

# Udredning, behandling og opfølgning af vulvacancer

Ligita Paskeviciute Frøding<sup>1</sup>, Vibeke Zobbe<sup>1</sup>, Lars Ulrik Fokdal<sup>2</sup>, Isa Charlotte Secher Niemann<sup>3</sup>, Trine Jakobi Nøtrup<sup>4</sup>, Elisabeth Kristensen<sup>5</sup>, Anne Pernille Christiansen<sup>5</sup>, Annika Loft<sup>6</sup> & Tine Henriksen Schnack<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

På vegne af Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe for vulvacancer  
**1)** Gynækologisk Afdeling, Rigshospitalet  
**2)** Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
**3)** Gynækologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
**4)** Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet  
**5)** Patologiafdelingen, Rigshospitalet  
**6)** Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
 2019;181:V04190216

Vulvacancer udgør ca. 4% af de gynækologiske kræftformer, hvilket svarer til ca. 100 nye tilfælde om året i Danmark. Sygdommen forekommer hyppigst hos kvinder over 60 år. Incidensen af vulvacancer er stigende blandt yngre kvinder (under 50 år), hvilket tilskrives stigningen i højrisiko-humant papillomvirus (HR-HPV)-infektioner verden over [1-3].

Den almindeligste histologiske tumortype ved vulvacancer er planocellulært karcinom (75-90%) [3, 4]. Blandt de ikkeplanocellulære karcinomer forekommer basocellulære karcinomer og maligne melanomer hyppigst. Udvikling af vulvacancer finder simplificeret geniget primært sted ad to distinkt forskellige patogenetiske *pathways* [5, 6]. Dels en HR-HPV-drevet *pathway* med vulvær *high-grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) som præmalignt forstadie, dels en ikke-HR-HPV-drevet *pathway* med differentieret vulvær intraepitelial neoplasi (dVIN) som præmalignt forstadie, udviklet på baggrund af en kronisk inflammatorisk hudsygdom, især lichen sclerosus (LS) og lichen simplex chronicus (LSC). HSIL er som oftest forårsaget af HR-HPV-infektion (76%) [7]. Risikoen for at få vulvacancer hos patienter med ubehandlet HSIL er 9%, og ved LS er risikoen ca. 5%, mens der hos patienter, der har LS med dVIN, er en risiko på 33% [6, 8, 9].

I modsætning til cervixcancer er der ikke evidens for screening for vulvacancer, hvorfor tidlig diagnosticering og behandling af præmaligne læsioner i vulva spiller en væsentlig rolle i forebyggelsen af vulvacancer.

Vulvacancer debuterer oftest i stadium I-II (60%), hvor tumoren er begrænset til vulva (Tabel 1). Lokal spredning sker ved indvækst i vagina, urethra og/eller den anale sfinkter. 20-30% af alle patienter med vulvacancer har ingvinale lymfeknudemetastaser på diagnostidspunktet. Lymfatisk metastasering afhænger først

og fremmest af primærtumorens invasionsdybde, størrelse og lokalisation. Ved en invasionsdybde på  $\leq 1$  mm og en tumorstørrelse  $\leq 2$  cm (stadium IA) (Tabel 1) er risikoen for metastasering negligabel. Ved invasionsdybde  $> 1$  mm og/eller tumorstørrelse  $> 2$  cm vil ca. en tredjedel af patienterne have lymfeknudemetastaser i inguen. Fjernmetastasering til lever eller lunger ses hos under 5%.

Den væsentligste prognostiske faktor for lokal kontrol efter kirurgisk intervention er en histopatologisk fri margin [10]. Lymfeknudepredning er langt den vigtigste prognostiske faktor for overlevelse [11, 12].

Udredning og behandling af vulvacancer sker i henhold til den nationale vulvacancer guideline [13], der er udarbejdet af Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe, vulvacancergruppen, og er harmoniseret med European Society of Gynecologic Oncology vulva cancer guideline [14].

