

Vulvacancer

Nationellt vårdprogram

2024-09-17 Version: 1.2

Innehållsförteckning

Kapitel 1	10
Sammanfattning.....	10
Kapitel 2	12
Inledning.....	12
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	12
2.2 Lagstöd	13
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version	14
2.4 Standardiserat vårförlopp	15
2.5 Evidensgradering	15
2.6 Förkortningar.....	16
Kapitel 3	18
Mål med vårdprogrammet	18
Kapitel 4	19
Epidemiologi och riskfaktorer	19
4.1 Epidemiologi	19
4.1.1 Vulvas anatomi	19
4.1.2 Histologi	19
4.1.3 Incidens och mortalitet	20
4.2 Riskfaktorer.....	22
4.2.1 Allmänna riskfaktorer	22
4.2.2 Infektion med humant papillomvirus (HPV)	22
Kapitel 5	23
Premaligna tillstånd i vulva.....	23
5.1 Definition av dysplasi i vulva.....	23
5.2 Vulvadysplasi: HSIL och dVIN	24
5.2.1 Förekomst	24
5.2.2 Behandling av HSIL	25
5.2.3 Behandling av dVIN	25
5.2.4 Uppföljning	26
5.3 Lichen sclerosus	27
5.3.1 Klinisk bild och symtom	27

5.3.2	Behandling	28
5.4	Lichen planus.....	28
5.4.1	Symtom och fynd	28
5.4.2	Behandling	29
5.5	Morbus Paget.....	29
5.5.1	Symtom och fynd	29
5.5.2	Behandling	31
5.5.3	Uppföljning	31
5.6	Basaliom	32
Kapitel 6		33
Primär prevention och screening		33
6.1	Primär prevention – vaccination	33
6.2	Screening.....	35
6.2.1	Metoder för screening	35
6.2.2	Immunsuppression	35
6.2.3	Kvinnor som lever med hiv	36
6.2.4	Transplanterade kvinnor	37
6.2.5	Övriga immunsupprimerande tillstånd	39
6.2.6	Reumatologiska sjukdomar	40
6.2.7	Lichen sclerosus	40
6.3	Sekundär prevention	40
6.4	Ärftlighet.....	41
Kapitel 7		42
Symtom och tidig utredning		42
7.1	Symtom.....	42
7.2	Utredning och misstanke om cancer	42
Kapitel 8		44
Diagnostik		44
8.1	Utredning enligt standardiserat vårdförflopp	44
8.2	Primärutredning.....	46
8.2.1	Klinisk och gynekologisk undersökning	46
8.2.2	Undersökning i narkos	47
8.2.3	Stadieindelning	47
8.3	Bilddiagnostik	48
8.3.1	Bilddiagnostiska metoder	48
8.3.2	Remissförfarande	53
8.3.3	Utlåtande lokal tumörutbredning	53
8.3.4	Utlåtande lymfkörtel- och fjärrmetastaser	53
8.3.5	Postoperativ kompletterande diagnostik	54

8.4 Diagnosbesked	55
Kapitel 9	57
Kategorisering av tumören	57
9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	57
9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	58
9.2.1 Cytologi	58
9.2.2 Biopsi	58
9.2.3 Excisioner och partiell eller total vulvektomi	58
9.2.4 Sentinel node (portvaktskörtel)	59
9.2.5 Övriga lymfkörtlar	59
9.3 Anamnestisk remissinformation.....	60
9.4 Intraepiteliala skivepitellesioner.....	60
9.4.1 Låggradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL)	60
9.4.2 Höggradig intraepitelial skivepitellesion (HSIL)	61
9.4.3 HPV-oberoende VIN	61
9.5 Epiteliala tumörer	62
9.5.1 Skivepitelcancer	62
9.5.2 Basalcellscancer	63
9.5.3 Morbus Paget	63
9.5.4 Adenokarcinom i vulvakörtlar	63
9.6 Melanom	63
9.7 Mjukdelstumörer.....	63
Kapitel 10.....	64
Tumörklassificering	64
10.1 Stadieindelning enligt FIGO	64
10.2 pTNM-klassificering.....	65
Kapitel 11.....	66
Multidisciplinär konferens	66
11.1 Organisation och deltagare	66
11.2 Syfte.....	67
11.3 Anmälan.....	67
11.4 Ansvarsfördelning och uppföljning.....	68
Kapitel 12.....	70
Primär behandling	70
12.1 Vulvakirurgi	70



12.1.1 Tumörlokalisation och dess betydelse	70
12.1.2 Tumöranpassad resektion	71
12.1.3 Fria marginalers betydelse	71
12.1.4 Kirurgi vid lokalt avancerad tumör (≥ 4 cm)	73
12.1.5 Orientering och markering av resektionsränderna	73
12.1.6 Rekonstruktioner och lambåer	73
12.2 Lymfkörtelkirurgi i ljumskar	74
12.2.1 Anatomiska begränsningar vid lymfkörtelutrymning	75
12.2.2 Indikation för lymfkörtelingrepp	76
12.2.3 Syfte med lymfkörtelutrymning	76
12.2.4 Superficiell eller radikal utrymning	77
12.2.5 Uni- eller bilateral utrymning	77
12.2.6 Handläggning av "Bulky nodes"	77
12.2.7 Handläggning av pelvina lymfkörtelmetastaser	78
12.2.8 Sentinel node-teknik (SN-teknik)	79
12.3 Förebyggande av komplikationer vid kirurgi	82
12.3.1 Förekomst av komplikationer	82
12.3.2 Preoperativa riskfaktorer	83
12.3.3 Kirurgisk teknik	83
12.3.4 Postoperativa råd	83
12.4 Radioterapi och radiokemoterapi.....	86
12.4.1 Principer för radioterapi, adjuvant och definitiv	86
12.4.2 Adjuvant radiokemoterapi	87
12.4.3 Definitiv radioterapi	92
12.5 Neoadjuvant radioterapi/radiokemoterapi/kemoterapi	93
12.6 Konkomitant kemoterapi.....	94
12.7 Palliativ radioterapi.....	94
Kapitel 13.....	96
Behandling av återfall.....	96
13.1 Kirurgi	96
13.1.1 Återfallskirurgi i vulva	96
13.1.2 Återfallskirurgi i ljumskar	97
13.2 Onkologisk behandling	99
13.2.1 Radioterapi	99
13.2.2 Kemoterapi	99
Kapitel 14.....	100
Malignt melanom	100
14.1 Melanoma in situ	100
14.2 Malignt melanom och mukosala maligna melanom	100
14.2.1 Förekomst	100
14.2.2 Stadieindelning av mukosala maligna melanom	101
14.2.3 Lokalisation och symtom	101

14.2.4 Diagnos och preoperativ utredning	101
14.2.5 Behandling	101
14.2.6 Lymfkörtlar	102
14.2.7 Generaliserad sjukdom	103
14.2.8 Prognos	103
14.2.9 Uppföljning	103
Kapitel 15.....	104
Palliativ vård och insatser.....	104
15.1 Kirurgisk palliation	104
15.2 Palliativ kemoterapi	104
15.3 Palliativ radioterapi.....	105
15.4 Måltyrda läkemedel	105
15.5 Elektrokemoterapi (EKT).....	106
Kapitel 16.....	107
Omvårdnad och rehabilitering	107
16.1 Kontaktsjuksköterska	107
16.2 Min vårdplan	108
16.3 Aktiva överlämningar.....	109
16.4 Lopande cancerrehabilitering	109
16.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närliggande	110
16.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering	110
16.5 Sexualitet	111
16.6 Omvårdnad vid kirurgisk behandling	112
16.6.1 Förberedelser i hemmet	112
16.6.2 Inskrivning inför operation	112
16.6.3 Perioperativ omvårdnad	113
16.7 Smärta	115
16.8 Kirurgisk behandling.....	116
16.9 Onkologisk behandling	116
16.9.1 Kemoterapi	116
16.9.2 Strålbehandling	116
Kapitel 17.....	120
Egenvård	120
17.1 Nationella riktlinjer.....	120
17.2 Rökning.....	120

17.3 Komplementär och integrativ medicin.....	120
17.4 Alkohol	121
Kapitel 18.....	122
Uppföljning.....	122
Kapitel 19.....	125
Underlag för nivåstrukturering	125
Kapitel 20.....	126
Kvalitetsregister.....	126
20.1 Cancerregistret	127
Kapitel 21.....	128
Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....	128
Kapitel 22.....	129
Referenser.....	129
Kapitel 23.....	157
Vårdprogramgruppen.....	157
23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	157
23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	157
23.3 Jäv och andra bindningar	159
23.4 Vårdprogrammets förankring.....	159
Bilaga 1.....	161
Teknisk och metodologisk beskrivning av bilddiagnostik.....	161
Lymfkörteldiagnostik med ultraljud	161
Magnetresonanstomografi (MRT) av lilla bäckenet vid utredning av lokal tumörutbredning och regionala lymfkörtlar	162
Datortomografi (DT) av buk	162
Positronemissionstomografi (PET-DT).....	162
Referenser.....	163
Bilaga 2.....	164
Lymfkörtelkirurgi vid olika scenarier.....	164

Bilaga 3.....	165
Flödesschema behandlingsval	165
Bilaga 4.....	169
Kvalitetsdokument för patologi	169
Förkortningar	169
Klinisk bakgrundsinformation	169
Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	170
Cytologi	170
Biopsi	170
Excisioner och partiell/total vulvektomi	170
Sentinel lymph node	171
Anamnestisk remissinformation	171
Utskärningsanvisningar.....	172
Biopsier	172
Operationspreparat	172
Sentinel Node	172
Mätning av invasionsdjup	172
Analyser	173
Rekommenderade rutin- och specialfärgningar	173
Rekommenderad immunhistokemi	173
Information i remissens svarsdel.....	178
Makroskopisk beskrivning	178
Mikroskopielåtande	178
Rekommenderade klassifikationssystem	179
Intraepiteliala skivepitellesioner	179
Låggradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL)	180
Höggradig intraepitelial skivepitellesion (HSIL)	180
Epiteliala tumörer	182
Bifasiska stromala/epiteliala tumörer	184
Administrativt	185
SNOMED	185
pTNM-klassificering	186
Stadieindelning enligt FIGO	187
Kvalitetsarbete för patologin	187
Förslag på kvalitetsindikatorer	187
Övrigt	188
KVAST-grupp för gynekologisk patologi 2021	188
Referenser	189



Bilaga 5.....	192
Vårdprogramgruppens medlemmar för version 1.0	192

KAPITEL 1

Sammanfattning

Vulvacancer är den minst vanliga av alla gynekologiska maligniteter. För att säkra god diagnostik, utredning och behandling samt skapa förutsättningar för förbättringsarbete och forskning, hålls sedan januari 2017 varje vecka en nationell multidisciplinär konferens. Vidare har den kurativt syftande behandlingen av sjukdomen sedan 1 januari 2017 centrerats till 4 enheter: Universitetssjukhuset i Linköping, Karolinska sjukhuset i Stockholm, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes universitetssjukhus i Lund.

Då sjukdomen är ovanlig, kräver den en multidisciplinär diagnostik och utredning inför behandlingsrekommendationer.

Detta vårdprogram är det första nationella i sitt slag. Det avser att ge en bred allmän information om sjukdomen och dess förstadier, men också en mera detaljerad evaluering av de diagnostiska metoderna som omfattar bilddiagnostik, sentinel node (SN)-teknik och kliniskt praktiskt tillvägagångssätt.

För diagnosen krävs en biopsi av den misstänkta förändringen i vulva. Vid cancer fortsätter utredningen med att man utesluter spridning till de inguinala lymfkörtarna. Först därefter bör tumören avlägsnas, idag ofta med tumöranpassad resektion med bedömning av sentinel node (portvaktskörteln). Syftet är att identifiera patienter med regional spridning, vilket innebär en sämre prognos, och som därför har nytta av mer extensiv lymfkörtelkirurgi och i vissa fall onkologisk tilläggsbehandling. SN-tekniken har hög sensitivitet, få biverkningar och förbättrar prognosén.

Ett flertal behandlingsalternativ finns vid vulvacancer, även om diagnosen ofta medför en direkt påverkan på patientens livskvalitet och sexualitet. Ett multidisciplinärt omhändertagande är därför viktigt. Vid metastaserad eller primärt avancerad vulvacancer är radiohemoterapi kombinerad strål- och cytostatikabehandling ett av de viktigaste behandlingsalternativen.

Ett mål med vårdprogrammet är att öka följsamheten till befintliga riktlinjer. Detta följs genom kontinuerlig bevakning av kvalitetsregisterdata, inte minst



med hänsyn till patientens livskvalitet (patientrapporterade utfallsmått) och hennes upplevelser av vården.

För uppföljning rekommenderas mer frekventa kontroller under de 2 första åren, då majoriteten av återfallen sker. Om tumören uppkommit genom lichen sclerosus bör patienten informeras om lokalbehandling med stark kortisonsalva för att minska risken för tumöråterfall lokalt. En mera individualiserad uppföljning som patienten själv känner sig trygg med kan vara ett alternativ beroende på vilka besvär patienten har och hur behandlingen varit.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vulvacancer är en ovanlig sjukdom och utgör cirka 5 % av alla gynekologiska cancerdiagnosser. Årligen insjuknar cirka 150 kvinnor i vulvacancer i Sverige. Majoriteten är medelålders och äldre kvinnor, men sjukdomen förekommer även hos yngre. Mer än 50 % av kvinnor med vulvacancer är över 70 år. Den helt dominerande histologiska typen är skivepitelcancer, som utgör mer än 90 % av fallen. Resterande typer är ovanliga var och en för sig, men tas upp i vårdprogrammet och omfattas av det standardiserade vårdförfloppet (t.ex. malignt melanom, morbus Paget, adenokarcinom).

Ca 40 % av all diagnostiseras skivepitelcancer är HPV-inducerad. Vanligast är det hos yngre och medelålders kvinnor. Hos äldre kvinnor är HPV-förekomsten inte lika vanlig, utan tumören utvecklas då oftast i samband med Lichen sclerosus i vulva, en kronisk inflammatorisk hud- och slemhinnesjukdom.

Majoriteten av vulvacancer diagnostiseras i ett tidigt stadium begränsad till vulva, och den absolut föredragna behandlingen av vulvacancer är kirurgiskt avlägsnande av tumören samt lymfnoder i ljumskarna. Radioterapi eller radiokemoterapi används huvudsakligen vid de avancerade stadierna av sjukdomen samt vid icke-operabelt återfall i sjukdomen.

Syfte och mål med vårdprogrammet är att göra utredningen, behandlingen och uppföljningen av vulvacancer jämlig i hela Sverige. Genom den nationella nivåstruktureringen har 4 nationella enheter skapats för att behandla vulvacancer i Sverige, vilket avser att öka kvaliteten på vården och på sikt förbättra prognosen och livskvaliteten för vulvacancerpatienterna.

Det nationella vårdprogrammet för vulvacancer är avsett att användas inom hela vårdkedjan: primärvården, allmänna sjukvården, den högt specialiserade sjukvården, den palliativa vården och övriga vårdgivare.



Vårdprogrammet innehåller

- diagnostik
- utredning
- remittering
- nationell multidisciplinär konferens (nMDK)
- kirurgisk och onkologisk handläggning
- efterbehandling och uppföljning
- återfallsutredning och -behandling
- komplikationsbehandling
- palliativ behandling
- uppföljning av resultat inklusive patientens rapporterade upplevelser (PREM, Patient Reported Experience Measures) och patientens utfallsmått (PROM, Patient Reported Outcome Measures).

Även diagnostik och handläggning av förstadierna till vulvacancer (höggradig intraepitelial skivepitelielesion (HSIL) och differentierad vulva intraepitelial neoplas (dVIN) beskrivs i vårdprogrammet.

Multifokala HSIL, morbus Paget och dVIN kräver specialkunskaper av handläggaren, inte minst när antalet patienter med immunterapi och organtransplantation stiger. Denna kompetens bör förutom på de 4 nationella centrumen även finnas på övriga större enheter för att tillgodose utbildning och rätt handläggning.

Följande diagnoskoder ingår:

- C51.9 Vulvacancer
- D07.1 Carcinoma in situ vulva.

2.2 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (HSL 82:763). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlig. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** ([2010:349](#)) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförflopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

Då uppdateringen av vårdprogrammet inte innebär några ekonomiska och/eller organisatoriska förändringar, så har denna version inte skickats på remissrunda.

I denna version 1.2 av vårdprogrammet har kvalitetsindikatorerna i kapitel 21 uppdaterats:

- Föertydligande inlagt för täckningsgrad övriga blanketter.
- Ledtiderna till operation och till primär strålbehandling är sammanslagna till en indikator, och en föertydligande text är tillagd.
- Konkomittant kemoterapi borttagen.
- Indikatorerna för kontaktsjuksköterska och Min vårdplan är sammanslagna till en indikator.
- Ny indikator: Andel av av totala antalet nydiagnostiseras vulvacancer som föredragits på nMDK.

2023-05-02 Version 1.1

- Nytt kapitel om ärflichkeit vid vulvacancer.



- Nytt kapitel med stadieindelningen. En ny stadieindelning enligt FIGO 2021 kommer att användas i kvalitetsregistret SQRGC från och med 2024. I den nya stadieindelningen har tillvägagångssättet vid mätning av invasionsdjup ändrats vilket kan påverka indelningen i stadium IA eller IB. Patologerna har dock redan infört den nya mätmetoden under 2022. Stadium IVA har ändrats till IIIA vilket stämmer bättre överens med överlevnadsdata.
- Uttrycken icke-HPV orsakad har ändrats till HPV oberoende samt subtyper har ändrats till genotyper. Flera typer av HPV-oberoende intraepiteliala lesioner relaterade till skivepitelcancer har lagts till. P53 status (wild type eller aberrant) bör svaras ut vid varje nytt fall av HPV-oberoende cancer.
- Vid mikrometastas eller ITC rekommenderas adjuvant radiokemoterapi i stället för radikal lymfkörtelutrymning.
- Evidensen för immunterapi vid vulvacancer har kommenterats.
- Kvalitetsindikatorerna har justerats för att kunna mätas utifrån data från kvalitetsregistret.
- Referenser har uppdaterats.

2.4 Standardiserat vårdförflopp

För vulvacancer finns ett standardiserat vårdförflopp framtaget, gällande från och med år 2018.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförfloppet. Vårdförfloppet beskriver vad som ska göras, medan vårdprogrammet utvecklar hur samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförfloppet.

Det standardiserade vårdförfloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet, men kan också laddas ned i sin helhet från [RCC:s webbplats](#).

2.5 Evidensgradering

Behandling av sjukdomar ska enligt svensk lagstiftning baseras på vetenskap och beprövad erfarenhet. Behandling av vulvacancer är p.g.a. sjukdomens sällsynthet svår att studera i kontrollerade studier med hög evidenskvalitet. Det vetenskapliga underlaget är därför inte baserat på välgjorda kontrollerade studier, utan på studier med lägre evidensgrad. Därför är behandlingsförfarandet i huvudsak baserat på den kliniska erfarenheten. För att uppnå bästa möjliga behandlingsförfarande, har den europeiska föreningen för gynekologisk onkologi (ESGO) sammanställt riktlinjer för utredning och

behandling av vulvacancer. Vårdprogrammet anammar principiellt ESGO:s riktlinjer.

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE har tillämpats i hela vårdprogrammet. GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).

2.6 Förkortningar

Förkortning	Förklaring
AJCC	American Joint Committee on Cancer
DEVIL	Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion
DT	Datortomografi
dVIN	Differentierad vulva intraepitelial neoplasie
DWI	Diffusionsviktad avbildning
EBRT	External beam radiation therapy
EKT	Elektrokemoterapi
EMP	Extramammar Paget
EQD2	Total effektiv dos
ESGO	Europeiska föreningen för gynekologisk onkologi



FNP	Finnålspunktion
GCK	Gynekologiska cellprovskontrollen
GVHD	Graft versus host disease
HAART	Hivinfektioner med antiviral behandling
HPV	Humant papillomvirus
HSIL	Höggradig intraepitelial skivepitellesion
IMRT	<i>Intensity-modulated radiotherapy</i>
INCA	Informationsnätverk för cancervården
LSIL	Låggradig intraepitelial skivepitellesion
LVSI	Lymfovaskulär infiltration
MMM	Mukosala maligna melanom
MRT	Magnetresonanstomografi
nMDK	Nationell multidisciplinär konferens
PAD	Patologisk-anatomisk diagnos
PCR	Polymerase chain reaction
PDT	Fotodynamisk behandling
PET-DT	Positronemissionstomografi-DT
PREM	Patient Reported Experience Measures
PROM	Patient Reported Outcome Measures
RCC	Regionalt cancercentrum
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
SLE	<i>Systemisk lupus erythematosus</i>
SN	Sentinel Node
SPECT/CT	Single-photon emission computed tomography
VAAD	Vulvar acanthosis with altered differentiation
VAM	Vulvar aberrant maturation
VIN	Vulvar Intraepithelial Neoplasia
WHO	<i>World Health Organization- Världshälsoorganisationen</i>

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att kvinnor som insjuknar i vulvacancer ska få bästa möjliga omhändertagande, oavsett bostadsort eller socioekonomiska förutsättningar.

Det innefattar behandling med största möjliga chans till bot när sådan är möjlig, bästa möjliga lindring när bot inte är möjlig och högsta möjliga livskvalitet före, under och efter behandling.

Vårt mål är att vårdprogrammet ska vara ett användbart hjälpmittel för all sjukvårdspersonal i kontakt med kvinnor som har misstänkt eller konstaterad vulvacancer.



KAPITEL 4

Epidemiologi och riskfaktorer

4.1 Epidemiologi

4.1.1 Vulvas anatomi

Vulvacancer innehåller cancer i det yttre kvinnliga könsorganet inkluderande mons pubis, labiae, klitoris, Bartholinis körtlar samt perineum.

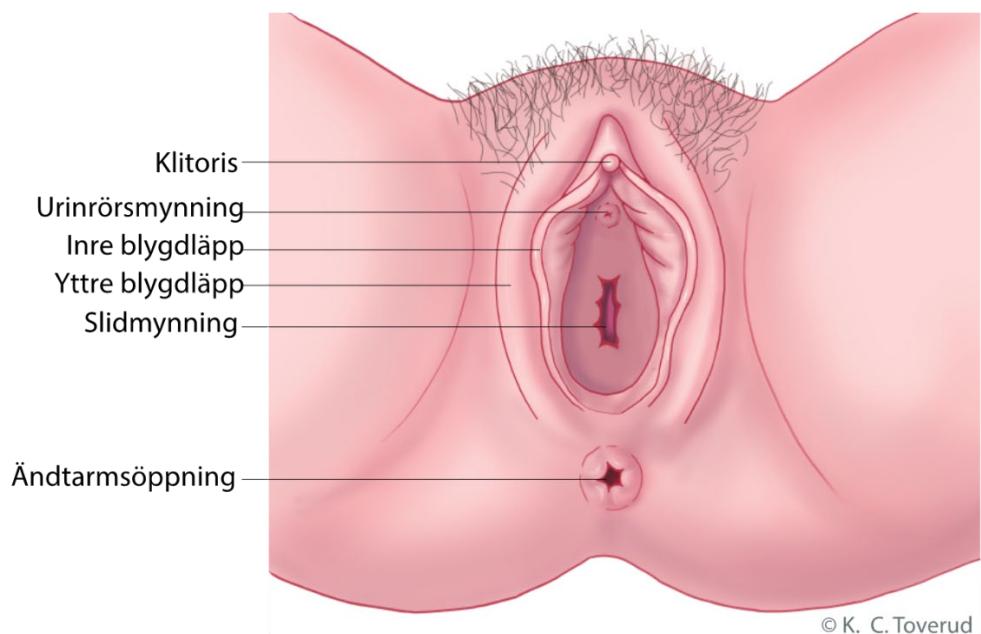


Bild 1: Vulvas anatomi (Kari Toverud).

4.1.2 Histologi

Vulvacancer kan förekomma i alla delar av vulva, och beroende på vilka celler som påverkas ses olika histologiska typer. Den vanligaste histologiska formen är skivepitelcancer som utgör 90–95 % av fallen [1]. Det förekommer även malignt melanom i vulva samt andra mer ovanliga förändringar såsom

basalcellscancer och sarkom [1]. Skivepitelcancer kan i sig delas in i olika undergrupper såsom ”warty, basaloid and keratinizing” [1].

Se även [kapitel 14 om maligna melanom i vulva](#).

4.1.3 Incidens och mortalitet

Vulvacancer drabbar cirka 150 kvinnor per år i Sverige [2] och utgör cirka 0,6 % av all cancer hos kvinnor. Medianåldern vid insjuknande i Sverige är drygt 75 år [2].

Diagram 1. Antal nydiagnostiserade fall med vulvacancer i Sverige 1970–2020 [2].

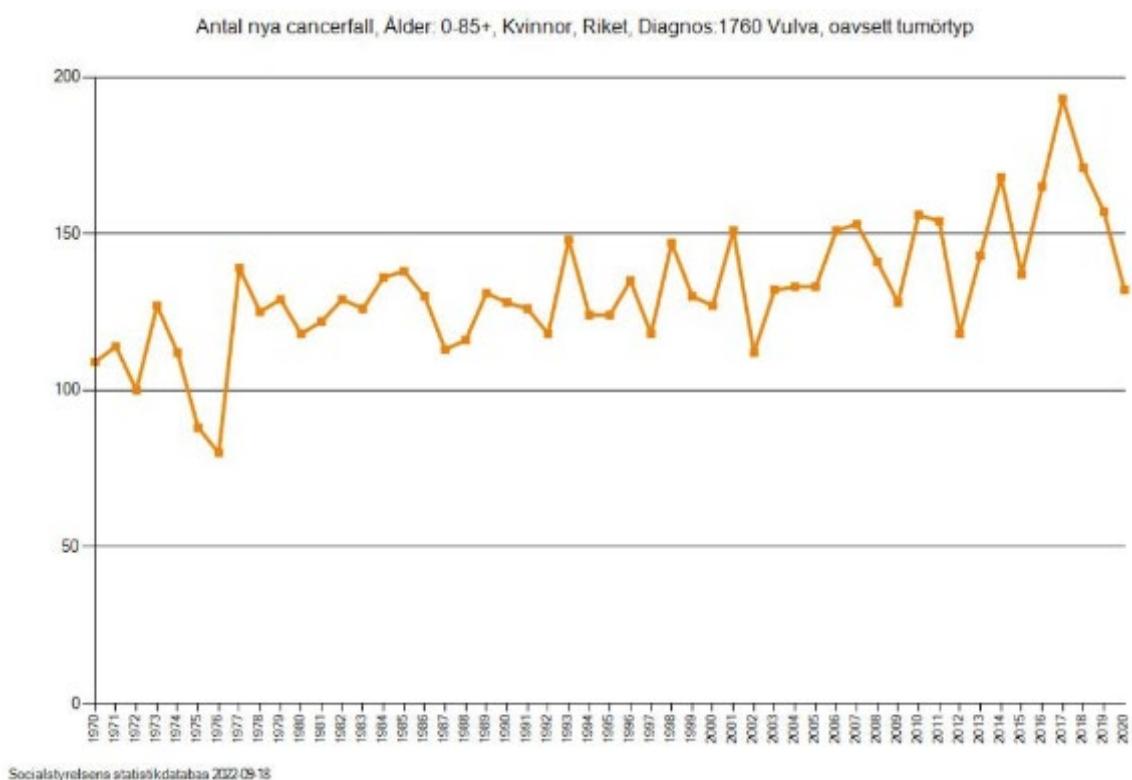
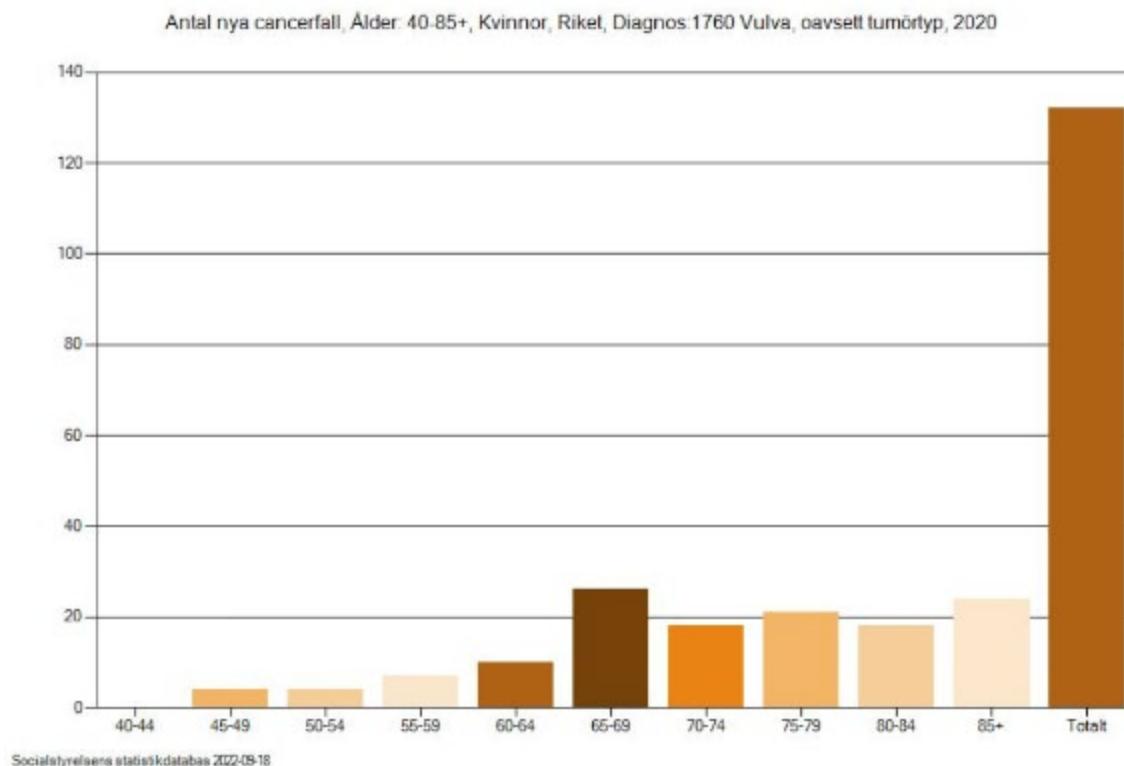




Diagram 2. Åldersfördelning för nydiagnostiserade patienter med vulvacancer i Sverige 2020 [2].



Incidensten av vulvacancer har ökat sedan 1970–1990-talen. Studier från England [3], Australien [4], USA [5] och Kanada [6] och Danmark [7] visar ett ökat antal insjuknade kvinnor. I vissa av studierna har ökningen varit som störst hos yngre kvinnor (< 60 år) [4, 7, 8] och (< 70 år) [9].

Mortaliteten har i vissa av studierna sjunkit under samma tidsperiod [3, 6]. I en studie sågs sjunkande siffror för äldre kvinnor (> 60 år) men oförändrat hos yngre kvinnor (< 60 år) [4].

Femårsöverlevnaden ligger kring 90 % vid icke-spridd sjukdom, men den minskar vid spridning till lymfkörtlar och närliggande organ. Stadium vid diagnos, tumörstorlek, marginal till frisk vävnad och invasionsdjup är oberoende faktorer som påverkar överlevnaden [10].

4.2 Riskfaktorer

4.2.1 Allmänna riskfaktorer

Riskfaktorer för att utveckla vulvacancer är dysplasi i vulva, infektion med humant papillomvirus (HPV) samt hudsjukdomar såsom Lichen sclerosus (LS).

Studier har också visat ökad risk för vulvacancer vid rökning, övervikt, anamnes för tidigare cellförändringar i cervix och tidig menopaus (<50 år) [11-14]. Rökning är i högre grad associerad med HPV-beroende vulvacancer [12].

Immunsupprimerade kvinnor utgör en separat riskgrupp och har ökad risk att utveckla vulvacancer [15].

4.2.2 Infektion med humant papillomvirus (HPV)

Infektion med HPV är en av världens vanligaste sexuellt överförbara infektioner. Drygt 80 % av alla sexuellt aktiva kvinnor under 50 år har eller har haft en infektion [16]. Det finns över 100 olika typer av HPV där vissa typer företrädesvis infekterar genitalregionen. Virustyperna kan definieras som lågrisk eller högrisk utifrån deras benägenhet att ge upphov till cellförändringar och malignifiera [17]. Persisterande infektion med högrisk-HPV kan orsaka cellförändringar och cancer förutom i vulva även i cervix, vagina, anus, penis samt huvud-halsområdet [17].

Ca 30–40 % av all vulvacancer är HPV-associerad [18]. Den HPV-associerade vulvacancern drabbar oftast något yngre kvinnor än den icke-HPV-associerade typen [18-20]. De vanligaste genotyperna vid vulvacancer är HPV 16, HPV 33 och HPV 18 i fallande ordning [20]. Den icke-HPV-associerade varianten har samband med inflammatoriska tillstånd i vulva såsom Lichen sclerosus [21].

Vid utredning av vulvacancer är det viktigt att även bedöma cervix och utreda eventuella cellförändringar där [22].



KAPITEL 5

Premaligna tillstånd i vulva

5.1 Definition av dysplasi i vulva

Följande terminologi bör användas för skivepiteldysplasi i vulva:

HSIL: High-grade Intraepitelial Lesion (tidigare uVIN, VIN-2-3) associerad till HPV-infektion

dVIN: diffrentierad VIN, HPV oberoende dysplasi

Det finns olika definitioner av dysplasi eller cellförändringar i vulva, och terminologin har ändrats många gånger sedan 1958 då begreppet cancer in situ i vulva först introducerades [23]. Majoriteten av premaligna lesioner i vulva utgörs av förstadier till skivepitelcancer, s.k. Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN), som kan progrediera till invasiv skivepitelcancer, medan morbus Paget och melanoma in situ är ovanligare [24].

Begreppet VIN introducerades 1982 och Världshälsoorganisationen (WHO) definierar dysplasi som VIN-1, VIN-2 och VIN-3 utifrån hur stor del av epitelet som utgörs av atypier från basen räknat [25]. Sedan dess har två oberoende varianter av VIN erkänts, dels varianten associerad med HPV-infektion, tidigare kallad usual VIN (uVIN), dels den icke-HPV-associerade varianten, differentierad VIN (dVIN).

International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) enades 2015 om att följande terminologi ska gälla för dysplasi i vulva [23]:

- HPV-associerad dysplasi:
 - HSIL, High grade Intraepitelial Lesion (tidigare uVIN, VIN2-3)
 - LSIL, Low grade Intraepitelial Lesion (tidigare VIN-1)
- Icke-HPV-associerad dysplasi:
 - dVIN, differentierad VIN, relaterad till hudsjukdom

Enligt senaste terminologin klassificeras inte längre LSIL (tidigare VIN-1) som någon premalign lesion, utan anses vara en HPV-effekt eller platt kondylom.

5.2 Vulvadysplasi: HSIL och dVIN

5.2.1 Förekomst

Omkring 90 % av dysplasierna är HPV-relaterade, s.k. HSIL. De drabbar vanligtvis yngre kvinnor och är ofta multifokala [18, 26]. Rökning, multifokalitet, större lesioner samt immunsuppression är kopplat till ökad progressionsrisk och återfall [26]. Risken för invasiv vulvacancer har rapporterats vara 9–15 % utan behandling [24] och cirka 3 % hos behandlade patienter [24]. Epidemiologiskt liknar HSIL andra HPV-associerade intraepiteliala lesioner såsom i cervix. HPV-inducerad dysplasi kan förekomma samtidigt på andra lokaler, som cervix, vagina eller anus. Studier har visat bättre prognos för vulvacancer associerad till HPV-infektion, vilket överensstämmer med HPV-relaterade maligniteter i orofarynx [27, 28]. Immunhistokemi med p16-positivitet indikerar engagemang av högrisk-HPV och kan vara till hjälp vid diagnostik [29].

Differentierad VIN (dVIN) är inte relaterad till HPV-infektion. Den ses förträdesvis hos postmenopausala kvinnor med kroniska hudsjukdomar, framförallt Lichen sclerosus som i sig innebär en risk på 3–5 % för invasiv vulvacancer [30, 31].

I litteraturen rapporteras dVIN utgöra 2–10 % av samtliga vulvadysplasier [31], men är i betydligt högre grad relaterad till invasiv cancer än HPV-associerad HSIL [32, 33]. Omkring 70–80 % av vulvacancerfallen är HPV-negativa, och dVIN antas vara associerad till majoriteten av skivepitelcancer i vulva [18]. En stor andel patienter med dVIN har rapporterats ha samtidig invasiv cancer [32–34].

P.g.a. hög celldifferentiering och subtila förändringar är dVIN mer svårdiagnosiskt och kan misstas för benign hudsjukdom. Det har spekulerats i om eventuell underdiagnostik kan förklara den låga frekvensen av dVIN [35]. Även snabbare utveckling till invasiv cancer misstänks vara en orsak till den låga förekomsten av dVIN jämfört med HSIL [35].

Det finns nu stöd för att aktivare behandling av Lichen sclerosus med stark kortisonsalva kan förhindra utvecklingen till dVIN och invasiv vulvacancer [30].



5.2.2 Behandling av HSIL

5.2.2.1 Lokal kirurgi

Lokal kirurgi är standardbehandling för HSIL [36] med målet att bevara anatomi och funktion i så stor utsträckning som möjligt. Men för yngre kvinnor med HSIL och multifokala lesioner kan kirurgi innehålla risk för framtida morbiditet. Alternativa metoder som t.ex. ablativ koldioxidlasare kan användas om mikroinvasion har uteslutits för att nå bättre kosmetiska resultat, dock kan det innehålla ökad risk för behandlingssvikt och återfall [26].

Laserbehandling bör undvikas i områden med behåring där hårfolliklarna kan nå ner till över 3 millimeters djup.

5.2.2.2 Topikal behandling

Viss evidens finns för att behandla HSIL konservativt med lokal medicinsk behandling i organsparande syfte när invasiv sjukdom har uteslutits.

Imikvimod: Topikal imikvimod 5 % (immunmodulerande) är den mest väldokumenterade behandlingen. Studier har visat upp till 50 % komplett remission, men långtidsdata saknas [26]. Behandlingen sker 3 gånger i veckan i upp till 16 veckor. Biverkningar i form av lätt till måttlig rodnad och erosion på appliceringsstället är vanliga. För att minska biverkningarna kan ett uppträppningsschema användas med applicering 1 gång i veckan i 2 veckor, därefter 2 gånger i veckan i 2 veckor, för att sedan trappa upp till 3 gånger i veckan.

5-flourouracil (5-FU): Topikal 5-FU kräm (cytostatikum) har även använts för behandling av HSIL med varierande respons. Behandlingen tolereras dock sämre p.g.a. lokala bieffekter i form av kraftig inflammation, ödem och sårigheter [26].

5.2.2.3 Fotodynamisk behandling (PDT)

Behandling med PDT har i enstaka studier visat effekt [37, 38].

5.2.3 Behandling av dVIN

För behandling av dVIN rekommenderas excision p.g.a. stor progressionsrisk och hög association till invasiv cancer.

5.2.4 Uppföljning

Rekommendation

Kvinnor med Lichen sclerosus och tidigare skivepitelcancer i vulva bör rekommenderas aktiv behandling av kvarvarande Lichen Sclerosus med stark kortisonsalva.

Studier indikerar att risken för invasiv vulvacancer samt återfall skiljer sig mellan HSIL och dVIN, vilket kan innebära olika behov av uppföljning [32, 33]. Nyare rön tyder på att just dVIN inducerad vulvacancer har högre risk för lokala återfall och kräver uppföljning och profylax mot nya återfall inte minst vid resektionskanterna [39].

5.2.4.1 HSIL

Återfallsrisken för HSIL efter all behandling varierar mellan 9 och 50 % [26]. Risken är större vid icke-radikala excisioner, multipla lesioner, större utbredning och vid immunsuppression [26]. Uppföljningsstudier saknas, men risk för återfall samt 3–4 % risk för invasiv vulvacancer kvarstår livslångt [24, 40]. Tätare uppföljning rekommenderas första året, därefter årliga kontroller [40, 41]. Risken för HPV-inducerad dysplasi på andra lokaler som cervix, vagina och analkanal bör även uppmärksamas [42].

5.2.4.2 dVIN

Endast ett fåtal studier finns om återfallsrisken för dVIN respektive icke-HPV-relaterad vulvacancer. Data finns dock som tyder på att progressions- och återfallsrisken för HPV-negativ vulvacancer är högre [39, 43].

Återfallsrisken för vulvacancer har rapporterats till runt 40 % efter 10 år, och risken ser inte ut att plana ut över tid [44]. På grund av många förändringar av klassifikationen för dysplasi i vulva genom åren, den senaste från 2015 enligt ISSVD (26), har tidigare studier inte kunnat göra någon skillnad mellan HPV-relaterad och icke-HPV-relaterad vulvacancer. Det finns hittills ingen evidens för några faktorer som kan identifiera vilka patienter som har en ökad risk för återfall förutom HPV oberoende dysplasi [44]. Dock tyder pågående studier på att patienter med dVIN och HPV-oberoende skivepitelcancer bör följas upp oftare än HPV- beroende.

I en studie följdes 287 opererade vulvacancerpatienter upp där samtliga återfall registrerades. Tumörerna kategoriseras som HPV-beroende respektive HPV-oberoende. Patienter med p16-negativa tumörer hade signifikant fler lokala återfall än patienter med p16-positiva tumörer, 76,4% (med både LS och dVIN)



jämfört med 28,1% (med HSIL) efter 10 år (HR 2,58 (95 % CI 1.55-4.32)
p = 0,004) [43] .

Samma studie visar att dVIN, med eller utan Lichen sclerosus, i den kirurgiska marginalen innebar ökad risk för återfall jämfört med ingen dysplasi i resektionskanten (HR 3,32 (95 % CI 1,79–6,16)). HSIL i marginalen påverkade dock inte risken för återfall [45]. te Grootenhuis 2019

En nederländsk registerstudie av 1 148 kvinnor med dysplasimed eller utan Lichen sclerosus, som diagnostiseras mellan 1991 och 2011 [46]. Den kumulativa incidensen för vulvacancer hos kvinnor med dysplasi var signifikant högre för kvinnor med Lichen sclerosus jämfört med kvinnor utan Lichen sclerosus 50,0 % jämfört med 9,7 % (p < 0,001). Risken för återfall ökade med åldern.

Detta tyder på att kvinnor med dVIN löper ökad risk för vulvacancer och återfall.

I dagsläget finns det ingen studie som undersökt om behandling av Lichen sclerosus hos kvinnor med tidigare vulvacancer kan minska risken för återfall. Data finns dock om att aktiv behandling av Lichen sclerosus i form av underhållsbehandling med lokala steroider kan minska malignitetsrisken [30]. Kvinnor med Lichen sclerosus och tidigare skivepitelcancer i vulva bör rekommenderas aktiv behandling av kvarvarande Lichen sclerosus i efterfölloppet.

Noggrannare uppföljning av dessa kvinnor kan vara indicerad med tanke på ökad risk för återfall, en risk som ökar med åldern, samt misstanke om att dVIN har kort latenstid till utveckling av invasiv cancer. Se vidare [kapitel 18 om uppföljning](#).

5.3 Lichen sclerosus

5.3.1 Klinisk bild och symptom

Lichen sclerosus är en inflammatorisk hudsjukdom med oklar men troligen autoimmun genetisk bakgrund [47]. Vid undersökning ses en typisk blekhet i huden kring vulva [16], vita förtjockade eller atrofiska områden, ekymoser eller purpura och förlust av anatomisk arkitektur. Symtomen är intensiv klåda, sår, dyspareuni, urinvägssymtom eller inga symptom alls [16]. Diagnosen verifieras med biopsi och vid histologi ses hyperkeratos, degenererade basalceller, omvandling av bindväv samt inflammation [16].

Studier har kunnat visa ett samband mellan LS och vulvacancer [31, 47]. Risken för malignifiering är cirka 3–5 % [30, 31]. En finsk studie av 7 616 kvinnor med Lichen sclerosus visade 33,6 gånger ökad risk för vulvacancer [47].

5.3.2 Behandling

Behandling är nödvändigt för att förhindra ärrbildning och för symtomlindring. Behandling har även visat sig minska risken för utveckling av skivepitelcancer [30]. I första hand rekommenderas topikal extrastark kortison enligt standardschema. Salvberedning är att föredra [48]. Underhållsbehandling i form av applicering med lokal steroid kan minska malignitetsutveckling [30]. Max 30 g extrastark kortison bör användas under 3 månader. En begränsad mängd potenta lokala steroider är säkert vid graviditet och amning.

Vid välbehandlad Lichen sclerosus rekommenderas uppföljning årligen [48].

Patienten bör informeras om att det finns en viss malignitetsrisk, samt uppmanas att söka vård om hon får sår som inte läker eller förändrade symtom trots behandling.

