, vagina samt sexuell funktion. Under strålbehandlingsperioden får patienterna erbjudande om rådgivning av sexologiskt specialutbildad sjuksköterska samt vid behov instruktioner angående vaginal dilatation.

Kvalitetsregistrering i INCA är skall göras vid diagnos, operation, avslutad primärbehandling, uppföljning samt vid första recidiv.

13. RECIDIV

Cirka 1/3 av patienterna med vulvacancer utvecklar recidiv och cirka 80 % av recidiven kommer inom loppet av två år. Drygt hälften av alla recidiv sitter isolerat i vulva och kan botas med radikal excision. Rekonstruktion med mucokutana lambåer kan behövas vid större öppna sår. Excenteration kan komma i fråga om recidivet omfattar urethra, blåsa, vagina eller anorektalkanal.

Lymfkörtelrecidiv i ljumskarna är svårbehandlade och associerade med mycket dålig prognos. En femårsöverlevnad på mindre än 10 % rapporteras. Här är strålbehandling oftast bästa alternativet, men kirurgisk extirpation av isolerade stora körtelmetastaser kan vara ett bra alternativ i vissa fall. Vid generaliserad sjukdom är behandlingen palliativ. Cytostatika kan i enstaka fall övervägas, men resultaten är nedslående och evidens saknas. Regimer baserade på cisplatin eller 5-FU är vad som oftast återfinns i litteraturen.

14. REFERENSER

14.1 Stadieindelning

Pecorelli S. FIGO committee of gynecological oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium; *Obst Gynecol* 2009; 105:103-104

Sobin LH, Wittekind C (ed) *TNM Classification of Malignant Tumours* 7th edition.

14.2 Etiologi och utredning

Sanjosé S et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva, *E J Cancer* 2013;49(16):3450–3461

Regauer S et al. Etiology of vulvar cancer will impact on treatment options and therapy outcome: Two major pathways of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(1):246–247.

Hacker NF et al. Figo Cancer Report 2012, Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obst* 2012;119(S2):S90–S96.

14.3 Incidens

Cancer Incidence in Sweden 2011, Socialstyrelsen, Stockholm.

Dödsorsaksregistret 2011, Socialstyrelsen, Stockholm.

14.4 Prognos

Gadducci A et al. Old and new perspectives in management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2006;60:227-41.

14.5 Patologi

de Sanjosé S et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3450-61.

Kurman RJ et al. *AFIP Atlas of tumor pathology Series 2. Tumors of the cervix, vagina, and vulva*. 2010, ARP Press Silver Spring, Maryland, ISBN 1-933477-11-3

Tavassoli FA et al. *Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs* IARC Press, Lyon 2003, ISBN 92-832-2412-4

Vårdprogram för malignt melanom tillgängligt via:

http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP_Malignt_melanom_130520_final%5bl%C3%A5ng%5d.pdf)

Sutton AJ et al. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy vs inguinofemoral lymphadenectomy in women with vulvar cancer. *Br J Cancer* 2013;109(10):2533-47

14.6 Kirurgisk behandling

Hinten F et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br. J. Ca* 2011; 105: 1279-1287

Hacker NL et al. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* Apr 1983; 61:408-12

Selman TJ et al. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 206-14

Levenback C.F. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 2012; 30:3786-3791

Hassanzade M. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: Systematic review and meta-analyses of the literature. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 237-245

Wölber L. et al. Secondary sentinel node biopsy after previous excision of the primary tumor in squamous cell carcinoma of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:1701-1706

Coleman R.L. et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 155-159

Van der Zee A.G.J. et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early -stage vulvar cancer. *JCO* 2008; 26: 884-889

Oonk MH et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 646-52

Wills A. and Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 467-479

14.7 Radioterapi

NSGO Guidelines for radiotherapy of vulvar carcinoma. NSGO radiotherapy working-group. Tillgängligt på www.nsgo.org

ICRU rapport 62,83

Kunos C et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):537-546.

Moore DH et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell cancer of the vulva: A gynecologic oncology group study. 2012;124:529-533.

Van Doorn HC et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced primary vulva cancer. *Cochrane database syst rev* 2006

14.8 Behandling av Mb Paget och maligna melanom i vulva

Vårdprogram för malignt melanom tillgängligt via:

http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP_Malignt_melanom_130520_final%5bl%C3%A5ng%5d.pdf)

Tavassoli FA et al. Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs IARC Press, Lyon 2003, ISBN 92-832-2412-4

14.9 Recidiv

Gadducci A et al. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Reviews Oncol/Hematol* 2006; 60(3):227-41.

Onnis A et al. Carcinoma of the vulva: a critical analysis of survival and treatment of recurrences. *Eur J Gynaecol Oncol* 1992;13(6):480-5.



Vårdprogrammet är utarbetat av en regional arbetsgrupp och fastställt av Regionalt cancercentrum Syd 2014-03-01.