## SYMPTOMER

Symptomatologien er ofte karakteristisk i form af smerter, svie, kløe eller ømhed i det involverede område. Desuden findes der ofte sår dannelse og hævelse eller elevation af huden, ændringer i hudens eller slimhindens farve (hvid, rød eller blå). Forandringerne er typisk uregelmæssigt afgrænset til det omkringliggende væv. Desuden er vulva hos en stor andel af patienterne præget af likenoide forandringer, som er forenelige med LS (Figur 1).

## UDREDNING, DIAGNOSTIK OG STADIEINDELING

Flertallet af patienterne opsøger en praktiserende læge ved symptomer. Der er en risiko for, at vulvacancer diagnosticeres sent især hos ældre patienter pga. deres vægring mod undersøgelsen, ligesom gynækologisk undersøgelse af patienter med kløe/svie i vulva ved praktiserende læger til tider undlades med henvisning til de hyppigste benigne vulvovaginale lidelser som candidiasis eller aldersbetinget atrofi. Der bør altid foretages gynækologisk undersøgelse, før en behandling af en formodet benign lidelse påbegyndes.

Ved mistanke om vulvacancer bør patienten henvises i et kræftpakkeforløb direkte til en af de højtspecialiserede gynækologiske afdelinger, hvor man behand-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Vulvacancerdiagnostik er behæftet med såvel *patient's* som *doctor's delay*.
- ▶ Behandlingen har en høj akut komplikations- og senfølgerate.
- ▶ Risikoen for recidiv, akutte komplikationer og senfølger er høj, hvorfor lænerevarende opfølgning er nødvendig.

 **TABLE 1**

Stadieinddeling af vulvacancer.

FIGO-stadie	TNM-stadie	Klinik
0	Tis	Carcinoma in situ, intraepiteltialt karcinom
I	T1-2N0M0	Tumor begrænset til vulva eller perineum
IA	T1AN0M0	Tumor < 2 cm og invasionsdybde < 1 mm, ingen lymfeknudemetastaser
IB	T1B-2N0M0	Tumor > 2 cm eller invasionsdybde > 1 mm, ingen lymfeknudemetastaser
II	T3N0M0	Tumor med indvækst i nedre ¼ af urethra, vagina eller anus, ingen lymfeknudemetastaser
III	T1-3N1-2M0	Alle tumorer med positive inguinofemorale lymfeknuder
IIIA		1 lymfeknudemetastase ≥ 5 mm Eller 1-2 lymfeknudemetastaser < 5 mm
IIIB		≥ 2 lymfeknudemetastaser ≥ 5 mm Eller ≥ 3 lymfeknudemetastaser < 5 mm
IIIC		Lymfeknudemetastaser med ekstrakapsulær spredning
IV		Tumor med indvækst i øverste del af urethra eller vagina, mucosa i blære eller rectum, bækkenknogler og/eller bilaterale regionale lymfeknudemetastaser
IVA	T4NXM0	Indvækst i øverste del af urethra og/eller vaginal mucosa, mucosa i blære eller rectum, bækkenknogler
	T1-3N2M0	Fikserede eller ulcererede inguinofemorale lymfeknuder
IVB	TXNXM1	Alle tilfælde med fjermetastaser inkl. pelvine lymfeknudemetastaser

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics; TNM = *tumour, nodes, metastases*.

ler vulvacancer (Rigshospitalet eller Aarhus Universitetshospital) for at undgå forsinkelse [15]. Alternativt henvises patienten til en gynækologisk speciallæge mhp. videre udredning. Hvis den praktiserende læge ikke har mistanke om vulvacancer, skal patienter med vedvarende symptomer ud over otte uger henvises til en praktiserende gynækolog eller en gynækologisk afdeling, også når der er fundet normale forhold ved en gynækologisk undersøgelse. Alle patienter med histologisk verificeret vulvacancer, undtagen stadie 1A og basocellulære karcinomer, skal henvises til en af de to højtspecialiserede afdelinger.