5.4 Lichen planus

5.4.1 Symtom och fynd

Lichen planus är en inflammatorisk sjukdom som förekommer i hud, hår, naglar, genitalt eller i munslemhinnan. Esofagus, ögon och yttre hörselgångar kan också vara engagerade, men det är ovanligt [48]. Lichen planus och Lichen sclerosus kan förekomma samtidigt. Symtom är klåda, irritation, sveda, dyspareuni, urinvägssymtom och flytning, men åkomman kan även vara asymptomatisk.

Anogenitalt finns det tre varianter av Lichen planus:

- Den klassiska med papler på huden
- Den hypertrofiska med verrukösa förtjockade plack ofta i perineum och perianalt, men sällan med engagemang i vagina
- Den erosiva som orsakar områden med eroderad slemhinna och är den vanligaste varianten som ger symptom från vulva.

Engagemang i vagina kan leda till ärrbildning och stenosering, och behandling bör därför inledas så snart som möjligt. Viss ökad risk för utveckling av skivepitelcancer har rapporterats på 1–3 % [49].



5.4.2 Behandling

Evidens för optimal behandlingsregim saknas [48]. Extrastark lokal steroid rekommenderas i första hand, och underhållsbehandling kan behövas. Vid vaginala symtom används framför allt hydrokortison i form av supp Predisolon. Vid svåra symtom kan systemisk behandling övervägas.

Patienten bör informeras om att det finns en liten ökad risk för malignitet i vulva, och uppmanas söka vård om knölar uppstår eller sår som inte läker eller symtom som inte lindras av behandling.

Vid stabil sjukdom rekommenderas uppföljning årligen. Undantag kan göras för välinformerade kvinnor med god sjukdomskontroll som uppmanas söka vid behov [48].

5.5 Morbus Paget

5.5.1 Symtom och fynd

Extramammar Paget är ett intraepitelialt adenokarcinom av oklar genes som utgör 1–2 % av vulvamaligniterna [50]. Histologiskt liknar det mammar Paget men uppstår på andra hudområden rika på apokrina svettkörtlar, oftast genitalt eller perianalt. Majoriteten av extramammar Paget, 65–80 %, återfinns i vulva hos framförallt postmenopausala kaukasiska kvinnor [50, 51].

Symtomen karakteriseras av klåda, sveda och brännande smärta, men åkomman kan även vara asymptomatisk. Vid undersökning ses ofta en skarpt avgränsad eksematis föreändring som kan vara hypopigmenterad, fjällande och eventuellt ulcererad [16]. Både patienten och doktorn kan vara källa till sen diagnos. Diagnosen ställs histologiskt efter biopsittagning. Vid stora lesioner kan flera biopsier behövas.

Wilkinsson och Brown har försökt att klassificera morbus Paget utifrån primär extramammar Paget (EMP) och sekundär EMP [52]. Primär EMP är kutan och utgör 75–96 % av alla fall, och sekundär EMP är icke-kutan utgående från en malignitet i gastrointestinalkanalen eller urogenitalt [53].

Histologiskt ses s.k. Pagetceller, intraepiteliala stora ovala celler med ljus cytoplasma och stor cellkärna, som kan ligga perifert (signetringstecken). Sekundär morbus Paget som utgår från en anorektal malignitet liknar gastrointestinala körtlar, och uroteliala celler ses vid morbus Paget utgående

från uroteliala karcinom. Immunhistokemi kan vara av värde för att skilja primär från sekundär EMP [50, 51].

Primär EMP delas in i

- 1a: endast epitelial sjukdom (75–81 %),
- 1b: dermal invasion (16–19 %)
- 1c: underliggande adenokarcinom i vulva (4–17 %) [51].

Sekundär EMP delas in i adenokarcinom utgående från mag-tarmkanalen eller urogenitala organ.

Majoriteten av EMP utgörs av primär typ 1a – endast intraepitelial sjukdom med mycket god prognos, 5-årsöverlevnad > 95 % [54]. Risken för lokala återfall efter behandling är dock hög, 35–60 % [55].

Invasiv extramammar Paget (primär typ 1b + 1c och sekundär EMP) har rapporterats i cirka 20 % av fallen [51]. Tydlig definitionen av mikroinvasiv extramammar Paget saknas, men beskrivs framförallt som dermalinvation (< 1 mm [50]). 5-årsöverlevnaden vid invasion > 1 mm är lägre, cirka 72 % [53]. En studie har visat att ökad tumörtjocklek kan vara ett bättre prognostiskt mått än invasionsdjup, vilket korrelerar med att nodulära förändringar har visat sämre prognos [56]. Antal lymfkörtlar med metastasering samt perianal lokalisering är också associerade med sämre prognos [56].

Association till andra maligniteter i bröst, vagina, cervix, uterus, ovarier, gallblåsa, lever och rektum finns rapporterat hos 11–54 %, men säkra data saknas p.g.a. att olika definitioner av associerade och underliggande maligniteter används samt att åldersstandardiserade kontroller saknas i de studier som finns [51, 57]. Viss ökad risk för malignitet har även setts första året efter diagnos [51].

Det finns ingen konsensus om hur kvinnor som diagnostiseras med morbus Paget bör screenas för andra maligniteter. Internationellt finns rekommendationer om att utreda kvinnor, som diagnostiseras med morbus Paget i vulva, med hjälp av undersökningar urogenitalt (gynekologisk undersökning, cellprov och cystoskopি), gastrointestinalt (rektoskopi eller koloskopi) samt bröstundersökning, eller alternativt rekommendera dessa patienter förbättrad följsamhet till vedertagna screeningprogram [51, 53]. En ny studie ifrågasätter dock rutinscreening av samtliga patienter med morbus Paget, eftersom man inte hittade någon association mellan kutan icke-invasiv morbus Paget och andra maligniteter [58].



5.5.2 Behandling

5.5.2.1 Kirurgisk behandling

I första hand rekommenderas lokal excision med lymfkörtelutrymning om invasionsdjupet överstiger 1 mm (invasiv Paget). Återfallsrisken är hög trots radikalitet, och det är vanligt med positiva kirurgiska marginaler trots aggressiv kirurgi [55]. Det är oklart vad som är den optimala kirurgiska marginalen.

Sentinel node: Det finns endast ett fåtal studier om sentinel node biopsi vid Pagets sjukdom men dessa tyder på att det kan vara av värde vid mikroinvasiv sjukdom [59]. I dessa studier är dock få kvinnor med extramammar Paget inkluderade.

Laserbehandling: Koldioxidlaser har beskrivits vid ytlig morbus Paget och även i kombination med kirurgi [50]. Laserbehandling bör undvikas i områden med behåring eftersom lesionerna kan nå djupare, ner till 3 mm längs hårfolliklar och svettkörtlar.

5.5.2.2 Topikal behandling

Imikvimod 5 % är bäst dokumenterat vid icke-invasiv Paget, och fullständig remission har rapporterats hos cirka 70 % samt partiell hos knapp 20 % [54]. Behandlingslängden varierar dock mellan 5 och 26 veckor, applikationsfrekvensen från dagligen till 2 gånger i veckan och uppföljningsstudier saknas. Upprepad imikvimodbehandling har använts vid återfall [55].

5-Fluoruracil (cytostatikum): Topikal 5-FU har beskrivits i enstaka studier [50]. Även topikalt bleomycin har provats [51].

5.5.2.3 Fotodynamisk behandling (PDT)

Det finns enstaka fallrapporter som visat respons, men uppföljningstiden har varit kort [54].

5.5.3 Uppföljning

Det finns ingen konsensus om uppföljning vid morbus Paget i vulva. Återfallsrisken oavsett behandling är dock hög, och återfall kan komma efter flera år [55].

5.6 Basaliom

Basaliom förekommer inte enbart på solbelyst hud, utan utgör cirka 2–3 % av all vulvacancer. Det drabbar främst äldre kvinnor med en medelålder på cirka 70 år [60]. Återfall är vanliga men metastasering ytterst ovanligt. Vid aggressiva, recidiverande basaliom eller basaliom på känslig lokal, vid klitoris, kan Mohs kirurgi övervägas vilket innebär att man intraoperativt kontrollerar radikaliteten vid excision av framför allt aggressiva basaliom. Detta utförs på vissa hudkliniker i landet [61].



KAPITEL 6

Primär prevention och screening

6.1 Primär prevention – vaccination

Vaccination är potentiellt preventivt enbart för HPV-associerad cancer och inte för dVIN-utlöst cancer.

HPV-vaccin har tagits fram för att skydda mot cervixcancer, men har effekt även på andra HPV-orsakade cancerformer, som exempelvis vulvacancer, vaginalcancer och analcancer.

Det finns tre olika typer av vaccin mot HPV. Gardasil är ett 4-valent vaccin som skyddar mot HPV genotyperna 16,18 ,6, 11 där de sistnämnda är inte högrisk-HPV, men orsakar 90% av alla kondylom, Det 9-valenta vaccinet Gardasil9, som ger skydd mot PV-typer 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 och 58. Dessutom finns ett bivalent vaccin, Cervarix, som skyddar mot HPV 16 och 18. Detta vaccin används inom barnvaccinationsprogrammet i flera länder. HPV-vaccin är profylaktiska och ger över 90 procents skydd mot de HPV-typer vaccinerna innehåller om man inte blivit smittad med dessa typer innan man blev vaccinerad. Vaccinerna läker inte en redan befintlig infektion eller redan etablerad dysplasi. Sedan 2012 ingår HPV-vaccin i det allmänna svenska barnvaccinationsprogrammet för flickor i årskurs 5-6 och sedan augusti 2020 innefattas även pojkar födda 2009 och senare i vaccinationsprogrammet. Det vaccin används i barnvaccinationsprogrammet i Sverige är det 9-valenta vaccinet Gardasil9. Gardasil och Cervarix ges i ett tvådosschema godkänt sedan 2014 för individer 9–13 respektive 9–14 år. Intervallet mellan de två doserna måste vara minst 6 månader, och båda doserna bör ges inom ett år. Tredosschema ges till äldre barn och vuxna samt till immunsupprimerade barn [62].

I länder som infört vaccinering mot HPV har man sett en kraftig nedgång av HPV-relaterade sjukdomar [63]. Förekomsten av kondylom är en markör för effekten av vaccinet i vaccinerade populationer. En kraftig nedgång av förekomsten av kondylom har noterats hos kvinnor som är HPV-vaccinerade innan 20 års ålder, jämfört med kvinnor som inte vaccinerats. Denna nedgång

av kondylom är särskilt påtaglig hos dem som vaccinerats före 16 års ålder [64]. En annan studie, gjord på en svensk population innan vaccination infördes i skolhälsovården, men där cirka 30 % vaccinerats opportunistiskt, visar en nedgång på 19 % i förekomsten av kondylom i åldrarna 15–19 år [65]. I en svensk populationsstudie av alla kvinnor 13–29 år mellan 2006 och 2013, fann man att det kvadrivalenta vaccinet Gardasil var ett effektivt skydd för höggradig cervixdysplasi, särskilt om vaccinet gavs innan 17 års ålder [66]. I en finsk populationsstudie där effekten av det bivalenta vaccinet Cervarix studerades, fann man att vaccinet har god effekt mot CIN3 och cervixcancer oavsett HPV-typ [67]. I en populationsbaserad registerstudie med data från Sverige, Danmark, Norge och Island, har man uppskattat andelen premaligna förändringar i cervix, vagina och vulva samt cancer i dessa delar som är förorsakade av HPV 16 och 18. Vaccination mot HPV 16 och 18 skulle enligt beräkningar i denna studie ge effekten att VIN2–3 minskar med 65–80 %, och att HPV-orsakad vulvacancer minskar med 30–40 % [68]. I en studie med registerdata från 13 höginkomstländer har man uppskattat att incidensen av vulvacancer hos kvinnor < 60 år kommer att minska 33–44 % i dessa länder om vaccinering mot HPV 16 och 18 införs, om samma andel av vulvacancer orsakas av HPV som tidigare. Minskningen av incidensen är beroende av täckningsgraden i populationen och är denna 100 % kan incidensen minska ytterligare 6–11 %. Om det nanovalenta vaccinet införs i vaccinationsprogrammen uppskattas incidensen vulvacancer minska ytterligare 1–2 % [69]. En svensk studie har visat att vaccination med det 4-valenta HPV-vaccinet minskar incidensen av cervixcancer betydligt om vaccinet ges innan 17 års ålder [70]. Data där man kunnat påvisa reduction i incidensen av HPV-orsakad vulvacancer finns dock inte ännu.

Kvadrivalent HPV-vaccin har visat god effekt hos kvinnor upp till 45 år [71, 72].

HPV-vaccination av barn och unga med hivinfektion har visat god effekt. Antikroppstiter för aktuella HPV-stammar efter vaccination är dock lägre än hos hivnegativa kontroller men högre än vid naturlig infektion, och studierna har genomförts hos personer med tillfredsställande nivåer av CD4-cellerna [73].

Se även [Nationellt vårdprogram för livmoderhalscancerprevention](#).



6.2 Screening

6.2.1 Metoder för screening

Det finns inget screeningtest eller några specifika markörer för premaligna förändringar eller invasiv cancer i vulva. För diagnos krävs klinisk inspektion samt biopsittagning av makroskopiska förändringar. Även om det inte finns någon screening för vulvacancer, finns rekommendationer i flera länder om tätta kontroller avseende premaligna förändringar i vulva hos vissa riskgrupper [48].

Svenska rekommendationer finns för cervixcancerprevention riktat till kvinnor med hiv och transplanterade kvinnor. Kontroller bör göras hos en specialkunnig gynekolog och innehållar även inspektion av yttere genitalia. ([Kap 18:2 Cervixcancerprevention, Nationellt vårdprogram](#)). Både kvinnor som lever med hiv och kvinnor som är transplanterade, har ökad risk för vulvacancer. Även patienter med immunsuppressiv behandling p.g.a. inflammatorisk sjukdom eller de som lider av lichen sclerosus har ökad risk att insjukna i vulvacancer.

Kvinnor som röker har en ökad risk för HPV-relaterad malignitet i vulva, varför rökavvänjning bör rekommenderas [74].

6.2.2 Immunsuppression

Kvinnor med immunsuppression p.g.a. hivinfektion, livslång behandling efter transplantation eller immunsupprimerande behandling p.g.a. inflammatoriska sjukdomar som SLE, reumatoid artrit eller inflammatorisk tarmsjukdom, löper ökad risk för maligniter i nedre genitala samt HPV-relaterad analcancer [75].

6.2.3 Kvinnor som lever med hiv

Rekommendationer

Screening av kvinnor som lever med hiv bör ske på en mottagning med särskild erfarenhet och kompetens. I samband med undersökning vid diagnos samt vid uppföljande kontroller bör inspektion av vulva, perianalområdet, perineum, vagina och cervix utföras.

Kvinnor med välkontrollerad hivinfektion screenas enligt [Nationellt Vårdprogram för Cervixcancerscreening](#).

Kvinnor som lever med hiv och som har HPV-relaterade lesioner i yttrre genitalia kontrolleras årligen.

Idag behandlas hivinfektioner med antiviral behandling (HAART), med minskad morbiditet och mortalitet till följd. Kvinnor som lever med hiv har ofta persistenterande infektion med en eller flera genotyper av högrisk-HPV. Detta leder till en ökad risk att utveckla HPV-relaterade multifokala och premaligna förändringar i yttrre genitalia. En metaanalys har dock visat minskad prevalens av högrisk-HPV samt minskad förekomst av cervixdysplasi och invasiv cervixcancer hos patienter som behandlas med HAART, och tidigt insättande av antiviralbehandling rekommenderas [76].

Se vidare Nationellt vårdprogram för cervixcancerprevention, avsnitt 18.2.

6.2.4 Transplanterade kvinnor

Transplanterade kvinnor innehåller organ- och stamcellstransplanterade.

Rekommendation i samband med transplantation:

Före transplantation:

- Inför transplantation bör gynekologisk bedömning göras, vilket inkluderar inspektion av yttre genitalia och perianalområdet samt genomgång av screeninghistorik. Cellprov för analys av HPV och cytologi bör alltid göras, om det inte är taget inom det senaste screeningintervallet. Cervixdysplasi bör handläggas enligt cervixvårdprogrammet och behandlas innan transplantation.
- Särskilt inför stamcellstransplantation bör inspektion av vulva göras även med avseende på lichen sclerosus- eller lichen planus-liktande förändringar som utgångsstatus om GVHD (graft versus host disease) senare skulle uppkomma.

Efter transplantation:

- Organtransplanterade och stamcellstransplanterade som innan transplantation är HPV-negativ med normal cytologi bör gynekologisk undersökning, inklusive inspektion av vulva och cellprovtagning, göras vart tredje år, livslångt hos specialkunnig gynekolog, företrädesvis vid kvinnoklinik. Vid dysplasi bör kvinnan behandlas och kontrolleras i samråd med behandlande läkare, som transplantationskirurg respektive hematolog.
- Kvinnor som inför stamcellstransplantation är HPV positiva men cytologinagativa bör kontrolleras med nytt HPV test och cytologprov efter ett år efter stamcellstransplantation för att undersöka om cytologiavvikelse uppstått efter transplantationen. Dysplasi kan debutera tidigare hos dessa kvinnor jämfört med organtransplanterade. Vid undersökning av vulva och vagina bör även tecken på GVHD noteras för ställningstagande av eventuellt behov av behandling. Risken för GVHD bedöms som störst under de första 2 åren efter transplantation, men kan också uppstå flera år efter stamcellstransplantation [77].

Organtransplanterade patienter lever längre pga. förbättrad behandling av infektioner och kardiovaskulära riskfaktorer samt förbättrad immunsuppression. Den immunsuppressiva behandlingstiden blir allt längre och patienter transplanteras vid högre ålder, vilket innebär ökad risk för malignitet [78]. Patienter som genomgått organtransplantation löper 3–4

gånger ökad risk för malignitet överlag och risken ökar med tiden från transplantation [79]. Malignitet kan framöver bli den främsta dödsorsaken hos transplanterade patienter [79].

Majoriteten av maligniteterna är relaterade till virusinfektioner [80]. Ökad förekomst av infektioner med högrisk-HPV samt multifokal dysplasi i yttre genitalia har setts hos organtransplanterade patienter [81-83]. Det finns flera studier som visar ökad risk för anogenitala maligniteter efter transplantation [75, 84].

Ökad förekomst av HPV-infektioner vid immunsuppression beror på reaktivering av latenta infektioner, försämrad utläkning samt nyförvärvade infektioner. HPV-prevalensen i befolkningen visar ett bimodalt mönster med ökad andel HPV-infektioner hos unga kvinnor samt en ökning hos kvinnor 40–50 år. Det innebär att även äldre kvinnor med immunsuppression löper risk för HPV-relaterad dysplasi.

I en svensk studie, omfattande olika typer av organtransplantationer, fann man en signifikant ökning av vulva- och vaginalcancer samt cancer in situ på cervix, men ingen ökning av cervixcancer [85].

Risken för vulvacancer har rapporterats vara särskilt hög, 23–50 gånger ökad risk har setts efter organtransplantation [78, 80, 83, 85]. Vulvacancer efter transplantation drabbar yngre kvinnor, diagnostiseras i mer avancerat stadium och uppvisar större återfallsrisk [75, 84-87].

I genomsnitt har vulvacancer rapporterats först 10 år efter transplantation. Det är HPV-associerad vulvacancer som ökar vid immunsuppression. I befolkningen anses 20–40 % av vulvacancern vara inducerad av HPV-infektioner, men vid immunsuppression är > 90 % av vulvacancern HPV-positiv [83, 84].

Endast en studie visar incidens av vulvacancer hos stamcellstransplanterade. I en stor internationell multicenterstudie där man inkluderat data från totalt 4 269 stamcellstransplanterade patienter varav 2 833 behandlats för leukemia eller myelodysplastiskt syndrom, fann man en signifikant ökad förekomst av vulvacancer (SIR 18,55 p = 0,01) [77].

Risken är ökad vid högre stråldoser i samband med helkroppsbestrålning, yngre ålder vid stamcellstransplantation samt vid kronisk GVHD som i hög grad förekommer genitalt [77]. Prevalensen av genital GVHD hos patienter efter stamcellstransplantation har rapporterats vara hög, 49 % eller mer [88].



6.2.5 Övriga immunsupprimerande tillstånd

Rekommendationer

- Evidens finns inte för att rekommendera särskilda screeningrutiner vid immunsuppression p.g.a. inflammatoriska sjukdomar, utöver vad som anges i Nationellt vårdprogram för livmoderhalscancerprevention.
- När immunsupprimerande behandling sätts in bör den behandlande läkaren fråga kvinnan om hon tagit cellprov enligt screeningrutinen. Om detta är oklart rekommenderas kvinnan att kontakta en gynekolog- eller barnmorskemottagning.
- Om kvinnan har normalt cellprov kan hon fortsätta kontrolleras inom den gynekologiska cellprovskontrollen (GCK).
- Utredning och behandling av avvikande cellprover i GCK sker enligt vårdprogrammet för livmoderhalscancerprevention. Vid gynekologisk bedömning bör även ytter genitalia och perianalområdet undersökas, eftersom kvinnor med immunsupprimerande behandling har en ökad risk för multifokal dysplasi genitalt. Bedömningen kan med fördel göras av en gynekolog med särskild kunskap om dysplasi hos immunsupprimerade kvinnor, i samråd med den behandlande läkaren.

Den medicinska utvecklingen på det immunologiska området har ökat behandlingsmöjligheterna av inflammatoriska sjukdomar, och allt fler patienter står på långvarig immunsuppression. Det finns endast ett fåtal studier om sambandet mellan immunsupprimerande antiinflammatorisk behandling och risken för maligniter genitalt.

6.2.5.1 SLE

I en dansk studie fann man en ökning av HPV-relaterade maligniteter anogenitalt med en signifikant ökad risk för vulvacancer hos kvinnor med systemisk lupus erythematosus (SLE) (SIR 9,1, 95 % CI 2,30–36,50) [89]. En internationell multicenterstudie innehållande drygt 16 400 patienter visade ökad incidens av vulvacancer (SIR 3,78, 95 % CI 1,52–7,78) [90]. Patienter med SLE har ökad risk för infektioner med multipla HPV-typer samt ökad risk för högrisk-HPV [91]. Det är inte klarlagt om den ökade cancerrisken beror på sjukdomen i sig eller på den immunsuppressiva behandlingen hos kvinnor med SLE [91].

6.2.5.2 Inflammatoriska tarmsjukdomar

Enstaka studier har visat ökad incidens för vulvacancer hos kvinnor med inflammatoriska sjukdomar, medan andra studier har visat en viss ökad risk för

utveckling av cervixdysplasi [92-95]. I en studie från Nederländerna kunde man inte påvisa någon ökad incidens av vulvacancer hos kvinnor med inflammatorisk tarmsjukdom även hos dem som fått immunsupprimerande behandling. I denna studie drar man slutsatsen att det inte finns stöd för att etablera särskild screeningrutin avseende vulvacancer för patientgrupp [96].

6.2.6 Reumatologiska sjukdomar

Kvinnor med reumatologiska sjukdomar har i vissa studier visats ha en ökad risk att utveckla cervixdysplasi och cervixcancer. Några studier med avseende på incidens av vulvacancer vid reumatologiska sjukdomar finns inte [97, 98].

Se vidare avsnitt [18.2.2.2 om stamcellstransplanterade i Nationellt vårdprogram för livmoderhalscancerprevention.](#)

6.2.7 Lichen sclerosus

Rekommendationer

Vid välbehandlad Lichen sclerosus rekommenderas uppföljning årligen. Kvinnan bör även informeras om att det finns viss risk för malignitet samt uppmanas att höra av sig vid persisterande symtom eller sår som inte läker [48].

För mer information om Lichen sclerosus, se [avsnitt 5.3.](#)

För information om sjukdomen kan patienter även hänvisas till 1177 Vårdguiden.

6.3 Sekundär prevention

Kvinnor med tidigare vulvacancer eller vulvadysplasier löper under resten av sitt liv ökad risk för återfall eller ny vulvamalignitet.

Patenter med samtidig Lichen sclerosus och vulvacancer bör i efterfölloppet rekommenderas aktiv behandling för sin kvarvarande hudsjukdom. Noggrannare uppföljning kan vara indicerad för dessa kvinnor.

Rökning ökar risken för vulvacancer och vulvadysplasier, och rökavvänjning bör därför alltid rekommenderas [74].



6.4 Ärftlighet

Ökad förekomst av vulvacancer i vissa familjer i Sverige och bland unga aboriginska kvinnor i Australien kan tala för att det finns ärftliga faktorer som ökar risken att utveckla denna typ av cancer [99, 100]. Man har också funnit en ökad förekomst av vulvacancer vid registerstudier av kvinnor med Fanconis anemi, som är genetisk sjukdom, där man tror att genetiska faktorer bidrar till den ökade förekomsten [101, 102].

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Symtom

De vanligaste symtomen vid vulvacancer är:

- långvarig klåda eller sveda
- svårläkt sår
- resistens i vulva
- palpabel lymfkörtel i ljumsken

Patienter med vulvacancer går ofta länge med symptom utan att få diagnos. I en svensk studie fick patienterna diagnos efter cirka 16,3 månaders väntan från symptomdebut [103]. I en engelsk studie fick 1 av 5 kvinnor vänta på diagnosen i över ett år från symptomdebut [104]. I en nyligen publicerad tysk studie fick patienter med symptom från Bartholinikörteln vänta på cancerdiagnosen i genomsnitt 186 dagar, medan de med andra specificerade icke-inflammatoriska tillstånd fick vänta på sin diagnos cirka 300 dagar [105].

Om gängse behandling mot sveda och klåda i vulva inte hjälper efter en månads behandling, bör man definitivt utesluta vulvacancer.

Riskgrupper för vulvacancer är bl.a. kvinnor med immunsuppression och kvinnor med Lichenförändringar. Eksem och rodnad i vulva kan utgöras av morbus Paget. Se vidare bakgrund och riskfaktorer. Vid nevus i vulva ska malignt melanom finnas i åtanke. Svårigheterna med egenkontroll i vulva förstärker indikationen för excision av oklart nevus. En resistens i ljumsken kan vara förenlig med lymfkörtelmetastas från vulvacancer och bör utredas.

7.2 Utredning och misstanke om cancer

Symtom enligt ovan föranleder gynekologisk undersökning inklusive palpation av ljumskar.



Stansbiopsi tas i kanten av förändring (stansminimum 4 mm) tillräckligt djupt, så att patologen kan bedöma eventuellt infiltrationsdjup. Nekros av tumören återfinns ofta centralt vilket också talar för att ta biopsi i kanten av förändringen.

Om det finns medicinska skäl att avstå stansbiopsi, kan remiss till kvinnoklinik skickas utan utförd biopsi vid misstänkt vulvacancer.

Vid stark misstanke om vulvacancer kan också remiss till kvinnoklinik skickas innan PAD-svaret anlänt.

Patienten bör ha återbesök till läkaren efter patologisvaret tillsammans med en närliggande.

Patienten bör informeras redan vid misstanke om diagnos, om nationella riktlinjer för standardiserat vårdförflopp (kapitlet om omvärdnad) samt nationell nivåstrukturering. Vid välgrundad misstanke (kliniska tecken/symtom) eller biopsiverifierad sjukdom, ska patienten vidareutredas enligt standardiserat vårdförflopp och remiss skickas till nationell koordinator för behandling av vulvacancer. Kontaktuppgifter finns på [RCC:s webbplats](#).

Se vidare [Min vårdplan, avsnitt 16.2](#).

KAPITEL 8

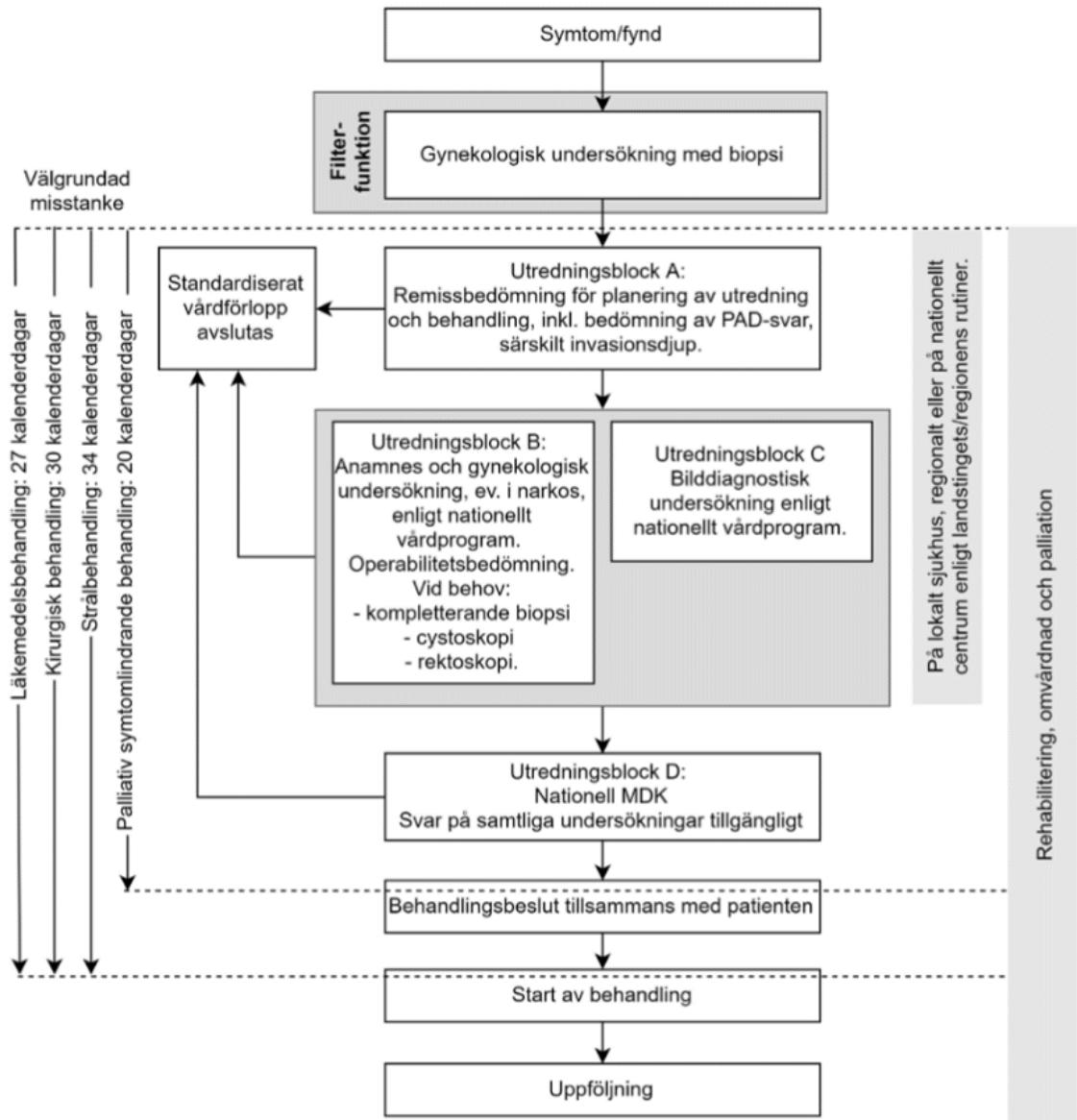
Diagnostik

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförföll

Rekommendation

Diagnostik och utredning ska göras enligt riktlinjer i standardiserat vårdförföll.

Flödesschema från standardiserat vårdförföllt för vulvacancer



För utförlig information gällande vårdförfloppet, se [RCC hemsida](#).

8.2 Primärutredning

Rekommendationer

- Alla patienter med nyupptäckt primär vulvacancer bör diskuteras vid nMDK.
- Noggrann gynekologisk undersökning bör göras med inspektion och palpation av hela vulva och perianalområdet samt vagina/portio och ljunmskar.
- Alla dysplasi- eller cancermisstänkta förändringar bör biopseras (mapping) och dokumenteras med skiss och helst foto.
- Biopsi bör tas med stans (minst 4 mm), medtagande underliggande stroma.
- Tumören bör inte excideras i sin helhet.
- Cellprov i cervix bör tas, p.g.a. risk för multifokal HPV-orsakad sjukdom.
- Sjukdomen bör klassas enligt aktuell TNM-klassifikation (se [kapitel 10 Tumörklassificering](#)).

Vid välgrundad misstanke (kliniska tecken/symtom) eller biopsiverifierad sjukdom, ska patienten vidareutredas enligt standardiserat vårdförflopp och remiss skickas till nationell koordinator för behandling av vulvacancer.

Kontakttillgång finns på [RCC hemsida](#).

8.2.1 Klinisk och gynekologisk undersökning

I primärutredningen ska ingå:

- Allmän, social och aktuell anamnes, aktuell läkemedelsbehandling
- Klinisk undersökning, inkl. blodtryck, puls, längd och vikt
- Gynekologisk undersökning, biopsitagnings från alla suspekta områden, samt cellprov från portio
- Palpation av lymfkörtlar i ljunmskar
- Bilddiagnostik (se separat kapitel)

I tumörbeskrivningen ska ingå:

- Tumörutbredningen horisontellt (i 2 dimensioner)
- Avstånd till uretra
- Avstånd till vagina
- Avstånd till anus
- Avstånd till medellinjen



- Ev. satellittumörer

Vulvacancer uppträder ofta multifokalt och multicentriskt, varför biopsier från alla misstänkta områden bör tas (mapping). För att utesluta synkrona dysplasier bör hela perianalområdet, vagina och portio noggrant inspekteras.

Det är viktigt att även underliggande stroma ingår i biopsin, eftersom den primära behandlingen styrs av invasionsdjupet. Djupa stansbiopsier (optimalt 4–5 mm) rekommenderas i första hand, båst från tumörens randzon för att undvika den centrala nekrosen. Det är viktigt att inte excidera tumören i sin helhet för diagnoshärtning, eftersom det försvårar en senare biopsi av sentinel node (portvaktskörteln).

För planering av behandlingen är avståndet till närliggande organ av största vikt. Vid anus- eller uretranära tumörer är en tumöranpassad resektion ibland enbart möjlig genom exenterativ kirurgi, vilket kräver speciella förberedelser. Även inväxt i vagina spelar en stor roll för behandlingsplanering, p.g.a. närheten mellan fascia rectovaginale och rektum.

8.2.2 Undersökning i narkos

Inspektera vulva systematiskt. Vid multifokal tumör är det särskilt viktigt att utföra mapping av hela vulva. Vid tumör med misstänkt inväxt i uretra eller urinblåsa, planera för cystoskopi.

I vissa fall kan en undersökning i narkos underlätta att bedöma tumörutbredningen och detta bör utföras av specialister med tumörkirurgisk och gynonkologisk kompetens.

8.2.3 Stadieindelning

För jämförbarhet, statistik och kvalitetskontroll är en korrekt stadieindelning av tumören av yttersta vikt. TNM-klassifikationen har vid vulvacancer fördelar jämfört med FIGO-klassifikationen, eftersom man önskar en separat klassifikation av tumörkarakteristika och lymfkörtelstatus. En preliminär stadieindelning enligt TNM bör redan göras preoperativt vid anmälan till nationell MDK. Se [kapitel 10 Tumörklassificering](#).

8.3 Bilddiagnostik

8.3.1 Bilddiagnostiska metoder

Rekommendationer vid nyupptäckt vulvacancer

- Vid mikroinvasiv vulvacancer (invasionsdjup ≤ 1 mm) behövs ingen bilddiagnostik.
- Vid synliga/palpabla tumörer <4 cm utförs ultraljud med beredskap för finnålspunktion av lymfkörtlar i ljumskar för att diagnostisera eventuella lymfkörtelmetastaser. Alternativa undersökningsmetoder är MRT eller DT buk. Vid fynd av misstänkt lymfkörtel utförs finnålspunktion och/eller biopsi.
- MRT lilla bäckenet och ljumskar utförs vid behov för kartläggning av lokal utbredning för planering av kirurgi/strålbehandling, såsom vid stora tumörer (≥ 4 cm) eller klinisk misstanke på överväxt på närliggande organ.
- Vid fynd av lokal överväxt på andra organ, lymfkörtel med metastasutseende eller annan misstanke om metastasering utförs DT torax-buk. PET-DT kan övervägas.

8.3.1.1 Val av bilddiagnostisk metod

Vulvacancer är en tumörsjukdom där bedömning av primärtumören (utbredning, storlek) i första hand görs kliniskt med en noggrann gynekologisk undersökning, ofta med biopsitagning. Fjärrmetastaser vid primärdiagnos är en sällsynt situation och förekommer nästan uteslutande vid avancerade tumörer och spridning till lymfkörtlar i ljumskar.

Bild- och funktionsdiagnostiska metoder, såsom ultraljud, datortomografi (DT), positronemissionstomografi-DT (PET-DT) och magnetresonanstomografi (MRT), kan ge värdefull information som del i beslutsunderlaget till den kliniska handläggningen av patienter med konstaterad vulvacancer. Metoderna ingår inte i stadieindelning av vulvacancer enligt FIGO, men kan ge bidragande information till TNM-klassifikationen avseende:

- lokalt tumorstatus
- lymfogen metastasering till ljumskar eller annan lokal
- fjärrmetastaser.

Ingen bilddiagnostik har tillräcklig hög tillförlitlighet för att kunna diagnostisera lymfogen spridning till regionala lymfkörtlar i ljumskar. Om det

på den primära utredningskliniken/ hemsjukhuset finns tillgång till undersökare med god vana av ultraljud och ultraljudsledd punktion av lymfkörtlar i ljumskar, bör denna undersökning utföras. Alternativa undersökningsmetoder är MRT av lilla bäckenet inklusive ljumskar eller DT av buk/bäcken inklusive ljumskar.

Patienter med tidig vulvacancer <4 cm i diameter och unifokal tumör utan klinisk misstanke om lymfkörtelmetastaser, bör genomgå lymfkörteldiagnostik enligt SN-teknik. Denna undersökning har hög sensitivitet och acceptabelt falskt negativa värden vid tidig vulvacancer ([se även kapitel 12](#)) och [bilaga 2](#) och [bilaga 3](#).

[Guidelines ESGO, Gynaecological cancers.](#)

8.3.1.2 Specialistultraljud ljumskar kombinerat med punktion

Fyra prospektiva ultraljudsstudier [[106-109](#)] med sammanlagt 93 patienter inkluderades i Selmans systematiska översikt [[110](#)], med sensitiviteten varierande från 76 till 100 % och specificiteten från 58 till 96 %. En sammanfattande accuracy kunde inte fastställas p.g.a. olikheter mellan studierna i hur positiva och negativa lymfkörtlar särskildes. Hall [[108](#)] kombinerade ultraljud med finnålsaspiration, och korrekt lymfkörtelstatus kunde då påvisas hos majoriteten av de 44 patienterna, med en sensitivitet på 86 % och specificitet på 96 %. I en retrospektiv studie [[111](#)] på 44 patienter med vulvacancer studerades ultraljudskriterier för malignitet i inguinala lymfkörtlar (abnorm storlek, oregelbunden form, frånvaro av fetthilus, avvikande ekogenitet eller vaskularisering), vilket gav en sensitivitet på 87 % och en specificitet på 69 %. Kombinerat med finnålsaspiration av den mest misstänkta lymfkörteln i vardera ljumsken, blev sensitiviteten 80 % och specificiteten 100 %. I ytterligare en retrospektiv studie [[112](#)] med 60 patienter studerades delvis andra ultraljudskriterier för malignitet i inguinala lymfkörtlar (frånvaro av fetthilus, oregelbunden form, kortikal diameter ≥ 4 mm och perifer vaskularisering), vilket gav en sensitivitet på 76 % och en specificitet på 91 %.

Ultraljud som metod är starkt användarberoende. Men utfört av en van användare med adekvat utrustning och kombinerat med finnålspunktion (FNP) av lymfkörtlar som uppvisar kriterier för patologiska lymfkörtlar (se [bilaga 1](#)), kan man uppnå en hög sensitivitet och specificitet i diagnostik av metastasering till inguinala lymfkörtlar. Vid undersökning bör man ha möjligheter till FNP.

8.3.1.3 Magnetresonanstomografi (MRT)

Av de olika modaliteterna inom bild- och funktionsmedicin är MRT den metod som med högst vävnadsdistinktion och specificitet avbildar lilla bäckenet med organ, och därmed ger mest komplett bild av lokal tumörutbredning. MRT har en god potential att påvisa överväxt till uretra, vagina, anus eller bäckenmuskulatur/skelett.

Metastasmisstänkta lymfkörtlar (kortaxeln i transaxialplanet > 1 cm, avvikande form eller signal) kan identifieras. I en systematisk översikt 2005 omfattande 60 patienter [110] jämfördes den diagnostiska tillförlitligheten för status i ljumsklymkörtlar mellan olika diagnostiska metoder. MRT hade en sammantagen sensitivitet på 86 % och specificitet på 87 %. I en retrospektiv studie [113] genomgick 60 patienter MRT för preoperativ bedömning av lymfkörtlar i ljumskar och iliakalt. Sensitiviteten var endast 52 %, men specificiteten 87 %. En senare retrospektiv studie [114] med 39 patienter redovisade motsvarande sensitivitet 86 % och specificitet 82 %.

I en prospektiv studie [115] med 49 patienter (36 primära och 13 återfall) skärpte man värderingen av ljumsklymkörtlar genom att betrakta alla lymfkörtlar med en kortaxel diameter av lymfkörtel i transaxiala snitt > 5 mm som potentiellt maligna, istället för det annars vanligaste kortaxel diameter > 10 mm i klinisk praxis. Man värderade då i tillägg körtlarnas form, signal och morfologi. Ett kortaxel/långaxel ratio ≥ 0.75 beskrevs som det mest pålitliga kriteriet för diagnostik av lymfkörtelmetastaser ljumskanalys med sensitivitet 87 % och specificitet 81 %. Förekomst av nekros inom en lymfkörtel visade högst specificitet (87,5 %), men lägre sensitivitet (40 %). Omvänt visade liknande signalintensitet som den i primärtumören hög sensitivitet (88,5 %), men låg specificitet (27 %).

För vulvacancer kan diffusionsviktad avbildning (DWI), i kombination med morfologiska MRT-bilder, sannolikt öka den diagnostiska tillförlitligheten ytterligare för att bedöma lokal växt av primärtumören och detektera återfall. Solida expansiviteter som uppvisar inskränkt diffusion är med hög sannolikhet maligna om det inte finns kliniska hållpunkter för infektiös eller inflammatorisk process [116, 117]. Viktigt att notera är att detta inte gäller lymfkörtlar, som vanligen uppvisar hög DWI-signal oavsett om de är normala eller metastaser [118].

8.3.1.4 Datortomografi (DT)

I studien av Land och medarbetare [111] undersöktes även den diagnostiska tillförlitligheten av DT för att detektera metastaser till inguinala lymfkörtlar

vid vulvacancer, med storlekskriteriet ≥ 1 cm eller om det fanns nekros i körteln. Den redovisade sensitiviteten var endast 58 % och specificiteten 75 %. DT-fynden ändrade inte den kirurgiska planeringen i något fall.

Det finns inga ytterligare specifika studier som beskriver diagnostisk tillförlitlighet av DT för att detektera metastaserade lymfkörtlar i ljumskar eller bäcken vid vulvacancer. Undantaget är en pågående studie från Västra Sjukvårdsregionen, där nyttan av DT buk på denna patientkategori med hänsyn till metastaser undersöks sedan 2012.

Eftersom fjärrmetastaser till t.ex. lever och lungor är ovanliga vid nyupptäckt vulvacancer, kan värdet av att utföra DT torax-buk preoperativt ifrågasättas. I en prospektiv dansk studie [119] utfördes DT torax-buk på 30 patienter och utvärderades om DT-fynd av tumörutbredning, lymfkörtelengagemang (kort axel >10 mm/abnorm kontrastuppladdning), incidentiella fynd och samsjuklighet ändrade den kirurgiska behandlingsplanen. DT ändrade inte behandlingsplanen signifikant i något av fallen. DT detekterade inte någon lymfadenopati utanför de inguinofemorala regionerna och var underläget SN-tekniken för lokala lymfkörtlar. Inget fall med fjärrmetastaser påvisades, men två fall med sekundär malignitet upptäcktes. Författarna konkluderar att DT inte har något värde för preoperativ screening och kan födröja behandlingen, men kan bidra med viktig information (såsom även andra modaliteter) vid avancerad sjukdom. I en nyligen publicerad studie från Västra Götalandsregionen (Bohlin et al., 2021) med 134 patienter [120] som hade genomgått CT innan operation var sensitivitet 43% och specificitet 96% avseende detektion av metastaser oavsett tumörstorlek i vulva. Vid tumörstorlek <4 cm var både sensitivitet och specificitet lägre och i endast två fall ändrades den kirurgiska behandlingen från sentinel node till fullständig körtelutrymning.

Inget fall av fjärrmetastaser upptäcktes utan att inguinala lymfkörtelmetastaser rapporterades. Dessutom krävdes vidare utredning i 16% av CT undersökningarna, vilket i majoriteten av fallen resulterade i en benign icke behandlingskrävande diagnos. Konklusionen var att CT kan undvaras vid tumörstorlek <4 cm.

8.3.1.5 Positronemissionstomografi (PET-DT)

Selmans [110] sammanslagningsresultat av två prospektiva studier om värdet av PET för att detektera inguinala lymfkörtelmetastaser, gav sensitivitet 71 % och specificitet 72 %. Vid den äldre studien [121] användes L-[1-11C]-tyrosine (TYR) som signalsubstans. I Cohns studie [122], inkluderande 15 patienter,

användes den i dag kliniskt gängse signalsubstansen fluor-18-fluorodeoxyglukos (FDG). Med en sensitivitet på endast 67 % konkluderades att metoden är relativt okänslig och att ett negativt test inte är pålitligt. Specificiteten var emellertid 95 % och metoden bra för att påvisa extranodal metastasering. FDG-PET kan därför fungera som ett komplement till annan diagnostik samt för planering av strålbehandling, menar författarna.

Endast ett fåtal renodlade studier om PET-DT har identifierats. En retrospektiv studie [123] med 20 patienter redovisar sensitivitet 50 % och specificitet 100 %. I en studie som utvärderade om 18-F-FDG-PET-DT har någon plats i preoperativ stadieindelning [124] påvisades låg sensitivitet (50 %) och moderat specificitet (67 %) för att diagnostisera lymfkörtelmetastaser på totalt 29 patienter med vulvacancer i kliniskt stadium I och II.

I en prospektiv studie [125] jämfördes värdet av DT eller MRT (sammanslaget till en DT/MRT-grupp) med FDG-PET eller FDG-PET-DT (sammanslaget till en PET-grupp) vid handläggning av vulvacancer, med 17 patienter undersökta för primär stadieindelning, 7 vid kontroll av behandlingsresultat och 14 vid återfall. Vid primär stadieindelning fann man med ROC-analys ingen signifikant skillnad mellan metoderna för inguinala lymfkörtlar, med sensitivitet 92 % och specificitet 100 % för DT/MRT, respektive 92 % och 91 % för PET. För pelvina lymfkörtlar eller fjärrmetastaser var DT/MRT mer effektivt än PET, med en sensitivitet på 100 % för båda metoderna, men en bättre specificitet på 93 % för DT/MRT än PET med 57 %. Författarna konstaterar att falskt positiva fynd vid PET kan vara ett problem, men att metoden kan vara ett stöd när fjärrspridning är misstänkt enligt DT eller MRT.

Robertson [126] utvärderade betydelsen av FDG-PET-DT för handläggning av vulvacancer och vaginalcancer (50 patienter). Undersökningarna ändrade klinikernas prognostiska intryck i 51 % av fallen, och medförde en ändring i behandlingsstrategi i 36 % av fallen.

Fler studier behövs för att värdera diagnostik med PET-DT med den senaste digitala PET-tekniken. Även om FDG har visats tas upp av metastaserade lymfkörtlar vid vulvacancer, så talar den hittills visade måttliga sensitiviteten för att PET inte kan ersätta lymfadenektomi för stadieindelning. Begränsningarna med 18-F-FDG-PET beror framförallt på att små metastaserade lymfkörtlar under 0,5–1 cm inte har tillräckligt med FDG-upptag för att registreras som metabolt aktiva (falskt negativa), att nekrotiska lymfkörtlar inte alltid är metabolt aktiva (falskt negativa) och att även inflammatoriska lymfkörtlar har ökad metabolism (falskt positiva). Den högre specificiteten och det stora



avbildningsområdet kan tala för att använda metoden inför behandlingsplanering vid avancerad sjukdom.

8.3.2 Remissförfarande

I remissen till bilddiagnostisk undersökning (ultraljud, DT, MRT, PET-DT) bör anges:

- datum för eventuell biopsi med information om histologi
- andra kända maligniteter
- tidigare kirurgiska ingrepp eller genomgången radioterapi
- tidigare genomförda relevanta radiologiska undersökningar
- eventuella kontraindikationer för de olika undersökningarna, t.ex. kontrastmedelsallergi, njursvikt eller vissa typer av pacemaker eller andra elektroniska implantat.

Den bilddiagnostiska utredningen av patienter med diagnostiseras vulvacancer görs i första hand på en klinik på hemorten. Där bör finnas högkvalitativ teknisk utrustning i kombination med radiologisk/nuklearmedicinsk kompetens inom gynekologisk onkologi, alternativt ett system för att digitalt skicka bilder dit sådan kompetens finns. Det ska finnas möjligheter för bilddiagnostiker att föra en dialog med den behandlande läkaren. Bildmaterialet ska kunna demonstreras på en nationell multidisciplinär konferens, där man gör den sammanlagda bedömningen inför behandlingsbeslut.

8.3.3 Utlåtande lokal tumörutbredning

För tumörer ≥ 4 cm i diameter, vilket inger klinisk misstanke om lymfkörtelmetastaser eller överväxt på andra organ, utförs MRT av lilla bäckenet med ljumskar för att kartlägga den lokala tumörutbredningen och lymfkörtelstatus.

Av utlåtandet bör framgå:

- Tumörstorlek (diameter i 3 plan).
- Avstånd i mm mellan tumör och närliggande organ (uretra, vagina, anus, skelett), om avståndet är mindre än 1 cm.
- Eventuell tumöröverväxt på närliggande organ.

8.3.4 Utlåtande lymfkörtel- och fjärrmetastaser

Patienter som inte undersöks med MRT och där tumören har ett infiltrationsdjup som överstiger 1 mm, undersöks preoperativt med ultraljud

med beredskap för finnålpunktion (FNP) av lymfkörtlar i ljumskar ([bilaga 1](#)). DT buk kan vara ett alternativ.

Vid bedömning av lymfkörtlar med DT och MRT finns inga etablerade kriterier för att bedöma om lymfkörtlarna innehåller metastaser eller inte. Utöver lokalisering och storlek av lymfkörtlarna, är det signalintensitet som primärtumör i lymfkörtel på T2-viktad MRT och förekomst av nekros i lymfkörtelfynd som talar för metastas. En lymfkörtel betraktas som patologisk om den överstiger 10 mm i korta transaxiella diametern, eller om den uppvisar rundad eller oregelbunden form, ökad täthet (avsaknad av fetthilus) eller avvikande kontrastuppladdning.

Vid starkt misstänkt eller påvisad tumöröverväxt på andra organ, lymfkörtel med metastasutseende eller annan misstanke om metastasering utförs DT torax-buk, men FDG-PET-DT kan övervägas. Om aktuell DT buk inte är utförd de senaste 4 veckorna, bör diagnostisk DT med kontrast utföras i samband med eventuell FDG-PET.

Om bilddiagnosten tyder på lymfkörtelmetastasering, bör man gå vidare med FNP eller biopsi. Om den misstänkta körteln inte är palpabel, kan punktionen utföras ultraljudsväglett. I remissen till röntgenkliniken anges noga vilken körtel/sida som önskas punkterad. Om cytologiutlåtandet är negativt och canceren är unifokal, kan man gå vidare med SN-tekniken. Då avlägsnar man då om möjligt även den misstänkta lymfkörteln för vidare analys.

Av det bilddiagnostiska utlåtandet bör enligt RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors) framgå följande:

- Förekomst av inguinala patologiska lymfkörtlar kommenteras eller negeras
- Patologiska lymfkörtlars storlek (kortaxel) och lokalisering
- Storlek, antal och lokalisation av misstänkta fjärrmetastaser

8.3.5 Postoperativ kompletterande diagnostik

Vid fynd av inguinala lymfkörtelmetastaser i operationspreparatet bör kompletterande bilddiagnostik med DT torax och buk utföras, om det inte utförts preoperativt. PET-DT kan övervägas.



8.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienten bör informeras om alla relevanta undersökningsfynd och behandlingsplaneringen.
- Patienten och den närliggande bör informeras om att behandlingen ska göras på ett centrum som ingår i det nationella uppdraget för behandling av vulvacancer och om syftet med den nationella nivåstruktureringen.
- Informationen ska ges på ett fysiskt möte tillsammans med kontaktjuksköterskan, om man inte har kommit överens om något annat med patienten.
- Kontakt med kurator bör erbjudas.

Vid diagnosbeskedet bör patienten få individuellt anpassad saklig information om sjukdomen, behandlingen och det förväntade resultatet, så att hon kan göra ett grundat ställningstagande till behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör en närliggande, kontaktjuksköterska och den behandlande läkaren närvara, om möjligt. Patienten bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [127, 128].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närliggande med sig. Den närliggande har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar, t.ex. Gynsam och Nätverket mot gynekologisk cancer.
- Ge information om säkra källor till information: Cancerfonden, 1177 Vårdguiden, eftercancern.se.
- Ge praktisk information, om t.ex. vårdavdelningar och rutiner kring undersökningar och behandling.

- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.



KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

- Biopsier från vulva behöver vara tillräckligt stora och helst skickas in orienterade för bästa förutsättningar för histopatologisk bedömning inklusive eventuell mätning av invasionsdjup.
- Operationspreparat bör tydligt beskrivas, orienteras och gärna nålas upp på platta ifall de skickas in i formalin. Formalinmängden ska motsvara minst 10 gånger preparatets volym.
- Vid diagnostik av intraepiteliala skivepitellesioner och skivepitelcancer tillämpas klassificering enligt WHO 2020 i HPV-associerade respektive HPV-oberoende lesioner/skivepitelcancer.
- P16-färgning bör utföras på all invasiv skivepitelcancer. Molekylär HPV-testning är indicerad i vissa fall.
- P53-färgning bör utföras på all invasiv skivepitelcancer och svaras ut som antingen wild type eller aberrant.
- Maximalt 4 sentinel nodes (2 från varje ljumske) skickas in och dessa undersöks med nivåsnittning och immunhistokemi.

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Den nationella cancerstrategin från 2009 understryker patientens perspektiv och fokuserar på den totala patientprocessen. Vulvacancerpatienten handläggs i multidisciplinära team med kirurger, röntgenläkare, patologer, onkologer, sjuksköterskor och andra berörda yrkeskategorier.

Patologens uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som klinikerna kan använda till att bedöma prognos och därmed vidare handläggning av patienten. Patologen gör en sammantagen morfologisk bedömning av förändringarnas utbredning och gradering, vilket förutsätter kliniska data på remissen samt tillräcklig mängd och kvalitet på det

insända materialet. I den diagnostiska processen är därför kommunikation mellan klinikerna och patologen av största vikt.

Detta kan uppnås med standardisering av remisser och svar, men också genom att kvalitetssäkra bedömningen av morfologiska, prognostiska och prediktiva parametrar. Standardiserade svar garanterar att all relevant information finns med i utlåtandet och är lättläst. Detta bidrar till att fler patienter behandlas enligt vårdprogrammet.

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

9.2.1 Cytologi

Cytologiprover från vulva i form av smear, swab eller liknande rekommenderas inte. Borstprov för diagnostik av humant papillomvirus (HPV) kan tas från vulva [129, 130]. Vid cytologisk provtagning från en misstänkt metastas, exempelvis i ljumsken, kan direktutstryk och/eller vätskebaserad cytologi användas enligt de rutiner som gäller för respektive patologavdelning.

9.2.2 Biopsi

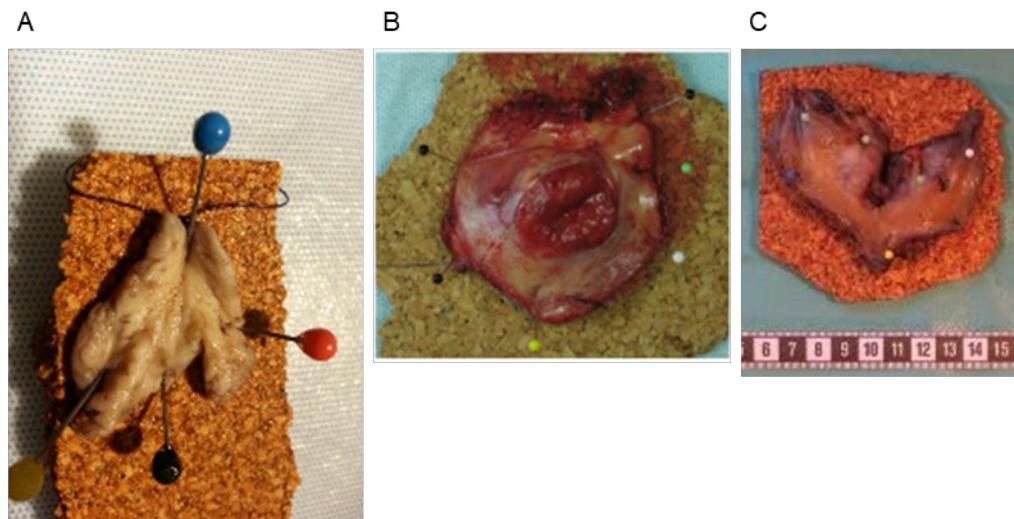
Biopsier bör omedelbart fixeras i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd). Materialet ska helst skickas orienterat på papper. Vid små biopsier kan det annars bli svårt att orientera materialet på labb, och det kan ha negativ påverkan på bedömningen av eventuell invasion och mätning av invasionsdjup. HPV-diagnostik kan göras från biopsier, både på färskt och formalinfixerat material.

9.2.3 Excisioner och partiell eller total vulvektomi

Om inte preparatet kan levereras färskt till laboratoriet, rekommenderas att det monteras på korkplatta vid operationsavdelningen före formalinfixering. Formalinvolymen bör motsvara 10 gånger preparatets volym för optimal fixering. Fixeringen blir bättre om preparatet inte sitter alltför tätt mot plattan, så att formalinet kan tränga in på undersidan. Det är viktigt att ett preparat inte står ofixerat i rumstemperatur. Ett preparat bör inte hellerstå i +4° C mer än 24 timmar. Hanteringen utformas i dialog mellan respektive laboratorium och kvinnosjukvården.



En skiss eller foto som visar anatomiskt varifrån excisionen kommer, samt orientering och markering av kritiska resektionsränder, underlättar hanteringen på labbet. Om preparatet inkluderar anatomiska strukturer såsom labia minora, labia majora, clitoris o.s.v., bör detta anges och gärna markeras ut. Om preparatet någonstans har delats så att kanter som inte är äkta resektionsränder bildats, bör detta anges i remissen och gärna markeras ut på preparatet.



Figur 1:

Mindre excisionspreparat uppnålat på korkplatta (A), medelstort excisionspreparat uppnålat på korkplatta (B) och posterior partiell vulvektomi (C). Om vissa anatomiska strukturer eller resektionsränder är av intresse, kan dessa med fördel markeras med särskild färg på nälen eller med tusch.

9.2.4 Sentinel node (portvaktskörtel)

Sentinel nodes bör inte skickas för fryssnitt utom vid undantagsfall, t.ex. när man misstänker metastasering där. Undersökningen bör omfatta enbart lymfkörtlar som har radioaktivitet. De lymfkörtlar som uppvisar aktivitet från 10% och uppåt jämfört med lymfkörteln med högst radioaktivitet bör undersökas med ultrastaging. För fryssnitt och imprint måste vävnaden skickas färsk. Annars läggs den i 4 % buffrad formaldehydlösning. Körtlarna läggs i separata markerade burkar i en ordning som bestäms av kirurgen, som också avgör vad som är sentinel nodes och non-sentinel nodes. Molekylära metoder används för närvarande endast i studier.

9.2.5 Övriga lymfkörtlar

Om ytterligare lymfkörtlar exstirperas, genomgår dessa patologisk analys enligt standardprotokoll för lymfkörtlar. Vävnaden läggs i 4 % buffrad

formaldehydlösning i separata burkar markerade vänster respektive höger ljumske.

9.3 Anamnestisk remissinformation

För optimal morfologisk bedömning krävs i anamnesdelen:

- Klinisk frågeställning och indikation för åtgärden.
- Ev. tidigare behandling och provtagning.
- Relevanta tidigare patologisk anatomisk diagnos (PAD)/cytologisk diagnos (CD), röntgen-/labbfynd.
- Ev. graviditet, smittsamma sjukdomar, hormonbehandling.
- Klinisk beskrivning av förändringen/förändringarna.
- Typ av operation/undersökning.
- Preparatbeskrivning inklusive märkningar. Eventuellt med standardskiss, foto eller stämpel.
- Fraktionsbeteckningar.
- Sentinel nodes:
 - Antal sentinel nodes med uppgift om lokalisering och sida.
 - Önskad undersökning (svar efter formalinfixering, fryschnitt/imprint endast undantagsvis).

9.4 Intraepiteliala skivepitellesioner

För en utförlig beskrivning av HPV-associerade intraepiteliala skivepitellesioner hänvisas till [Svensk Förening för Patologi och Kvalitets- och standardiseringss-dokumentet för cervixpatologi](#). I vulva utgör HPV-associerad cancer endast en andel av all skivepitelcancer. Intraepiteliala skivepitellesioner i vulva klassificeras också utifrån de kriterier som anges i LAST-projektet och WHO med tillägget av HPV-oberoende VIN som inte finns i cervix [131, 132].

9.4.1 Låggradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL)

Koilocytiska, platta låggradiga HPV-förändringar med och utan "atypi" bör diagnostiseras som LSIL. Båda dessa har ett gemensamt biologiskt ursprung. De flesta LSIL är varken dysplastiska eller neoplastiska, utan motsvarar HPV-infektion, varför termen "lesion" rekommenderas. Papillomatösa låggradiga lesioner såsom condyloma acuminatum och skivepitelpapillom räknas inte in i LSIL enligt WHO 2020 [23, 131, 132].



Följande tidigare benämningar bör fasas ut:

- lätt/lindrig skivepiteldysplasi/VIN1
- platt kondylom
- ”koilocytos”
- ”koilocytisk atypi”
- HPV-effekt

9.4.2 Höggradig intraepitelial skivepitellesion (HSIL)

Följande tidigare benämningar bör fasas ut:

- måttlig skivepiteldysplasi/VIN2
- grav skivepiteldysplasi/VIN3
- skivepitelcancer in situ

9.4.3 HPV-oberoende VIN

Den vanligaste HPV-oberoende intraepiteliala lesionen är differentierad VIN (dVIN). Den förekommer oftare hos äldre kvinnor jämfört med HSIL och är i många fall associerad till inflammatoriska tillstånd i vulva, framför allt lichen sclerosus [132, 133]. Risken för progression till cancer är större och tidsförloppet från dVIN till invasiv cancer är kortare än vid HSIL. Diagnosen ställs i de flesta fall i efterhand och dVIN ses ofta i anslutning till redan invasiv cancer. Många fall av dVIN har mutationer i TP53-genen och har avvikande infärgningsmönster i immunhistokemi för p53. Observera att p53 kan uppvisa vissa mönster av överuttryck även i inflammatoriska, ischemiska och HPV-relaterade tillstånd och HPV [28, 132, 134, 135]

Två andra typer av HPV-oberoende intraepiteliala lesioner med association till skivepitellesioner finns beskrivna: vulvar acanthosis with altered differentiation (VAAD) och differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion (DEVIL). Det har föreslagits att dessa ska gå samlas under benämningen vulvar aberrant maturation (VAM) [136, 137]. De karakteriseras båda av frånvaro av cellulär atypi och har istället framträdande arkitektoniska avvikelse som exofytisk växt och acantotisk eller verruciform arkitektur. DEVIL och VAAD har vanligtvis inte mutationer i TP53 [132, 138-140].

En andel av de intraepiteliala skivepitellesionerna har morfologiskt överlappande bild och det finns HPV-oberoende VIN med utseende av HSIL och tvärtom. Vid överlappande morfologi eller diskrepans mellan morfologisk bild och immunhistokemiskt utfall kan PCR eller annan metod för påvisande av HPV bli avgörande för klassificeringen av lesionen [141-144].

9.5 Epiteliala tumörer

9.5.1 Skivepitelcancer

9.5.1.1 Skivepitelcancer, HPV-associerad

HPV-associerad skivepitelcancer i vulva är ofta exofytisk och multifokalitet är vanligt. Den är oftast nättigt till lågt differentierad och basaloid samt vårtig (warty/condylomatous) typ är klassiska. Keratinisering ses dock i en tredjedel av fallen och blandad morfologi är vanligt [132].

9.5.1.2 Skivepitelcancer, HPV-oberoende

HPV-oberoende skivepitelcancer är i vår del av världen vanligare än HPV-associerad, men prevalensen varierar beroende på HPV-förekomst. Ca 60 % av skivepitelcancer är istället associerad med inflammatoriska dermatoser t.ex. lichen simplex chronicus, lichen sclerosus och HPV-oberoende VIN. Denna cancer är mestadels keratiniserade och har oftast fibromyxoid dermal reaktion samt är ofta associerade med p53-mutation. Verrukös typ, som i randzonen ofta är associerad med VAAD (Vulvar acanthosis with altered differentiation) och lågrisk-HPV (HPV6), tillhör denna grupp [138]. Den kan infiltrera djupt och lokalt destruktivt men ger endast sällan lymfkörtelmetastaser. Denna subtyp är mycket ovanlig och diagnosen kan endast ställas i frånvaro av områden med mer klassiskt infiltrerande cancer [132, 145].

9.5.1.2.1 Prognostiska faktorer i skivepitelcancer

Prognostiska faktorer är invasionsdjup, storlek, kärlinväxt och lymfkörtelmetastasering men inte differentieringsgrad. Numera står det också klart att HPV-oberoende skivepitelcancer har sämre prognos än HPV-associerad. TP53-mutationsstatus har föreslagits ha prognostisk betydelse men detta är ännu inte säkert fastslaget. Enligt WHO är blockpositivitet i p16-immunhistokemi en acceptabel surrogatmarkör för engagemang av högrisk-HPV i vulva [132] P16- och p53-status i invasiv skivepitelcancer i vulva bör rapporteras och p53 svaras ut som antingen wild type eller aberrant mutationsinfärgning. Ett observandum är att blockpositivitet eller överuttryck i p16 kan ses som en konsekvens av TP53 mutation [146]. I tveksamma fall, t ex keratinisande cancer eller svårtolkad p16-färgning, kan påvisande av högrisk-HPV med PCR eller annan mer specifik metod vara av värde.



9.5.2 Basalcellscancer

Basalcellscancer är en invasivt växande tumör uppbyggd främst av celler som liknar basalceller från epidermis och har perifer palissadering. Tumören kan uppvisa skivepiteldifferentiering [147].

9.5.3 Morbus Paget

Primär Mb Paget är ovanlig och drabbar vanligtvis personer över 60 år. Cytoplasmarika atypiska celler med körteldifferentiering vandrar upp i skivepitelet. Lesionen är oftast primär och endast intraepitelial i vulva men i en mindre andel av fallen finns ett underliggande adenocarcinom. Så kallad sekundär Mb Paget med ursprung i carcinom i exempelvis cervix, urinblåsa, anus eller rectum är sällsynt.

Tumörcellerna är keratinpositiva och slemförande (PAS- alt. mucikarmin-positiva). Immunhistokemi i primär Mb Paget visar framför allt positivitet i CK7 och GATA3 men även EMA- och CEA-positivitet samt CK20- och ER-negativitet [132, 148, 149].

9.5.4 Adenokarcinom i vulvakörtlar

Maligniteter med ursprung i Bartholinikörtlar kan vara av olika epitelyper. Skivepitelcancer respektive adenokarcinom av olika slag ses i 40 % vardera. Resterande består av adenoidcystisk, adenoskvamös, uroepitelial och småcellig cancer. Maligniteter kan även uppstå ur andra körtelstrukturer i vulva. En viktig differentialdiagnos är papillärt hidradenom [147, 150].

9.6 Melanom

Melanom utgör 5–10 % av alla maligna vulvatumörer (WHO). För detaljer kring parametrar att bedöma och svara ut, hänvisas till [Kvastdokumentet för maligt melanom](#)

9.7 Mjukdelstumörer

I nedre gyntrakten finns flera platsspecifika mesenkymala tumörtyper. Specifikt bör nämnas det aggressiva angiomyxomet som har ett utpräglat infiltrativt växtsätt och som ofta recidiverar lokalt. Denna entitet anmäls till tumörregistret.

KAPITEL 10

Tumörklassificering

10.1 Stadieindelning enligt FIGO

Stadieindelning enligt FIGO [151]

Stadium	Förklaring
Stadium I	Tumör begränsad till vulva.
IA	Tumör ≤ 2 cm och infiltrationsdjup ≤ 1 mm.
IB	Tumör > 2 cm eller infiltrationsdjup > 1 mm.
Stadium II	Tumör av alla storlekar med utbredning till distala 1/3 av uretra, vagina eller anus. Inga lymfkörtel- eller fjärrmetastaser.
Stadium III	Tumör av alla storlekar med utbredning till övre delen av intilliggande perineala strukturer eller med ofixerade, icke ulcererade lymfkörtlar med metastas.
IIIA	Tumör av alla storlekar med utbredning till övre 2/3 av uretra eller vagina, till urinblåsans mukosa, rektal mukosa eller förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser ≤ 5 mm.
IIIB	Regionala* lymfkörtelmetastaser > 5 mm.
IIIC	Regionala* lymfkörtelmetastaser med extrakapsulär växt.
Stadium IV	Tumör oavsett storlek fixerad till ben, eller fixerade, ulcererade lymfkörtelmetastaser, eller fjärrmetastaser.
IVA	Tumör fixerad till bäckenben eller fixerade eller ulcererade regionala* lymfkörtelmetastaser.
IVB	Fjärrmetastaser.

* Regional innebär inguinala och femorala lymfkörtlar.

Registrering av stadium till SQRGC kommer från och med 2024 att övergå till FIGO 2021 stadieindelning, varför man därför måste vid registrering av vulvacancer stadium bör luta sig mot den äldre FIGO klassifikationen (FIGO2009).



10.2 pTNM-klassificering

pTNM-klassificering [152]

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

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Sedan januari 2017 är all vulvacancerbehandling centraliseras till 4 nationella centra: Göteborg, Linköping, Lund och Stockholm. De fyra centra sammanträder varje vecka vid den nationella multidisciplinära videokonferensen (nMDK).

Rekommendationen är att alla nyupptäckta fall och återfall ska anmälas till nMDK.

11.1 Organisation och deltagare

En nationell multidisciplinär videokonferens (nMDK) finns sedan januari 2017. Vid konferensen deltar ett multiprofessionellt team med tumörkirurg, gynonkolog, radiolog, kontaktsjukskötarska, operationskoordinator och vid behov melanomonkolog och patolog.

Det sjukhus som har remitterat en patient till nMDK bör delta, för att kunna bidra med kompletterande information samt delge patienten behandlingsbeslutet.

Ansvaret för nMDK alternerar mellan de 4 nationella vulvacancercentra, Universitetssjukhuset i Linköping, Karolinska sjukhuset i Stockholm, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes universitetssjukhus i Lund, med ettårsintervall. Kontaktuppgifter till den nationella koordinatorn samt de olika nationella centrumen finns på [RCC hemsida](#).

Vårdprogramgruppen rekommenderar att följande patienter bör diskuteras på nMDK före behandlingsbeslut:

- Alla patienter med nydiagnositerad vulvacancer (verifierad med biopsi).
- Alla patienter med stark misstanke om vulvacancer (trots negativ biopsi).
- Alla patienter med nydiagnositerat återfall efter tidigare vulvacancer.
- Alla patienter som är i behov av adjuvant behandling efter kirurgi:
- lymfkörtelpositiva patienter
- marginaler i vulva < 5 mm.



Det finns även utrymme att diskutera palliativ behandling på nMDK:n.

11.2 Syfte

Syftet är att ge samtliga vulvacancerpatienter en jämlik multidisciplinär bedömning och en individuellt anpassad behandlingsrekommendation.

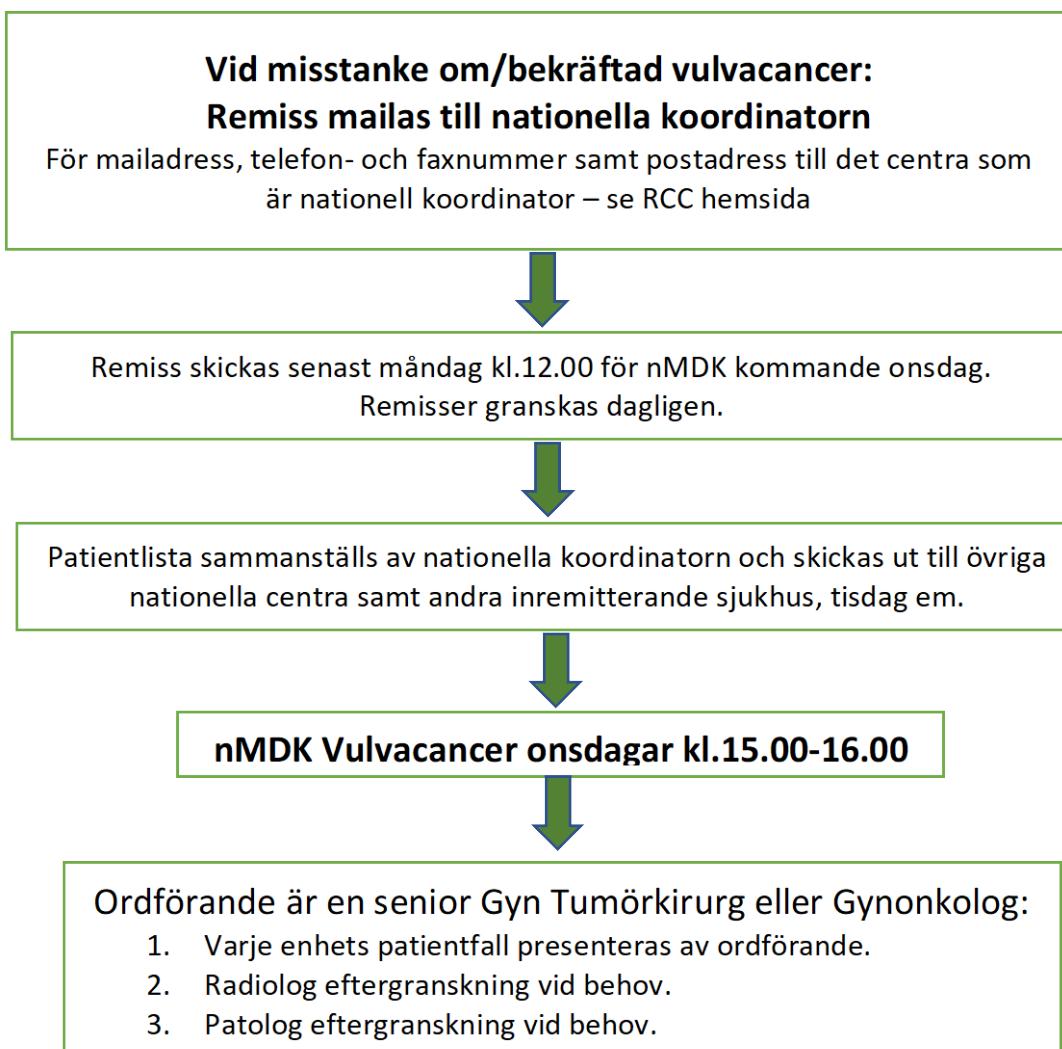
11.3 Anmälan

Anmälan sker via remiss till den nationella koordinatorn vid ett av de 4 nationella vulvacancercentrumen. Den nationella koordinatorn bedömer remissen och om den är komplett anmäls patientfallet till den tidigaste konferensen, som hålls en gång per vecka.

På [RCC:s webbplats](#) finns en remiss samt checklista för obligatoriska remissuppgifter såsom:

- patientansvarig läkare och kontaktsjuksköterska
- frågeställning
- tidigare sjukdomar
- nuvarande sjukdomsförlopp
- performance status (WHO)
- kliniskt TNM-stadium
- beskrivning av tumörens storlek, lokalisering, avstånd till medellinje, anus och uretra
- skiss över tumörutbredningen
- fotodokumentation
- PAD med angivet invasionsdjup ≤ 1 mm eller > 1 mm
- röntgenundersökningar som ska demonstreras (typ av röntgen, datum, sjukhus).

För exempel på flödesschema för remiss till den aktuella nationella koordinatorn, se nedan.



11.4 Ansvarsfördelning och uppföljning

Utfallet av konferensen dokumenteras av ett nationellt centrum som också skickar svar med säker e-post eller fax till remittenten. Remittenten diskuterar behandlingen med patienten och fattar ett behandlingsbeslut på basis av nMDK:s rekommendation och patientens önskemål. Patientansvaret kvarstår hos det remitterande sjukhuset, såvida det inte tydligt framgår i nMDK-beslutet att ansvaret övertas av ett nationellt centrum.

När patienten påbörjat kirurgisk eller onkologisk behandling vid ett nationellt centrum, övertar det nationella centrumet ansvaret tills återremittering sker. Se



[kapitel 2 Inledning](#). Som regel sker uppföljande kontroller vid det sjukhus som initialt remitterat patienten.

KAPITEL 12

Primär behandling

12.1 Vulvakirurgi

Rekommendationer

- Tumören bör opereras bort med fria marginaler till omgivande vävnad. (+++)
- Tumöranpassad resektion rekommenderas. (++)
- Vid multifokal sjukdom eller vid otydliga tumörgränser bör vulvektomi utföras. (++)
- Förekomst av HSIL/dVIN i resektionsrand bör anges i patologisvaret. (+++)
- Det finns ingen klar evidens om hur stora tumörfria marginaler bör lämnas. Evidens finns att även dVIN i resektionskanten är en riskfaktor för lokalt recidiv och bör excideras (++)
- I patologisvaret bör anges marginaler <5 mm mot invasiv komponent med riktning/klockslag och mått. Vid marginal <5 mm i ett större område, anges riktning samt minsta marginal, exempelvis ”Kl. 10-12 minsta marginal 3 mm”.
- Vid tumörfria marginaler <5 mm bör fallet diskuteras på nMDK (+).

12.1.1 Tumörlokalisation och dess betydelse

De vanligaste lokalisationerna i vulva för skivepitelcancer är labia majora och minora. De står för drygt 60 % av all cancerförekomst efterföljt av parauretral och multifokal tumor (drygt 20 %). Bland de minst vanliga ställena är klitoris och perineum [153, 154].

Tumörer i klitorisområdet är i regel större, har djupare infiltration, oftare lymfovaskulär infiltration (LVSI) och oftare positiva resektionsränder, jämfört med andra lokalisationer som lateralt och centralt [155].

Perineala tumörer har körtelmetastasering i enbart i 31 % av fallen, medan klitoristumörerna metastaserar i över 50 % av fallen [155]. Orsaken kan anses vara att perineala tumörer beter sig mera som analcancer, som har lägre metastaseringsbenägenhet än vulvatumörer [156].



Den sjukdomsspecifika överlevnaden hos patienterna med vulvacancer vid klitoris jämfört med övriga lokaliseringar är något sämre. En möjlig orsak är att patienter med klitoristumörer blir diagnostiseraade med födröjning, p.g.a. att representativa biopsier i området är svårare att få än i övriga vulva [157]. Dessutom samexisterar klitoristumörer oftare med dVIN, medan perineala tumörer utgår snarare från HSIL, som inte ter sig lika aggressivt och invasivt som dVIN-orsakade tumörer [158].

Tumörer som engagerar uretras distala del kan opereras radikalt genom att exstirpera den distala 1,5 centimetern från uretra, utan att äventyra patientens urinkontinens [159, 160].

För basaliom rekommenderas lokal radikal excision. Basaliom metastaserar enbart undantagsvis.

12.1.2 Tumöranpassad resektion

Vulvasparande kirurgi med tumöranpassad resektion är idag den internationellt accepterade operationsmetoden vid lokalt avgränsbara tumörer. Till skillnad från tidigare ”en bloc”-resektion som resulterade i omfattande morbiditet, uppnår man med lokal tumöranpassad resektion mindre morbiditet och väsentligen bibehållen sjukdomskontroll [161].

Randomiserade studier saknas mellan radikal vulvektomi och tumöranpassad excision, men befintlig litteratur tyder på att den sistnämnda metoden torde kunna användas med bibehållen onkologisk säkerhet [162].

I stället för lokal resektion bör vulvektomi utföras vid multifokal sjukdom eller vid tumörer med otydlig gräns mot frisk vävnad [159, 160].

12.1.3 Fria marginalers betydelse

Eftersom kirurgi är den viktigaste behandlingsmetoden för vulvacancer, och lokala återfall är vanliga, har optimala resektionsmarginaler varit föremål för diskussion. Utöver prognostiska faktorer som tumörstorlek, infiltrationsdjup, lymfovaskulär invasion (LVSI) och underliggande Lichen, har betydelsen av resektionsmarginaler debatterats under årtionden. Eftersom resektionsmarginaler är den enda påverkbara variabeln, har man försökt hitta en optimal fri marginal där återfallsfrekvensen är låg utan att öka den operativa morbiditeten. Studierna är många men heterogena och icke-randomiserade, ofta från ett centrum och har pågått under decennier, men endast inkluderat ett

mindre antal patienter. En del av patienterna har fått adjuvant radioterapi, vilket inte heller har varit lika utformat i de olika studierna.

En del författare anser att resektionsmarginaler under 8 mm (1 cm kirurgisk marginal) ökar frekvensen av lokala rediciv [10, [163-165](#)], medan andra studier inte har kunnat visa det [[35](#), [166-169](#)].

Ioffe et al. 2013 fann att reresektion bör övervägas hos patienter med icke-fria marginaler och djup infiltration, Arvas et al [[154](#)] fann att marginaler < 2 mm är förenade med ökat antal återfall, men att infiltrationsdjupet också var korrelerat till snäva marginaler i studien, vilket även visats av andra.

Van de Nieuwenhof et al. 2009 indikerar att över 30 % av vulvacancern har ursprung från dVIN och Lichen sclerosus medan enbart 5 % av tumörerna härstammar från HSIL. Yap et al [[170](#)] anser att kvinnor som får skivepitelcancer i vulva vid Lichen sclerosus, har högre risk att drabbas av både lokala rediciv och nya tumörer i omgivande vävnad Pleunis et al [[171](#)] menar att marginaler < 8 mm kan accepteras särskilt i områden som klitoris, uretra och anus, eftersom orsaken till lokalt återfall snarare är förekomsten av Lichen sclerosus i området än marginalerna.

Tumörer med pushing border jämfört med infiltrativt växande, har över huvud taget mindre risk att recidivera [[163](#)]. Chapman et al [[172](#)] rekommenderar postoperativ radioterapi med 54 till 59 Gy vid positiva kirurgiska marginaler oavsett körtelstatus, för att förbättra överlevnaden.

En översikt [[44](#)] om prognostiska faktorer för återfall sammanfattar 22 arbeten, men någon vägledning kan inte ges vad gäller kritiska faktorer som påverkar risken. I dem ingår förutom marginaler < 8 mm även många tumörkaraktärer, men även Lichenförändringar vid kanten, invasionsdjup och om tumören är oberoende av HPV.

Micheletti et al [[173](#)] visar i en retrospektiv singelcenterstudie som löpt under mer än 30 år och omfattar 114 lymfkörtelutrymda patienter, att långtidsöverlevnaden är signifikant lägre för patienter med fria marginaler < 5 mm även utan lymfkörtelmetastaser. Vid marginaler på eller större än 8 mm kunde ingen skillnad i överlevnad noteras [[39](#)].

Vår slutsats är att vid marginaler < 5 mm bör fallet tas upp i nMDK. Faktorer som HPV-negativitet, invasionsdjup, Lichenförändringar och dVIN i anslutning till resektionsränder, ålder och konmorbiditet bör vägas in vid behandlingsrekommendationer.



12.1.4 Kirurgi vid lokalt avancerad tumör (≥ 4 cm)

I första hand bör en lokal tumöranpassad resektion utföras om det är möjligt. Fria marginaler bör eftersträvas. Vid tumörväxt ut i resektionskanten bör kompletterande resektion eller radioterapi övervägas.

Vid stora tumörer och misstanke om spridning till närliggande organ – urinrör, urinblåsa, anus, rektum, bäckenmjukdelar/skelett utan makroskopiskt förstorade lymfkörtlar i ljumsken – kan patienten bli föremål för exenteration. Den preoperativa utredningen bör omfatta FDG- PET-DT, MRT lilla bäcken och DT torax-buk för att utesluta eventuell tumörspridning utanför lilla bäckenet.

Vid planering av primär exenteration med eller utan radioterapi bör gynonkolog och gynekologisk tumörkirurg tidigt koppla in övriga kollegor som arbetar inom bäckenkirugi för gemensam överläggning och planering. Denna typ av kirurgi planeras och genomförs i team tillsammans med urologer, kolorektalkirurger och plastikkirurger, utöver gynekologiska tumörkirurger. Patienten bör tidigt i processen informeras om risken och möjligheten för denna typ av kirurgi, och dess verkningar och biverkningar. Hon bör ha möjlighet att diskutera med sjukgymnast, dietist, kurator, stomisköterska, sexolog eller annan specialutbildad personal.

Vid utbredd tumörväxt i vulva och samtidig omfattande spridning till ljumskar, kan istället definitiv radioterapi med konkomittant kemoterapi rekommenderas (se [avsnitt 12.4 Radioterapi och radiokemoterapi](#)). Vid pelvin spridning rekommenderas definitiv radiohemoterapi (avsnitt 12.4 Radioterapi och radiokemoterapi).

12.1.5 Orientering och markering av resektionsränderna

Varje vulvaresektat bör nålas upp på en korkplatta och märkas av operatören. Resektionskanterna bör vara tydliga och markerade i preparatet, och en bild av preparatet på korkplattan kan underlätta patologens arbete. Tumörfria marginaler (< 5 mm) åt sidorna och djupet, infiltrationsdjup bör anges. HSIL och/eller dVIN i resektionskanten bör anges i PAD utlåtandet.

12.1.6 Rekonstruktioner och lambåer

Den primära behandlingen av vulvacancer är nästan uteslutande kirurgi. Lokalt radikalt avlägsnande av tumören med en kirurgisk marginal på 1 cm bör eftersträvas. Den plastikkirurgiska behandlingen består i att täcka defekten som

uppkommer efter tumörresektionen. I görligaste mån görs försök till att återskapa anatomin, vilket inte alltid går. Vid operation av stora tumörer eller vid icke-elastiska förhållanden (t.ex. efter en tidigare strålbehandling), görs ofta en samtidig rekonstruktion med lambåer. Vanligast är en lokal hudlambå för att täcka mindre ytor [174]. Utöver det kan en stjälkad muskel + hudlambå användas eller en fri lambå.

Valet av täckning beror på sårets omfattning och djup, och vad som finns i botten på såret. Om en utvidgad excision ska göras är det en nackdel att man redan använt sig av lokala lambåer, som då inte är lämpade till rekonstruktion.

Tidigare strålad vävnad är oelastisk. Vid incisioner i strålad hud blir defekten ofta stor trots att ingen hud är borttagen. Det kan behöva tillföras vävnad för att kunna sluta såret. Efter lambåkirurgi kan det vara olämpligt att sitta första tiden. Patienten får stå eller ligga för att avlasta lambåerna. Ofta aktiva drän i cirka 1 vecka postoperativt.

Vanliga tagställen för lambåer till vulva är, förutom lokala hudlambåer, baksidan av låret, insidan av låret, framsidan av låret samt buken och ljumsken.

12.2 Lymfkörtelkirurgi i ljumskar

Rekommendationer

- Vid tumörer > stadium T1a ingår inguinal lymfkörtelutrymning, alternativt sentinel node-teknik i den kirurgiska primärbehandlingen. (++)
- Metastasmisstänkta lymfkörtlar i ljumskar bör verfieras med finnålspunktion preoperativt. (+)
- Lymfkörtelutrymningen görs i diagnostiskt och terapeutiskt syfte, och bör omfatta det superficiella och djupa skiktet i ljumskan (inguinofemoral utrymning). (+++)
- Tumörer i medellinjen, eller mindre än 1 cm från medellinjen, bör opereras med bilateralt lymfkörtelingrepp. Tumörer som ligger minst 1 cm lateralt om medellinjen kan behandlas med enbart ipsilateralt lymfkörtelingrepp. (++)
- Unifokal tumör <4 cm utan misstanke om lymfkörtelmetastaser kan med fördel opereras med sentinel node-teknik. (+++)
- Vid metastas i sentinel node bör lymfkörtelutrymning göras, se flödesschema [bilaga 3](#). (+++). Vid enbart isolerade tumörceller (ITC) eller mikrometastaser kan adjuvant strålbehandling mot den metastatiska



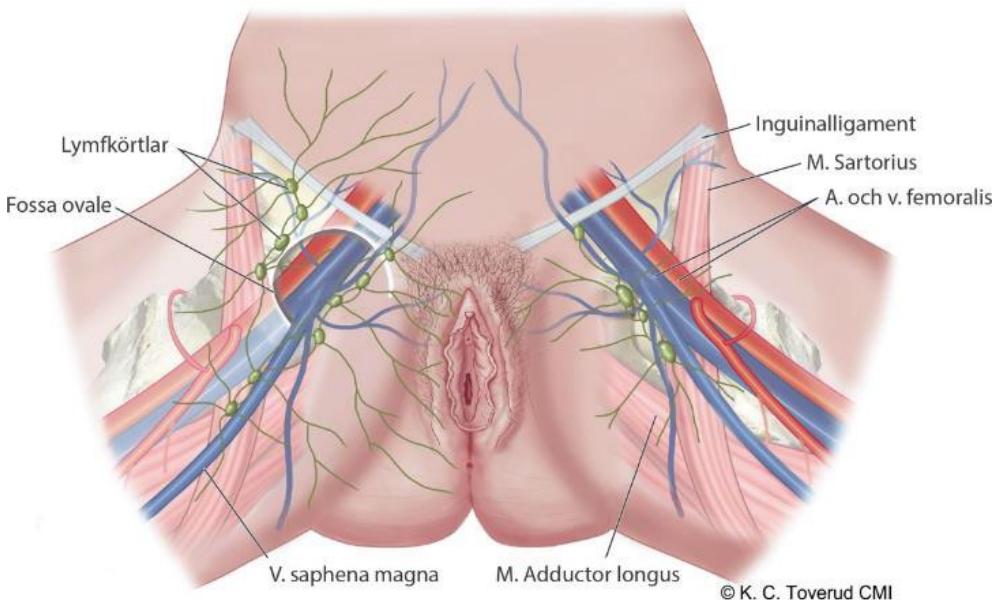
ljumsken utan kompletterande lymfkörtelutrymning vara ett alternativ. Dessa fall bör diskuteras på nMDK.