Diagnosen stilles ved stansebiopsi af alle suspekter forandringer taget i lokalbedøvelse. Tumorstørrelse og beliggenhed af alle biopterede områder beskrives (gerne fotodokumentation). Lyskerne palperes for suspekter lymfeknuder. Patienterne bør have foretaget en cervixcytologisk undersøgelse, da HSIL/vulvacancer oftest er HPV-induceret for at udelukke samtidig HPV-relateret patologi i cervix. Endvidere foretages der CT, PET-CT og/eller MR-skanning med henblik på vurdering af tumorens udbredelse lokalt i vulva og diagnostik af metastaser, herunder især lymfeknudemetastaser (Figur 2).

## BEHANDLING

Behandlingen af vulvacancer er tværfaglig og foregår i tæt samarbejde mellem gynækologer, onkologer, patologer, plastikkirurger, radiologer og nuklearmedicinere. I de senere år er udviklingen gået i retning af individualiserede kirurgiske procedurer, hvilket stiller endnu større krav til centralisering.

Den primære behandling af vulvacancer er ofte kirurgisk og afhænger af primærtumorens størrelse, lateralitet (afstand til midtlinje), involvering af organer som klitoris, urethra, analsfinkter, de ingvinale lymfeknuder og fjermetastaser.

Strålebehandling og eventuelt kemoterapi tilbydes adjuverende efter operation eller som primærbehandling, hvis tumoren er inoperabel.

## KIRURGI

Standardbehandling af lokaliseret vulvacancer er radikal lokal excision af tumoren i vulva. For at sikre til-

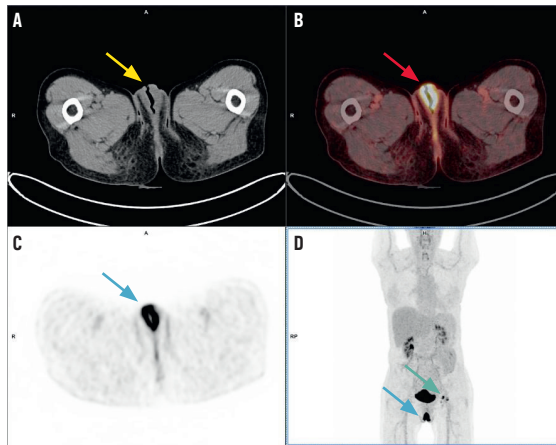
 **FIGUR 1**

Vulvacancer lokaliseret til klitoris hos en patient med lichen sclerosus.

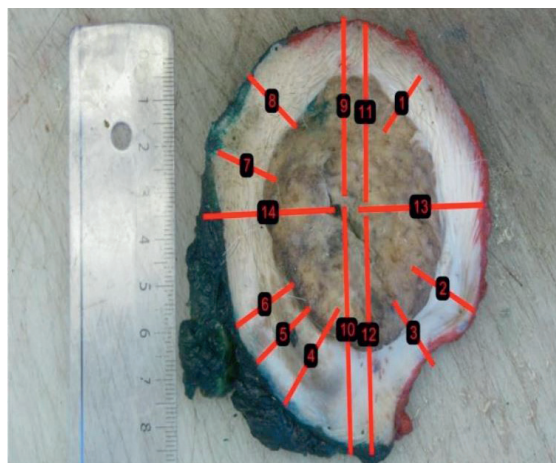


 **FIGUR 2**

18F-fluorodeoxyglucose. PET/CT-billeder af kontrastopladende vulvatumor med metastasesuspekter lymfeknuder i venstre inguen. **A.** Aksialt CT-snitbillede på niveau med vulva. Tumoren i vulva er vanskelig at identificere (gul pil). **B.** Fusioneret PET og CT på samme niveau som billede A. Der ses kraftig patologisk øget aktivitetsoptagelse i tumoren i vulva (rød pil). **C.** Aksialt snitbillede af PET-skanningen på samme niveau som billede A, hvor den kraftige patologiske aktivitetsoptagelse i tumoren i vulva ses sort (blå pil). **D.** Helkrops PET-billede, hvor der ses kraftig patologisk øget aktivitetsoptagelse i tumoren i vulva (blå pil) såvel som i metastasesuspekter lymfeknuder i venstre inguen (grøn pil).