- Vid bulky nodes kan fullständig utrymning eller enbart debulking av förstorade lymfkörtlar utföras, beroende på patientens samsjuklighet och önskemål. (+)

12.2.1 Anatomiska begränsningar vid lymfkörtelutrymning

Vulvacancer sprider sig via lymfvägarna till i första hand lymfkörtlarna i ljumskarna [175]. Vid tidig vulvacancer rekommenderas som regel sentinel node-teknik; se avsnitt 11.2.1.8.

Enligt embryologiska studier bildas lymfkörtlar i både det s.k. superficiella skiktet och det djupa skiktet [176, 177].



Skikt	Anatomiska begränsningar	
Superficiellt skikt = trigonum femoralis	Anterior	Scarpas fascia
	Posterior	Fascia lata / femoralis, lamina cribrosa
	Lateral	Medial kant av m. Sartorius
	Medial	M. Adductor longus / Pecten ossis pubis
	Kaudal	Ca 4 cm längs V. saphena magna
	Kranial	Lig. inguinale
Djupt skikt	Under lamina cribrosa (i fossa ovalis), medialt om V. Femoralis	

Enligt Michelettis studier [176, 177] finns det inga lymfkörtlar i djupa skiktet lateralt om v. femoralis under fascia lata, eller kaudalt om fossa ovalis under fascian. Det kan dock finnas lymfkörtlar medialt om femoraliskärlen, och kaudalt om fossa ovalis i det superficiella skiktet. Collarino et al [178] har studerat lymfdränage från vulva vid vulvacancer utan kliniska lymfkörtelmetastaser med lymfoskintigram och SPECT/CT, och funnit att de flesta tumörerna dränas direkt till inguinala lymfkörtlar. Inget dränage kunde observeras direkt till pelvina lymfkörtlar. Cirka 2/3 var lokaliseraade till övre mediala delen av ljumsken, medan den mediala nedre och centrala delen representerade 14 respektive 10 %. Den laterala delen av ljumsken omfattade enbart 7 % av lymfflödet.

En fullständig (inguinofemoral) lymfkörtelutrymning omfattar det superficiella och djupa skiktet. En superficiell lymfkörtelutrymning omfattar enbart det superficiella skiktet och lämnar det djupa skiktet.

12.2.2 Indikation för lymfkörtelingrepp

Vid mikroinvasiv vulvacancer (stadium T1a, invasionsdjup ≤ 1 mm) är risken för lymfogen spridning ytterst liten. Lymfkörtelmetastaser beskrivs enbart i enstaka fall i litteraturen [179-184] och lymfkörtelingrepp är inte indicerat.

12.2.3 Syfte med lymfkörtelutrymning

Lymfkörtelmetastaser i ljumskar är en indikator för adjuvant radioterapi. I två randomiserade GOG-studier (GOG-37 och GOG-88) hade patienter som genomgått lymfkörtelutrymning och postoperativ adjuvant strålbehandling i



ljumskar en bättre överlevnad, än patienter som enbart hade fått strålbehandling eller som enbart hade opererats [185, 186].

I litteraturen ser man hos patienter med lymfkörtelmetastaser en trend mot bättre överlevnad med lymfkörtelutrymningens radikalitet. I en analys av 1 030 patienter med vulvacancer i USA var borttagning av minst 10 lymfkörtlar per ljumske korrelerat till bättre överlevnad, jämfört med borttagning av färre än 10 lymfkörtlar [187]. En prospektiv samt ytterligare retrospektiva observationsstudier visade liknande resultat, med Cut-Off-värden för lymfkörtelantal mellan 9 och 12 per ljumske [188-191].

Vårdprogrammet kommer dock inte sätta någon lägsta gräns där antalet lymfkörtlar anses vara adekvat, utan fallen med få lymfkörtlar bör tas upp i nMDK.

12.2.4 Superficiell eller radikal utrymning

En superficiell lymfkörtelutrymning är förknippad med sämre regional kontroll än den radikala. I GOG-74-studien som prospektivt jämförde patienter med superficiell lymfkörtelutrymning med en historisk kohort som opererades med radikal (inguinofemoral) utrymning, fick 6 av 122 (5 %) ett inguinalt återfall efter superficiell utrymning, medan ingen fick återfall i kontrollgruppen [192].

I en kanadensisk metaanalys från 2015 där 6 studier på superficiell och 5 studier på fullständig utrymning ingick, låg risken för ett inguinalt återfall på 6,6 % efter superficiell och på 1,4 % vid inguinofemoral utrymning [193].

12.2.5 Uni- eller bilateral utrymning

Lateralala tumörer (> 1 cm från medellinjen) dräneras primärt till den ipsilaterala sidan och har en mycket liten risk för kontralaterala lymfkörtelmetastaser när de ipsilaterala körtlarna är tumörfria (0–2,4 %). Även vid positiva lymfkörtlar på den ipsilaterala sidan verkar risken för kontralaterala metastaser vara låg [183, 194-198]. Risken för kontralaterala metastaser ökar vid ökande storlek av tumören. Se [bilaga 2](#) och [bilaga 3](#).

12.2.6 Handläggning av "Bulky nodes"

Vid kliniskt uppenbara inguinala metastaser ("bulky nodes") är det oklart om den bästa behandlingen är enbart exstirpation av de förstorade lymfkörtlarna eller en fullständig bilateral kötelutrymning. I en retrospektiv multicenterstudie med 40 patienter, var överlevnaden i gruppen med enbart debulking av

förstorade lymfkörtlar inte sämre än för patienter med en fullständig utrymning [199].

I en ytterligare retrospektiv liten observationsstudie från Holland från 2015 undersöktes 68 körtelpositiva patienter som opererades med enbart sentinel node-teknik, fullständig lymfkörtelutrymning eller debulking av förstorade körtlar. Risken för inguinalt återfall skilde sig signifikant mellan de tre grupperna, men inte överlevnaden [200].

Det är svårt att dra säkra slutsatser från dessa selektiva, retrospektiva observationsstudier, och utan starkare evidens bör avsteg från standardbehandlingen vid körtelpositiv vulvacancer (d.v.s. fullständig lymfkörtelutrymning) endast göras efter särskilt övervägande.

12.2.7 Handläggning av pelvina lymfkörtelmetastaser

Cirka 20 % av patienterna med inguinala metastaser har även metastaser i lilla bäckenet, och risken stiger med antalet positiva körtlar i ljumskarna [185, 195, 201].

Pelvin lymfkörtelmetastasering klassas som stadium IVB, d.v.s. motsvarande hematogen metastasering även om prognosen kan skilja sig avsevärt [202]. I en studie från MD Anderson [119, 202] var 5-årsöverlevnaden hos 20 patienter med pelvina körtelmetastaser 43 %, vilket är jämförbart med överlevnaden i stadium III [202].

Olika behandlingar beskrivs (definitiv radioterapi eller kombinerad kemoradioterapi, alternativt kirurgi i kombination med radiohemoterapi). Slutsatsen var att radioterapi eller kombinerad radiohemoterapi i första hand med moderna tekniker är potentiellt botande.

I en GOG-studie från 1986 (GOG-37) randomiseras 114 körtelpositiva patienter efter inguinal bilateral lymfkörtelutrymning antingen till radioterapi i ljumskar och pelvis, eller till utrymning av pelvina lymfkörtlar [185]. Överlevnaden var signifikant bättre i radioterapigruppen. En uppföljande analys kunde också påvisa en överlevnadsfördel för radioterapi [203].

Tills vidare bör kombinerad radiohemoterapi anses vara standardbehandling vid pelvin körtelmetastasering.



12.2.8 Sentinel node-teknik (SN-teknik)

Sentinel node-teknik bör användas i första hand vid primär vulvacancer vid (+++):

- Unifokal tumör
- Tumördiameter <4 cm
- Kliniskt ingen misstanke om lymfkörtelmetastaser

Om SN inte kan detekteras, bör fullständig utrymning utföras ipsilateralt. (+++)

Vid tumörer som ligger i eller < 1 cm från medellinjen, bör bilateral SN-teknik användas.

Om SN inte kan påvisas, bör istället en fullständig utrymning utföras på den sidan. (++)

Tumören bör finnas kvar inför SN-tekniken. Vid tidigare resektion av tumören kan SN-teknik med injektion runt äret utföras. (+)

Vid positiv SN (körtelmetastasering), om makrometastaser föreligger, bör fullständig lymfkörtelutrymning utföras. Vid ITC eller mikrometastaser, kan adjuvant RKT vara ett alternativ(++) Se [bilaga 3](#).

12.2.8.1 Evidensläge

År 2008 och 2012 publicerades två stora prospektiva multicenterstudier om SN-teknik vid vulvacancer [[204](#), [205](#)]. Deras slutsatser var att SN-tekniken kan användas som förstahandsmetod i utvalda fall av vulvacancer. Tillsammans med andra retrospektiva och prospektiva studier i en metaanalys från Covens et al. (2015) [[193](#)], undersöktes säkerhetsaspekter för metoden och risken för ett inguinalt återfall. Vid kombinerad tracerteknik, d.v.s. både teknetiumpolloid och bläfärg, låg detektionsfrekvensen på 86,9 %, falskt negativa antal på 6,6 % och risken för ett inguinalt återfall på 3,4 %. Detta gäller dock för en utvald grupp med unifokala tumörer under 4 cm och utan kliniska tecken på lymfkörtelmetastaser [[193](#)]. I denna grupp rekommenderas SN-teknik som förstahandsmetod.

Se [bilaga 2](#) och [bilaga 3](#) för mer information och flödesschema.

12.2.8.2 SN-teknik vid borttagen tumör

Två mindre studier har undersökt SN-tekniken hos patienter där primärtumören redan var borttagen [[206](#), [207](#)]. 15 respektive 32 patienter ingick i studierna. Detektionsfrekvensen var inte sämre, och vid uppföljningen

fann man inga inguinala återfall när SN var negativ. I den brittiska studien fanns dock signifikant mindre antal SN i excisionsgruppen jämfört med biopsigruppen. I GROINSS-V-I-studien var tidigare tumörresektion inget exklusionskriterium, och resultat för gruppen med i förhand borttagen tumör är inte publicerade. Enligt opublicerade data var återfallsfrekvensen i den gruppen inte högre än i biopsigruppen (Maaike Oonk, personlig kommunikation 1/2017).

12.2.8.3 Risk för övriga lymfkörtelmetastaser vid positiv SN

Vid konstaterad metastas i SN bör kompletterande fullständig utrymning av den sidan utföras. Ju större metastas i SN, desto större risk för metastaser i andra lymfkörtlar [208].

I GROINSS-V-I-studien kunde man inte finna en minsta metastasstorlek där risken för ytterligare metastaser var försumbar, vilket i sin tur stärker indikationen för efterföljande lymfkörtelutrymning [208]. Vid mikrometastaser (< 2 mm) var risken för ytterligare metastaser över 10 %. Vid isolerade tumörceller (ITC) låg risken på 4,2 % för ytterligare lymfkörtelmetastasering, medan överlevnaden i den gruppen var lika god som i den körtelnegativa gruppen [208].

Vid peroperativ misstanke om makroskopisk metastas i SN, bör fryssnitt skickas. Vid bekräftad inguinal metastas, bör fullständig lymfkörtelutrymning utföras i samma seans.

12.2.8.4 Kompletterande lymfkörtelutrymning vid metastas i SN

Vid påvisad metastas i en SN bör kompletterande lymfkörtelutrymning utföras, i enlighet med tidigare evidens på överlevnadsvinst med denna strategi (169, 170, 192).

2021 publicerades den hittills största prospektiva studien inom vulvacancer som utvärderade den onkologiska säkerheten och morbiditeten efter adjuvant strålbehandling i stället för lymfkörtelutrymning vid metastas i SN [209]. GROINSS-II-studien ingick 1535 kvinnor som opererats med SN tekniken. Av dem hade 322 en metastas i SN, i ca hälften av fallen en mikrometastas eller ITC och i hälften en makrometastas. I stället för kompletterande lymfkörtelutrymning genomfördes adjuvant radioterapi upp till 50 Gy mot den metastatiska ljumsken. Vid mikrometastaser eller ITC, visade denna behandling gott resultat med en isolerad inguinal recidivfrekvens på 3.8% (ITT-analys), respektive 1.6% (per protocol-analys). I gruppen med makrometastaser uppstod 11 inguinala recidiv hos 51 kvinnor (22%), vilket



ledde till en ändring i studie-protokollet med exklusion av patienter med makrometastaser från behandlingsregimen. Man beslutade att dessa patienter med makrometastaser (ytterligare 105 kvinnor) skall behandlas enligt tidigare standard med kompletterande lymfkörtelutrymning och i vissa fall tillägg av adjuvant radio(kemo-)terapi. Detta reducerade den inguinala recidivfrekvensen till 6.7%.

Den behandlingsrelaterade morbiditeten i form av lymfödem efter 6 respektive 12 månader var betydligt mindre i gruppen med SN-teknik och strålbehandling jämfört med gruppen som genomgick SN-teknik och fullständig lymfkörtelutrymning.

Studiens slutsats blev att adjuvant radioterapi i stället för kompletterande lymfkörtelutrymning kan anses som onkologiskt säker och och med mindre morbiditet för kvinnor med ITCeller mikrometastaser i SN. Däremot rekommenderas för kvinnor med makrometastaser fortfarande kompletterade utrymning +/- adjuvant radio(kemo-)terapi som standardbehandling.

GROINSS-III-studien startades 2021 och avser att besvara frågan om även kvinnor med makrometastaser i SN kan besparas från en lymfkörtelutrymning genom att höja stråldosen i ljumskar från 50 till 56 Gy och med tillägg av konkomitant kemoterapi.

12.2.8.5 Bilateral eller unilateral utrymning efter positiv SN

Enbart en publikation undersöker risken för ytterligare metastaser i kontralaterala ljumsken när man diagnostiseras metastaser i den ipsilaterala ljumsken och har använt SN-teknik bilateralt Wölber et al 2016 [210]. Studien visar att ingen av patienterna hade lymfkörtelmetastaser kontralateralt.

I GROINSS-II-studien utvecklade en patient i gruppen av 126 kvinnor med mikrometastaser eller ITC ett kontralateralt inguinalt lymfkörtelrecidiv efter enbart ipsilateral strålbehandling. I studien uppges inte frekvensen av kontralaterala lymfkörtelrecidiv i gruppen med makrometastaser. Risken för icke-sentinel-metastas i den kontralaterala ljumsken förefaller således tämligen låg, framförallt vid mikrometastaser eller ITC och unilateral behandling (utrymning eller radioterapi) kan anses som säker.

12.2.8.6 SN teknikaspekter

SN-teknik bör enbart användas vid ett nationellt center för vulvacancer och av läkare som är vana att använda tekniken. Det gäller såväl kirurg som patolog och nuklearmedicinare.

Eftersom detektionsfrekvensen vid SN-teknik är högst vid användandet av kombinerad tracerteknik, rekommenderas användning av både teknetiumkolloid och blåfärg (patentblå eller metylenblå). Preoperativ lymfoskintigrafi rekommenderas, eftersom den underlättar den intraoperativa detektionen av SN och kan påvisa avvikande lymfvägar, t.ex. bilateralt flöde vid lateral tumör. Likaså kan en kontralateral lymfkörtelutrymning avstås vid ”near midline”-tumör, om tumören inte visar inmärkning på den kontralaterala sidan.

Både en- och tvådagars-protokoll är beskrivna och kan användas, d.v.s. insprutande av teknetiumkolloid mellan 30 minuter och 24 timmar före operationen, i enlighet med tillverkarens rekommendationer och den tracermolekyl som används.

Intradermal injektion av teknetiumkolloid och blåfärg appliceras på 4 ställen runt tumören (klockan 12, 3, 6, 9).

Intraoperativt identifieras radioaktiva lymfkörtlar med en handhållen gammaräknare. Blåfärgen kan markera ut både lymfbanor och lymfkörtlar. Efter identifiering av den första SN bör man leta efter ytterligare, tills dess att radioaktiviteten i ljumskarna understiger 10 % av utgångsaktiviteten i ljumskens.

En tysk studie kunde demonstrera att lymfkörtelmetastaseringen inte korrelerade med den radioaktiva intensiteten i enskilda SN och att alla SN bär en risk för metastasering (Woelber, 2018). Således bör alla SN, dvs lymfkörtlar som antingen är blåfärgade eller visar radioaktivitet > 10% av utgångsaktivitet, undersökas enligt ett speciellt protokoll (ultrastaging, se PAD-avsnitt). Fryssnitt rekommenderas inte, utom för bekräftande av intraoperativ misstanke om makrometastas.

I PAD-remissen bör således begäras:

- Ev. metastasering.
- Storlek i mm, sida, antal metastaser, extraglandulär växt.
- Ultrastaging (se PAD-avsnitt), ev. uppgifter om isolerade tumörceller.

12.3 Förebyggande av komplikationer vid kirurgi

12.3.1 Förekomst av komplikationer

Sårkomplikationer är vanliga efter vulvacancerkirurgi och drabbar främst ljumskarna. Efter radikal lymfkörtelutrymning kan upp till 85 % av patienterna



drabbas av en komplikation. Lymfödem och erysipelas är de vanligaste senkomplikationerna [211-213]. Används sentinel node-tekniken minskar komplikationerna påtagligt..

12.3.2 Preoperativa riskfaktorer

Fetma, hög ålder, diabetes, alkoholbruk och rökning ökar risken för komplikationer [212, 213]. Enligt Cricic et al. 2015 har äldre adipösa 6.3 gånger större risk att drabbas av tidiga komplikationer jämfört med normalviktiga yngre [214]. Patienter med diabetes bör hålla god perioperativ blodsockerkontroll. Rökande patienter ska informeras om rökstopp, vilket om möjligt ska inledas 4 veckor innan operationen och fortsätta minst 4 veckor efter operationen. Alkoholbruk ökar också risken för sårrelaterade komplikationer, men det leder även till en försämrad trombocytfunktion som medför en större blödningsbenägenhet. Effekterna av alkoholbruk är liksom rökning reversibla, och alkohol bör undvikas helt 4 veckor innan kirurgi [215, 216].

12.3.3 Kirurgisk teknik

Postoperativa komplikationer i ljumskarna kan reduceras med användande av rätt kirurgisk teknik genom att vena saphena sparas [217-219], fascia lata bibehålls intakt [220, 221] samt fortlöpande hudsutur används istället för agraffer [222]. I en mindre studie inkluderande 40 lymfkörtelutrymda ljumskar påvisades en signifikant reduktion av sårkomplikationer om ligasure användes vid lymfkörtelutrymning (30%) jämfört mot konventionell teknik med monopolär diatermi (79%).

Minimalinvasiva metoder såsom videoendoskopisk inguinal lymfadenektomi (VEIL) har använts på penis- och vulvacancerpatienter [223, 224]. En minskning av andelen komplikationer kan ses, men det råder fortfarande oklarhet kring om det beror på vilka instrument som används eller själva den minimalinvasiva metoden. Dessutom är den onkologiska säkerheten inte utvärderad, där en studie av VEIL påvisade en högre andelen ljumskåterfall [225] jämfört med konventionell lymfkörtelutrymning [226].

12.3.4 Postoperativa råd

12.3.4.1 Generella råd

För att främja en god blodcirkulation i operationsområdet bör patienten undvika en längre tids sittande (över 20 minuter) och främst gå, stå eller ligga

de 2 första veckorna postoperativt. Dessutom brukar patienten få råd om underlivsdusch av operationsområdet morgon och kväll.

Det finns inget som talar för att längre profylaktisk antibiotikabehandling skyddar mot infektioner, men evidensen är begränsad [227].

12.3.4.2 Drän

Efter radikal lymfkörtelutrymning anläggs drän i sårhålan. Dränen är aktiva de första 4 dygnen och kan göras mindre aktiva när patienten går hem. Andelen lymfocele förefaller minska om dränen får vara kvar tills dränvolymen understiger 30–50 ml/24 tim under maximalt 28 dagar, jämfört med om dränet dras redan efter 5 dagar postoperativt. Ofta ökar mängden dränvätska när patienten är hemma och är mer rörlig. Dränen brukar dras i median efter 14 dagar. Risken [228] för infektioner eller sårruptur ökar inte om dränen är kvar över 5 dagar, enligt en prospektiv observationsstudie [229].

12.3.4.3 Sårruptur

Sårrupturer inträffar vanligen när patienten gått hem. I vulva förekommer sårrupturer i knappt 20%. Stora ingrepp i vulva med hög ålder predisponerar för sårkomplikationer, så även reresektioner på grund av otillfredsställande marginaler. Vid sårruptur i vulva är oftast enda möjligheten att genom daglig skötsel hålla såret rent och låta det sekundärläka. Ibland kan man ha nytta av vacuumförband vid sårruptur och läckage i ljumsken. I en observationsstudie som jämförde radikal lymfkörtelutrymning mot SN-teknik förekom sårruptur i 34 % mot 11 %; sårinfektion 21 % mot 4,5 %; lymfödem 25 % mot 1,9 % och recidiverande erysipelas 16,2 % mot 0,4 % [204]

12.3.4.4 Lymfocele

Lymfocele efter lymfkörtelutrymning är vanligt och ger ofta inga besvär. Större lymfocele kan orsaka en tryck- och tyngdkänsla och även öka risken för djup ventrombos om det komprimerar venerna i ljumsken. Oftast resorberas lymfocele spontant inom några veckor till månader.

Symtomgivande lymfocele kan åtgärdas genom dränage. Vid enbart punktion av ljumsken ökar risken betydligt för recidiv (80-90%) och infektionsrisken är betydande (25-50%). Sklerosering av svårbehandlade lymfocelet kan prövas och öka chansen att det försvinner. Etanol, jod och tetracyclin är vanliga skleroserande medel [230-232].



12.3.4.5 Lymfödem

Lymfödem efter vulvacancerbehandling innebär en ansamling av lymfvätska i vävnaderna och yttrar sig som svullnad samt spännings- och tryckkänsla i vulva och ned i underbenen. Evidensbaserat underlag för beskrivning av lymfödem kopplat till behandling av vulvacancer är mycket begränsat. En nyligen publicerad studie angav objektivt uppmätt incidens av benlymfödem till ca 20% medan patientens egen skattning av svullnadsbesvär låg på ca 50% [233]. Denna diskrepans kan bero på att svullnad i vulva är svårt att mäta objektivt och svår att skatta, med ett stort mörkertal som följd. I GROINSS-II konstaterades att lymfkörtelutrymning bidrar i högre grad till utveckling av lymfödem jämfört med enbart SN-teknik i kombination med strålbehandling. Kombinationen av lymfkörtelutrymning och strålbehandling ökar förekomsten av lymfödem ytterligare [228].

Det finns ingen kurativ behandling av lymfödem, däremot kan ett lymfödem vid tidigt insatt behandling gå i regress eller att mycket god symtomlindring kan uppnås. Hörnstenarna i ödемbehandlingen är rådgivning, kompressionsbehandling och egenvård. Vid tidig diagnos med små till måttliga lymfödem rekommenderas kompressionsbehandling och fysisk aktivitet. Om det inte har fullgod effekt kan tilläggsbehandling ges med lymfmassage och/eller pulsatorbehandling hos lymfterapeut, men det saknas övertygande evidens för effekt för denna typ av behandling på såväl kort som på lång sikt vid extremitetslymfödem [234, 235]. Högläge och att undvika vistelse i varmt väder är andra åtgärder som kan lindra besvären. Övervikta och obesa har högre risk att drabbas av lymfödem än normalviktiga.

Lymfödem är lättare att behandla ju tidigare det upptäcks, och patienten bör därför informeras om att vara uppmärksam på symptom. I samband med återbesök bör patienten tillfrågas och informationen om lymfödem upprepas, eftersom lymfödem kan uppträda en lång tid efter avslutad behandling.

Utförlig information kring utredning och behandling finns i [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#), www.lymfologi.se samt se även [omvårdnadskapitlet om lymfödem](#).

Lymfödem ökar risken för erysipelas och ska behandlas med pencillin i första hand. Vid återkommande infektioner bör profylaktisk behandling ges. Efter tre återkommande infektioner rekommenderas kontinuerlig behandling under ett år [236].

12.4 Radioterapi och radiohemoterapi

12.4.1 Principer för radioterapi, adjuvant och definitiv

Rekommendationer

Adjuvant radiohemoterapi

- Vid snäva resektionsmarginaler (< 5 mm) i vulva bör fallet tas upp på nMDK.
- Slutdos över vulva 50 Gy EQD2 1,8–2,0 Gy/fraktion.
- Om mikroskopisk tumörinväxt föreligger i resektionsrand, bör boost ges till 56–60 Gy.
- Postoperativ adjuvant radiohemoterapi till ljumske/-ar rekommenderas vid en metastas > 2 mm i ljumskens. Vulva bör inte inkluderas i target om de kirurgiska marginalerna är tillräckliga.
- Vid mikrometastaser eller ITC lymfkörtel, kan adjuvant radiohemoterapi i stället för kompletterande lymfkörtelutrymning rekommenderas.
- Patienten bör få konkomitant veckovis cisplatin under pågående radioterapi, om samsjukligheten tillåter.

Definitiv radiohemoterapi

- Definitiv radiohemoterapi, d.v.s. primär, kurativt syftande radiohemoterapi, är aktuell när tumören inte bedöms operabel p.g.a. storlek, utbredning, regionala lymfkörtelmetastaser (inguinalt och pelvint) och närlhet till riskorgan.
- Primärtumören i vulva bör få 1,8–2,0 Gy/fraktion till 64–66 Gy EQD2, om möjligt med hänsyn till riskorgan och toxicitet.
- Patienten bör få konkomitant veckovis cisplatin under pågående radioterapi, om samsjukligheten tillåter.

Boost lymfkörtelmetastaser

- Cytologiskt verifierade eller bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtelmetastaser i ljumskarna bör få 60–68 Gy EQD2 beroende på storlek, lokalisering och respons samt med hänsyn till riskorgan och toxicitet.
- Cytologiskt verifierade eller bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtelmetastaser i bäckenet bör få 55–66 Gy EQD2 beroende på storlek, lokalisering och respons samt med hänsyn till riskorgan och toxicitet.



Radiokemoterapi innebär att radioterapi och kemoterapi ges parallellt under behandlingsperioden. Vid radiotherapy av vulvacancer, såväl adjuvant som definitiv behandling, bör IMRT-teknik (Intensity Modulated Radiation Therapy) användas [237, 238]. Radioterapi ges 5 dagar per vecka i 5–7 veckor beroende på behandlingsupplägg och sluttos. IMRT är en radioterapiteknik som individuellt anpassar dosen till targetområdet (målområdet) för att minska toxiciteten med beaktande av dosbegränsningar till riskorgan. Dosplanering bör göras på underlag från datortomografi (DT) med intravenös kontrast, alternativt MRT, för definition av target och riskorgan. Patienten bör få konkomitant cisplatin under pågående radioterapi om samsjuklighet tillåter. Adjuvant behandling bör inledas så snart sårläkning tillåter, helst inom 6–8 veckor, men senast 12 veckor postoperativt.

Behandlingen bör vara avslutad inom 50 dagar från behandlingsstart [239, 240]. Patienten rekommenderas rökstopp, eftersom rökning påverkar radioterapieffekten negativt och ökar risken för biverkningar. (Se [10.2.1.7.4. Rökning NVP livmoderhalscancer](#), [241, 242]).

12.4.2 Adjuvant radiotherapy

12.4.2.1 Indikationer

Snäva resektionsmarginaler i vulva

Betydelsen av tumörfria marginaler är oklar såsom när en reoperation alternativt radioterapi bör rekommenderas, se [12.1.3 Fria marginalers betydelse](#). Andra prognostiska faktorer såsom tumörstorlek [243], multifokalitet, stadium, lymfkörtelmetastasering, LVI, svårighet att reoperera vid anatomiskt svåråtkomliga strukturer samt patientens performance status, måste beaktas vid beslut om adjuvant radiotherapy vid snäva marginaler. Dessa patienter bör diskuteras på den nationella multidisciplinära konferensen (nMDK).

12.4.2.2 Lymfkörtelmetastaser

Rekommendationer

Postoperativ adjuvant radiotherapy till ljumske/-ar rekommenderas när en metastas. I lymfkörteln är >2 mm. Vulva bör inte in regel inkluderas i target om de kirurgiska marginalerna är tillräckliga.

Förekomst av lymfkörtelmetastaser är den viktigaste prognostiska faktorn vid tidiga stadier av vulvacancer [35, [244-246](#)].

Retrospektiva studier har rapporterat ökad överlevnad efter adjuvant radioterapi vid lymfkörtelspridning till ljumskar, med indikationen två eller fler lymfkörtelmetastaser eller extrakapsulär spridning [203, 247]. Denna behandlingsriktlinje baseras på en randomiserad studie från 1986 inkluderande patienter med lymfkörtelspridning till ljumskar där man fann förbättrad överlevnad efter postoperativ radioterapi jämfört med pelvin lymfkörtelutrymning, för patienter med två eller fler metastaser [185].

I en prospektiv observationsstudie omfattande 377 patienter med vulvacancer stadium I, och som genomgick en operation med SN-teknik, fann man signifikant försämrad 5- respektive 10-årsöverlevnad hos SN-positiva patienter (75,5 % respektive 64,5 %) jämfört med SN-negativa patienter (93,5 % respektive 90,8 %) ($p < .0001$). Bilateral respektive unilateral lymfkörtelutrymning utfördes hos 64 % (79/124) respektive 23 % (28/124) av de SN-positiva patienterna. Adjuvant strålbehandling med indikation två eller fler metastaser eller extrakapsulär växt gavs till 40 % av de SN-positiva patienterna. SN-positiva patienter hade ökad risk för ljumskåterfall och även för lokala återfall i vulva [226]. I en nyligen publicerad subanalys av tysk multi center studie såg man att adjuvant radioterapi av vulva var associerad med lägre risk för lokala återfall hos patienter med lymfkörtelmetastaser oberoende av marginaler. Denna effekt var mera påtaglig hos HPV positiva tumörer [248].

Det föreligger inga randomiserade studier som analyserar om adjuvant radioterapi ger en överlevnadsvinst även för patienter med enbart en lymfkörtelmetastas. En retrospektiv studie inkluderande 75 patienter med en lymfkörtelmetastas utan extrakapsulär växt, finner ingen ökad överlevnad för de 41 % (31/75) av patienterna som erhöll adjuvant radioterapi jämfört med de patienter som inte fick adjuvant behandling. Resultatet är svårtolkat eftersom indikationen för radioterapi ändrades över tid (1984–2005) och skilde sig åt mellan ingående centrum [249]. I motsats till detta resultat redovisar en annan retrospektiv analys av 157 patienter förbättrad överlevnad efter adjuvant radioterapi även vid en lymfkörtelmetastas [250]. Adjuvant radioterapi vid en lymfkörtelmetastas rekommenderas av American College of Radiotherapy [251].

Storleken på SN-metastasen är av betydelse för överlevnaden vid tidiga stadier av vulvacancer. I en studie av Oonk et al. redovisas sämre överlevnad för patienter med SN-metastaser som är >2 mm, jämfört med ≤ 2 mm (DSS 69,5 % respektive 94,4 %, $p < 0,001$) [208].



Vid strikt lateraliserad tumör i vulva och spridning till endast den sidans ljumskkörtlar samt när det finns en adekvat kirurgisk kartläggning av den andra sidans ljumske ([se avsnitt 12.2 Lymfkörtelkirurgi i ljumskar](#)), inkluderas endast denna sidans inguinala och pelvina körtlar i target [[210](#), [252](#)].

Vid centralt belägna, uretranära, anusnära samt klitorisnära tumörer måste lymfavflödet från den anatomiska lokalen beaktas, och adjuktiv radioterapi bör som regel ges till ljumskar och pelvina körtlar bilateralt [[238](#)]. Se bild i avsnitt 12.4.2.3 nedan.

Vulva bör inte inkluderas i target vid god resektionsmarginal, men beslutet kan påverkas av andra prognostiska faktorer såsom stor lokal tumör [[243](#)] och multifokalitet.

12.4.2.3 Planering av adjuktiv behandling

Inför planering av adjuktiv radioterapi bör en gynekologisk undersökning utföras inför targetdefinition. Vid undersökningen bedöms sårläkningsprocess och lokalisering av ärr.

Dosplanering bör göras på underlag från datortomografi (DT). Dosplanerings-DT utförs i behandlingsposition, i max 3 mm tjocka snitt, och ska innehålla hela vulva med god marginal ut i luft och upp till minst kota L2.

Behandlingsposition innehåller utåtroterade höfter och böjda knän i fixation med vacuumkudde [[238](#)]. Vid behandling av enbart ljumskar kan behandlingsposition i sedanligt rygg läge övervägas. För att underlätta definition av target och riskorgan rekommenderas intravenös kontrast vid DT, alternativt MRT-underlag.

Förberedelser avseende blåsfyllnad och behandlingspositionering inför planeringen av radioterapi görs enligt lokala riktlinjer.

Vid strålbehandlingstillfällena kan man lägga bolusmaterial på huden i ljumskar och/eller vulva för att få full dostäckning i hudplanet och minska risken för återfall. Den ökade dosen i huden ger mera lokal strålreaktion.

Bolus rekommenderas inte rutinmässigt till ljumskar, men bör användas vid extrakapsulär lymfkörtelinfiltration eller hudengagemang [[238](#)].

Bolus bör användas i vulva endast vid snäva marginaler mot hudytan, för att uppnå full dos till hud. Target i vulva bör innehålla hela labiae majores och minores samt hud och fettväv ut till genitofemoral-vecken, perineum samt hud och fettväv (minst 2 cm proximalt om klitoris) på mons pubis [[238](#)].

IMRT-teknik bör användas för att minska toxiciteten med beaktande av dosbegränsningar till riskorgan [238, 253].

Adjunkt behandling bör inledas så snart sårläkningen tillåter det, helst inom 6–8 veckor, men senast 12 veckor postoperativt. Även om såren inte läkt fullständigt kan radioterapin påbörjas, om det inte föreligger omfattande infektion. Drän är ingen kontraindikation.

Behandlingen bör vara avslutad inom 50 dagar från behandlingsstart [35, 254].

Vid radioterapi mot metastatisk körtelstation i ljumskar inkluderas ytliga och djupa körtelstationer. Vid postoperativt lymfocele vid metastatisk körtelstation bör lymfocele som regel inkluderas i targetet. Vid utbrett lymfocele får samtliga riskfaktorer bedömas i förhållande till targets omfattning och biverkningsrisker. I bäckenet bör lymfkörtlar längs med iliaca externa upp till communisnivå inkluderas [238] inklusive Appendix E1, appendix 12.3 NSGO RT guidelines version nov 2004, [255-257].

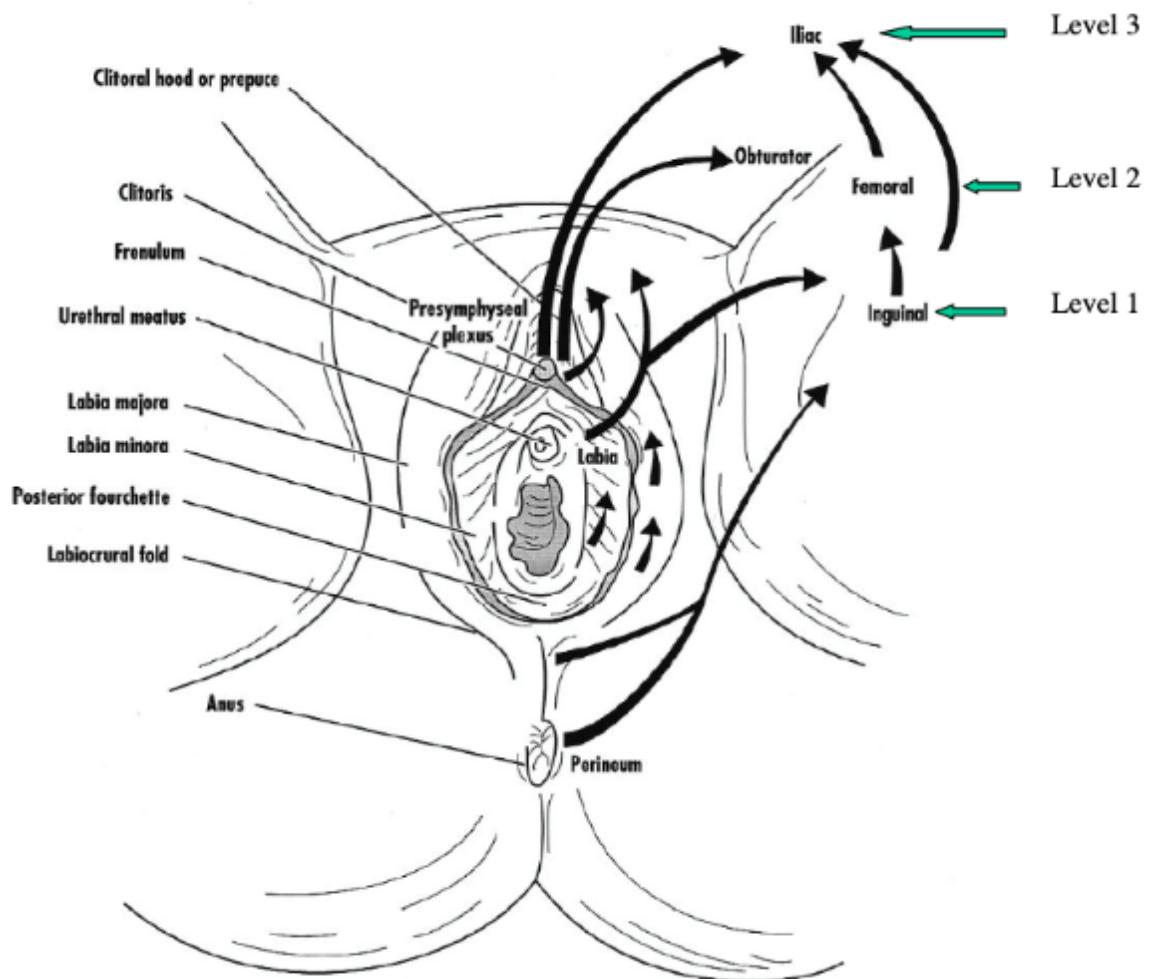


Bild från NSGO:s Guidelines

12.4.2.4 Doser för adjuvant radioterapi

Vid indikation snäv resektionsmarginal (< 5 mm), bör extern radioterapi ges över vulva till en sluttos av 50 Gy EQD2, 1,8–2,0 Gy/fraktion. Om mikroskopisk tumörinväxt föreligger i resektionsrand, bör boost ges till 56–60 Gy [238, 253].

Vid indikation lymfkörtelmetastaser efter lymfkörtelutrymning av ljumskar, rekommenderas adjuvant radioterapi med sluttos av minst 50 Gy EQD2, fraktionering 1,8–2,0 Gy. Vid påvisad extrakapsulär växt eller större lymfkörtelkonglomerat, bör boost ges till sluttos 56–60 Gy EQD2 [35, 238].

12.4.3 Definitiv radioterapi

Rekommendationer

- Definitiv radiohemoterapi, d.v.s. primär, kurativt syftande radiohemoterapi, är aktuell när tumören inte bedöms operabel p.g.a. storlek, utbredning, regionala lymfkörtelmetastaser (inguinalt och pelvint) och närlhet till riskorgan.
- Modern definitiv kombinerad strål- och cytostatikabehandling radiohemoterapi har i flera studier resulterat i lokal kontroll och även goda resultat på överlevnad med tolerabla bieffekter, trots lymfkörtelmetastasering pelvint [202, 258, 259].
- IMRT-teknik bör användas för att minska toxiciteten med beaktande av dosbegränsningar till riskorgan.
- Primärtumören i vulva bör få 1,8–2,0 Gy/fraktion till 64–66 Gy EQD2, om möjligt med hänsyn till riskorgan och toxicitet.
- Cytologiskt verifierade eller bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtelmetastaser i ljumskar bör få 60–68 Gy EQD2 beroende på storlek, lokalisering och respons samt med hänsyn till riskorgan och toxicitet.
- Cytologiskt verifierade eller bilddiagnostiskt misstänkta lymfkörtelmetastaser i bäckenet bör få 55–66 Gy EQD2 beroende på storlek, lokalisering och respons samt med hänsyn till riskorgan och toxicitet.
- Elektiva lymfkörtlar bör få extern radioterapi 1,8–2,0 Gy/fraktion till 50 Gy EQD2.
- Bedömning och ställningstagande till ny indikerings-DT och minskat target bör göras vid cirka 40 Gy.
- Behandlingen bör vara avslutad inom 50 dagar från behandlingsstart.
- Patienten bör konkomitant veckovis cisplatin 40 mg/m² under pågående EBRT, maxdos 70 mg per behandling, om samsjukligheten tillåter. Se 11.6.

12.4.3.1 Planering av behandling

Inför planering av definitiv strålbehandling bör patienten genomgå en noggrann gynekologisk undersökning, ev. i narkos, för definition av stråltarget.

För planering av radioterapibehandling används adaptiv, bildbaserad teknik med DT, d.v.s. omplanering med successiv krympning av target beroende på tumörrespons.



Dosplanerings-DT utförs i behandlingsposition, d.v.s. med utåtroterade höfter och böjda knän i fixation med vacuumform, i max 3 mm tjocka snitt, och ska innehfatta hela vulva med god marginal ut i luft och upp till minst kota L2. Intravenöst kontrastmedel underlättar definition av target och riskorgan. Targetdefinition inför definitiv radiokemoterapi kan med fördel göras på MRT-underlag, helst i behandlingsposition.

Ny targetdefinition kan bli aktuell efter bedömning av behandlingssvar vid cirka 40 Gy. Sekventiell boost mot tumörområdet kan bli aktuellt, d.v.s. först behandling av hela targetvolymen inkluderande ljumskar och elektiva bäckenkörtlar och därefter boost till tumor och eventuella körtelmetastaser. Ny DT/MRT-indikering behövs ofta inför planering av boost-target för att kunna minska doser till riskorgan, eftersom tumören krymper och ändrar läge under behandlingen.

Simultan integrerad boost rekommenderas inte över vulva p.g.a. risk för ökad toxicitet, men kan vara aktuellt i selekterade fall vid behandling av ljumskar (max fraktionsdos 3 Gy).

Om rektum är > 4 cm i diameter vid DT-simulering, rekommenderas ny simulering efter kompletterande tarmförberedelser enligt lokala riktlinjer [260].

Bolus rekommenderas inte rutinmässigt till ljumskar, men bör användas vid stora lymfkörtelkonglomerat eller hudengagemang [238].

Bolus bör användas i vulva för att uppnå full dos i behandlingsområdet [238].

12.5 Neoadjuvant radioterapi/radiokemoterapi/kemoterapi

Rekommendation:

Det saknas evidens för att rekommendera neoadjuvant radioterapi, kombinerad kemoradioterapi eller kemoterapi vid avancerad vulvacancer.

Neoadjuvant behandling har prövats vid lokalt avancerad vulvacancer för att minska tumörutbredning i syfte att undvika exenteration. Flertalet studier rör radiokemoterapi där behandlingsregimerna varierat för stråldoser och cytostatika [261-264]. Redovisade resultat tyder på att man i en del fall kunnat undvika exenteration till ett pris av ökade biverkningar, men data på långtidsöverlevnad redovisas inte. Det finns inga studier som jämför definitiv radiokemoterapi med neoadjuvant radiokemoterapin följt av kirurgi. Utifrån en

Cochrane-analys från 2011 är det svårt att dra några slutsatser, p.g.a. att definitioner av neoadjuvant och definitiv radioterapi inte tydligt framgår samt variationer i fraktionering och stråldoser [265]. Majoriteten av patienterna i dessa studier hade fått behandling innan IMRT infördes i klinisk praxis, vilket ytterligare försvagar evidensen i dagens situation med modern teknik och högre radioterapidoser.

Även neoadjuvant kemoterapi har prövats i syfte att undvika exenteration. Det rör sig om retrospektiva rapporter med små patientgrupper där man prövat olika kemoterapiregimer där resultaten visar ett begränsat värde till priset av hög toxicitet, och där data om långtidsöverlevnad saknas [266-270].

12.6 Konkomitant kemoterapi

Rekommendationer

Patienten bör erhålla veckovis cisplatin under pågående radioterapi, om samsjukligheten tillåter.

Konkomitant kemoterapi kan fungera som en ”radiosensitizer”. Den syftar till att öka tumörcellernas känslighet för radioterapien och därmed öka den lokoregionala kontrollen samt utplåna eventuella mikrometastaser. Cisplatin 40 mg/m² (maxdos 70 mg) en gång per vecka, 5–6 cykler är den vanligaste regimen internationellt.

En genomgång av National Cancer Database [259, 271] stödjer tillägg av kemoterapi vid adjuvant behandling för vulvacancer, och visar även förbättrad överlevnad vid definitiv kombinerad strål- och cytostatikabehandling jämfört med enbart definitiv radioterapi vid vulvacancer.

Värdet av konkomitant kemoterapi har tidigare inte varit helt klarlagt vid vulvacancer. Internationellt har man enats om förhållningssättet att konkomitant cisplatin bör övervägas vid gott allmäntillstånd och avsaknad av svår samsjuklighet [252, 272]. Radioterapien är prioriterad över kemoterapien vid radiokemoterapi. Vid påverkade blodvärden eller påverkat allmäntillstånd, eller uttalad lokal reaktion, seponeras kemoterapien medan radioterapien bör fullföljas.

12.7 Palliativ radioterapi

För patienter med omfattande samsjuklighet eller mycket avancerad tumörutbredning där kurativt syftande kirurgi och/eller radioterapi inte



bedöms vara möjlig, kan en palliativ, begränsad radioterapi ändå vara aktuell.
Se [avsnitt 15.3 Palliativ radioterapi](#).

KAPITEL 13

Behandling av återfall

13.1 Kirurgi

13.1.1 Återfallskirurgi i vulva

Rekommendationer

- Ett misstänkt återfall bör verifieras med biopsi och mapping av vulva. (++)
- Återfall kan ofta opereras med lokal resektion i vulva. (+)
- Vid tidigare använt SN-teknik, eller inget tidigare utfört lymfkörtelingrepp, bör fullständig lymfkörtelutrymnning utföras. (+)
- Bilddiagnostik bör utföras för att utesluta regionala metastaser och fjärrmetastaser. (++)

Cirka 25 % av patienterna utvecklar ett lokalt återfall efter primär behandling [273, 274]. Merparten av återfallen utvecklas inom 2 år från insjuknandet. Sena återfall förekommer hos upp till 40 % t.o.m. 10 år efter primärinsjuknandet [35]. Dessa torde ha en annan genetiskt bakgrund än de tidiga, och betraktas t.o.m. som nya primära tumörer [275]. Vi vet att patienter med icke-HPV-orsakad vulvatumör (Lichenpositiva) har större risk att få återfall än de som är HPV-positiva. Man har inte med säkerhet kunnat avgöra om marginaler < 8 mm ger större risk för återfall, beroende på att studierna har varit retrospektiva och heterogena [275].

Det misstänkta återfallet verifieras med biopsi. Mapping av vulvaområdet kan vara av värde vid ett lokalt återfall, för att inte missa en multifokal sjukdom. Att ha haft ett återfall ökar risken för att ha ytterligare ett återfall med 28–40 % [35].

Vid ett lokalt återfall är behandlingsindikationen i de flesta fallen kurativ och 5-årsöverlevnaden uppgår till 60 % [35].

Vid ett lokalt återfall bör man utreda patienten diagnostiskt för tumörmanifestationer regionalt eller för fjärrmetastaser (se kapitel 8), i första hand med DT torax-buk. Lokoregionalt kan MRT ge svar på eventuell spridning till närliggande organ (uretra, vagina, rektum, anus och skelett).



Ett lokalt återfall behandlas i första hand med kirurgi, antingen med tumöranpassad resektion eller ett större ingrepp. Vid återfallskirurgi bör man tillämpa de vanliga kirurgiska principer som vid primärikirurgi.

Vid tidigare använd SN-teknik vid primärikirurgi, bör fullständig lymfkörtelutrymning genomföras vid lokalt återfall i vulva. Hos patienter som tidigare inte genomgått lymfkörtelutrymning utan enbart fått strålbehandling mot ljumskar, kan kompletterande lymfkörtelutrymning övervägas.

Inför en exenteration bör man utreda om det finns fjärrmetastasering eller regional metastasering i ljumskarna. Fallen bör utredas med PET-DT (se [kapitel 12 Primär behandling](#)). FGD-PET med tillägg till DT är en tämligen ny metod för denna typ av diagnostik, och undersökningsresultaten bör tolkas med försiktighet (se [avsnitt 8.3.1.5 PET-DT](#)). Patienter som visar sig ha fjärrmetastasering bör inte bli föremål för avancerad kirurgi.

Vid återfall efter tidigare strålbehandling är exenterationskirurgi anpassad till tumören det enda möjliga kurativa alternativet. Vid återfall i uretraområdet kan en främre exenteration med cystektomi och blåsrekonstruktion vara ett kurativt alternativ. Om tumören omfattar bakre vulva, är multifokal eller om patienten tidigare behandlats för precancerösa tillstånd vid anus, kan bakre exenteration vara en kurativ möjlighet. Kirugi och rekonstruktion kan planeras i förväg, men patienten får noga informeras att man inte med säkerhet kan uppskatta ingreppets omfattning förrän på operationsbordet.

13.1.2 Återfallskirurgi i ljumskar

Rekommendationer

- Ett misstänkt lymfkörtelåterfall i ljumsken bör verifieras med FNP. (+++)
- Vid diagnostisrat återfall i ljumsken bör fullständig restaging utföras, vilket omfattar klinisk undersökning, gynekologisk undersökning, ev. biopsering i vulva (suspekta områden), MRT bäcken samt DT torax-buk. PET-DT kan övervägas. (+)
- Behandlingsintentionen bör vara kurativ initialt. (+)
- Vid isolerade lymfkörtelåterfall förefaller kombinationsbehandling (kirurgi följt av radiokemoterapi) vara effektivast. (+)
- Kirurgi kan innebära antingen ”debulking” av förstorade lymfkörtlar, eller en systematisk utrymning av ljumsken. (+)

Upp till en tredjedel av alla återfall utgörs av körtelåterfall i ljumskar. Risken är särskilt hög (30–40 %) när det redan vid primärdiagnosen finns metastasering till inguinala lymfkörtlar [35], medan patienter utan lymfkörtelmetastaser vid diagnos har mycket liten risk för ljumskåterfall (0–2 %).

Misstanke om återfall i ljumsken föreligger vid nyttillskommens palpabel tumör, avvikande ultraljudsfynd i ljumsken, nyttillskommens trombos eller lymfödem och/eller lokala besvär. Utredningen bör omfatta finnålspunktion av området. Ytterligare tumormanifestationer (lymfkörtlar i bäckenet eller paraaortalt, lokalt återfall i vulva, hematogena metastaser) bör uteslutas med bilddiagnostik (se ovan). Risken för ljumskåterfall kan minskas avsevärt med adjuvant strålbehandling till ljumskar och bäcken efter körtelkirurgi [161, 247].

Återfall av vulvacancer i ljumskens körtlar är en allvarlig sjukdomsmanifestation med en 5-årsöverlevnad efter ett isolerat lymfkörtelåterfall i ljumsken mellan 0 och 50 %, enligt olika äldre retrospektiva kohortstudier. Frey et al. (2016) [276] har dock visat att ett återfall i ljumsken kan behandlas ganska framgångsrikt. I studien överlevde 50 % av patienterna med ljumskåterfall mer än 7 år. Patienter som fick en multimodal behandling hade bättre överlevnad. En sämre överlevnad observerades också om patienterna redan vid diagnos hade spridning till ljumskarna.

Övriga äldre studier omfattar små kohorter på 6–30 patienter, och är mera deskriptiva i sitt sätt utan strikta jämförelser mellan olika behandlingar. I en svensk studie från 1984 ingick 12 patienter med inguinala återfall. Förutom en patient, som fick en kombinationsbehandling med kirurgi och radioterapi, dog alla i sin tumörsjukdom [277]. I en amerikansk retrospektiv observationsstudie följde man 10 patienter med ett inguinalt återfall, där 4 patienter behandlades med enbart kirurgi och 6 patienter med en kombination av kirurgi och strålbehandling. Alla 10 patienterna dog i sin tumörsjukdom [247].

Data på behandling med enbart cytostatika är sparsamma, men visar på en mycket dålig överlevnad [35, 278, 279]. Enbart cytostatikabehandling kan därför inte rekommenderas.

Utifrån detta rekommenderas i två översikter från 2002 och 2015 vid inguinalt en kombination av kirurgi och radioterapi eller kemoradioterapi som förstahandsbehandling [35, 280].

Det finns inga publicerade studier som jämförde överlevnaden efter en fullständig utrymning jämfört med enbart debulking av förstorade lymfkörtlar i en återfallssituation. I den adjuvanta situationen finns enbart en retrospektiv



observationsstudie som analyserade den frågan och inte fann någon fördel vare sig för fullständiga utrymningar eller enbart debulking vid bulky nodes i ljumskarna [197].

13.2 Onkologisk behandling

13.2.1 Radioterapi

Lokala och lokoregionala återfall: Patienter som inte tidigare fått radioterapi där ytterligare kirurgi inte är möjlig kan behandlas med kurativt syftande radiokemoterapi enligt samma principer som vid primärinsjuknandet, förutsatt att samsjukligheten tillåter; se avsnitt 11.5 [35]. Isolerat ljumskåterfall behandlas med radiokemoterapi, om tekniskt möjligt eventuellt föregånget av kirurgisk exstirpation av bulky nodes. I en studie av 30 patienter med bulky nodes som fått multimodal behandling har man kunnat visa en överlevnad på mer än 5 år för ungefär hälften av patienterna som fått multimodal behandling [276].

Hos patienter med omfattande samsjuklighet eller mycket avancerad tumörutbredning kan palliativ, begränsad radioterapi ändå vara aktuell i symtomlindrande syfte. Dessa patienter bör diskuteras på nMDK, se [kapitel 15 Palliativ vård och insatser](#).

Det finns ingen evidens för att brachyterapi har en plats vid återfallsbehandling av vulvacancer. Risken för nekros i tidigare strålbehandlat område anses stor.

13.2.2 Kemoterapi

Behandling med enbart kemoterapi vid lokalt eller lokoregionalt återfall hos tidigare strålbehandlad patient har ingen säkert dokumenterad effekt och kan inte rekommenderas som enskild terapi utom i undantagsfall. Se [kapitel 15 Palliativ vård och insatser](#).

Vid generaliserad vulvacancer är behandlingen palliativ. Se [kapitel 15 Palliativ vård och insatser](#). Cytostatika kan i individuella fall övervägas, men evidens för behandlingsvinster saknas. Regimer baserade på platinum, paklitaxel, bleomycin eller 5-FU är vad som oftast återfinns i litteraturen. De studier som finns tillgängliga i litteraturen inkluderade samtliga färre än 30 patienter, och de studerade kemoterapiregimerna är heterogena [35].

KAPITEL 14

Malignt melanom

14.1 Melanoma in situ

Alla patienter med nydiagnositerad melanoma in situ bör remitteras till hudklinik för genomgång av hela hudkostymen [281]. Melanoma in situ i vulva excideras som melanoma in situ på övriga kroppen, se [Nationellt vårdprogram för malignt melanom](#).

14.2 Malignt melanom och mukosala maligna melanom

14.2.1 Förekomst

Maligna melanom (MM) är den näst vanligaste tumören i vulva och utgör cirka 6 % av all vulvacancer. Ungefär 5 % av de melanom som drabbar kvinnor finns i vulva. Vulvamelanom förekommer inte före puberteten och därefter ökar incidensen medökande ålder. Medelåldern vid insjuknandet är lägre än vid skivepitelcancer i vulva, och ligger kring 60–68 års ålder [282].

Vulvamelanom kan bestå av såväl kutana som mukosala melanom. De vanligaste typerna av malignt melanom är superficial spreading melanoma, mucosal lentiginous melanoma och nodular melanoma [283].

Mukosala maligna melanom (MMM) tillhör en undergrupp av maligna melanom och är det melanom som är vanligast i vulva. Det är tumörer som utgår från slemhinnan, men även kan omfatta intilliggande hårlös icke-solexponerad hud i vulva. De förekommer även på cervix, i vagina, anus, uretra samt näs- och munhåla. MMM är sällsynta och utgör 2,1 % av samtliga maligna melanom.

Under perioden 1960–2009 registrerades i Sverige 331 vulvamelanom och 97 vaginala melanom. De studier som finns på MMM är få och omfattar få patienter. Således är evidensgraderna låga (+,++) och rekommendationerna bör användas med försiktighet.



14.2.2 Stadieindelning av mukosala maligna melanom

Det finns ingen specifik stadieindelning för MMM. FIGO:s stadieindelning för vulvacancer har ett dåligt prognostiskt värde vid vulvamelanom och rekommenderas därför inte. En modifierad version av AJCC 8 (American Joint Committee on Cancer) används vanligen för MMM utanför huvud-halsområdet (tabell 1). För vulvamelanom rekommenderas stadieindelning enligt kutana melanom, se [Nationellt Vårdprogram Malignt melanom](#).

14.2.3 Lokalisation och symtom

Urogenitala melanom är signifikant vanligare hos kvinnor än män, och vulva är den vanligaste lokalén för dessa melanom [\[284\]](#).

Enligt en svensk studie återfanns 2,5 gånger fler melanom på icke-behårat område i vulva, jämfört med någon annanstans på kroppen. Tumören var lokaliserad hos 31 % på labia majora (majoriteten i den mediala hårlösa delen), 19 % på labia minora, 31 % på klitoris, 11 % periuretralt och 5 % i introitus. Den är oftast melanotisk (pigmenterad) och kan vara lättblödande, men förekommer även hos 25 % som amelanotisk ny tillkommen knöl [\[282\]](#).

14.2.4 Diagnos och preoperativ utredning

Dermatoskopi kan vara till hjälp vid diagnostisering av pigmenterade förändringar i vulva, men tröskeln för att ta biopsi bör vara låg för såväl pigmenterade som icke-pigmenterade förändringar [\[285\]](#).

På samma sätt som vid övrig vulvamalignitet ska en stansbiopsi tas från tumören för att få diagnos. Patienten bör remitteras till hudklinik för genomgång av hela hudkostylen.

Patienten bör genomgå DT torax-buk innan kirurgi för värdering av lymfkörtelmetastaser och fjärrspridning. MR bäcken och PET-DT kan också vara nödvändigt vid misstanke om metastaserad sjukdom.

14.2.5 Behandling

Med tanke på den sällsynta förekomsten och begränsade evidensen kring behandling, bör alla vulvamelanom diskuteras vid en nationell multidisciplinär konferens för vulvacancer och i samråd med kollegor på en onkologisk enhet med specialkunskap kring MM.

Primärbehandlingen för MM i tidiga stadier är kirurgisk, och vid melanoma in situ räcker det med fria resektionskanter. Vid MM i vulva har en prospektiv och flera retrospektiva studier inte kunnat visa att mer radikal kirurgi leder till bättre överlevnad [282, 286-288]. Det saknas evidens för en optimal marginal, men flera författare föreslår en kirurgisk marginal mellan 1 och 2 cm [289-292]. Dock kan i enlighet med skivepitelcancer i vulva en marginal på 5 mm accepteras i slutgiltigt PAD, i synnerhet om utökad radikalitet skulle leda till större morbiditet.

14.2.6 Lymfkörtlar

Vid hudmelanom är sentinel node-teknik (SN-teknik, portvaktskörtel) rekommenderat tillvägagångssätt för bästa stadieindelning och prognostiska information. Om preoperativ DT är negativ och inga lymfkörtlar palperas i ljumskarna, är rekommendationen tills vidare att använda SN-teknik om vulvatumören är operabel. Om SN-tekniken inte skulle fungera peroperativt, finns inte evidens för att gå vidare med fullständig lymfkörtelutrymning.

SN-tekniken är väl beprövd vid skivepitelcancer i vulva [204, 205], men det finns endast mycket begränsad evidens för MM i vulva och SN. I en retrospektiv studie på 33 patienter med vulvamelanom varav 9 genomgick SN, redovisades en detektionsfrekvens på 100 %. Dock utvecklade 2 av 9 patienter ett inguinalt återfall, där båda hade ett avancerat MM med tumörtjocklek > 4 mm, men negativ SN [293].

I avsaknad av randomiserade studier rekommenderas användning av SN-teknik i analogi med hudmelanombehandling, med en möjlig positiv effekt på återfall och överlevnad särskilt i grupperna mellan 1 och 4 mm tumörtjocklek. Utöver den eventuellt terapeutiska effekten blir information om lymfogen spridning allt viktigare för beslut om adjvant behandling.

Huruvida man ska utföra kompletterade lymfkörtelutrymning vid metastas i SN är likaså oklart. Vid hudmelanom är nuvarande rekommendation enbart observation och kliniska kontroller med ultraljud var 6:e månad. Två randomiserade studier har inte kunnat påvisa någon förbättring i den melanomspecifika 3-årsöverlevnaden i grupperna med radikalare kirurgi [294, 295]. Exklusionskriterier i studierna var periglandulär eller perikapsulär växt, immunsupprimerad patient, samtidig påvisad mikrosatellitos av primära melanomet eller fler än tre positiva sentinel nodes. I dessa fall rekommenderades inguinal lymfkörtelutrymning, liksom vid preoperativt påvisade metastaser.



Om metastaser påträffas iliakalt på PET-DT, bör man gå vidare med en pelvin lymfkörtelutrymning.

Huruvida man kan dra parallelkopplade slutsatser utifrån hudmelanomstudier saknar som tidigare nämnts evidens, och varje patient bör diskuteras på nMDK.

14.2.7 Generaliserad sjukdom

Eftersom evidens saknas för behandling av generaliserad sjukdom vid MM i vulva, är behandlingen densamma som för hudmelanom; se [Nationellt vårdprogram för malignt melanom](#). Patienten bör behandlas i samråd med en malignt melanom-kunnig onkolog.

Mutationsmönstret skiljer sig från hudmelanom, och CKIT-mutationer är betydligt vanligare i vulvamelanom (upp till 35 % jämfört med endast 5–10 % vid hudmelanom). BRAF-mutationer är mer ovanliga. Innan behandlingsbeslut vid metastaserad sjukdom bör BRAF och CKIT analyseras [[296-299](#)].

14.2.8 Prognos

Prognosen för vulvamelanom är sämre än för kutana melanom, även vid jämförelse med åldersmatchade kontroller och motsvarande stadium på tumören. Däremot förefaller MMM i vulva ha en något bättre prognos än övriga MMM, där det i en tysk studie rapporterades en 10-årsöverlevnad på 65 % jämfört med 22 % hos övriga MMM [[300](#)].

Ökande ålder och stadium samt förekomst av metastaser är associerat med sämre prognos, och 5-årsöverlevnaden ligger kring 60 % [[286](#)]. Diagnosen sätts oftast senare i fölloppet än vid andra kutana melanom. Sämre prognos trots tidigt stadium har i ett svenskt material setts vid makroskopisk amelanosis och ulcererad tumör [[282](#)].

Den observerade 5-årsöverlevnaden i Sverige 1960–2005 var 27–60 % för vulvamelanom och 13 % för vaginala melanom (Cancerregistret).

14.2.9 Uppföljning

Med tanke på den höga risken för återfall bör patienten följas regelbundet på kvinnoklinik eller onkologisk klinik i 5 år. Beslut tas för varje patient vid nMDK.

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

15.1 Kirurgisk palliation

Patient med avancerad vulvacancer kan behöva kirurgi p.g.a. metastas och tumör som smärtar eller omöjliggör att kasta vatten, sitta eller gå. Dessa patienter är i regel redan fullt strålbehandlade och har möjligen också en lokal lambå, vilket gör att man vid exstirpation och rekonstruktion bör använda sig av regionala lambåer som är mindre känsliga för redan strålats område [301]. Överlevnaden i denna grupp är inte lång, men livskvaliteten kan förbättras avsevärt vid ett lokalt ingrepp. Varje fall bör bedömas individuellt och det finns mycket lite evidens i litteraturen för både kirurgi och andra palliativa åtgärder.

Vätskande ljumskar med körtelmetastasering: Vid sår som inte läker hos en fullt strålad patient kan vacuumbandagering med pump ge lindring, minska läckaget på huden och förbättra livskvaliteten.

Vid isolerad metastasering runt urinröret kan exstirpation av uretra bli aktuell med livslång behandling med KAD eller suprapubisk kateter vid begränsad förväntad livslängd. I enskilda fall kan urinavledning bli aktuell med Brickerblåsa, men endast efter noggrann avvägning av den förmodade nyttan och besvären.

Vid kutana metastaser bör man vara mycket återhållsam med kirurgi, eftersom dessa manifestationer endast förekommer vid mycket avancerade sjukdomsfall. Elektrokemoterapi kan här vara ett behandlingsalternativ, se [avsnitt 15.5 Elektrokemoterapi](#).

15.2 Palliativ kemoterapi

Vid generaliserad vulvacancer (metastaser utanför bäckenet) är behandlingen palliativ. Kemoterapi kan i nuläget inte rekommenderas vid palliativ behandling utom i undantagsfall.



Regimer baserade på cisplatin eller 5-FU är vad som oftast återfinns i litteraturen. De studier som finns sammanfattade i en översiktsartikel [302] inkluderade samtliga få patienter och de studerade cytostatikaregimerna är heterogena, var god se [Nationellt vårdprogram för livmoderhalscancer](#) avsnitt 10.3 för individuella val av kemoterapi).

15.3 Palliativ radioterapi

Patienter med återfall av vulvacancer där palliativ radioterapi kan komma i fråga bör diskuteras vid nMDK. För patienter med omfattande samsjuklighet eller mycket avancerad tumörutbredning kan palliativ radioterapi vara aktuell, såväl primärt som vid återfall, om patienten tidigare inte fått radioterapi och botande behandling inte bedöms möjlig, se [kapitel 12 Primär behandling](#) och [kapitel 13 Behandling av återfall](#). T.ex. kan blödningsstillande och/eller tumörkrympande radioterapi övervägas, där fraktionering 3 Gy x 10 har använts, men bör individanpassas. Vid denna typ av palliativ insats måste man noga beakta omfattningen av akuta biverkningar och behandlingstid i förhållande till uppnådd symtomlindring för patienten [303].

15.4 Målstylda läkemedel

En första fas II-studie av tyrosinkinashämmare, erlotinib 150 mg dagligen, till patienter med vulvacancer har publicerats [303] med en observation av “overall clinical benefit rate” på 67,5 % med måttliga, men acceptabla, biverkningar. 41 patienter inkluderades i studien varav 24 patienter hade metastaserad sjukdom. Responsen bedömdes med digitalfoto eller RECIST. Effekten i form av partiell respons och stabil sjukdom uppmättes, men var kortvarig, och fler kliniska studier behövs för att utvärdera om erlotinib eller andra liknande preparat har en plats i behandlingen av vulvacancer.

En nyligen genomförd fas II-studie med 101 inkluderade patienter med recidiverande skivepitelcancer i vulva har publicerats (Shapira-Frommer R et al 2022). Etthundraen patienter med obotlig vulvacancer som varit resistent mot annan behandling eller givit svåra biverkningar inkluderades. Pembrolizumab (en anti-PD-1 monoklonal antikropp), 200mg iv, gavs var tredje vecka tills progression inträffade eller oacceptabla biverkningar tillkom (eller max 35 cykler). Patienternas PD-L1 status evaluerades före start (majoriteten av tumörerna var PD-L1 positiva). Totalt svarade 10.9% av patienterna på behandlingen (oavsett PD-L1 status). Klinisk nytta (komplett/partiell remission eller stabil sjukdom) noterades hos 28.7% av patienterna. Duration av behandlingssvaret var 20.4 månader (median).

En minskning av tumören jämfört med baseline noterades hos 43.6% av patienterna. Beträffande biverkningar, var de flesta milda eller moderata. Totalt 11.9% av biverkningarna var av grad 3-5 och 5% av patienterna avbröt behandlingen på grund av dessa. Detta kan öppna ytterligare en möjlighet till de patienter som prövat alla andra typer av behandlingar [304].

Det är viktigt att påpeka att inga av dessa immunmodulerande behandlingar idag ges utanför kliniska studier och det är ännu för tidigt att säga om några av dessa behandlingar kommer att vara aktuella i kliniken i framtiden.

15.5 Elektrokemoterapi (EKT)

Elektrokemoterapi (EKT) är en metod för lokal tumörbehandling som kan vara ett alternativ vid palliation av kutana och subkutana metastaser [305]. I kombination med lokal eller systemisk kemoterapi med bleomycin eller cisplatin ges en kort spänningspuls med hjälp av en elektroporator och en applikator (elektroder som sticks in i tumören). På så sätt åstadkoms ett elektriskt fält som öppnar cellmembranens permeabilitet för kemoterapi och ger lokalt ökad cytotoxicitet med begränsade effekter på den närliggande vävnaden. Bleomycinet effekt kan på så sätt ökas väsentligt.

Vid kutana metastaser vid vulvacancer finns några mindre studier [306-308] med dokumenterad respons och palliation av lokala besvär. Biverkningarna beskrivs som tolerabla, men metoden är inte etablerad och behöver studeras mer utförligt för patienter med vulvacancer.

Se bilaga 5 [Nationellt vårdprogram för huvud-halscancer](#) samt 10.2.1 [Nationellt vårdprogram för malignt melanom](#).

Se även det [Nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#), särskilt [kapitel 21 Farmakologisk smärtlindring i livets slutskede](#).



KAPITEL 16

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Vid diagnosbesked bör en närliggande och kontaktsjuksköterska närvara.
- Så tidigt som möjligt under utredningen bör även kontaktsjuksköterska närvara vid besked och information.

Att få diagnosen cancer kan vara en traumatisk upplevelse för kvinnan och hennes närliggande. Existentiella frågor om liv och död uppstår hos många. Familjeliv och samliv påverkas ofta och sjukdomen kan leda till stora psykosociala och ekonomiska konsekvenser.

Det är viktigt att minderåriga barns behov uppmärksammas vid diagnosbeskedet och under hela sjukdomstiden. (Se vidare [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#)).

16.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion.

Kontaktsjuksköterskans roll:

- Är tydligt namngiven för patienten.
- Har speciell tillgänglighet och kan hänvisa till annan kontakt när han eller hon inte är tillgänglig.

- Informera om kommande steg.
- Förmelder kontakt med andra yrkesgrupper utifrån patientens behov.
- Ger stöd till patienten och närliggande vid normal krissituation.
- Vägleder till psykosocialt stöd vid behov.
- Säkerställer patientens delaktighet och inflytande i sin vård.
- Bevakar aktivt ledtider.
- Ett tydligt skriftligt uppdrag.
- Ansvar för en individuell skriftlig vårdplan upprättas.
- Uppgiften att delta vid nationell Multidisiplinärkonferans [nMDK]

Mer finns att läsa på [RCC hemsida Kontaktsjuksköterska](#)

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

Eftersom vulvacancer kan vara ett socialt tabu, är det viktigt att patienten kan känna ett förtroende för sin kontaktsjuksköterska och att denna kontakt är kontinuerlig [[309](#)].

16.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcenterade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på [RCC hemsida](#)

Min vårdplan bör innehålla:

- Kontaktuppgifter till läkare, kontaktsjuksköterska och kurator samt andra viktiga personer.
- Diagnos, beslut vid nMDK, planerad utredning och behandling.
- Tider, undersökningar och behandlingar samt en beskrivning av när olika åtgärder ska ske.
- Stöd, råd och åtgärder under behandling och rehabilitering.
- En skriftlig rehabiliteringsplan samt ”visuell beskrivning” av genomförd operation.
- Svar på praktiska frågor och på vad patienten kan göra själv - egenvård.
- Efter avslutad behandling, tydlig information om hur den fortsatta uppföljningen ser ut, t.ex. vem patienten ska vända sig till.



- En sammanfattning av vården som beskriver vad patienten varit med om och vad som är viktigt att tänka på, och att vårdplanen kontinuerligt uppdateras.
- Information om patientens rättigheter i vården, som t ex rätten till en second opinion.

16.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närmaste ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvärdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

16.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närmaste stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

Exempel på rehabiliteringsinsatser kan vara:

- Krisstöd i samband med utredning, diagnos, behandling och efter behandling
- Mobilisering och fysiska rehabiliteringsåtgärder för att återfå funktion efter kirurgi, radioterapi och kemoterapi, enskilt eller under handledning av sjukgymnast eller arbetsterapeut
- Insatser av social karaktär såsom information om samhällets resurser
- Psykologiskt stöd och råd för att vara fysiskt aktiv i syfte att orka sina behandlingar och förebygga fatigue.

16.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närliggande

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närliggande ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Remiss till kurator eller annat psykosocialt stöd om patienten så önskar.

Vid minskat välbefinnande och risk för ohälsa, kan instrument/bedömning användas, t ex [distressermometer](#) eller formuläret [Hälsoskattning för cancerrehabilitering](#), som är validerat och används kliniskt.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering 2014. Där belyses även de närliggandes situation och behov av stöd, samt barns lagstadgade rätt till information och stöd då en vuxen i familjen är svårt sjuk. Webbplatsen [Efter cancer](#) rekommenderas till patienten.

Såväl patienter som närliggande kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närställande kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

16.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.



16.5 Sexualitet

Rekommendationer

Den behandlande läkaren och kontaktsjuksköterskan bör informera om behandlingens inverkan på sexualitet och funktion innan behandlingsstart. Att tidigt informera kan underlätta vidare information och rådgivning samt förebygga uppkomsten av sexuell dysfunktion. Tillgång till en person med sexologisk kompetens eller sexolog är därför essentiellt för denna patientgrupp.

Sexualiteten bär vi med oss genom hela livet och den kan ge oss många glädjekällor. Att få en cancerdiagnos kan påverka den sexuella lusten för både patienten och den eventuella partnern. Om man är trött eller orolig, minskar ofta lusten för sexuell aktivitet. Samlag kan vara en del av sexualiteten, men även närhet, ömhet, smek och bekräftelse är viktiga delar. Behovet av närhet och bekräftelse ökar ofta vid sjukdom, och det är därför viktigt att förvissa sig om att patienten och eventuell partner kan och vågar prata om tankar, känslor och förväntningar.

Det sexuella behovet upphör inte i och med en allvarlig sjukdom, men det kan förändras. Även den sexuella förmågan kan förändras, men det behöver inte innebära en försämring. Det är viktigt att både patienten och den eventuella partnern får information om tänkbar sexuell påverkan p.g.a. sjukdom och behandling [310].

Sexuell dysfunktion är ofta förenat med tabun, erfarenheter av misslyckande och att vara onormal. Många patienter känner också att detta är ingenting man talar om inom sjukvården. Den som vårdar patienten bör vara lyhörd och närvarande för patientens behov, samt opåtalat ta upp dessa frågor och bjuda in till samtal [311]. Om möjligt görs detta med hjälp av utbildad personal med sexologisk kompetens.

Kroppsliga förändringar kan påverka självbilden, självförtroendet och den sexuella hälsan, vilket kan få återverkningar i individens liv, samliv, arbete och sociala kontakter [310]. Svårigheter att acceptera ett förändrat utseende kan leda till identitetsförändring, nedsatt sensibilitet, lubrikation och bristande sexuell lust av psykologiska skäl [312].

Det är naturligt att rehabiliteringen påverkas av vilken sexuell funktion och aktivitet patienten hade före behandlingen. De som före behandling hade ett fungerande samliv återupptog detta i högre grad [311].

PLISSIT-modellen kan ses som ett hjälpmittel för vårdpersonal vid samtal med patienten om sexualitet. Vid mer omfattande behov bör man skriva remiss till en specialiserad enhet [313].

PLISSIT-modellen omfattar:

- Permission – tillåtande attityd
- Limited Information – begränsad information
- Specific Suggestions – inriktade råd
- Intensive Therapy – inriktad medicinsk, kirurgisk eller annan terapi (sexologisk, parrelation etc.) [314]. Utförs av personer med adekvat sexologisk kompetens [313].

16.6 Omvårdnad vid kirurgisk behandling

Rekommendationer

Det är viktigt att patienten är fysiskt, psykiskt och medicinskt väl förberedd inför operationen. Vidare är det av största vikt att patienten är välinformerad om det operativa ingreppet samt den efterföljande vården.

16.6.1 Förberedelser i hemmet

Det är viktigt att det finns optimala duschmöjligheter i hemmet för att minska risken för infektion i underlivet efter det kirurgiska ingreppet. Patienten bör duscha underlivet med ljummet kranvattnet morgon och kväll, efter toalettbesök samt vid behov. För eventuella hjälpmittel, t.ex. sittbräda, handtag och halkmatta till dusch, får patienten kontakta sin lokala rehabiliteringsmottagning. Mer information om hjälpmittel finns på www.1177.se

Uppmuntra patienten att äta hälsosamt och hålla en hälsosam vikt genom att äta näringssriktigt. Uppmuntra också patienten att vara aktiv och röra på sig för att vara i så god kondition som möjligt inför operationen [315-317]. (Svensk sjukskötarskrförening; rehabcancer.se; [Nationella Vårdprogrammet cancerrehabilitering kap 9](#)).

16.6.2 Inskrivning inför operation

Vid inskrivningsbesöket informeras patienten om den planerade operationen samt den efterföljande postoperativa vården, såsom mobilisering, smärtlindring, nutrition, elimination, sårvård och sexualitet. I de fall då lymfkörtlar ska tas bort är det av största vikt att patienten får ett preoperativt



samtal med en fysioterapeut om lymfödem och aktiv rehabilitering. Patienten bör även informeras om vilken inverkan rökning och alkohol har på kroppen i samband med kirurgiska ingrepp och erbjudas hjälp till rökstopp och vid behov hjälp med alkoholabstinens.

Se vidare det [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

16.6.3 Perioperativ omvårdnad

16.6.3.1 Översikt

Beroende på omfattningen av det kirurgiska ingreppet blir omvårdnadsåtgärderna individuellt anpassade efter patientens vårdbehov. Det är viktigt att upplysa patienten om att känselförändring eller -bortfall kan förekomma i anslutning till operationsområdet. Vid SN-teknik (Sentienl Node) är det viktigt att patienten är informerad inför undersökningen samt har fått adekvat smärtlindring. Informera patienten om att urinen kommer att ha en blå-/grönaktig färg första dygnet om färgämne injiceras [318].

16.6.3.2 Sårvård

Instruera patienten att dagligen inspektera operationsområdet i underlivet samt huden i ljumskarna om lymfkörtlar tagits bort. Instruera också patienten att duscha underlivet morgon och kväll samt vid behov. Uppmana även patienten att lufta underlivet.

Om patienten har agraffer i ljumskarna tas dessa i regel bort 10–14 dagar postoperativt.

16.6.3.3 Förband

Om såret i ljumskarna är torrt får förbandet vara kvar och tas bort enligt lokal vårdrutin.

16.6.3.4 Dränage

Lymfkörtlar kan tas bort med olika tekniker. Vid SN-teknik tas endast portvaktskörteln bort och ljumskdränage behövs inte efteråt. I annat fall tas flera lymfkörtlar bort och då behövs dränage, antingen i ena eller båda ljumskarna, för att leda bort lymf- och sårvätska. Hur länge dränaget får sitta kvar avgörs av hur mycket lymfvätska som kommer i dränaget.

Patienten kan behöva gå hem med dränage och det är då viktigt att ge klara instruktioner om hur dränaget ska skötas, och att patienten antecknar hur

mycket lymfvätska som kommer varje dag samt var och när dränaget kan tas bort. Patienten ska också få information om komplikationer såsom rodnad, feber eller ökad smärta i underlivet, och vart hon ska vända sig för att få hjälp och råd.

16.6.3.5 Elimination

I samband med operationen får patienten en urinkateter (KAD). Beroende på operationens omfattning varierar det hur många dagar urinkatetern får vara kvar. Varierande grad av asymmetri och känselbortfall i vulva kan uppstå. Detta kan förändra urinstrålens riktning, ge stramhetskänsla i underlivet samt påverka samlivet.

För att motverka förstopning är det viktigt att patienten mobiliseras och får någon form av laxantia.

16.6.3.6 Mobilisering

Restriktioner för mobilisering ordinaras av ansvarig läkare i förhållande till operationens omfattning. Det kan gälla hur patienten stiger upp i sängen, och om hon får sitta, sära på benen, gå ochstå. Kontakt kan tas med arbetsterapeuten för rekvisition av eventuella hjälpmmedel. Restriktioner efter vulvaingrepp kan vara att man postoperativt inte rekommenderas att sitta mera än korta stunder under första veckan.

16.6.3.7 Lymfödem

Lymfödem är ett kroniskt sjukdomstillstånd, som kan medföra betydande fysiska, psykiska och sociala funktionsinskränningar för den som drabbas [319].

Lymfödem uppstår genom skador på det lymfatiska systemet, t.ex. vid kirurgiska ingrepp, radioterapi mot ett område med lymfkörtlar eller tumörspridning till en regional lymfkörtelstation. Lymfödem kan uppstå direkt efter behandling, eller någon månad, något år eller många år efter behandlingen. Lymfsvullnad kring ljumskar, blygdben och lår är vanligt och delvis övergående. Tidiga tecken kan vara ökad trötthets-, tyngd- eller spänningskänsla i benen, yttere genitalområdet, nedre delen av buken eller runt glutealområdet. Lymfödem innebär en ansamling av lymfvätska i vävnaderna och yttrar sig som svullnad och tyngdkänsla.

Bidragande orsaker till lymfödem kan vara venös insufficiens, högt BMI, diabetes, posttrombotiska tillstånd och överbelastning av det befintliga lymfatiska systemet [320-322].



Tidigt omhändertagande är av stor vikt för en framgångsrik behandling av lymfödem, och det är därför viktigt att patienten är välinformerad om riskerna samt vart hon kan vända sig vid begynnande symtom.

Grunden vid konstaterat lymfödem är kompression (stödstrumpor, bandagering) och egenvård. Om kompressionsstrumpor behövs kan en fysioterapeut hjälpa till med detta, samt ge skriftliga och muntliga råd om aktivitet för att minska svullnaden. Lymfmassage kan vara effektivt i kombination med kompression och fysisk aktivitet. Det finns idag inte evidens för att förebyggande behandling med kompression påverkar uppkomsten av symtom [323], men studier pågår.

Ett obehandlat lymfödem kan på sikt leda till ökad svullnad, vävnadsförändringar med fibrosbildning och fettinlagring i det skadade området. Tillståndet kan förvärras av infektioner som erysipelas (rosfeber). God hudvård är viktigt för att förebygga infektioner, t.ex. att hålla huden mjuk och smidig samt vara restriktiv med att raka eller vaxa yttre genitalia och benen.

Diagnostik, behandling och egenvård finns beskrivet i [Nationellt vårdprogram för lymfödem](#). Här finns även råd vid behandling av ödem hos patienter med palliativa vårdbehov. För patienter finns patientföreningen [Svenska Ödemförbundet \(SÖF\)](#). Se även [Vårdhandboken](#).

16.7 Smärta

Oftast är smärtan av lindrig karaktär efter den här typen av operation. Dock anpassas smärtlindringen individuellt och ska kontinuerligt utvärderas och dokumenteras i patientens journal enligt VAS/NRS (smärtskattningsinstrument, se [Vårdhandboken](#)). Vid sveda i underlivet kan lokalverkande smärtstillande gel användas.

Råd till patienten:

- Lufta området ofta och mycket samt gå utan underkläder när det är möjligt. Bär luftiga kläder och undvik syntetmaterial.
- Spola ljummet vatten och använd lokalt verkande smärtstillande gel vid toalettbesök för att underlätta vattenkastning.
- Undvik förstoppling genom att använda laxantia, dricka riktigt och tidigt röra på dig efter operationen.
- Ändra läge i sängen och använd avlastande hjälpmittel. Ta hjälp av arbetsterapeut eller fysioterapeut.

16.8 Kirurgisk behandling

Följ generella rekommendationer inför kirurgi; inget specifikt för sjukdomen.

16.9 Onkologisk behandling

16.9.1 Kemoterapi

Kemoterapi är både fysiskt och psykiskt krävande. Därför är det viktigt att patienten är fysiskt, psykiskt och medicinskt väl förberedd inför behandlingen. Vidare är det av största vikt att patienten är välinformerad om behandling, biverkningar och efterföljande vård. Informationen bör ges både skriftligt och muntligt.

Biverkningarna ser olika ut beroende på vilken typ av kemoterapi som ges och i vilka doser och kombinationer. Olika individer reagerar ofta olika på samma typ av behandling.

16.9.2 Strålbehandling

16.9.2.1 Psykosocialt omhändertagande

Det är viktigt att patienten är fysiskt, psykiskt och medicinskt väl förberedd inför strålbehandlingen. Vidare är det av största vikt att patienten är välinformerad om behandling, biverkningar och efterföljande vård.

Den externa radioterapin ges i cirka 4–6 veckor. Patienten har då vanligtvis ett behandlingstillfälle per dag samtliga vardagar. Varje behandling tar några minuter i anspråk. Det psykosociala omhändertagandet är mycket viktigt för att patienten ska känna sig trygg under behandlingen. Sjuksköterskan ska informera patienten om de biverkningar som kan uppstå i samband med och efter radioterapi.

[Nationell Vägledning för Bäckencancerrehabilitering](#) ger riktade råd för rehabilitering av patienter efter behandling av vulvacancer.

16.9.2.2 Nutrition och elimination

Det är bra att ha en utgångsvikt på patienten när strålbehandlingen börjar, för att kunna uppmärksamma viktnedgång. Patientens vikt ska följas regelbundet under behandlingen.



Vid tarmslemhinnepåverkan ges råd och/eller läkemedel enligt ordination. Ge råd om att äta stoppande kost, undvika fiberrika livsmedel, dricka mycket, tillföra salter och använda barriärkräm vid såriga slemhinnor. För kostråd rekommenderas kontakt med dietist, både vid nutritions- och eliminationsproblem.

Läkemedel: Bulkmedel, antidiarroikum enligt ordination.

Uteslut urinvägsinfektion vid symptom. Uppmana patienten att dricka mycket.

Läkemedel: Enligt ordination.

Vid uttalade besvär med vattenkastning kan suprapubiskateter/urinkateter övervägas.

16.9.2.3 Illamående

Läkemedel: Antiemetika enligt ordination.

16.9.2.4 Alopeci, hårvälfall

En vanlig biverkan av radioterapi är hårvälfall inom det bestrålade hudområdet.

Informera därför patienten om att könshåret faller bort, vilket ofta kan bli bestående.

16.9.2.5 Hud- och slemhinnepåverkan

Vid radioterapi är förväntade biverkningar de som kommer att uppstå i huden i patientens underliv. Dessa hudreaktioner är viktiga att ta om hand för att undvika infektion och smärta.

För att förhindra uttorkning av slemhinnor i underlivet, bör barriärsvetar användas från start av radioterapi. Dessa barriärsvetar ersätter toalettpapper. Smärtlindrande gel och barriärkräm rekommenderas. Om patienten använder en mjukgörande salva eller kräm så ska denna vara parfymfri, fet och av god kvalitet. Råd patienten att lufta strålområdet där hudbiverkningar uppstår. Vid kraftigare strålskada kan patienten erbjudas hjälp med rengöring och smörjning av behandlingsområdet.

När de akuta hud- och slemhinnebiverkningarna har lagt sig, vanligen 4-6 veckor efter avslutad strålbehandling, bör lokal östrogenbehandling appliceras i hela vulva.

Viss hudpigmentering kan förekomma inom det strålbehandlade området. Denna pigmentering brukar försvinna, men kan bli bestående.

Hud- och slemhinnebiverkningar bedöms och utärderas enligt RTOG: (https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOG_EORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx)

16.9.2.6 Lymfödem

Informera om risken för lymfödem. Se [avsnitt 12.3.4.5 Lymfödem](#) och [16.6.3.7 Lymfödem](#).

16.9.2.7 Sexualitet

Samlag är möjlig under radioterapiperioden, men många upplever en vaginal irritation och därmed även smärta.

Slemhinnan i vagina är känslig för radioterapi och en akut vaginal irritation i form av rodnad, svullnad och smärta kan uppstå. Även ökade flytningar under radioterapiperioden är vanlig.

16.9.2.8 Vaginalstav

Fibrosvävnad kan bildas och det gör slemhinnan stel och osmidig, vilket i sin tur kan leda till sammanväxningar, förträngningar och svårighet vid penetrerande sex. För att minska risken för sammanväxningar och tänja de vaginala vävnaderna, bör alla kvinnor erbjudas en vaginalstav cirka 4–6 veckor efter avslutad radioterapi. Detta kan också ha en pedagogisk betydelse och få kvinnan att våga närlägga sig sitt underliv och återta sin kropp efter de behandlingar och undersökningar som ingått i behandlingen. Därutöver kan användandet av vaginalstav underlätta framtida gynekologiska undersökningar [313].