 **FIGUR 3**

Formalinfikseret vulvaresektat. De røde linjer markerer snit udtaget til mikroskopi.



strækkelig histopatologisk tumorfri margin (mikroskopisk 5 mm) resekeres tumoren i sundt væv med 12 mm makroskopisk resektionsafstand (Figur 3). Ved indvækst i urethra kan resektion af den yderste 1 cm af urethra foretages uden at kompromittere sfinkterfunktionen. I forbindelse med større resektioner er der ofte behov for plastikkirurgisk assistance. Fjernelse af ingvi-

 **FIGUR 4**

Lymfocele efter ingvinal lymfadenektomi.



nale lymfeknuder foretages via en separat incision. Hvis det drejer sig om mindre unifokale vulvatumorer (tumor < 4 cm), og der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk mistanke om patologiske ingvinale lymfeknuder, anvender man i dag *sentinel node* (SN)-proceduren. SN er et sikkert alternativ til ingvinal lymfadenektomi med lav ingvinal recidivrate, god overlevelse og lav komplikationsforekomst [10, 16]. Ved tumorer  $\geq$  4 cm, multifokale tumorer og klinisk eller billeddiagnostisk malignitetssuspekter lymfeknuder foretages der uni- eller bilateral ingvinal lymfadenektomi. Indgrebet er behæftet med risiko for komplikationer og langtidsfølger. Hvis tumoren er beliggende < 1 cm fra midtlinjen, skal der udføres bilateral ingvinal SN/lymfadenektomi.

### ONKOLOGISK BEHANDLING

Patienter, der har lokalavanceret, inoperabel vulvacancer med tumorindvækst i analsfinkter, vagina eller urethra, tilbydes primær kemostrålebehandling med kurativ intention [17]. Adjuverende strålebehandling i kombination med kemoterapi gives efter operation ved snæver resektionsmargin (< 5 mm) uden mulighed for reresektion og ved spredning til ingvinale lymfeknuder [18-20].

Både den primære og den adjuverende strålebehandling er ekstern og varer 5-6 uger. Den omfatter de ydre kønsorganer, eventuelle områder med indvækst i nærliggende organer og inguen. I tillæg til strålebehandlingen gives der ugentlig kemoterapi med cisplatin.

### KOMPLIKATIONER OG SENFØLGER

Vulvacancerbehandling kan være behæftet med mange såvel akutte komplikationer som senfølger. De hyppigste akutte komplikationer er sårinfektion, sårruptur og

lymfocele (Figur 4), hvor opheling ofte tager flere måneder. Efter ingvinal lymfadenektomi vil ca. halvdelen af patienterne få lymfødeme af mons pubis og underekstremiteterne. Tilstanden kan for mange være livsvarig [16, 21]. Resektion i vulva kan medføre seksuel dysfunktion især ved efterfølgende strålebehandling og kan have negativ indflydelse på patienternes livskvalitet [22].

Strålebehandling i sig selv er forbundet med akut hudtoksicitet i form af stråledermatitis hos hovedparten af patienterne, hvilket på længere sigt kan resultere i nedsat elasticitet og fibrose i det strålebehandlede væv. Derudover oplever mange af patienterne ændringer i vandladnings- og afføringsmønster samt smerter og træthed under og i en periode efter strålebehandlingerne [23].

Vandladningsproblemer kan være vedvarende på grund af fibrose omkring urethra.

I nogle tilfælde kan der opstå længerevarende sår dannelse, nekrose, kroniske smerter og fistler i de strålebehandlede områder.

## BEHANDLINGSRESULTATER OG PROGNOSE

Risikoen for recidiv af vulvacancer er høj [19]. Således fik 27% og 40% af patienterne et lokalrecidiv inden for henholdsvis fem og ti år i en selekteret patientgruppe [24]. 7-12% af disse patienter havde på recidivtidspunktet ligeledes metastaser i inguen [10, 25]. Risikoen for isoleret recidiv i inguen afhænger af det primære stadie. Risikoen er højest i de første to år [10, 25]. Hos patienter med primærlokaliseret sygdom er risikoen lav (2,5%), mens risikoen hos patienter med metastatisk sygdom er noget højere 8% [24]. Risikoen for død af vulvacancer efter recidiv i inguen er høj trods multimodal behandling [26].