Muntlig och skriftlig information ges innan behandlingen påbörjas. Instruktionen kan se ut enligt följande:

- Börja använda vaginalstaven tidigast 2 veckor efter avslutad strålbehandling.
- De första 6 månaderna ska vaginalstav helst användas varje dag i 5 minuter, därefter 2–3 gånger/vecka i 2–3 år framöver, eller enligt lokal rutin.
- Det är ingen fara om man missar någon gång under de första 6 månaderna.
- Patienten ska försöka vara avslappnad när vaginalstav används för att minska risken för smärta.
- Glidslem används och vid behov lokalbedövande gel.



- Vaginalstaven förs in långt utan att forcera eller att smärta uppkommer.
Vicka vaginalstaven i olika riktningar.
- Det är vanligt och ofarligt om mindre blödning uppstår.

16.9.2.9 Rökning

Uppmuntra till rökstopp. Se [avsnitt 17.2 Rökning](#)

16.9.2.10 Benmärg

Eftersom en stor del av den blodbildande benmärgen finns i bäckenbenen, förekommer påverkan på blodvärdet. Det gäller speciellt vid konkomitant kemoterapi / radiokemoterapi.

16.9.2.11 Smärta

Smärta p.g.a. hud- och slemhinnebiverkningar kan under strålbehandlingsperioden vara påtagliga och det är viktigt med individuell adekvat smärtlindring. Smärta bedöms enligt smärtskattningsinstrument [VAS/NRS](#). Vid behov kan remiss skickas till smärtenhet.

16.9.2.12 Fatigue

Under cancersjukdom och -behandling kan patienten drabbas av fatigue, alltså kraftlöshet och orkeslöshet. Tillstånd som kan påverka graden av fatigue är smärta, malnutrition, sömnlöshet, anemi och nedstämdhet. Det är därför viktigt att utreda orsaken till fatigue för att se om det är behandlingsbart.

Råd till patienten:

- planera aktiviteter till den tid på dagen då mest energi finns, och gör det som känns meningsfullt,
- vila kortare stunder under dagen, 20–30 minuter, eftersom nattsömnens annars kan bli störd
- var fysiskt aktiv,
- rådgör med arbetsterapeut och fysioterapeut om lämpliga aktiviteter.

KAPITEL 17

Egenvård

Rekommendationer

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.

17.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

17.2 Rökning

Patienten ska upplysas om att komplikationsrisken är större hos rökare än icke-rökare, eftersom rökning är relaterat till försämrad syresättning och sårläkning. Dessutom finns en ökad risk för proppbildning och infektioner. Rökning efter cancerdiagnos och behandling ökar risken för återfall i sjukdomen.

Rekommendera rökuppehåll 4–8 veckor före och efter kirurgiskt ingrepp och totalt rökstopp efter cancerbehandling [324].

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [325-331]. Patienten kan också ringa den nationella [Sluta röka-linjen](#) 020-84 00 00.

17.3 Komplementär och integrativ medicin

Kontaktsjuksköterskan eller läkaren bör informera patienten om att komplementär och integrativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedlen [332, 333]. Hemsida om [KIM](#).



17.4 Alkohol

Patienten ska upplysas om att alkoholintag ger ökad risk för blödning, infektioner och akuta hjärthändelser i samband med operation. Dessutom påverkas immunsystemet av både cancerbehandling och alkoholkonsumtion.

Alkoholuppehåll under cancerbehandlingen är att rekommendera 4–8 veckor före och efter operation. Alkoholintag efter avslutad cancerbehandling har visat sig öka risken för återfall vid vissa cancerdiagnoser [334, 335].

Kontaktsjuksköterskan eller läkaren bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [216, 336, 337].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella [Alkohollinjen](#) 020-84 44 48.

KAPITEL 18

Uppföljning

Rekommendationer

- Syftet med uppföljningen efter vulvacancer är att (+):
 - Initiera och monitorera behandling mot lichen sclerosus för att minska risken för lokalt återfall
 - upptäcka återfall och inleda diagnostik och behandling
 - upptäcka och behandla behandlings- eller cancerrelaterade biverkningar
 - erbjuda psykosocialt stöd och hjälp med eventuella sexuella problem
 - minska patientens oro och ångest före återfall
 - få underlag för kvalitetsregister.
- Patienten bör informeras om syftet med uppföljningen. (+)
- Patienten bör informeras om typiska symtom av återfall samt att i så fall söka hjälp före nästa planerade besök. (+)
- Behandling av preexisterande Lichen rekommenderas, vilket möjligtvis kan sänka patientens återfallsrisk. (+)
- Förslagna intervall för uppföljningen är:
 - var 4:e månad första 2 åren
 - var 6:e månad t.o.m. år 3
 - årligen därefter upp till 5 år.

Dessa intervall kan individualiseras efter information och diskussion med patienten.

- Det finns ingen evidens för hur länge patienterna ska följas upp, men lokala återfall eller de novo-tumörer kan uppstå mer än 10 år efter primärbehandlingen, ffa hos patienter med särskilda riskfaktorer (recidiverande dysplasier, immunsuppression, Lichen, p16-negativ tumör. (++)

Efter primärkirurgisk behandling följs patienten upp fortlöpande för eventuella komplikationer, i samråd med den opererande kliniken. Patologisvaret avgör fortsatt behandling och uppföljning. Om ingen ytterligare behandling är aktuell, kan patienten följas på gynekologisk mottagning på hemorten.

Uppföljningsbesöket bör omfatta aktuell anamnes, efterfrågan av ny tillkomna symptom och behandlingsrelaterade problem. Klinisk gynekologisk undersökning (inspektion, palpation) och klinisk bedömning av ljumskar (palpation, eventuellt ultraljud).

Återfallsmisstänkta förändringar i vulva eller ljumske bör biopseras (stansbiopsi i vulva, FNP i ljumske). Vid rediciv bör lämplig undersökning utföras (MR bäcken, DT torax-buk, eventuellt PET-DT).

Efter avslutad adjuvant respektive definitiv radiohemoterapi bör ett första återbesök ske efter 4-6 veckor för att kontrollera biverkningar och toxicitet samt informera om ”profylax” kring vaginalstav och lokalt östrogen (sker lämpligen enligt lokala rutiner t.ex. hos sjuksköterska). Återbesök med radiologisk utvärdering sker hos specialist efter 3 månader, eftersom det är svårt att utvärdera behandlingen tidigare. Därefter sker läkarbesök var 6:e månad i 3 år, årskontroller till totalt 5 år, individuellt anpassat efter behov.

Sena biverkningar evalueras helt baserat på patientens behov vid den behandlingsansvariga gynonkologiska enheten. Läkningen av akuta biverkningar och behovet av rehabiliteringsåtgärder bedöms. Cytologisk diagnostik av cervix och vulva är av ringa värde, och bör inte användas efter radioterapi.

Vulvacancer recidiverar i första hand lokalt. P16-negativa tumörer recidiverar snabbare och oftare [338]. Lokala återfall är potentiellt botbara, däremot har distanta parenkymatösa metastaser en ytterst dålig prognos. Återfall i inguinala eller pelvina lymfkörtlar har också en dålig prognos med en 5-årsöverlevnad på 0–50 %.

Det vetenskapliga underlaget för rekommendationer om uppföljning efter vulvacancer är svagt.

Två retrospektiva studier undersökte uppföljningen hos vulvacancerpatienter. Analyserade en kohort på 238 patienter med vulvacancer [339]. Medianen för uppföljningstiden var 63 månader. Då hade 65 patienter fått ett återfall, varav 49 ett lokalt. Man fann att de lokala återfall som upptäcktes vid planerade återbesök var signifikant mindre än de som diagnostiseras mellan återbesöken. Ingen effekt på morbiditet eller mortalitet kunde påvisas.

Nordin et al. (2001) [340] undersökte hur återfallen diagnostiseras hos 18 patienter. 138 patienter ingick i studien, alla utan lymfkörtelmetastaser vid primärdiagnos. Alla patienter med återfall hade symptom vid konstaterat återfall,

och enbart en tredjedel diagnostiseras vid planerade återbesök. Man drog slutsatsen att uppföljningen efter vulvacancer inte leder till tidigare diagnos av återfall och inte förbättrade överlevnaden. Ett bättre alternativ kunde istället vara att undervisa patienter om typiska återfallsymtom, med snabb tillgång till en undersökning vid behov.

En holländsk studie om uppföljning av vulvacancer med ultraljud kunde visa att man fann metastaser tidigare, kunde behandla dem och även få patienterna att överleva längre [[341](#)].

Det är oklart om regelbunden uppföljning kan leda till bättre överlevnad eller mindre morbiditet vid återfallsbehandling, jämfört med uppföljning med ett alternativt koncept eller ingen uppföljning alls [[342](#), [343](#)]. Se vidare om Licheninducerad vulvacancer i [kapitel 5 Premaligna tillstånd](#).

Uppföljning bör anpassas i patientens individuella riskprofil, den erhållna behandlingen samt patientens önskemål.



KAPITEL 19

Underlag för nivåstrukturering

I maj 2011 slöt regeringen och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) en överenskommelse om att SKL skulle påbörja arbetet med en nivåstrukturering på nationell nivå för sällsynta och särskilt svår bemästrade cancersjukdomar.

En sakkunniggrupp med representanter från alla 6 sjukvårdsregioner utsågs av SKL via RCC i samverkan under hösten 2014. Gruppen innehöll även en patientrepresentant. Gruppen hade i uppdrag att analysera och utvärdera fördelar och nackdelar med en nationell nivåstrukturering inom behandling av vulvacancer, och om den skulle genomföras på färre än 6 vårdenheter i landet. Sakkunniggruppen lämnade rapporten 31 mars 2015, och kom enhetligt fram till att man rekommenderade att behandlingen av vulvacancer borde utföras på minst 3 men inte mer än 4 universitetssjukhus i landet. Utanför universitetssjukhusen ansågs kringresurserna vara otillräckliga. Se [utlåtandet på RCC hemsida](#).

SKL antog rekommendationen och gick därefter ut med ansökningsförfarande till landets landsting och regioner om att få uppdraget.

Beslut fattades i RCC i samverkan 8:e februari 2016. 5 ansökningar hade inkommit. Det beslutades att vulvacancerbehandling skulle nivåstruktureras och centraliseras till 4 enheter i landet: Karolinska universitetssjukhuset, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Skånes universitetssjukhus i Lund samt Universitetssjukhuset i Linköping. Det överlämnades till de 4 centrumen att gemensamt organisera nivåstruktureringen inom de ramar de hade angett i ansökan. Nivåstruktureringen startade i januari 2017. Se [Nationellt vårduppdrag på RCC hemsida](#).

KAPITEL 20

Kvalitetsregister

Samtliga kvinnokliniker och gynekologisk-onkologiska enheter deltar i [Svenskt kvalitetsregister för gynekologisk cancer \(SQRGC\) via INCA på RCC:s webbplats](#).

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer består av delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar. Alla regioner deltar i registreringen, och dokumentation inklusive styrdokument och blanketter för gynekologisk cancer finns på [RCC hemsida](#). Det nationella kvalitetsregistret är uppbyggt på INCA-plattformen (INCA = Informationsnätverk för cancervården), och allmän information finns på [RCC hemsida](#).

När ett nytt fall anmäls i registret via webben tas informationen om hand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och där efter kopplar till en post i Cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportörer är den gynekolog som utför den tumörkirurgiska operationen samt den gynonkolog som handlägger patienten. Administrativa rutiner för rapporteringen sköts lokalt.

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gentemot Cancerregistret. Dataanalyser sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regionalt cancercentrum Väst, som är stödteam. Användare kan se aidentifierade data för landet och identifierade data för den egna enheten.

Det finns 5 blanketter i registret för gynekologisk cancer

- Anmälningsblankett
- Kirurgiblankett
- Avslutad primärbehantering
- Icke kirurgisk recidivbehandlingsblankett
- Uppföljningsblankett



20.1 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

Från och med 2024 behöver kliniker inte längre göra en canceranmälan för premaligna tillstånd. För dessa tumörer är det bara patologilaboratoriet som gör anmälan.

För ytterligare information, se [sidan Cancerregistret på cancercentrum.se](#).

KAPITEL 21

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikatorer	Målnivå
Täckningsgrad mot cancerregistret	>95%
Täckningsgrad övriga blanketter (INCA) (Monitor ska finnas på alla sjukhus och kontrollera vilka blanketter som saknas och skicka ut påminnelser. Gäller framförallt 2- och 5 årsuppföljning.)	>80%
Ledtider från diagnos till operation (30 dagar) och primär strålbehandling (34 dagar) (SVF-tiden är relevant och viktigt för patienter. Till HUGO kommer däremot rapporteras ledtider från nMDK till behandling för att de nationella centra kan jämföras mellan varandra.)	>80%
Ledtider tid från operation till avslutad adjuvant strålbehandling under 105 dagar	>90%
Andel medverkande subspecialist i tumörkirurgi vid op vulvacancer	>90%
Individuell vårdplan (Min vårdplan kommer sannolikt 2025)	100%
Andel av totala antalet nydiagnostiserad vulvacancer som föredragits på nMDK	>90%

KAPITEL 22

Referenser

1. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015;7:305-13.
2. Statistical database of cancer.: Socialstyrelsen (Swedish National Board of Health and Welfare); 2017 [Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas>].
3. Lai J, Elleray R, Nordin A, Hirschowitz L, Rous B, Gildea C, et al. Vulval cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2014;121(6):728-38; discussion 39.
4. Barlow EL, Kang YJ, Hacker NF, Canfell K. Changing Trends in Vulvar Cancer Incidence and Mortality Rates in Australia Since 1982. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(9):1683-9.
5. Khadraoui H, Thappa S, Smith M, Davidov A, Castellanos MR. Age-associated trends of vulvar cancer in the US. *Menopause.* 2020;28(2):119-25.
6. Akhtar-Danesh N, Elit L, Lytwyn A. Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: a population-based study. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):314-8.
7. Baandrup L, Varbo A, Munk C, Johansen C, Frisch M, Kjaer SK. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007-a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):45-9.
8. Schuurman MS, van den Einden LC, Massuger LF, Kiemeney LA, van der Aa MA, de Hullu JA. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2013;49(18):3872-80.
9. Buttmann-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A, Holleczeck B, Heitz F, du Bois A, et al. Incidence patterns and temporal trends of invasive nonmelanotic vulvar tumors in Germany 1999-2011. A population-based cancer registry analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128073.
10. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol.* 2007;104(3):636-41.
11. Coffey K, Gaitskell K, Beral V, Canfell K, Green J, Reeves G, et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women. *British journal of cancer.* 2016;115(5):599-606.

12. Brinton LA, Thistle JE, Liao LM, Trabert B. Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):298-304.
13. Xiao X, Meng YB, Bai P, Zou J, Zhang Y, Nguyen TMB, et al. Vulvar Cancer in China: Epidemiological Features and Risk Analysis. *Journal of Cancer.* 2017;8(15):2950-8.
14. Gaudet M, Hamm J, Aquino-Parsons C. Incidence of ano-genital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2014;134(3):523-6.
15. Ansink AC, Heintz AP. Epidemiology and etiology of squamous cell carcinoma of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;48(2):111-5.
16. Vulvovaginala sjukdomar. gynekologi Sffoo, vulvasjukdomar A-orf, editors2013.
17. Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, Alemany L, de Sanjosé S. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:19.
18. de Sanjose S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2013;49(16):3450-61.
19. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists.* 2016;35(6):574-84.
20. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoort F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer.* 2017;141(6):1161-9.
21. Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosus in women: a review. *Climacteric.* 2017;20(4):339-47.
22. Vulvar Cancer Guidelines. In: Oncology ESoG, editor. www.esgo.org/2016.
23. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstetrics and gynecology.* 2016;127(2):264-8.
24. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):645-51.
25. Crum, CP, CS H, al. MWe. Tumours of the vulva; epithelial tumours. In: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. (Eds) IARC Press, Lyon. 2014.

26. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(1):Cd011837.
27. Wakeham K, Kavanagh K, Cuschieri K, Millan D, Pollock KG, Bell S, et al. HPV status and favourable outcome in vulvar squamous cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1134-46.
28. McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M, et al. HPV-independent Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN) is Associated With an Aggressive Clinical Course. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists.* 2017;36(6):507-16.
29. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, Saco A, Quiros B, Lloveras B, et al. "Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: A study of 1,594 cases". *Int J Cancer.* 2017;141(12):2517-27.
30. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA dermatology.* 2015;151(10):1061-7.
31. Micheletti L, Preti M, Radici G, Boveri S, Di Pumbo O, Privitera SS, et al. Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(2):180-3.
32. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Luesley DM. Differentiated-type vulval intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulval squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(4):741-4.
33. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2013;62(1):161-75.
34. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2009;45(5):851-6.
35. Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, de Hullu JA, van Poelgeest MI. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2016;106:1-13.
36. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2014;28(7):1051-62.
37. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO₂ laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):271-5.

38. Tosti G, Iacobone AD, Preti EP, Vaccari S, Barisani A, Pennacchioli E, et al. The Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Biomedicines*. 2018;6(1).
39. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019;154(2):266-75.
40. Committee Opinion No.675: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(4):e178-82.
41. Preti M, Igidbashian S, Costa S, Cristoforoni P, Mariani L, Origoni M, et al. VIN usual type-from the past to the future. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:531.
42. Eva LJ. Screening and follow up of vulval skin disorders. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(2):175-88.
43. Fokdal L, Jensen PT, Wulff C, Sanggaard MA, Hae M, Niemann I, et al. Lichen Sclerosis is Associated With a High Rate of Local Failure After Radio(chemo)therapy for Vulvar Cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2022;34(1):3-10.
44. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):622-31.
45. te Grootenhuis NC. The prognostic impact of premalignant disease and pathological margin distance on local recurrence in vulvar carcinoma. Abstract from The 12th Congress and Postgraduate Course of the European College for The Study of Vulval Disease. n.c.te.grootenhuis@umcg.nl. In: . editor.; 6-8 September 2018; Köpenhamn, Danmark.
46. Thuijs NB. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long term risk of vulvar squamous cell carcinoma. Abstract from the 12th Congress and Postgraduate Course of the European College for The Study of Vulval Disease. m.v.beurden@nki.nl. 6-8 September 2018; Köpenhamn, Danmark2018.
47. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):1998-2002.
48. van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel WA, Kirtschig G, Lewis FM, Moyal-Barracco M, et al. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):925-41.
49. Simpson RC, Littlewood SM, Cooper SM, Cruickshank ME, Green CM, Derrick E, et al. Real-life experience of managing vulval erosive lichen planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit. *The British journal of dermatology*. 2012;167(1):85-91.
50. Delpot ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol*. 2013;54(1):9-21.
51. van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MI, de Hullu JA. Paget disease of the vulva. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;101:60-74.

52. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol.* 2002;33(5):549-54.
53. Borghi C, Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, et al. Invasive Paget Disease of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(1):176-82.
54. Dogan A, Hilal Z, Krentel H, Cetin C, Hebler LA, Grimm C, et al. Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):1-7.
55. Nitecki R, Davis M, Watkins JC, Wu YE, Vitonis AF, Muto MG, et al. Extramammary Paget Disease of the Vulva: A Case Series Examining Treatment, Recurrence, and Malignant Transformation. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(3):632-8.
56. Ito T, Kaku Y, Nagae K, Nakano-Nakamura M, Nakahara T, Oda Y, et al. Tumor thickness as a prognostic factor in extramammary Paget's disease. *The Journal of dermatology.* 2015;42(3):269-75.
57. Londero A, Bertozzi S, Salvado S, Fruscalzo A, D'Aietti V, Grassi T. A review of extramammary paget's disease: Clinical presentation, diagnosis, management and prognosis.. *2013;4(4):134-48: Journal of Medicine and Medical Sciences;* 2013.
58. van der Linden M, Schuurman MS, Bulten J, Massuger L, IntHout J, van der Aa MA, et al. Stop routine screening for associated malignancies in cutaneous noninvasive vulvar Paget disease? *The British journal of dermatology.* 2018;179(6):1315-21.
59. Ogata D, Kiyohara Y, Yoshikawa S, Tsuchida T. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for prognostic prediction in extramammary Paget's disease. *European journal of dermatology : EJD.* 2016;26(3):254-9.
60. Fleury AC, Junkins-Hopkins JM, Diaz-Montes T. Vulvar basal cell carcinoma in a 20-year-old: Case report and review of the literature. *Gynecologic oncology case reports.* 2011;2(1):26-7.
61. Gibson GE, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: A clinicopathologic review of 51 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(1):68-71.
62. Folkhalsomyndigheten. vacciner-som-anvands-i-sverige//humant-papillomvirus-hpv [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige//humant-papillomvirus-hpv>.
63. Lee LY, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Research.* 2017;6:866.
64. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Friedman Simard J, Dillner J, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2013;105(7):469-74.
65. Herweijer E, Ploner A, Sparen P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine.* 2018;36(15):1917-20.

66. Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnoo I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138(12):2867-74.
67. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinens T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point—registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open.* 2017;7(8):e015867.
68. Nygård M, Hansen BT, Dillner J, Munk C, Oddsson K, Tryggvadottir L, et al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance. *PloS one.* 2014;9(2):e88323-e.
69. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer.* 2017;141(11):2174-86.
70. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *The New England journal of medicine.* 2020;383(14):1340-8.
71. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):229-34.
72. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmeron J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2812-26.
73. Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, Kaufmann AM, Stanley M, Bhatla N, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands).* 2017;4:35-8.
74. Moore TO, Moore AY, Carrasco D, Vander Straten M, Arany I, Au W, et al. Human papillomavirus, smoking, and cancer. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2001;5(4):323-8.
75. Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tyring SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *Journal of clinical medicine.* 2015;4(2):260-81.
76. Kelly SL, Martin-Hughes R, Stuart RM, Yap XF, Kedziora DJ, Grantham KL, et al. The global Optima HIV allocative efficiency model: targeting resources in efforts to end AIDS. *The lancet HIV.* 2018;5(4):e190-e8.
77. Ringden O, Brazauskas R, Wang Z, Ahmed I, Atsuta Y, Buchbinder D, et al. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2014;20(11):1777-84.
78. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005;80(2 Suppl):S254-64.

79. Hellstrom V, Wilczek H, Roussos J, Lorant T, Enblad G, Nyberg F, et al. [Kidney transplanted persons with malignant tumors is a growing patient group]. *Lakartidningen*. 2012;109(39-40):1766-9.
80. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *Jama*. 2006;296(23):2823-31.
81. Meeuwis KA, Hilbrands LB, IntHout J, Slangen BF, Hendriks IM, Hinten F, et al. Cervicovaginal HPV infection in female renal transplant recipients: an observational, self-sampling based, cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(3):723-33.
82. Meeuwis KA, van Rossum MM, Hoitsma AJ, de Hullu JA. (Pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(1):8-10.
83. Hinten F, Meeuwis KA, van Rossum MM, de Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;84(2):161-80.
84. Meeuwis KA, Melchers WJ, Bouter H, van de Kerkhof PC, Hinten F, Quint WG, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. *Transplantation*. 2012;93(9):914-22.
85. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *British journal of cancer*. 2003;89(7):1221-7.
86. Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, Massuger LF, de Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2010;23(2):191-9.
87. Schrem H, Kurok M, Kaltenborn A, Vogel A, Walter U, Zachau L, et al. Incidence and long-term risk of de novo malignancies after liver transplantation with implications for prevention and detection. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013;19(11):1252-61.
88. Ciavattini A, Clemente N. Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature. *Anticancer research*. 2015;35(1):13-7.
89. Dreyer L, Faurschou M, Mogensen M, Jacobsen S. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: a long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(10):3032-7.
90. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *Journal of autoimmunity*. 2013;42:130-5.

91. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(3):373-96.
92. Matsuo K, Chi DS, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB. Vulvar mucinous adenocarcinoma associated with Crohn's disease: report of two cases. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(4):276-8.
93. Foo WC, Papalas JA, Robboy SJ, Selim MA. Vulvar manifestations of Crohn's disease. *The American Journal of dermatopathology*. 2011;33(6):588-93.
94. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(5):1089-97.
95. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(4):693-700.e1.
96. Rouvroye MD, Tack GJ, Mom CH, Lissenberg-Witte BI, Pierik MJ, Neefjes-Borst EA, et al. Vulvar and vaginal neoplasia in women with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2020;52(2):149-55.
97. Wadstrom H, Frisell T, Sparen P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1272-8.
98. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernandez-Diaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(7):1360-7.
99. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Familial clustering of cancer at human papillomavirus-associated sites according to the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1873-8.
100. McWhirter RE, Thomson RJ, Marthick JR, Rumbold AR, Brown MA, Taylor-Thomson D, et al. Runs of homozygosity and a cluster of vulvar cancer in young Australian Aboriginal women. *Gynecol Oncol*. 2014;133(3):421-6.
101. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer*. 2003;97(2):425-40.
102. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*. 2003;101(3):822-6.
103. Rosen C, Malmstrom H. Invasive cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1997;65(2):213-7.
104. Rhodes CA, Cummins C, Shafi MI. The management of squamous cell vulval cancer: a population based retrospective study of 411 cases. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(2):200-5.
105. Muigai J, Jacob L, Dinas K, Kostev K, Kalder M. Potential delay in the diagnosis of vulvar cancer and associated risk factors in women treated in German gynecological practices. *Oncotarget*. 2018;9(9):8725-30.

106. Makela PJ, Leminen A, Kaariainen M, Lehtovirta P. Pretreatment sonographic evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine.* 1993;12(5):255-8.
107. Moskovic EC, Shepherd JH, Barton DP, Trott PA, Nasiri N, Thomas JM. The role of high resolution ultrasound with guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: a pilot study. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1999;106(8):863-7.
108. Hall TB, Barton DP, Trott PA, Nasiri N, Shepherd JH, Thomas JM, et al. The role of ultrasound-guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: 5-year experience in 44 patients. *Clinical radiology.* 2003;58(5):367-71.
109. Abang Mohammed DK, Uberoi R, de BLA, Monaghan JM. Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):93-6.
110. Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;99(1):206-14.
111. Land R, Herod J, Moskovic E, King M, Sohaib SA, Trott P, et al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(1):312-7.
112. de Gregorio N, Ebner F, Schwentner L, Friedl TW, Deniz M, Lato K, et al. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):113-7.
113. Bipat S, Fransen GA, Spijkerboer AM, van der Velden J, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma? *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1001-6.
114. Singh K, Orakwue CO, Honest H, Balogun M, Lopez C, Luesley DM. Accuracy of magnetic resonance imaging of inguinofemoral lymph nodes in vulval cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):1179-83.
115. Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, Reinhold C, Farhadi A, Hudolin T, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):82-7.
116. Sala E, Rockall A, Rangarajan D, Kubik-Huch RA. The role of dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted magnetic resonance imaging in the female pelvis. *European journal of radiology.* 2010;76(3):367-85.
117. Thoeny HC, Forstner R, De Keyzer F. Genitourinary applications of diffusion-weighted MR imaging in the pelvis. *Radiology.* 2012;263(2):326-42.

118. Nikolić O, Sousa FAE, Cunha TM, Nikolić MB, Otero-García MM, Gui B, et al. Vulvar cancer staging: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Insights Imaging.* 2021;12(1):131.
119. Andersen K, Zobbe V, Thranov IR, Pedersen KD. Relevance of computerized tomography in the preoperative evaluation of patients with vulvar cancer: a prospective study. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society.* 2015;15:8.
120. Bohlin KS, Bruno AK, von Knorring C, Rahm C, Leonhardt H. Accuracy of computerized tomography in the preoperative evaluation of metastases in primary vulvar cancer - A population-based study. *Gynecol Oncol.* 2021;161(2):449-53.
121. De Hullu JA, Pruim J, Que TH, Aalders JG, Boonstra H, Vaalburg W, et al. Noninvasive detection of inguinofemoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L. *Int J Gynecol Cancer.* 1999;9(2):141-6.
122. Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, Mutch DG, Rader JS, Siegel BA, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):179-84.
123. Kamran MW, O'Toole F, Meghen K, Wahab AN, Saadeh FA, Gleeson N. Whole-body [18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PET-CT staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. *European journal of gynaecological oncology.* 2014;35(3):230-5.
124. Crivellaro C, Guglielmo P, De Ponti E, Elisei F, Guerra L, Magni S, et al. 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: is it really effective? *Medicine.* 2017;96(38):e7943.
125. Lin G, Chen CY, Liu FY, Yang LY, Huang HJ, Huang YT, et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies. *European radiology.* 2015;25(5):1267-78.
126. Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, Sosa RE, Benz M, Lyons G, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):420-4.
127. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). . *Vård i Norden*1998. p. 31-3, 9.
128. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spaauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery.* 2008;32(6):964-70.
129. Sahasrabuddhe VV, Gravitt PE, Dunn ST, Brown D, Allen RA, Eby YJ, et al. Comparison of human papillomavirus detections in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. *Journal of clinical microbiology.* 2014;52(1):187-92.
130. Roberts CC, Liaw KL, Skjeldestad FE, Jansen KU, Bryan JT. Importance of specimen type in detecting human papillomavirus DNA

- from the female genital tract. *Journal of medical virology.* 2009;81(9):1620-6.
131. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists.* 2013;32(1):76-115.
132. WHO. Female Genital Tumours
- WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 42020.
133. Kurman R, Ellenson L, Ronnett B. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*2019.
134. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 2016;48(4):291-302.
135. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *Journal of clinical pathology.* 2014;67(4):290-4.
136. Day T, Marzol A, Pagano R, Jaaback K, Scurry J. Clinicopathologic Diagnosis of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(4):392-8.
137. Heller DS, Day T, Allbritton JI, Scurry J, Radici G, Welch K, et al. Diagnostic Criteria for Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(1):57-70.
138. Nascimento AF, Granter SR, Cviko A, Yuan L, Hecht JL, Crum CP. Vulvar acanthosis with altered differentiation: a precursor to verrucous carcinoma? *The American journal of surgical pathology.* 2004;28(5):638-43.
139. Tessier-Cloutier B, Pors J, Thompson E, Ho J, Prentice L, McConechy M, et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2021;34(2):508-18.
140. Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS, Ritterhouse LL, Dong F, MacConaill LE, et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2017;30(3):448-58.
141. Griesinger LM, Walline H, Wang GY, Lorenzatti Hiles G, Welch KC, Haefner HK, et al. Expanding the Morphologic, Immunohistochemical, and HPV Genotypic Features of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Vulva With Morphology Mimicking Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and/or

- Lichen Sclerosus. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2021;40(3):205-13.
142. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger L, Quint W, Bult P, et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol*. 2018;149(2):310-7.
143. Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit V, et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(22):6781-9.
144. Watkins JC, Yang E, Crum CP, Herfs M, Gheit T, Tommasino M, et al. Classic Vulvar Intraepithelial Neoplasia With Superimposed Lichen Simplex Chronicus: A Unique Variant Mimicking Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2019;38(2):175-82.
145. Kurman RJ. Tumors of the cervix, vagina and vulva. Washington, D.C.: American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology; 2010.
146. Kortekaas KE, Solleveld-Westerink N, Tessier-Cloutier B, Rutten TA, Poelgeest MIE, Gilks CB, et al. Performance of the pattern-based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2020;77(1):92-9.
147. Kurman R, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 2014.
148. Morbeck D, Tregnago AC, Baiocchi G, Sacomani C, Peresi PM, Osorio CT, et al. GATA3 expression in primary vulvar Paget disease: a potential pitfall leading to misdiagnosis of pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia. *Histopathology*. 2017;70(3):435-41.
149. Zhao M, Zhou L, Sun L, Song Y, Guo Y, Zhang X, et al. GATA3 is a sensitive marker for primary genital extramammary paget disease: an immunohistochemical study of 72 cases with comparison to gross cystic disease fluid protein 15. *Diagnostic pathology*. 2017;12(1):51.
150. Ouldamer L, Chraibi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surgical oncology*. 2013;22(2):117-22.
151. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, Bhatla N, Okamoto A, Wilailak S, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;155(1):43-7.
152. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1-5.

153. Palaia I, Bellati F, Calcagno M, Musella A, Perniola G, Panici PB. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2011;114(2):120-3.
154. Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, Turan H, Sozen I, Ilvan S, et al. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(3):623-31.
155. Hinten F, van den Einden LC, Cissen M, IntHout J, Massuger LF, de Hullu JA. Clitoral involvement of squamous cell carcinoma of the vulva: localization with the worst prognosis. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2015;41(4):592-8.
156. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Mornignat E, Isaac S, Paulin C, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer*. 2001;92(1):77-84.
157. Vandborg MP, Christensen RD, Kragstrup J, Edwards K, Vedsted P, Hansen DG, et al. Reasons for diagnostic delay in gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(6):967-74.
158. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2011;24(2):297-305.
159. de Mooij Y, Burger MP, Schilthuis MS, Buist M, van der Velden J. Partial urethral resection in the surgical treatment of vulvar cancer does not have a significant impact on urinary continence. A confirmation of an authority-based opinion. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):294-7.
160. Hampl M, Langkamp B, Lux J, Kueppers V, Janni W, Muller-Mattheis V. The risk of urinary incontinence after partial urethral resection in patients with anterior vulvar cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;154(1):108-12.
161. de Hullu JA, van der Zee AG. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2006;60(1):38-58.
162. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):Cd002036.
163. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1990;38(3):309-14.
164. Rouzier R, Haddad B, Plantier F, Dubois P, Pelisse M, Paniel BJ. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: incidence and prognostic value. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(6):1159-67.

165. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer.* 2002;95(11):2331-8.
166. Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(5):869-73.
167. Baiocchi G, Mantoan H, de Brot L, Badiglian-Filho L, Kumagai LY, Faloppa CC, et al. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2015;41(12):1653-8.
168. Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, Sehouli J, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2016;69:180-8.
169. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Giesecking F, et al. Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Annals of surgical oncology.* 2011;18(13):3811-8.
170. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):420-6.
171. Pleunis N, Leermakers MEJ, van der Wurff AA, Klinkhamer P, Ezendam NPM, Boll D, et al. Surgical margins in squamous cell carcinoma, different for the vulva? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2018;44(10):1555-61.
172. Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN, Balasubramani GK, Sukumvanich P, Beriwal S. Adjuvant Radiation Therapy for Margin-Positive Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Defining the Ideal Dose-Response Using the National Cancer Data Base. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2017;97(1):107-17.
173. Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, Corvetto E, Privitera S, Palmese E, et al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *Journal of gynecologic oncology.* 2018;29(5):e61.
174. Hockel M, Schmidt K, Bornmann K, Horn LC, Dornhofer N. Vulvar field resection: novel approach to the surgical treatment of vulvar cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):106-13.
175. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol.* 1983;16(2):179-89.
176. Micheletti L, Levi AC, Bogliatto F. Anatomosurgical implications derived from an embryological study of the Scarpa's triangle with particular reference to groin lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1998;70(3):358-64.

177. Micheletti L, Levi AC, Bogliatto F, Preti M, Massobrio M. Rationale and definition of the lateral extension of the inguinal lymphadenectomy for vulvar cancer derived from an embryological and anatomical study. *Journal of surgical oncology*. 2002;81(1):19-24.
178. Collarino A, Donswijk ML, van Driel WJ, Stokkel MP, Valdes Olmos RA. The use of SPECT/CT for anatomical mapping of lymphatic drainage in vulvar cancer: possible implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(13):2064-71.
179. Iversen T, Abeler V, Aalders J. Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva. *Obstetrics and gynecology*. 1981;57(1):85-9.
180. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer*. 1993;71(4 Suppl):1673-7.
181. Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Leslie KO, Webb MJ, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva stage IA: long-term results. *Gynecol Oncol*. 2000;76(1):24-7.
182. Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, Gebski V, Hacker NF. Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(4):895-901.
183. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1984;63(2):155-62.
184. Ross MJ, Ehrmann RL. Histologic prognosticators in stage I squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstetrics and gynecology*. 1987;70(5):774-84.
185. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstetrics and gynecology*. 1986;68(6):733-40.
186. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;24(2):389-96.
187. Courtney-Brooks M, Sukumvanich P, Beriwal S, Zorn KK, Richard SD, Krivak TC. Does the number of nodes removed impact survival in vulvar cancer patients with node-negative disease? *Gynecol Oncol*. 2010;117(2):308-11.
188. Panici PB, Tomao F, Domenici L, Giannini A, Giannarelli D, Palaia I, et al. Prognostic role of inguinal lymphadenectomy in vulvar squamous carcinoma: younger and older patients should be equally treated. A prospective study and literature review. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):373-9.
189. van Beekhuizen HJ, Auzin M, van den Einden LC, de Hullu JA, van der Velden J, Wildhagen MF, et al. Lymph node count at inguinofemoral lymphadenectomy and groin recurrences in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(4):773-8.
190. Le T, Elsugi R, Hopkins L, Faught W, Fung-Kee-Fung M. The definition of optimal inguinal femoral nodal dissection in the

- management of vulva squamous cell carcinoma. Annals of surgical oncology. 2007;14(7):2128-32.
191. Baiocchi G, Cestari FM, Rocha RM, Faloppa CC, Kumagai LY, Fukazawa EM, et al. Does the count after inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer correlate with outcome? European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2013;39(4):339-43.
 192. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. Obstetrics and gynecology. 1992;79(4):490-7.
 193. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. Gynecol Oncol. 2015;137(2):351-61.
 194. Andrews SJ, Williams BT, DePriest PD, Gallion HH, Hunter JE, Buckley SL, et al. Therapeutic implications of lymph nodal spread in lateral T1 and T2 squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 1994;55(1):41-6.
 195. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol. 1993;49(3):279-83.
 196. Berman ML, Soper JT, Creasman WT, Olt GT, DiSaia PJ. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. Gynecol Oncol. 1989;35(3):352-7.
 197. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, van der Velden J. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes-nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):154-8.
 198. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, 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(2):155-9.
 199. Nooij LS, Ongkiehong PJ, van Zwet EW, Bosse T, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, et al. Groin surgery and risk of recurrence in lymph node positive patients with vulvar squamous cell carcinoma. Gynecol Oncol. 2015;139(3):458-64.
 200. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. Obstetrics and gynecology. 1983;61(4):408-12.
 201. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, Gaffey TA, Cha SS, Jones MB, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. Gynecol Oncol. 2007;105(3):742-6.
 202. Thaker NG, Klopp AH, Jhingran A, Frumovitz M, Iyer RB, Eifel PJ. Survival outcomes for patients with stage IVB vulvar cancer with

- grossly positive pelvic lymph nodes: time to reconsider the FIGO staging system? *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):269-73.
203. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology.* 2009;114(3):537-46.
204. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(6):884-9.
205. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(31):3786-91.
206. Woelber L, Grimm D, Vettorazzi E, Wisotzki C, Trillsch F, Jaenicke F, et al. Secondary sentinel node biopsy after previous excision of the primary tumor in squamous cell carcinoma of the vulva. *Annals of surgical oncology.* 2013;20(5):1701-6.
207. Crosbie EJ, Winter-Roach B, Sengupta P, Sikand KA, Carrington B, Murby B, et al. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surgical oncology.* 2010;19(4):e150-4.
208. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, 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. *The Lancet Oncology.* 2010;11(7):646-52.
209. Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, van Doorn HC, van der Velden J, de Hullu JA, et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2021;39(32):3623-32.
210. Woelber L, Eulenburg C, Grimm D, Trillsch F, Bohlmann I, Burandt E, et al. The Risk of Contralateral Non-sentinel Metastasis in Patients with Primary Vulvar Cancer and Unilaterally Positive Sentinel Node. *Annals of surgical oncology.* 2016;23(8):2508-14.
211. Podratch KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: analysis of treatment and survival. *Obstetrics and gynecology.* 1983;61(1):63-74.
212. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(4):522-7.
213. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, et al. Risk factors for short- and long-term complications

- after groin surgery in vulvar cancer. *British journal of cancer.* 2011;105(9):1279-87.
214. Cirik DA, Karalok A, Ureyen I, Tasci T, Kalyoncu R, Turkmen O, et al. Early and Late Complications after Inguinofemoral Lymphadenectomy for Vulvar Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* 2015;16(13):5175-9.
215. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014;(3):Cd002294.
216. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia.* 2009;102(3):297-306.
217. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel BJ. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *Journal of the American College of Surgeons.* 2003;196(3):442-50.
218. Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer.* 2000;89(7):1520-5.
219. Zhang X, Sheng X, Niu J, Li H, Li D, Tang L, et al. Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):722-6.
220. Bell JG, Lea JS, Reid GC. Complete groin lymphadenectomy with preservation of the fascia lata in the treatment of vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;77(2):314-8.
221. Micheletti L, Bogliatto F, Massobrio M. Groin lymphadenectomy with preservation of femoral fascia: total inguinofemoral node dissection for treatment of vulvar carcinoma. *World journal of surgery.* 2005;29(10):1268-76.
222. Pouwer AW, Arts HJ, Koopmans CM, IntHout J, Pijnenborg JMA, de Hullu JA. Reduced morbidity by using LigaSure compared to conventional inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: A randomized controlled trial. *Surgical oncology.* 2020;35:149-55.
223. Liu CE, Lu Y, Yao DS. Feasibility and Safety of Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy in Vulvar Cancer: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140873.
224. Sommariva A, Pasquali S, Rossi CR. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy for lymph node metastasis from solid tumors. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2015;41(3):274-81.
225. Wu Q, Gong Z, Zhao Y, Sun Z, Shao H, Dai Z, et al. Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy via 3-Incision Lateral Approach for Vulvar Cancers: Our Preliminary Outcome of 37 Cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(9):1706-11.

226. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):8-14.
227. Gould N, Kamelle S, Tillmanns T, Scribner D, Gold M, Walker J, et al. Predictors of complications after inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):329-32.
228. Rahm C, Adok C, Dahm-Kähler P, Bohlin KS. Complications and risk factors in vulvar cancer surgery - A population-based study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2022;48(6):1400-6.
229. Pouwer AW, Hinten F, van der Velden J, Smolders RGV, Slangen BFM, Zijlmans H, et al. Volume-controlled versus short drainage after inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: A Dutch nationwide prospective study. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):580-7.
230. Mahrer A, Ramchandani P, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Itkin M. Sclerotherapy in the Management of Postoperative Lymphocele. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2010;21(7):1050-3.
231. Caliendo MV, Lee DE, Queiroz R, Waldman DL. Sclerotherapy with Use of Doxycycline after Percutaneous Drainage of Postoperative Lymphoceles. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2001;12(1):73-7.
232. Alago W, Jr., Deodhar A, Michell H, Sofocleous CT, Covey AM, Solomon SB, et al. Management of postoperative lymphoceles after lymphadenectomy: percutaneous catheter drainage with and without povidone-iodine sclerotherapy. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2013;36(2):466-71.
233. Hayes SC, Janda M, Ward LC, Reul-Hirche H, Steele ML, Carter J, et al. Lymphedema following gynecological cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):623-9.
234. McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2011;117(6):1136-48.
235. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015(5):Cd003475.
236. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013;46(1):1-11.
237. Rao YJ, Chundury A, Schwarz JK, Hassanzadeh C, DeWees T, Mullen D, et al. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique and outcomes. *Advances in radiation oncology.* 2017;2(2):148-58.

238. Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, Barkati M, Beriwal S, Eifel P, et al. Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2016;95(4):1191-200.
239. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007;68(3):654-61.
240. Swanick CW, Eifel PJ, Huo J, Meyer LA, Smith GL. Challenges to delivery and effectiveness of adjuvant radiation therapy in elderly patients with node-positive vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;146(1):87-93.
241. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2012;103(1):38-44.
242. Pantarotto J, Malone S, Dahrouge S, Gallant V, Eapen L. Smoking is associated with worse outcomes in patients with prostate cancer treated by radical radiotherapy. *BJU international.* 2007;99(3):564-9.
243. Kim Y, Kim JY, Kim JY, Lee NK, Kim JH, Kim YB, et al. Treatment outcomes of curative radiotherapy in patients with vulvar cancer: results of the retrospective KROG 1203 study. *Radiation oncology journal.* 2015;33(3):198-206.
244. Mahner S, Trillisch F, Kock L, Rohsbach D, Petersen C, Kruell A, et al. Adjuvant therapy in node-positive vulvar cancer. *Expert review of anticancer therapy.* 2013;13(7):839-44.
245. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, ten Kate FJ, Sie-Go DM, Oosting H, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer.* 1995;75(12):2885-90.
246. Woelber L, Mahner S, Voelker K, Eulenburg CZ, Gieseking F, Choschzick M, et al. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer research.* 2009;29(2):545-52.
247. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2015;107(3).
248. Woelber L, Prieske K, Eulenburg CZ, Corradini S, Petersen C, Bommert M, et al. Adjuvant radiotherapy and local recurrence in vulvar cancer - a subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol.* 2022;164(1):68-75.
249. Fons G, Groenen SM, Oonk MH, Ansink AC, van der Zee AG, Burger MP, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):343-5.

250. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M, Kruell A, Petersen C, Giesecking F, et al. Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(3):503-8.
251. ACR Appropriateness Criteria Adjuvant Therapy in Vulvar Cancer 2015. [Available from: <http://cancernetwork.com/oncology-journal/acr-appropriateness-criteria-adjuvant-therapy-in-vulvar-cancer>]
252. ESGO Vulvar cancer Guidelines 2017 [Available from: <https://www.esgo.org/>].
253. Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):545-9.
254. King B, Barkati M, Fyles A, Mell L, Mundt A, Yashar C, et al. Current Practice of IMRT to Treat Carcinoma of the Vulva: Results of an International Survey. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics.* 2011;81(2):S45-S6.
255. Guidelines for irradiation of vulvar cancer Radiotherapy Group. Nordic Society for Gynecological Oncology.; [Available from: <https://nsgo.org/>].
256. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;71(2):428-34.
257. Taylor A, Rockall AG, Powell ME. An atlas of the pelvic lymph node regions to aid radiotherapy target volume definition. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2007;19(7):542-50.
258. Stecklein SR, Frumovitz M, Klopp AH, Gunther JR, Eifel PJ. Effectiveness of definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vulva with gross inguinal lymphadenopathy. *Gynecol Oncol.* 2018;148(3):474-9.
259. Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, et al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol.* 2017;146(3):572-9.
260. Taylor A, Powell ME. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2008;88(2):250-7.
261. Boronow RC, Hickman BT, Reagan MT, Smith RA, Steadham RE. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. II. Results, complications, and dosimetric and surgical considerations. *American journal of clinical oncology.* 1987;10(2):171-81.
262. Montana GS. Carcinoma of the vulva: combined modality treatment. *Current treatment options in oncology.* 2004;5(2):85-95.

263. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Sixer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1998;42(1):79-85.
264. Maneo A, Landoni F, Colombo A. Randomised study between neoadjuvant chemoradiotherapy and primary surgery for the treatment of advanced vulvar cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13 (suppl 1)
265. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(4):Cd003752.
266. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. Gynecol Oncol. 2006;100(1):53-7.
267. Raspagliosi F, Zanaboni F, Martinelli F, Scasso S, Laufer J, Ditto A. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. Journal of gynecologic oncology. 2014;25(1):22-9.
268. Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, Alcoba E, Greco A, Reyes C, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: results from a multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(7):1258-63.
269. Domingues AP, Mota F, Durao M, Frutuoso C, Amaral N, de Oliveira CF. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. Int J Gynecol Cancer. 2010;20(2):294-8.
270. Forner DM, Mallmann P. Neoadjuvant and definitive chemotherapy or chemoradiation for stage III and IV vulvar cancer: A pooled Reanalysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;212:115-8.
271. Gill BS, Bernard ME, Lin JF, Balasubramani GK, Rajagopalan MS, Sukumvanich P, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. Gynecol Oncol. 2015;137(3):365-72.
272. NCCN Publishes New Clinical Practice Guidelines for Vulvar Cancer, version 1: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 [Available from:
<https://www.nccn.org/about/news/newsinfo.aspx?NewsID=570>.
273. Gadducci A, Tana R, Barsotti C, Guerrieri ME, Genazzani AR. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. Critical reviews in oncology/hematology. 2012;83(1):71-83.
274. Coulter J, Gleeson N. Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2003;17(4):663-81.
275. Nooitj LS, van der Slot MA, Dekkers OM, Stijnen T, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: Does distance really matter? European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;65:139-49.

276. Frey JN, Hampl M, Mueller MD, Gunthert AR. Should Groin Recurrence Still Be Considered as a Palliative Situation in Vulvar Cancer Patients?: A Brief Report. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(3):575-9.
277. Simonsen E. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Acta radiologica Oncology*. 1984;23(5):345-8.
278. Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hoctin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in locally advanced or recurrent, inoperable, squamous-cell carcinoma of the vulva: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;81(3):348-54.
279. Mahner S, Prieske K, Grimm D, Trillsch F, Prieske S, von Amsberg G, et al. Systemic treatment of vulvar cancer. Expert review of anticancer therapy. 2015;15(6):629-37.
280. Salom EM, Penalver M. Recurrent vulvar cancer. Current treatment options in oncology. 2002;3(2):143-53.
281. Murzaku EC, Penn LA, Hale CS, Pomeranz MK, Polsky D. Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: an epidemiologic, clinical, and histopathologic review. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1241-9.
282. Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlof B, Nilsson BR, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features. *Cancer*. 1999;86(7):1273-84.
283. Sugiyama VE, Chan JK, Kapp DS. Management of melanomas of the female genital tract. *Current opinion in oncology*. 2008;20(5):565-9.
284. Sanchez A, Rodriguez D, Allard CB, Bechis SK, Sullivan RJ, Boeke CE, et al. Primary genitourinary melanoma: Epidemiology and disease-specific survival in a large population-based cohort. *Urologic oncology*. 2016;34(4):166.e7-14.
285. Resende FS, Conforti C, Giuffrida R, de Barros MH, Zalaudek I. Raised vulvar lesions: be aware! *Dermatology practical & conceptual*. 2018;8(2):158-61.
286. Irvin WP, Jr., Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT, Jr., Andersen WA. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol*. 2001;83(3):457-65.
287. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(2 Pt 1):296-301.
288. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1994;73(10):2626-32.
289. Leitao MM, Jr., Cheng X, Hamilton AL, Siddiqui NA, Jurgenliemk-Schulz I, Mahner S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S117-22.

290. Iacoponi S, Rubio P, Garcia E, Oehler MK, Diez J, Diaz-De la Noval B, et al. Prognostic Factors of Recurrence and Survival in Vulvar Melanoma: Subgroup Analysis of the VULvar CANcer Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(7):1307-12.
291. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *The Lancet Oncology.* 2008;9(10):973-81.
292. Suwandinata FS, Bohle RM, Omwandho CA, Tinneberg HR, Grueßner SE. Management of vulvar melanoma and review of the literature. *European journal of gynaecological oncology.* 2007;28(3):220-4.
293. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJ, Aalders JG, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer.* 2002;94(2):486-91.
294. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *The New England journal of medicine.* 2014;370(7):599-609.
295. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *The New England journal of medicine.* 2017;376(23):2211-22.
296. Omholt K, Grafstrom E, Kanter-Lewensohn L, Hansson J, Ragnarsson-Olding BK. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2011;17(12):3933-42.
297. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(26):4340-6.
298. Antonescu CR, Busam KJ, Francone TD, Wong GC, Guo T, Agaram NP, et al. L576P KIT mutation in anal melanomas correlates with KIT protein expression and is sensitive to specific kinase inhibition. *Int J Cancer.* 2007;121(2):257-64.
299. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2008;14(21):6821-8.
300. Mehra T, Grozinger G, Mann S, Guenova E, Moos R, Rocken M, et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PLoS One.* 2014;9(11):e112535.
301. Zhang W, Zeng A, Yang J, Cao D, He X, Wang X, et al. Outcome of vulvar reconstruction in patients with advanced and recurrent vulvar malignancies. *BMC cancer.* 2015;15:851.
302. Reade CJ, Eriksson LR, Mackay H. Systemic therapy in squamous cell carcinoma of the vulva: current status and future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):780-9.

303. Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, Growdon WB, Krasner CN, Matulonis UA, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):141-6.
304. Shapira-Frommer R, Mileshkin L, Manzyuk L, Penel N, Burge M, Piha-Paul SA, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for patients with previously treated advanced vulvar squamous cell carcinoma: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol*. 2022;166(2):211-8.
305. Mali B, Jarm T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(1):4-16.
306. Perrone AM, Cima S, Pozzati F, Frakulli R, Cammelli S, Tesei M, et al. Palliative electro-chemotherapy in elderly patients with vulvar cancer: A phase II trial. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(5):529-32.
307. Perrone AM, Galuppi A, Cima S, Pozzati F, Arcelli A, Cortesi A, et al. Electrochemotherapy can be used as palliative treatment in patients with repeated loco-regional recurrence of squamous vulvar cancer: a preliminary study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):550-3.
308. Pellegrino A, Damiani GR, Mangioni C, Strippoli D, Loverro G, Cappello A, et al. Outcomes of Bleomycin-based electrochemotherapy in patients with repeated loco-regional recurrences of vulvar cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(5):619-24.
309. Kobleder A, Mayer H, Senn B. 'Feeling someone is there for you' - experiences of women with vulvar neoplasia with care delivered by an Advanced Practice Nurse. *Journal of clinical nursing*. 2017;26(3-4):456-65.
310. Philp S, Mellon A, Barnett C, D'Abrew N, White K. The road less travelled: Australian women's experiences with vulval cancer. *European journal of cancer care*. 2017;26(1).
311. Rasmusson E-M, Thomé BJS, Disability. Women's Wishes and Need for Knowledge Concerning Sexuality and Relationships in Connection with Gynecological Cancer Disease. 2008;26(4):207.
312. Levin AO, Carpenter KM, Fowler JM, Brothers BM, Andersen BL, Maxwell GL. Sexual morbidity associated with poorer psychological adjustment among gynecological cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(3):461-70.
313. Cullen K, Fergus K, Dasgupta T, Fitch M, Doyle C, Adams L. From "sex toy" to intrusive imposition: a qualitative examination of women's experiences with vaginal dilator use following treatment for gynecological cancer. *The journal of sexual medicine*. 2012;9(4):1162-73.
314. Annon JS. The PLISSIT Model: A Proposed Conceptual Scheme for the Behavioral Treatment of Sexual Problems. *Journal of Sex Education and Therapy*. 1976;2(1):1-15.

315. Karvinen KH, DuBose KD, Carney B, Allison RR. Promotion of physical activity among oncologists in the United States. *The journal of supportive oncology*. 2010;8(1):35-41.
316. Karvinen KH, McGourty S, Parent T, Walker PR. Physical activity promotion among oncology nurses. *Cancer nursing*. 2012;35(3):E41-8.
317. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(8):Cd008465.
318. Lai HC, Hsu HM, Cherng CH, Lin SL, Wu CT, Yu JC, et al. Interference of patent blue dye with pulse oximetry readings, methemoglobin measurements, and blue urine in sentinel lymph node mapping: a case report and review of the literature. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*. 2011;49(4):162-4.
319. Dunberger G, Lindquist H, Waldenstrom AC, Nyberg T, Steineck G, Avall-Lundqvist E. Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors--effect on daily life functioning. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(11):3063-70.
320. Leermakers ME, Pleunis N, Boll D, Hermans RH, Ezendam NP, Pijnenborg JM. High Incidence of Erysipelas After Surgical Treatment for Vulvar Carcinoma: An Observational Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(3):582-7.
321. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(3):521-5.
322. Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer*. 2007;109(12):2607-14.
323. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):389-94.
324. Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer. : Svensk Sjuksköterskeförening.; 2018 [Available from: <https://www.swenurse.se/Levnadsvanor/Halsoframjande-omvardnad/halsoframjande-levnadsvanor-vid-cancer/>].
325. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2006;13(3):300-7.
326. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.

327. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(3):392-8.
328. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2004;73(3):367-71.
329. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2002;38(11):1520-5.
330. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2004;73(2):153-62.
331. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2013;22(5):634-8.
332. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen.* 2005;102(44):3226-8, 30-1.
333. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen.* 2005;102(44):3200-1.
334. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Tam EK, Castillo A, Sweeney C, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(29):4410-6.
335. Malhotra J, Praud D, Boffetta P. Changes in the trend of alcohol-related cancers: perspectives on statistical trends. *Chemical research in toxicology.* 2015;28(9):1661-5.
336. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med.* 2011;26(2):162-9.
337. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(11):1732-41.
338. Lee LJ, Howitt B, Catalano P, Tanaka C, Murphy R, Cimbak N, et al. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva treated with radiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2016;142(2):293-8.

339. Oonk MH, de Hullu JA, Hollema H, Mourits MJ, Pras E, Wymenga AN, et al. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer*. 2003;98(12):2624-9.
340. Nordin A, Mohammed KA, Naik R, de Barros Lopes A, Monaghan J. Does long-term follow-up have a role for node negative squamous carcinoma of the vulva? The Gateshead experience. *European journal of gynaecological oncology*. 2001;22(1):36-9.
341. Pouwer AW, Mus R, IntHout J, van der Zee A, Bulten J, Massuger L, et al. The efficacy of ultrasound in the follow up after a negative sentinel lymph node in women with vulvar cancer: a prospective single-centre study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2018;125(11):1461-8.
342. de Rooij BH, Thomas TH, Post KE, Flanagan J, Ezendam NPM, Peppercorn J, et al. Survivorship care planning in gynecologic oncology-perspectives from patients, caregivers, and health care providers. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2018;12(6):762-74.
343. Vistad I, Cvancarova M, Salvesen HB. Follow-up of gynecological cancer patients after treatment - the views of European experts in gynecologic oncology. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(11):1286-92.



KAPITEL 23

Vårdprogramgruppen

23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Skånes Universitetssjukhus, Lund Malmö

Päivi Kannisto Överläkare, Docent, VO Kvinnosjukvård, Lund,
Nina Karindotter Borgendahl, Bitr Överläkare, VO Bild och funktion, Malmö
Sofia Westbom Fremer, Överläkare, Doktorand, VO Laboratoriemedicin och
Patologi Lund
Anjila Koul, Gynonkolog, VO Hematologi, Onkologi och Strålningsfysik,
Lund

Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Diana Zach, Bitr Överläkare, Gyn Cancer inom Tema Cancer
Agneta Rönnqvist, leg sjuksköterska, Gyn Cancer inom Tema Cancer
Kristina Hellman, Överläkare, Gyn Cancer inom Tema Cancer

Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Katja Stenström Bohlin Överläkare, Med Dr, Kvinnosjukvården, Ordförande
Karin Bergmark, Överläkare, Med Dr, Onkologiska Kliniken
Claudia Mateioiu, Överläkare, Med Dr, Klinisk patologi och genetik
Henrik Leonhardt, Överläkare, Med Dr, Bild och interventionscentrum
Cecilia Kärrberg, Överläkare, Med Dr, Kvinnosjukvården
Christina Stigsson, leg sjuksköterska, Kvinnosjukvården
Josefine Stenqvist, leg sjuksköterska, Kvinnosjukvården

Universitetssjukhuset, Linköping

Preben Kjölhede, Överläkare, Professor, Kvinnokliniken

Sofia Bergström, leg sjuksköterska, Kvinnokliniken

Emelie Qvist, Undersköterska, Kvinnokliniken

Oscar Derke, Överläkare, Onkologiska Kliniken

Umeå Universitetssjukhus

Elisabeth Nylander, Överläkare, Professor, Dermatologi och Venereologi

Öppenvårdsgynekologi

Uppsala Akademiska Sjukhus

Helena Karypidis, Överläkare, Kvinnosjukvård

Allmänläkarspecialister

Patientrepresentanter

Monica Persotter Rönnberg

Helene Byheden

Adjungerande författare

Lennart Blomqvist, Överläkare, Professor, Bild och Funktion

Stina Klasson Överläkare, Med Dr, VO Plastikkirurgi Malmö

Louise Moberg, Överläkare, Med Dr, VO Kvinnosjukvård, Lund och

Service de Gynécologique Obstétrique, Pôle mère-enfant, Centre Hospitalier

Louis Raffalli Manosque

Stödteam, RCC Väst

Malin Samulesson, NVP-handläggare/utv. ledare RCC Väst

Christian Staf, statistiker RCC Väst

Tim Säll, statistiker RCC Väst

Charlotta Briggman, administrativ koordinator RCC Väst

Lena Nilsson administrativ koordinator RCC Väst



23.3 Jäv och andra bindningar

Medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Väst.

23.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Katja Stenström Bohlin till vårdprogramgruppens ordförande.

Versionerna 1.1 och 1.2 har inte varit på remissrunda.

Nedan gällde för version 1.0:

I en första remissrunda bjöds profession och patientföreningar in till att lämna synpunkter på vårdprogrammets innehåll; Läkemedelsindustriföreningen, RCC nat arb grupp för cancerläkemedel, RCC nat arb grupp KSSK, RCC nat arbetsgrupp cancerrehab, RCC nat arbetsgrupp prevention, Nationella Programområden (NPO), Sjuksköterskor i cancervård, Skandionkliniken, Svensk förening för allmänmedicin, Svensk förening för medicinsk genetik, Svensk förening för medicinsk radiologi, Svensk förening för patologi, Svensk onkologisk förening (SOF), Svensk sjuksköterskeförening (SSF), Svenska läkarsällskapet, Anhörigas riksförbund, Gynsam - Gyncancerföreningarnas Nationella Samarbetsorg, Melanomföreningen, Nätverket mot cancer, Nätverket mot gynekologisk cancer, Svenska ödemförbundet, Ung cancer, Cancerkompisar, Cancerfonden, Cancerrehabfonden, Nära cancer, Randiga huset, Riksföreningen för operationssjukvård, Riksföreningen för skolsköterskor, Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad, Svenska barnmorskeföreningen, Sveriges sjuksköterskor inom området smärta, Sårsjuksköterskor i Sverige, Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård, Svensk förening för obstetrikt och gynekologi (SFOG), Svensk förening palliativ medicin, Svensk kirurgisk förening, Fysioterapeuterna, Psykologförbundet, Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering (SWEDPOS), Svensk förening för sexologi, Svenska kuratorsföreningen, Vårdprogramsgrupp, Medförfattare, Processledare.

Efter sammanställning av de inkomna synpunktarna och revidering som följd av den första remissrunden, skickades vårdprogrammet på ytterligare en remissrunda. Denna gick till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter

den andra remissrundan bearbetades vårdprogrammet och godkändes av vårdprogramgruppen samt fastställdes av RCC i samverkan.



BILAGA 1

Teknisk och metodologisk beskrivning av bildagnostik

Lymfkörteldiagnostik med ultraljud

Med ultraljud kan man bedöma lymfkörtlars form och storlek samt interna struktur. Med hjälp av doppler kan man även bedöma vaskularisering. För bedömning av ytliga lymfkörtlar rekommenderas användning av högfrekvent, gärna linjär, transducer 7,5–15 Hz [1, 2].

Genomsnittliga kortaxeldiametern hos en inguinal lymfkörtel är 5,4 mm (normalområde 2,1–13,6 mm). En kortaxeldiameter på 8,8 mm är 2 SD över medelvärdet [1]. Enbart storlekskriterier räcker inte för att skilja normala lymfkörtlar från metastatiska dito. En normal lymfkörtel har oval form, fettinnehållande (högekogent) hilus och lägekogent cortex. Cortex har samma tjocklek inom hela lymfkörteln. En normal lymfkörtel uppvisar dopplersignal i hilus alternativt framstår som hypovaskulär. En förstorad, reaktiv lymfkörtel behåller den normala strukturen medan en lymfkörtelmetastas får ändrad form. Metastatiska lymfkörtlar har rund form, saknar högekogent hilus samt har tunt eller inget cortex. De har lägre ekogenitet och är isoekogena eller hypoekogena jämfört med muskelvävnad. Lymfkörtelmetastaser har flera feedingkärl och uppvisar dopplersignal i perifera delar. Om en misstänkt lymfkörtelmetastas uppvisar oskarp ytterkontur tyder detta på tumörspridning utanför lymfkörteln [1, 3, 4].

Magnetresonanstomografi (MRT) av lilla bäckenet vid utredning av lokal tumörutbredning och regionala lymfkörtlar

Det är viktigt att tänka på att vid ett standardprotokoll för MRT av lilla bäckenet kan undersökningsfältet hamna för högt upp och kaudala delar av vulvacancer riskera att missas. MRT-personal ska därför instrueras om att lägga undersökningsfälten tillräckligt långt kaudalt ("luft mellan benen") vid vulvacancer. Man får då även en god täckning av ljumskregionerna.

MRT-undersökningen av lilla bäckenet bör innehålla följande:

- Fältstyrka minst 1,5 T.
- Ytspolar (phased array coils).
- Axial samt sagitell T2-viktad högupplöst sekvens (matris 3–4 x 0,8 x 0,8 mm eller mindre).
- (Coronal T2-viktad sekvens frivilligt val.)
- Axial T1-viktad sekvens utan och med fettsuppression (matris 3–4 x 0,8 x 0,8 mm eller mindre).
- Axial och eventuellt sagitell DWI (som riklinje b 0, 100 och 1000 s/mm²) med ADC.
- Axial och eventuellt sagitell T1-viktad sekvens med fettsuppression efter Gadolinium-kontrasttillförsel med enkeldos.
- Patienten bör vara fastande samt eventuellt få tarmmotorikhämmande medel (Buscopan eller Glucagon).

Datortomografi (DT) av buk

DT-undersökning bör, om inte kontraindikationer finns, utföras med intravenös kontrast. Undersökningsområde från diafragma till trochanter minor.

Positronemissionstomografi (PET-DT)

Undersökningen utförs som helkroppsundersökning och omfattar hals, torax, buk samt bäcken, och utförs en timme efter injektion av 18F-fluoro-deoxy-D-glukos.

Om patienten genomgått DT torax och buk med i.v. kontrast inom de senaste 4 veckorna, utförs vanligen lågdos-DT i samband med PET. Sedvanliga förberedelser för 18-FDG-PET.



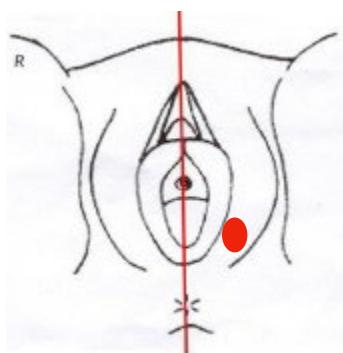
Referenser

1. Jacobson JA, Khoury V, Brandon CJ. Ultrasound of the Groin: Techniques, Pathology, and Pitfalls. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;205(3):513-23.
2. Lai G, Rockall AG. Lymph node imaging in gynecologic malignancy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2010;31(5):363-76.
3. Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *European journal of radiology*. 2006;58(3):345-59.
4. Sohaib SA, Moskovic EC. Imaging in vulval cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2003;17(4):543-56.

BILAGA 2

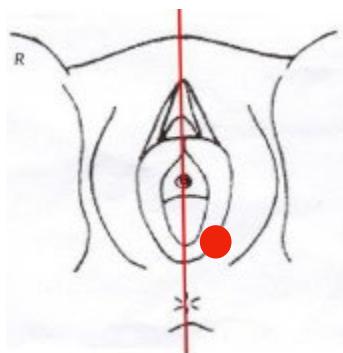
Lymfkörtelkirurgi vid olika scenarier

I Lateral unifokal tumör < 4cm utan klinisk misstanke om lymfkörtelmetastaser:



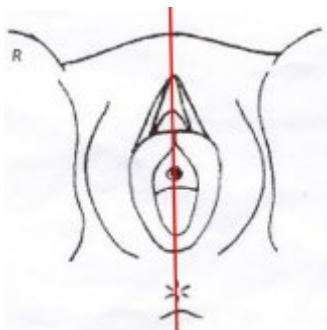
- Det är tillräckligt med en ipsilateral sentinel node biopsi
- Vid bilateralt flöde på scintigram bör bilateral sentinel node biopsi genomföras.
- Om sentinel node inte kan detekteras bör den sidan fullständigt utrymmas.
- Om metastas i sentinel node ipsilateralt: utrymning ipsilateralt, i individuella fall bilateralt (fler än en metastas ipsilateralt, kapselgenombrott).

II Central unifokal tumör < 4cm utan klinisk misstanke om lymfkörtelmetastaser:



- Bilateral sentinel node biopsi bör genomföras.
- Om ingen sentinel node detekteras på endera sida bör den sidan fullständigt utrymmas.
- Om metastas på en sida bör den sidan fullständigt utrymmas. Den andra sidan behöver inte utrymmas när man har en tumörfri sentinel node på den sidan.
- Unilateral SN räcker om enbart upptag till ena ljumskeden vid "near midline" tumör (<1 cm från medellinjen)

III Centrala tumörer ≥ 4cm eller multifokala tumörer:

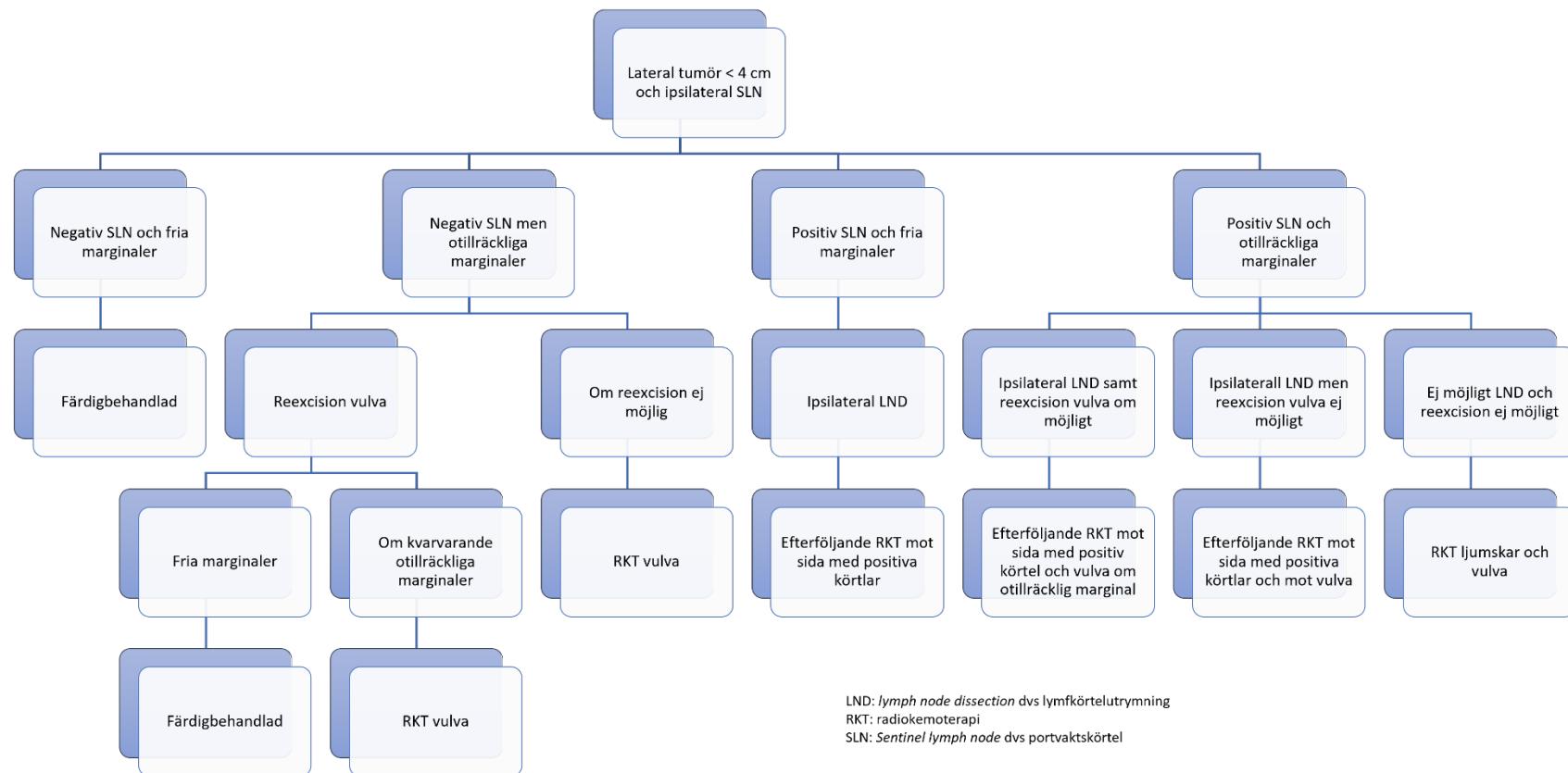


- Fullständig utrymning bilateralt.
- Vid laterala tumörer > 4cm. Individuellt behandlingsbeslut.

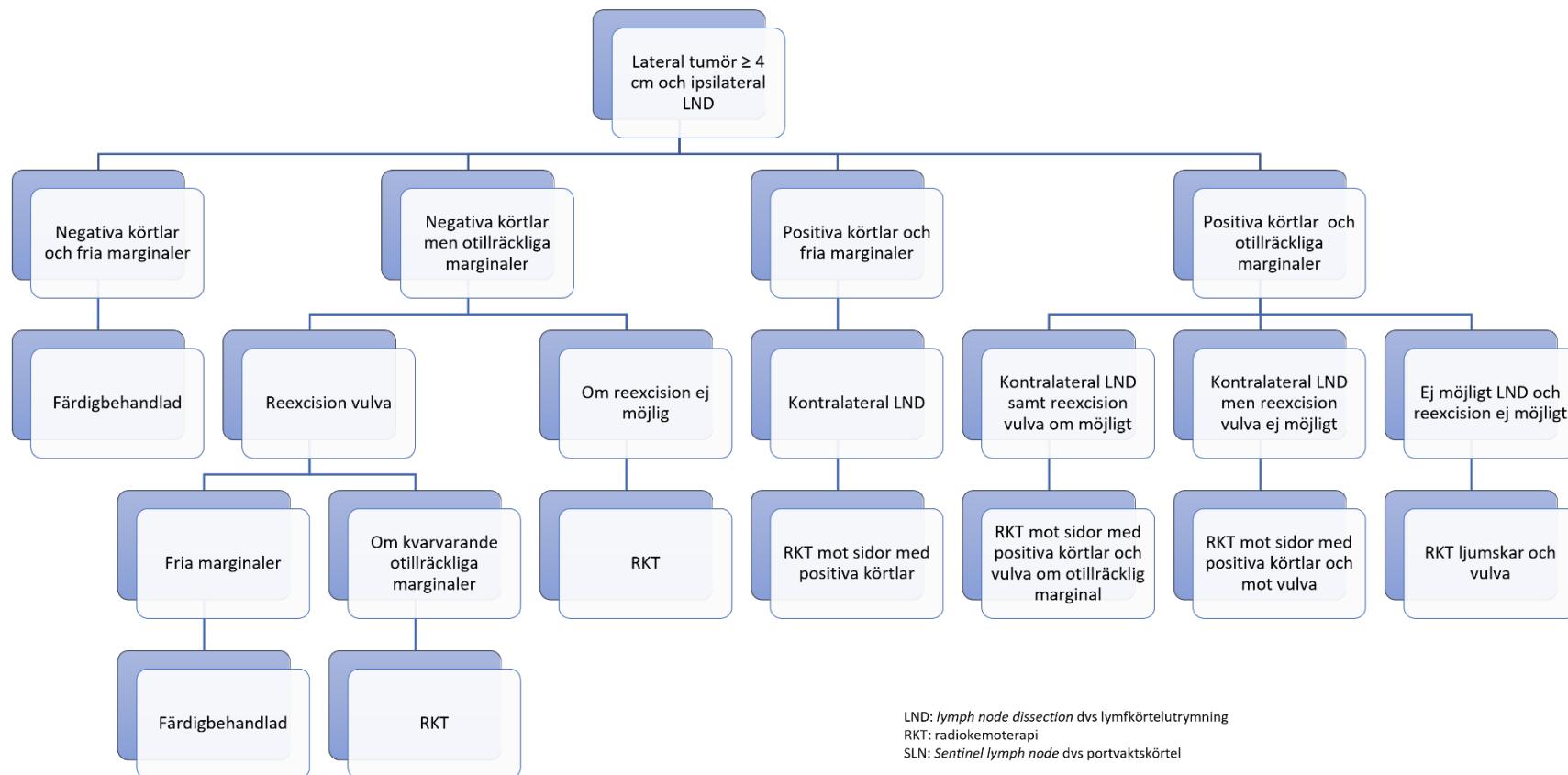
BILAGA 3

Flödesschema behandlingsval

Schema 1: Lateral tumör < 4 cm och ipsilateral SLN



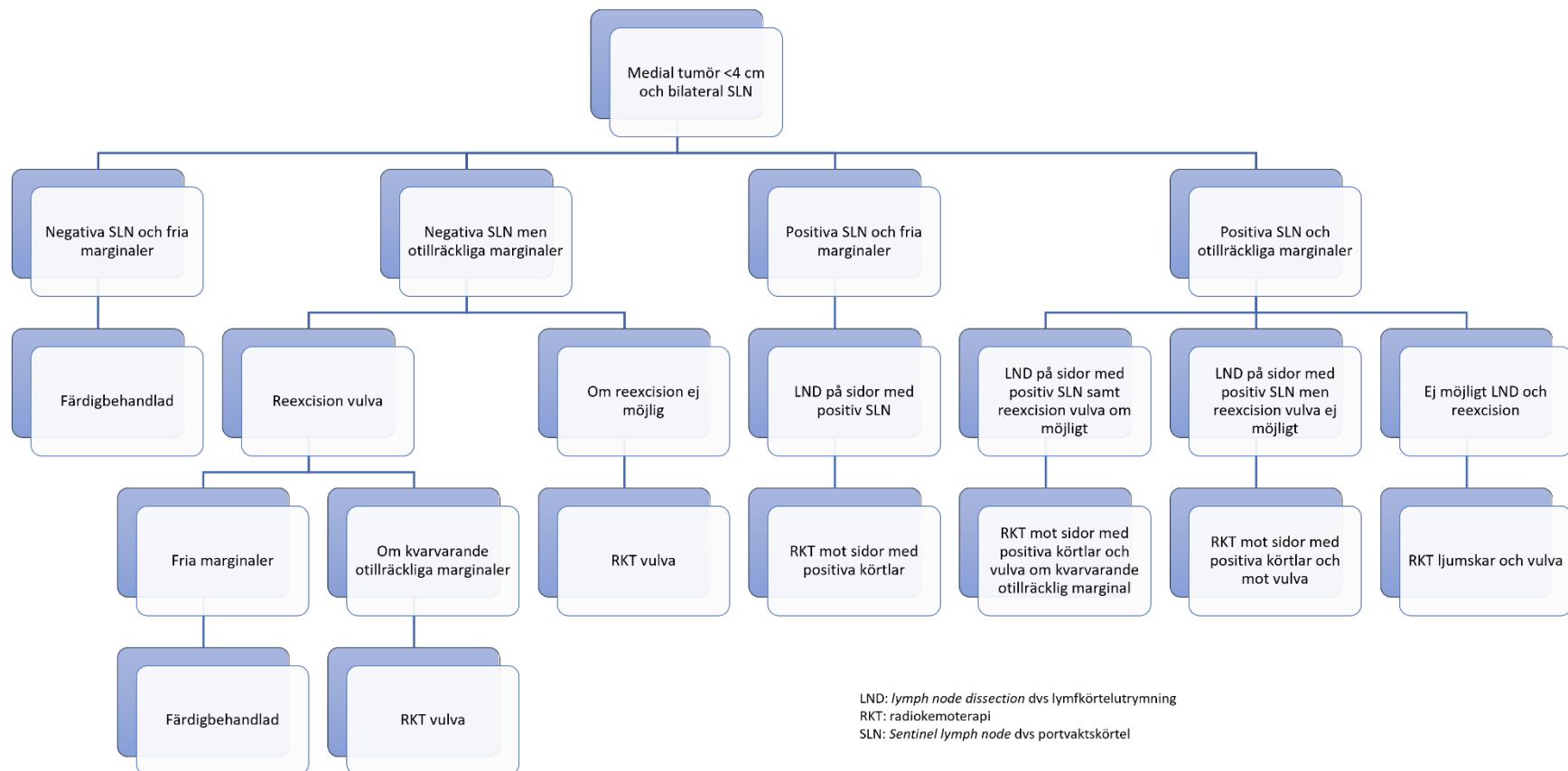
Schema 2: Lateral tumör ≥ 4 cm och ipselateral LND

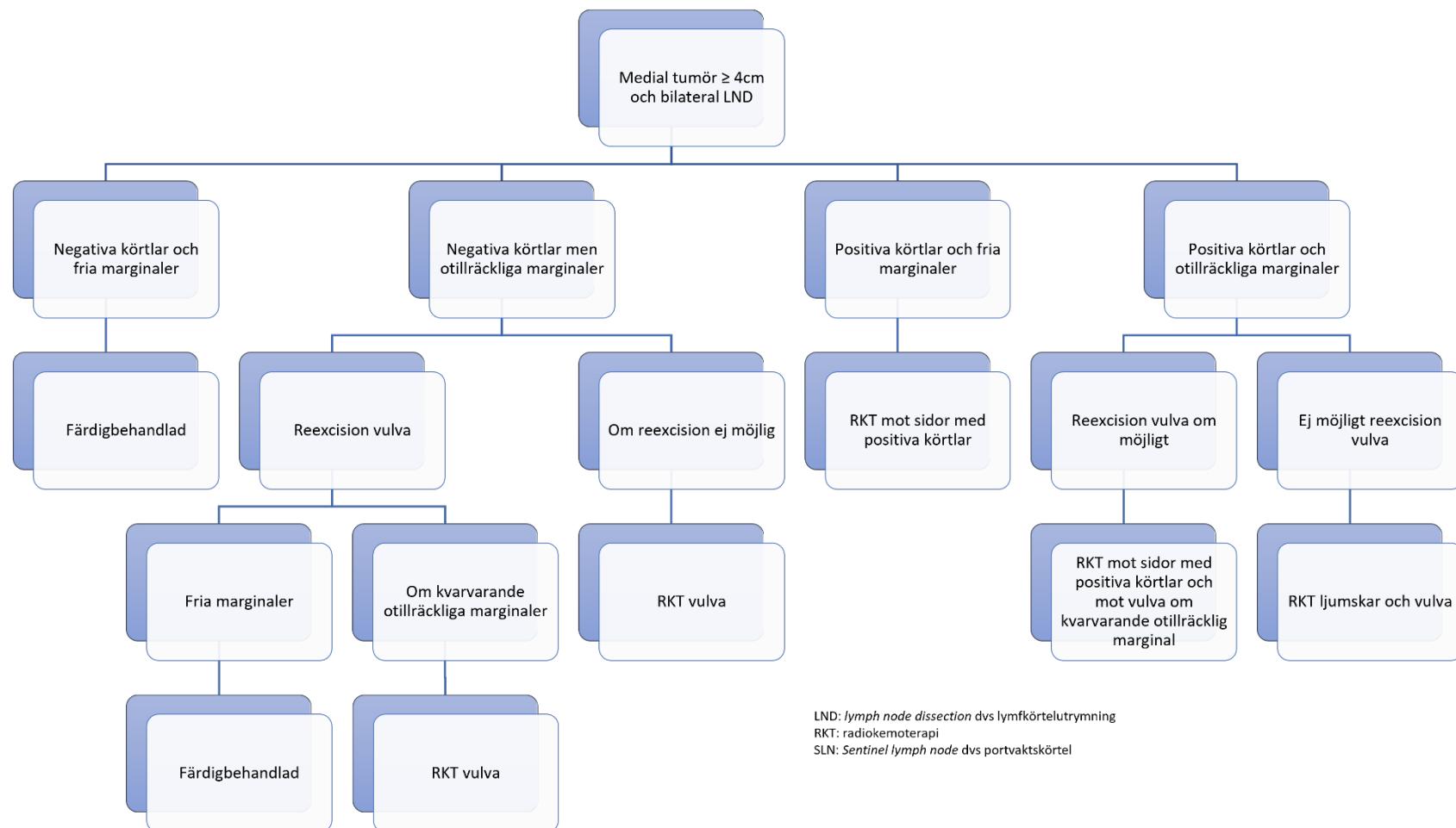
LND: *lymph node dissection* dvs lymfkörtelutrymning

RKT: radiokemoterapi

SLN: *Sentinel lymph node* dvs portvaktskörel

Schema 3: Medial tumör < 4 cm och bilateral SLN



Schema 4: Medial tumör ≥ 4 cm och bilateral LND



BILAGA 4

Kvalitetsdokument för patologi

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
dVIN	Differentierad vulva in situ-neoplasia
DEVIL	Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion
H&E	Hematoxylin-Eosin
HPV	Humant papillomvirus
HSIL	Höggradig skivepitellesion
LSIL	Låggradig skivepitellesion
SLN	Sentinel node, portvaktskörtel
VAAD	Vulvar acanthosis with altered differentiation
VAM	Vulvar aberrant maturation

Klinisk bakgrundsinformation

Den nationella cancerstrategin från 2009 understryker patientens perspektiv och fokuserar på den totala patientprocessen. Vulvacancerpatienten handläggs i multidisciplinära team med kirurger, röntgenläkare, patologer, onkologer, sjuksköterskor och andra berörda yrkeskategorier.

Patologens uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som klinikerna kan använda till att bedöma prognos och därmed vidare handläggning av patienten. Patologen gör en sammantagen morfologisk bedömning av förändringarnas utbredning och gradering, vilket förutsätter kliniska data på remissen samt tillräcklig mängd och kvalitet på det insända materialet. I den diagnostiska processen är därför kommunikation mellan klinikerna och patologen av största vikt.

Detta kan uppnås med standardisering av remisser och svar, men också genom att kvalitetssäkra bedömningen av morfologiska, prognostiska och prediktiva parametrar. Standardiserade svar garanterar att all relevant information finns med i utlåtandet och är lättläst. Detta bidrar till att fler patienter behandlas enligt vårdprogrammet.

Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Cytologi

Cytologiprover från vulva i form av smear, swab, eller liknande rekommenderas inte. Borstprov för diagnostik av humant papillomvirus (HPV) kan tas från vulva [1, 2]. Vid cytologisk provtagning från misstänkt metastas, exempelvis i ljumske, kan direktutstryk och/eller vätskebaserad cytologi användas i enlighet med de rutiner som gäller för respektive patologavdelning.

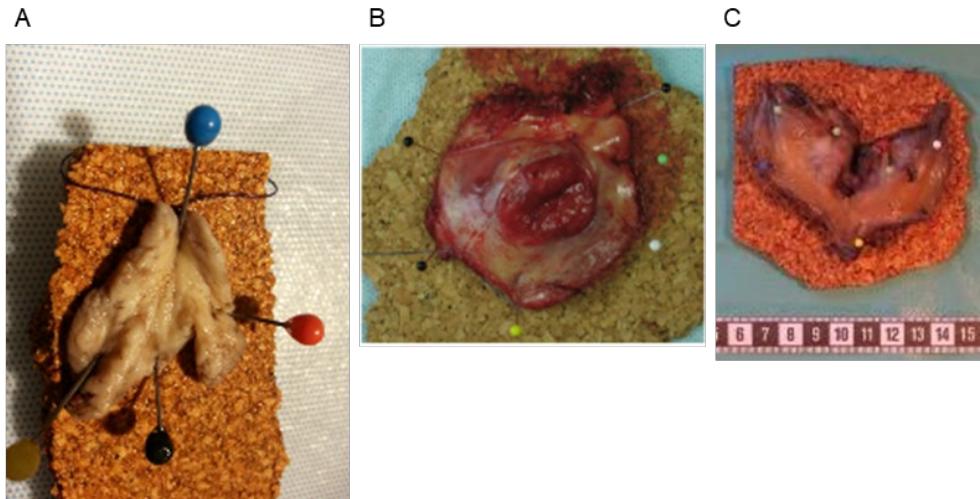
Biopsi

Biopsier bör omedelbart fixeras i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd). Skicka helst materialet orienterat på papper. Vid allt för små biopsier kan det annars bli svårt att orientera materialet på labb, och det kan ha negativ påverkan på bedömningen av eventuell invasion.

Excisioner och partiell/total vulvektomi

Om inte preparatet kan levereras färskt till laboratoriet rekommenderas att det monteras på korkplatta vid operationsavdelningen före formalinfixering. Formalinvolymen bör motsvara 10 gånger preparatets volym för optimal fixering. Det är viktigt att ett preparat inte står ofixerat i rumstemperatur. Ett preparat bör inte heller stå i +4° C mer än 24 timmar (3). Hanteringen utformas i dialog mellan respektive laboratorium och kvinnosjukvården.

En skiss eller foto som visar anatomiskt varifrån excisionen kommer, samt orientering och markering av kritiska resektionstränder, underlättar hantering på labb. Om preparatet inkluderar anatomiska strukturer såsom labia minora, labia majora, clitoris, o.s.v. bör detta anges och göras markeras ut. Om preparatet någonstans har delats så att kanter som inte är äkta resektionstränder bildats, bör detta anges i remissen och göras markeras ut på preparatet.



Figur 1: Mindre excisionspreparat uppnålat på korkplatta (A), medelstort excisionspreparat uppnålat på korkplatta (B) och posterior partiell vulvektomi (C). Om vissa anatomiska strukturer eller resektionstränder är av intresse kan dessa med fördel markeras med särskild färg på nälen eller med tusch.

Sentinel lymph node

Sentinel lymph node (SLN) bör inte skickas för frysning utom vid undantagsfall t ex när man misstänker metastasering i SLN. Intraoperativ undersökning bör omfatta maximalt 4 sentinel nodes. För frysning och/eller imprint måste körteln skickas färsk. Annars läggs den i 4 % buffrad formaldehydlösning. Dessa läggs i separata markerade burkar i ordning som bestäms av kirurgen, som också avgör vad som är sentinel nodes och non-sentinel nodes. Molekylära metoder används för närvarande endast i studier.

Anamnestisk remissinformation

För optimal morfologisk bedömning krävs följande uppgifter i anamnesdelen:

- Klinisk frågeställning och indikation för åtgärden.
- Ev. tidigare behandling och provtagning.
- Relevanta tidigare patologiska anatomiska diagnoser (PAD)/cytologiska diagnoser (CD), röntgen-/labfynd.
- Ev. graviditet, smittsamma sjukdomar, hormonbehandling.
- Klinisk beskrivning av förändringen/förändringarna.
- Typ av operation/undersökning.
- Preparatbeskrivning inklusive märkningar. Eventuellt med standardskiss, foto eller stämpel.
- Fraktionsbeteckningar.

- Sentinel node:
 - Antal sentinel nodes med uppgift om lokalisering och sida
 - Önskad undersökning (frys, imprint eller svar efter formalinfixering)

Utskärningsanvisningar

Biopsier

Allt bör bättas till diagnostik. Biopsier >5 mm kan skäras på längden vinkelrätt mot den mukosala ytan.

Operationspreparat

Preparatet bör mätas och orienteras. Det är viktigt att noggrant dokumentera hur bitarna tas, för att marginaler ska kunna anges i alla riktningar. Storsnitt och makrofoto kan med fördel användas.

Tumören bör sampelas tillräckligt för adekvat morfologisk bedömning. Bitar som representerar största djupväxten bör bättas. Tumörstorleken bör mätas.

Viktiga **resektionsytor** är såväl mot djupet som perifert och i förekommande fall mot uretra, vagina och anus eller andra angivna anatomiska strukturer.

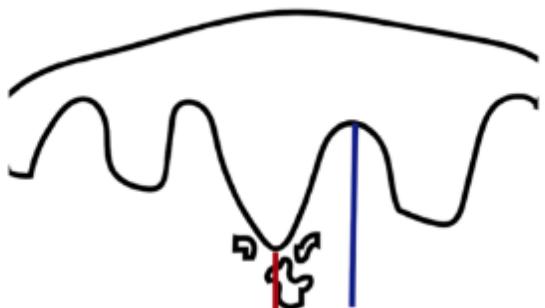
Samtliga lymfkörtlar bör bättas in och antalet lymfkörtlar anges. Vid tydlig metastas räcker det att bättta en skiva från lymfkörteln, i annat fall bör hela lymfkörteln bättas.

Sentinel Node

Allt material bör bättas och delade lymfkörtlar bättas för sig. Vid makroskopiskt metastasmisstänkta lymfkörtlar kan dock en representativ bit bättas. Makroskopiskt tumörfria lymfkörtlar skärs i 2-3 mm tjocka skivor vinkelrätt mot den långa axeln.

Mätning av invasionsdjup

Begynnande och ytlig invasion är erkänt svårbedömt och här rekommenderas frikostig nivåsnittning och intern konsultation [3]. För stadiebedömning är invasionsdjupet avgörande (mer eller mindre än 1 mm). Metoden för mätning av invasionsdjupet har ändrats i revisionen av FIGO stadium 2021 (Figur 2)[4]. Om invasionsdjupet inte kan mätas, till exempel på grund av snedsnittning eller fragmenterad material, bör detta anges i svaret.



Figur 2. Invasionsdjupet mäts från botten av närmaste dysplastiska retetapp (röd). Om det inte är möjligt att mäta från närmaste dysplastiska retetapp kan mätning ske från toppen av närmaste dermala papill (blå). Bild från Skala et al [5].

Analyser

Rekommenderade rutin- och specialfärgningar

Som rutin rekommenderas hematoxylin-eosin-färgning. Mucin-färgning och PAS kan användas för att undersöka Mb Paget. PAS kan användas för att påvisa svamphyfer.

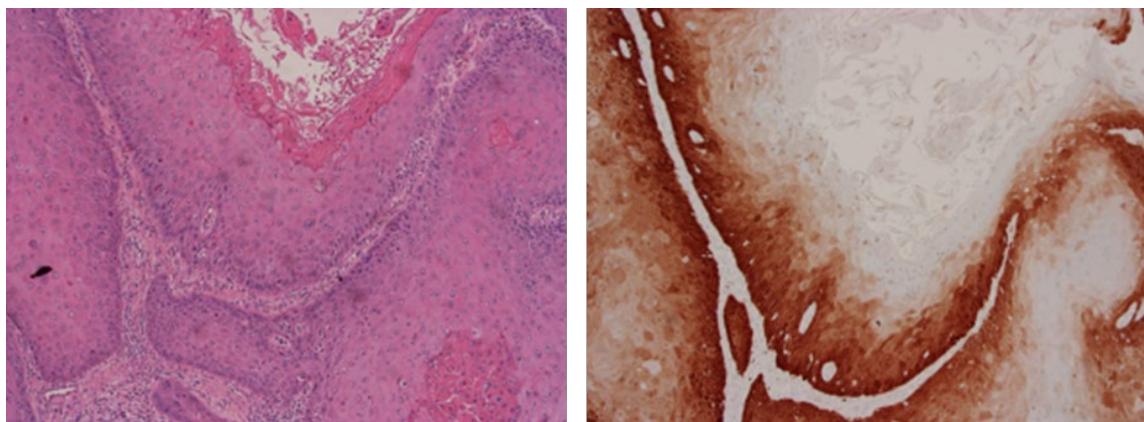
Rekommenderad immunhistokemi

P16-färgning

I LAST-projektet finns en stor internationell litteraturgenomgång där det fastställs att p16 har ett värde som diagnostisk biomarkör i differentialdiagnostik[6].

Tolkning av p16-färgning: I LAST-projektet fastställs att endast stark och utbredd "block"-p16-färgning bör betraktas som "positiv". I skivepitel definieras detta som en sammanhängande stark kärn- plus cytoplasmatiske färgning av basalcellsskiktet med förlängning uppåt som vanligen inbegriper minst en tredjedel av den epiteliala tjockleken. Denna höjdbegränsning är något godtycklig och framför allt i keratiniseraende skivepitel kan positiviteten vara begränsad till de basala delarna (Fig. 3). Observera alltså att ett prov kan kallas positivt utan färgning av hela epitolets tjocklek. Alla övriga mönster tolkas som negativa, inklusive fläckvis mosaikfärgning. Fokal eller ojämnn kärnfärgning är ospecifik och kan ses vid reaktiv skivepitelmetaplasia, liksom vid låggradig lesion (LSIL). För fler bildexempel på p16-färgning hänvisas till KVAST-dokumentet för cervixcancer.

Det finns fall av HPV-oberoende VIN/skivepitelcancer som uppvisar blockpositivitet i p16 samt mutationsinfärgning i p53 [7, 8]. Liknande fenomen med överuttryck av p16 i samband med TP53-mutation ses exempelvis även i höggradig serös ovariancancer.



Figur 3. Positiv p16-färgning i skivepitel kan i vulva vara relativt begränsad till de basala delarna av epitelet.

p16-färgning rekommenderas vid följande differentialdiagnoser [6]:

- Differentialdiagnos mellan precancer (HSIL) och icke-precancer (reakтив eller atrofisk slemhinna).
- Om man överväger HSIL (tidigare VIN2), som differentialdiagnos till LSIL, talar positiv p16 för HSIL (tidigare VIN2) och negativ p16 för LSIL.
- Om flera patologer inte är överens om en diagnos, och HSIL är en möjlig differentialdiagnos, talar positiv p16 för HSIL.
- P16 bör inte användas rutinmässigt om diagnosen är normal morfologi, tydlig LSIL eller tydlig HSIL.

Kvalitetssäkring: Med tanke på p16:s centrala roll i diagnostiken bör p16-färgning kvalitetssäkras genom ett externt kvalitetsprogram (t.ex. EQUALIS, NordiQC). LAST-projektets rekommendationer, baserade på publicerad litteratur, utgår ifrån en viss klon och ibland även ett visst kit. Införandet av en antikropp kräver validering som visar att utfallet är detsamma som förväntas enligt litteraturen.

Ki-67, Pro-ExC och övriga färgningar inom HSIL/LSIL

Många markörer visar likartade resultat som p16, dock finns det inte tillräcklig evidens för att rekommendera dessa. Ki67 kan t.ex. ses i övre halvan vid aktiv HPV-infektion som t.ex. kondylom.



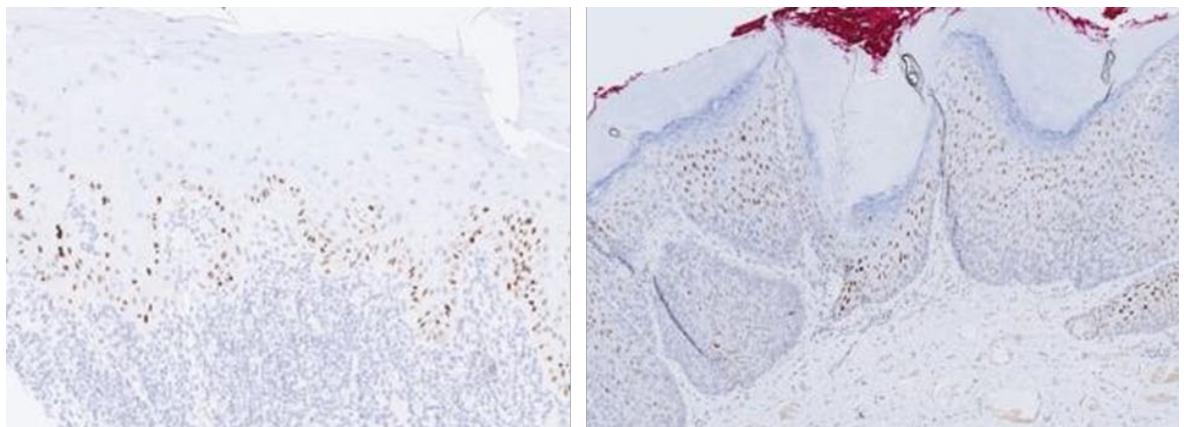
23.4.1.1 P53-färgning

Sex olika infärgningsmönster i p53 har beskrivits både i intraepiteliala skivepitellesioner och i skivepitelcancer i vulva. Två av dessa är så kallade vildtyp (wild type) och vid dessa ses sällan TP53-mutation:

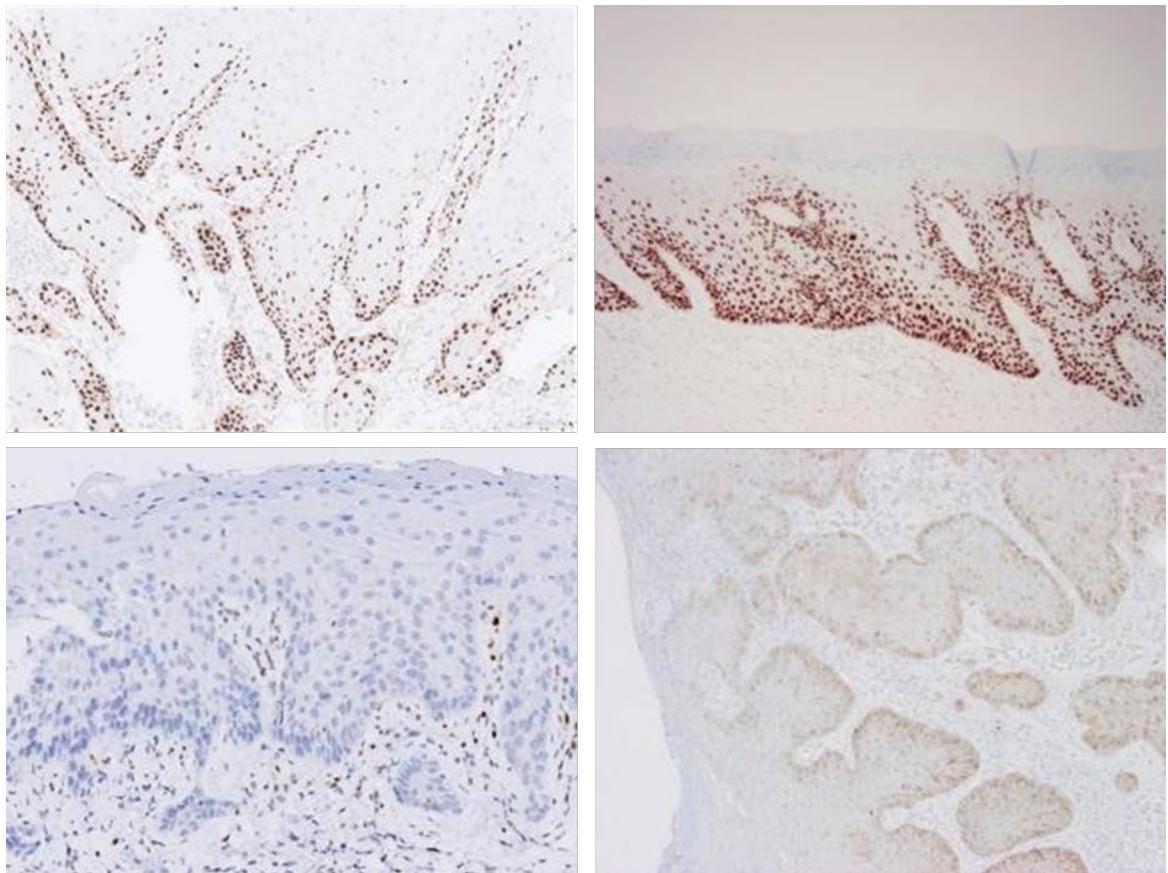
1. *Utspridd (scattered)*: Heterogen nukleär positivitet med varierande intensitet i basala och parabasala lagren.
2. *Mitt-epitelial (mid-epithelial) positivitet med basal negativitet*: Heterogen stark nukleär infärgning i mitten av epitelet med klar negativitet basalt. Detta infärgningsmönster ses vid p16-positiva HPV-relaterade lesioner.

Fyra infärgningsmönster har identifierats vid TP53-mutation:

1. *Basalt överuttryck*: Homogen stark nukleär infärgning i >80% av basala celler utan betydande infärgning parabasalt. Detta mönster eller liknande basalt överuttryck kan även ses vid reaktiva tillstånd och ischemi.
2. *Parabasalt/ diffust överuttryck*: Homogen stark nukleär infärgning >80% av basala celler med stark positivitet även parabasalt.
3. *Total negativitet (null)*: Total avsaknad av infärgning i epitelet med positivitet i intern kontroll (nukleär infärgning i inflammatoriska eller stromala celler).
4. *Cytoplasmatisk*: Cytoplasmatisk infärgning med eller utan nukleär infärgning med positiv intern kontroll (nukleär infärgning i inflammatoriska eller stromala celler).



Figur 4. Vildtyp-infärgningar i p53. Till vänster utspridd (scattered). Till höger mitt-epitelial (mid-epithelial), basalt negativ, vilken kan ses i HPV-relaterade lesioner.



Figur 5. P53-infärgningar som kan ses vid TP53-mutation. Uppe till vänster basalt överuttryck. Uppe till höger basalt och parabasalt överuttryck. Nere till vänster null, helt negativ. Nere till höger cytoplasmatisk infärgning.

I de flesta fall med skivepitelcancer där en kringliggande intraepitelial komponent identifieras ses samma typ av infärgningsmönster i p53 i båda komponenterna. P53-färgning kan ha ett värde vid bedömning av radikalitet på morfologiskt svårbedömda intraepiteliala HPV-oberoende lesioner. Det har dock rapporterats om avvikande p53-infärgning i morfologiskt normalt skivepitel i vulva, analogt med exempelvis p53-signatur i tuba [8-13].

Kärlmarkörer

I utredning av lymfovaskulär invasion (LVI) kan immunfärgning med kärlmarkörer D2-40, ERG, CD31 eller CD34 vara till hjälp. I samband med immunfärgning kan en ny H&E-nivå tas för att relatera immunfärgningen till morfologin. Färgning av LVI är inte obligatorisk, och det behövs inte heller någon indelning mellan lymfatiska och hematovaskulära spatier.



Immunfärgningar vid tidig invasion

Tidig invasion i skivepitelcancer och adenocarcinom diagnostiseras på rutin-H&E-snitt. Ingen immunhistokemisk färgning har visat sig ha diagnostiskt värde för att påvisa invasion. Därför är ytterligare H&E-nivåer och intern konsultation förstahandsval för undersökning av misstänkt invasivt fokus.

S-100, HMB-45, MelanA, SOX10

Dessa markörer kan vara användbara vid differentiering mot melanom.

Immunohistokemi vid misstänkt Mb Paget

Intraepitelial växt av maligna celler kan förekomma antingen primärt, som extramammar Morbus Paget, men även sekundärt till maligniteter t.ex i rektum eller urinblåsan. Även pagetoid växt av dysplastiska keratinocyter kan förekomma från en intilliggande HSIL. Detta kan undersökas närmare med en panel av immunohistokemiska färgningar, till exempel CDX2, CK7, GATA3 och CK20.

Sentinel Node

Sentinel nodes, eller portvaktskörtlar, från patienter med vulvacancer ska undersökas med ultrastaging. KVAST-gruppen i gynpatologi rekommenderar följande:

Samtliga sentinel nodes bättas i sin helhet och på sådant sätt att man kan avgöra antal lymfkörtlar med eller utan metastas i respektive fraktion.

Ultrastaging görs med följande protokoll som ett minimum:

- Makroskopiskt metastasmisstänkta lymfkörtlar: Körteln färgas med H&E.
- Makroskopiskt tumörfria lymfkörtlar: Initialt kan man göra ett H&E snitt och om detta är negativt gå vidare med immunfärgning och nivåsnittning enligt nedan. Alternativet är att genomföra nivåsnittningen direkt: H&E, nivåsnittning på 200-400 µm med H&E och cytokeratin (CKAE1/AE3), nivåsnittning på 200-400 µm med H&E och cytokeratin.
- Alternativt till direkt färgning med cytokeratin kan ofärgade glas sparats och färgas ifall H&E är negativ.

Motivering och diskussion

Diskussionen kring ultrastaging har varit komplicerad, inte minst pga vulvacancers sällsynta natur, vilket leder till brist på stora studier och evidensbaserade data [14]. Det finns ännu inga studier som jämför olika

ultrastaging-protokoll med morbiditet (vanligtvis ljumskrediv) eller mortalitet som utfallsmått.

Tidigare försök med användning av protokollet från GROINSS-studierna [15, 16] har inneburit en betydande belastning för såväl rutin- som immunlaboratorier trots att det rör sig om relativt få fall. Jämförelser har gjorts med grannländerna, som inte använder ett så extensivt protokoll.

Sammantaget anser inte KVAST-gruppen det motiverat att fortsätta använda studieprotokollet utan förordar en återgång till ovanstående som rutin.

Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

1. Preparatbeskrivning: Hur preparatet inkom (färskt/fixerat). Typ av preparat, antal fraktioner, preparatstorlek, eventuella markeringar, beskrivning av eventuell tuschning.
2. Beskrivning av förändringar: Tumörlokalisation och storlek.
3. Övrigt: Väsentliga bifynd och fynd som kan påverka den patologiska bedömningen (t ex. bristfällig fixering eller trasigt preparat).
4. Makrofoto taget?

Mikroskopiutlåtande

Biopsier

Preoperativa biopsier bör bedömas med avseende på *in situ* och/eller invasiv cancer, tumörtyp (skivepitelcancer, Paget m.m.) samt invasionsdjup. Om invasionsdjupet inte är bedömbart t.ex. vid snedsnittat material, bör detta anges.

Operationspreparat

- Tumörtyp, inklusive p16-status och p53-status (wild type eller aberrant) vid skivepitelcancer.
- Horistontell utbredning av den invasiva komponenten. Viktig gräns vid 2 cm.
- Invasionsdjup. Viktig gräns vid 1 mm.
- Invasion i lymf-/blodkärl.
- Förekomst av HSIL/HPV-oberoende VIN/lichen sclerosus.



- Marginaler
 - Förekomst av HSIL/HPV-oberoende VIN i resektionsrand
 - Marginaler <5mm mot invasiv komponent anges med riktning/klockslag och mått. Om marginalen understiger 5 mm i ett större område kan den anges med områdets riktningar samt minsta marginal, exempelvis "Kl 10-12 minsta marginal 3 mm".
- Lymfkörtlar, non sentinel nodes resp. sentinel nodes
 - totalt antal lymfkörtlar, per lymfkörtelstation
 - antal med metastas per lymfkörtelstation.
 - extrakapsulär växt eller, om detta inte ses, antal metastaser (1 el ≥ 2) större än 5 mm.
 - isolerade tumörceller (ITC), det vill säga ensamma celler eller små kluster av celler mätande som mest 0,2 mm i utbredning
- Angående multifokalitet: Kriterier för när multifokal cancer föreligger finns ännu inte i vulva. Vid flera små invasiva foci inom ett område med sammanhängande dysplasi bör man vara återhållsam med att använda begreppet multifokal cancer. I första hand får den kliniska bilden avgöra när två eller flera från varandra skilda tumörer föreligger, men frågan kan också tas upp till diskussion vid MDK i det enskilda fallet.

- **Melanom:** För detaljer kring parametrar att bedöma och svara ut hänvisas till [KVAST-dокументet för malignt melanom](#).

Svarsdelen bör också innehålla, oavsett typ av preparat:

- Namn på ansvarig diagnostiker.
- Svarsdatum.
- Typ av svar (preliminärt, definitivt, konsultationsutlåtande).

Rekommenderade klassifikationssystem

Intraepiteliala skivepitellesioner

För en utförlig beskrivning av HPV-associerade intraepiteliala skivepitellesioner hänvisas till [Svensk Förening för Patologi och Kvalitets- och standardiseringss-dokumentet för cervixpatologi](#). I vulva utgör HPV-associerad cancer endast en andel av all skivepitelcancer. Intraepiteliala skivepitellesioner i

vulva klassificeras utifrån de kriterier som anges i LAST-projektet och WHO med tillägget av HPV-oberoende VIN som inte finns i cervix [6, 17].

Låggradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL)

Koilocytiska, platta låggradiga HPV-förändringar med och utan "atypi" bör diagnostiseras som LSIL. Båda dessa har ett gemensamt biologiskt ursprung. De flesta LSIL är varken dysplastiska eller neoplastiska, utan motsvarar HPV-infektion, varför termen "lesion" rekommenderas. Papillomatösa låggradiga lesioner såsom condyloma acuminatum och skivepitelpapillom räknas inte in i LSIL enligt WHO 2020[6, 17, 18].

Tidigare benämningar som bör fasas ut:

- lätt/lindrig skivepiteldysplasi/VIN1
- platt kondylom
- ”koilocytos”
- ”koilocytiskt atypi”
- HPV-effekt

Histopatologi: Proliferation av basala och parabasala celler som kan vara minimal och vanligtvis omfattar som mest den basala tredjedelen av epitelet. Mitoser och positivitet i proliferationsmarkör ki67 kan dock ses i hela epitelets tjocklek. Mitoser ses mest inom de mer parabasala delarna av epitelet och atypiska mitoser saknas. I de ytliga delarna av epitelet ses koilocytos med ökad mängd cytoplasma och man saknar den kärntränsel som vanligtvis ses vid HSIL. Den koilocytotiska kärnatypin varierar. LSIL kan ses vid både låg- och högrisk-HPV och kan ibland, i samband med högrisk-HPV, vara p16-blockpositiv.

Skivepitelförändringar som inte uppfyller de nödvändiga kriterierna för LSIL är icke-diagnostiska för HPV-infektion.

Höggradig intraepitelial skivepitellesion (HSIL)

Tidigare benämningar som bör fasas ut:

- måttlig skivepiteldysplasi/VIN2
- grav skivepiteldysplasi/VIN3
- skivepitelcancer in situ

Histopatologi: Morfologin vid HSIL ses som en proliferation av hyperkromatiska keratinocyter med ökad kärnstorlek, oregelbundna kärnmembran och hög kärn-cytoplasma-ratio. Epitelet har störd utmognad och ökad mitotisk aktivitet. Mitoser, även atypiska, ses ofta i mellersta och/eller ytliga tredjedelen av



epitelet. Två varianter av HSIL finns beskrivna, basaloid och vårtig, men överlappning mellan dessa båda morfologiska mönster är vanlig. HSIL har i sällsynta fall morfologi liknande dVIN eller Pagets sjukdom [17, 19].

HPV-oberoende VIN

Den vanligaste HPV-oberoende intreepiteliala lesionen är differentierad VIN (dVIN). Den förekommer oftare hos äldre kvinnor jämfört med HSIL och är i många fall associerad till inflammatoriska tillstånd i vulva, framför allt lichen sclerosus [17, 20]. Risken för progression till cancer är större och tidsförloppet från dVIN till invasiv cancer är kortare än vid HSIL. Diagnosen ställs i de flesta fall i efterhand och dVIN ses ofta i anslutning till redan invasiv cancer. Många fall av dVIN har mutationer i TP53-genen och har avvikande infärgningsmönster i immunhistokemi för p53-proteinet. Detta beskrivs mer i avsnitt 2.5.2 Rekommenderad immunhistokemi. Observera att p53 kan uppvisa vissa mönster av överuttryck även i inflammatoriska, ischemiska och HPV-relaterade tillstånd [17, 21-23].

Histopatologi dVIN: Basal cellatypi och atypiska mitoser i basalslagret. Epitelet mognar ut och kan vara allt från atrofiskt till akantotiskt. Rikligt med basala mitoser, ibland atypiska, brukar ses. Abrupt keratinisering är också karaktäristiskt med dyskeratos och encellskeratinisering. Nukleolerna är prominenta och retetapparna ofta förlängda [17, 21].

Två andra typer av HPV-oberoende intraepiteliala lesioner med association till skivepitellesioner finns beskrivna: vulvar acanthosis with altered differentiation (VAAD) och differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion (DEVIL). Det har föreslagits att dessa ska samlas under benämningen vulvar aberrant maturation (VAM) [24, 25]. De karaktäriseras båda av fränvaro av cellulär atypi och har istället framträdande arkitektoniska avvikelse som exofytisk växt och akantotisk eller verruciform arkitektur. I VAAD ses ofta flerlagrig parakeratos och ytlig blekhet i keratinocyternas cytoplasma. VAAD har observerats framför allt i kanterna av verrucös skivepitelcancer. DEVIL och VAAD har vanligtvis inte mutationer i TP53 [17, 26-28].

En andel av de intraepiteliala skivepitellesionerna har morfologiskt överlappande bild och det finns HPV-oberoende VIN med utseende av HSIL och tvärtom. Vid överlappande morfologi eller diskrepans mellan morfologisk bild och immunhistokemiskt utfall (se 2.5.2) kan PCR eller annan metod för påvisande av HPV bli avgörande för klassificeringen av lesionen [9, 29-31].

Epiteliala tumörer

Skivepitelcancer, HPV-associerad

HPV-associerad skivepitelcancer i vulva är ofta exofytisk och multifokalitet är vanligt. HPV-associerad skivepitelcancer är oftare måttligt till lågt differentierad och basaloid samt vårtig (warty/condylomatous) typ är klassiska. Keratinisering ses dock i en tredjedel av fallen och blandad morfologi är vanligt [17].

Skivepitelcancer, HPV-oberoende

HPV-oberoende skivepitelcancer är i vår del av världen vanligare än HPV-associerad, men prevalensen varierar beroende på HPV-förekomst. Ca 60 % av skivepitelcancer är associerad med inflammatoriska dermatoser t.ex. lichen simplex chronicus, lichen sclerosus och HPV-oberoende VIN. Denna cancer är mestadels keratiniserade och har oftast fibromyxoid dermal reaktion samt är ofta associerad med TP53-mutation. Verrukös typ, som i randzonen ofta är associerad med VAAD (Vulvar acanthosis with altered differentiation) och lågrisk-HPV (HPV6), tillhör denna grupp [26]. Den kan infiltrera djupt och lokalt destruktivt men ger endast sällan lymfkörtelmetastaser. Denna subtyp är mycket ovanlig och diagnosen kan endast ställas i frånvaro av områden med mer klassiskt infiltrerande cancer [17, 19].

Prognostiska faktorer vid skivepitelcancer

Prognostiska faktorer vid skivepitelcancer är invasionsdjup, storlek, kärlinväxt och lymfkörtelmetastasering men inte differentieringsgrad. Numer står det också klart att HPV-oberoende cancer har sämre prognos än HPV-associerad. TP53-mutationsstatus har föreslagits ha prognostisk betydelse men detta är ännu inte säkert fastslaget. Enligt WHO är blockpositivitet i p16-immunhistokemi en acceptabel surrogatmarkör för engagemang av högrisk-HPV i vulva[17]. **P16- och p53-status i invasiv skivepitelcancer i vulva bör rapporteras och p53 svaras ut som wild type eller aberrant mutationsinfärgning.** Ett observandum är att blockpositivitet eller överuttryck i p16 kan ses som en konsekvens av TP53 mutation [8]. I tveksamma fall, t ex keratiniserande cancer eller svårtolkad p16-färgning, kan påvisande av högrisk-HPV med PCR eller annan mer specifik metod vara av värde. Vid svårigheter med bedömning av p16 och/eller p53 immunhistokemi kan fallet skickas för konsultation till referenspatolog vid nationellt vulvacenter.



Basalcellscancer

En invasivt växande tumör uppbyggd främst av celler som liknar basalceller från epidermis och har perifer palissadering. Tumören kan uppvisa skivepiteldifferentiering [20].

Morbus Paget

Primär Mb Paget är ovanlig och drabbar vanligtvis personer över 60 år. Cytoplasmarika atypiska celler med körteldifferentiering vandrar upp i skivepitelet. Lesionen är oftast primär och endast intraepitelial i vulva men i en mindre andel av fallen finns ett underliggande adenocarcinom, vanligen i hudens adnexorgan. Så kallad sekundär Mb Paget med ursprung i carcinom i exempelvis cervix, urinblåsa, anus eller rectum är sällsynt.

Tumörcellerna är keratinpositiva och slemförande (PAS- alt. mucikarmin-positiva). Immunhistokemi i primär Mb Paget visar framför allt positivitet i CK7 och GATA3 men även EMA- och CEA-positivitet samt CK20- och ER-negativitet[17, 32, 33].

Adenocarcinom i vulvakörtlar

Maligniteter med ursprung i Bartholinikörtlar kan vara av olika epiteltyper. Skivepitelcancer respektive adenocarcinom av olika slag ses i 40 % vardera. Resterande består av adenoidcystisk, adeno-skvamös, uroepitelial och småcellig cancer. Maligniteter kan även uppstå ur andra körtelstrukturer i vulva. En viktig differentialdiagnos är papillärt hidradenom. Adenocarcinom i vulva är vanligtvis HPV-negativa [17, 34].

Papillärt hidradenom

Papillärt hidradenom är en benign tumör som tros utgå ifrån anogenitala mammarliknande körtlar. Den sitter oftast i interlabiala sulcus eller på yttre blygdläpparna. Den är välavgränsad och uppbyggs av komplexa grenade och sammangående tubuli och papiller bestående av tunna fibrovaskulära strukturer som kläds av ett monomorf kuboidalt till kolumnärt cylinderepitel med underliggande myoepiteliala celler. Mitoser ses vanligtvis och den mitotiska aktiviteten kan vara hög. Tumören kan recidivera om den inte borttages i sin helhet. [17]

Bifasiska stromala/epiteliala tumörer

Fibroadenom

Fibroadenomet är ovanligt i vulva och utgörs av en benign, välavgränsad bifasisk tumör med körtel- och stromakomponenter. Stromat är ensartat, hypocellulärt med spolformiga eller stellata celler utan atypi.

Körtelkomponenten kan vara av olika morfologiska varianter. Mitotisk aktivitet är låg eller saknas. Båda komponenterna brukar uttrycka östrogen- och progesteronreceptor. [17]

Phyllodestumör

Phyllodestumör är en bifasisk tumör bestående av mammarliknande epitel och leaf-like arkitektur med stromal hypercellularitet och proliferation framför allt kring epitheliala komponenten. Den delas upp i benign, borderline och malign beroende på grad av atypi och mitotisk aktivitet i stromat såsom i motsvarigheten i bröst där den är betydligt vanligare.[17]

Melanom

Melanom utgör 5% av maligna tumörer i vulva och vagina[17]. För detaljer kring parametrar att bedöma och svara ut hänvisas till [KVAST-dokumentet för malignt melanom](#).

Mjukdelstumörer

I nedre gyntrakten finns flera platsspecifika mesenkymala tumörtyper. Specifikt bör nämnas det aggressiva angiomyxomet som har ett utpräglat infiltrativt växtsätt och som ofta recidiverar lokalt. Denna entitet anmäls till tumörregistret.



Administrativt

SNOMED

Nedan räknas de vanligaste eller för området typiska tillstånden upp. För övriga tumörer och tillstånd, se utökad kodlista i WHO-boken

Vulva

T80000

Förändringar i skivepitel

- Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL M80770
- Höggradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL M80772
- Condyloma acuminatum M80770
- HPV-oberoende VIN/ Differentierad VIN M80712
- Skivepitelcancer HPV-associerad M80853
- Skivepitelcancer HPV-oberoende M80863
- Seborrhoisk keratos M80520

Inflammatoriska lesioner/icke neoplastiska förändringar

- Lichen sclerosus et atrophicus M58240
- Lichen planus M48890

Förändringar i körtelepitel

- Pagets sjukdom, extramamillär M85423
- Tumörer utgående från Bartholinikörtlar och liknande körtlar kodas på respektive tumörtyp
 - Adenocarcinom M81403
 - Skivepitelcancer M80703
 - Urotelial cancer M81203
- Papillärt hidradenom M84050

Mjukdelstumörer

- Fibroepitelial stroma-polyp M07681
- Superficiellt angiomyxom M88410
- Superficiellt myofibroblastom M88250
- Cellrikt angiofibrom M91600
- Angiomyofibroblastom M88260
- Aggressivt angiomyxom M88410

pTNM-klassificering

pTNM-klassificering [4]

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



Stadieindelning enligt FIGO

Stadium	Förklaring
Stadium I	Tumör begränsad till vulva.
IA	Tumör ≤ 2 cm och infiltrationsdjup ≤ 1 mm.
IB	Tumör >2 cm eller infiltrationsdjup >1 mm.
Stadium II	Tumör av alla storlekar med utbredning till distala 1/3 av uretra, vagina eller anus. Inga lymfkörtel- eller fjärrmetastaser.
Stadium III	Tumör av alla storlekar med utbredning till övre delen av intilliggande perineala strukturer eller med ofixerade, icke ulcererade lymfkörtlar med metastas.
IIIA	Tumör av alla storlekar med utbredning till övre 2/3 av uretra eller vagina, till urinblåsans mukosa, rektal mukosa eller förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser ≤ 5 mm.
IIIB	Regionala* lymfkörtelmetastaser >5 mm.
IIIC	Regionala* lymfkörtelmetastaser med extrakapsulär växt.
Stadium IV	Tumör oavsett storlek fixerad till ben, eller fixerade, ulcererade lymfkörtelmetastaser, eller fjärrmetastaser.
IVA	Tumör fixerad till bäckenben eller fixerade eller ulcererade regionala* lymfkörtelmetastaser.
IVB	Fjärrmetastaser.

* Regional innehåller inguinala och femorala lymfkörtlar.

Kvalitetsarbete för patologin

Förslag på kvalitetsindikatorer

- Totalt antal px, biopsier och excisioner från vulva
- Antal LSIL
- Antal HSIL
- Antal invasiv skivepitelcancer
- Antal invasivt adenocarcinom
- Extern kvalitetssäkring av p16-immunhistokemi
- Antal cancerfall som undersökts med p16 eller HPV-diagnostik

Övrigt

KVAST-grupp för gynekologisk patologi 2021

Sammankallande:

Sofia Westbom Fremer, Skånes universitetssjukhus, Lund
sofia.westbom-fremer@skane.se

Dokumentet har uppdaterats av:

Sofia Westbom Fremer, Skånes universitetssjukhus, Lund
sofia.westbom-fremer@skane.se

Constantina Mateoiu, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
constantina.mateoiu@vgregion.se

Anna Måsbäck, Skånes universitetssjukhus, Lund
Anna.Masback@skane.se

Angeliki Papagiannopoulou, Linköpings universitetssjukhus, Linköping
Angeliki.Papagiannopoulou@regionostergotland.se

Annika Patthey, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
annika.patthey@regionvasterbotten.se

Övriga gyn KVAST medlemmar (2021):

Malin Båtsman, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
malin.batsman@regionvasterbotten.se

Henrik Edvardsson, Centralsjukhuset Karlstad, Karlstad
henrik.edvardsson@liv.se; henrik.k.edvardsson@sll.se

Eva Lundin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
eva.lundin@medbio.umu.se

Josefin Severin-Karlsson, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
Josefin.severin-karlsson@sll.se

Diana Taslica, Akademiska sjukhuset, Uppsala
diana.lizuca.taslica@akademiska.se

Sandra Wessman, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
sandra.wessman@sll.se

Referenser

1. Roberts CC, Liaw KL, Skjeldestad FE, Jansen KU, Bryan JT. Importance of specimen type in detecting human papillomavirus DNA from the female genital tract. *Journal of medical virology*. 2009;81(9):1620-6.
2. Sahasrabuddhe VV, Gravitt PE, Dunn ST, Brown D, Allen RA, Eby YJ, et al. Comparison of human papillomavirus detections in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(1):187-92.
3. Abdel-Mesih A, Daya D, Onuma K, Sur M, Tang S, Akhtar-Danesh N, et al. Interobserver Agreement for Assessing Invasion in Stage 1A Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(9):1336-41.
4. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, Bhatla N, Okamoto A, Wilailak S, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;155(1):43-7.
5. Skala SL, Ebott JA, Zhao L, Lieberman RW. Predictive Value of an Alternative Strategy for Measuring Depth and Size of Stage 1 Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(3):265-71.
6. Darragh TM, Terence JC, Cox T, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(1):76-115.
7. Dong F, Kojiro S, Borger DR, Growdon WB, Oliva E. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(8):1045-53.
8. Kortekaas KE, Solleveld-Westerink N, Tessier-Cloutier B, Rutten TA, Poelgeest MIE, Gilks CB, et al. Performance of the pattern-based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2020;77(1):92-9.
9. Griesinger LM, Walline H, Wang GY, Lorenzatti Hiles G, Welch KC, Haefner HK, et al. Expanding the Morphologic, Immunohistochemical, and HPV Genotypic Features of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Vulva With Morphology Mimicking Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and/or Lichen Sclerosus. *Int J Gynecol Pathol*. 2020.
10. Liu YA, Ji JX, Almadani N, Crawford RI, Gilks CB, Kinloch M, et al. Comparison of p53 immunohistochemical staining in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) with that in inflammatory

- dermatoses and benign squamous lesions in the vulva. *Histopathology*. 2020.
11. Rakislova N, Alemany L, Clavero O, Saco A, Torne A, Del Pino M, et al. p53 Immunohistochemical Patterns in HPV-Independent Squamous Cell Carcinomas of the Vulva and the Associated Skin Lesions: A Study of 779 Cases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21).
 12. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Pors J, Chen J, Ho J, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in *in situ* and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol*. 2020;33(8):1595-605.
 13. Thompson EF, Chen J, Huvila J, Pors J, Ren H, Ho J, et al. p53 Immunohistochemical patterns in HPV-related neoplasms of the female lower genital tract can be mistaken for TP53 null or missense mutational patterns. *Mod Pathol*. 2020;33(9):1649-59.
 14. Euscher ED, Malpica A. Gynaecological malignancies and sentinel lymph node mapping: an update. *Histopathology*. 2020;76(1):139-50.
 15. Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):8-14.
 16. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, 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.
 17. Female Genital Tumors / WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5 ed: Lyon: International Agency for Research on Cancer.; 2020.
 18. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol*. 2016;127(2):264-8.
 19. AFIP Atlas of tumor pathology Series 2. Tumors of the cervix, vagina and vulva. Kurman Rjea, editor: ARP Press Silver Spring, Maryland.; 2010.
 20. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7 ed. Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett B. M, editor: Springer International Publishing; 2019.
 21. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *Journal of clinical pathology*. 2014;67(4):290-4.
 22. McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M, et al. HPV-independent Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN) is Associated With an Aggressive Clinical Course. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2017;36(6):507-16.

23. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016;48(4):291-302.
24. Day T, Marzol A, Pagano R, Jaaback K, Scurry J. Clinicopathologic Diagnosis of Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(4):392-8.
25. Heller DS, Day T, Allbritton JI, Scurry J, Radici G, Welch K, et al. Diagnostic Criteria for Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Aberrant Maturation. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(1):57-70.
26. Nascimento A, Granter S, Cviko A, Yuan L, Hecht J, Crum C. Vulvar Acanthosis With Altered Differentiation: A Precursor to Verrucous Carcinoma? *Am J Surg Pathol*. 2004;28(5):638-43.
27. Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS, Ritterhouse LL, Dong F, MacConaill LE, et al. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2017;30(3):448-58.
28. Tessier-Cloutier B, Pors J, Thompson E, Ho J, Prentice L, McConechy M, et al. Molecular characterization of invasive and in situ squamous neoplasia of the vulva and implications for morphologic diagnosis and outcome. *Mod Pathol*. 2020.
29. Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit V, et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(22):6781-9.
30. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger L, Quint W, Bult P, et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol*. 2018;149(2):310-7.
31. Watkins JC, Yang E, Crum CP, Herfs M, Gheit T, Tommasino M, et al. Classic Vulvar Intraepithelial Neoplasia With Superimposed Lichen Simplex Chronicus: A Unique Variant Mimicking Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38(2):175-82.
32. Morbeck D, Tregnago AC, Baiocchi G, Sacomani C, Peresi PM, Osorio CT, et al. GATA3 expression in primary vulvar Paget disease: a potential pitfall leading to misdiagnosis of pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia. *Histopathology*. 2017;70(3):435-41.
33. Zhao M, Zhou L, Sun L, Song Y, Guo Y, Zhang X, et al. GATA3 is a sensitive marker for primary genital extramammary paget disease: an immunohistochemical study of 72 cases with comparison to gross cystic disease fluid protein 15. *Diagnostic pathology*. 2017;12(1):51.
34. Ouldamer L, Chraibi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surgical oncology*. 2013;22(2):117-22.

BILAGA 5

Vårdprogramgruppens medlemmar för version 1.0

Skånes Universitetssjukhus, Lund Malmö

Päivi Kannisto Överläkare, Docent, VO Kvinnosjukvård, Lund, Ordförande
Louise Moberg, Överläkare, Med Dr, VO Kvinnosjukvård, Lund
Jessica Wihl, Bitr Överläkare, VO Onkologi och hematologi, Lund
Anna Löfroth, Överläkare, VO Hud- och könssjukdomar, Malmö
Nina Karindotter Borgendahl, Bitr Överläkare, VO Bild och funktion, Malmö
Sofia Westbom Fremer, Överläkare, Doktorand, VO Laboratoriemedicin och
Patologi Lund
Stina Klasson Överläkare, Med Dr, VO Plastikkirurgi Malmö ADJUNGERAD
Cecilia Wester, leg sjuksköterska, VO Onkologi och Hematologi Lund

Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Diana Zach, Bitr Överläkare, Doktorand, Gyn Cancer inom Tema Cancer
Catharina Beskow, Överläkare, Med Dr, Gyn Cancer inom Tema Cancer
Lennart Blomqvist, Överläkare, Professor, Bild och Funktion
ADJUNGERAD
Agneta Rönnqvist, leg sjuksköterska, Gyn Cancer inom Tema Cancer

Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Katja Stenström Bohlin Överläkare, Med Dr, Kvinnosjukvården
Karin Bergmark, Överläkare, Med Dr, Onkologiska Kliniken
Claudia Mateoiu, Överläkare, Med Dr, Klinisk patologi och genetik
Henrik Leonhardt, Överläkare, Med Dr, Bild och interventionscentrum
Cecilia Kärrberg, Överläkare, Med Dr, Kvinnosjukvården



Christina Stigsson, leg sjuksköterska, Kvinnosjukvården
Monica Bäcklund, Undersköterska, Kvinnosjukvården

Universitetssjukhuset, Linköping

Preben Kjölhede, Överläkare, Professor, Kvinnokliniken
Sofia Bergström, leg sjuksköterska, Kvinnokliniken
Emelie Qvist, Undersköterska, Kvinnokliniken
Oscar Derke, Överläkare, Onkologiska Kliniken
Pia Svensson, Koordinator, Onkologiska Kliniken

Umeå Universitetssjukhus

Elisabeth Nylander, Överläkare, Professor, Dermatologi och Venereologi

Öppenvårdsgynekologi

Eva Hardmeier, Läkarhuset Odenplan, Stockholm

Uppsala Akademiska Sjukhus

Helena Karypidis, Överläkare, Kvinnosjukvård

Helsingborgs lasarett

Johanna Berg, Överläkare, Bild och Funktion

Allmänläkarspecialister

Maria Eriksson, leg läkare sp allmänmedicin och gynekologi
Malin van der Hoogerlinden leg. läkare, sp allmänmedicin

Patientrepresentanter

Monica Persotter Rönnberg
Ewa-Maria van der Kwast

Adjungerande författare

Dr Linn Wölber, MD PhD Department of Gynecology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Tyskland
Dr Gunnel Lindell, MD, Överläkare, Kvinnokliniken, Länssjukhuset i Kalmar, Kalmar

Professor, MD PhD Maaike Oonk, Department of Gynecologic Oncology,
University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närtstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se