Femårstotaloverlevelse for patienter med vulvacancer er 86%, 53% og 19% ved henholdsvis lokaliseret, regional og dissemineret sygdom [27]. Den cancerspecifikke femårsoverlevelse er 93% og 75% hos patienter med henholdsvis sygdom lokaliseret til vulva og metastatisk sygdom.

## OPFØLGNING

Der er ingen evidens for bedste opfølgingsprogram, men de følgende anbefalinger er *expert agreement* [14, 28]. Opfølgningen bør omfatte klinisk undersøgelse af vulva og inguen. Første kliniske kontrol finder sted 6-8 uger postoperativt, og herefter følges patienterne flere gange årligt i fem år. Der er mulighed for at individualisere opfølgningen i samråd med patienten.

## SUMMARY

Ligita Paskeviciute Frøding, Vibeke Zobbe, Lars Ulrik Fokdal, Isa Charlotte Secher Niemann, Trine Jakobi Nøtrup, Elisabeth Kristensen, Anne Pernille Christiansen, Annika Loft & Tine Henriksen Schnack\*:

Work-up, treatment and follow-up of vulva cancer  
Ugeskr Læger 2019;181:Vo4190216

This review summarises the current guidelines for vulva cancer in Denmark. Vulva cancer is a rare disease. The diagnosis is often delayed, which results in large tumours and regional spread. The most important prognostic factor is inguinal lymph node metastases. Staging and treatment is centralised to two hospitals. Primary treatment is wide local excision combined with removal of either inguinal sentinel nodes or lymphadenectomy. Treatment is associated with considerable morbidity, and supportive care is often necessary. Local curable recurrences are common. Relapses in the groin are associated with a poor prognosis. Thus, long term follow-up is essential.

\*) On behalf of Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe for vulvacancer

**KORRESPONDANCE:** Ligita Paskeviciute Frøding.

E-mail: ligitapask@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 18. juni 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 19. august 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Meltzer-Gunnes CJ, Småstuen MC, Kristensen GB et al. Vulvar carcinoma in Norway: a 50-year perspective on trends in incidence, treatment and survival. *Gynecol Oncol* 2017;145:543-8.
- Kang YJ, Smith M, Barlow E et al. Vulvar cancer in high-income countries: increasing burden of disease. *Int J Cancer* 2017;141:2174-86.
- Baandrup L, Varbo A, Munk C et al. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007 - a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol* 2011;122:45-9.
- Smith JS, Backes DM, Hoots BE et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009;113:917-24.
- Ueda Y, Enomoto T, Kimura T et al. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer* 2011;2011:951250.
- Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin* 2010;28:707-15.
- Faber MT, Sand FL, Albieri V et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;141:1161-9.
- van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? *Gynecol Oncol* 2005;97:645-51.
- van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer* 2009;45:851-6.
- Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2018;148:622-31.
- Rydzewski NR, Kanis MJ, Donnelly ED et al. Role of adjuvant external beam radiotherapy and chemotherapy in one versus two or more node-positive vulvar cancer: a national cancer database study. *Radiother Oncol* 2018;129:534-9.
- Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:dju426.
- Zobbe V, Niemann I, Schnack TH et al. Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af vulvacancer. <http://dgcg.dk/index.php/guidelines/vulvacancer> (2. juli 2019).
- Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P et al. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:832-7.
- Pakkeforløb for kræft i vulva. Sundhedsstyrelsen, 2016.
- van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-9.

17. Rao YJ, Chin RI, Hui C 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;146:572-9.
18. Woelber L, Kock L, Giesecking F et al. Clinical management of primary vulvar cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:2315-21.
19. Mahner S, Trillsch F, Kock L et al. Adjuvant therapy in node-positive vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:839-44.
20. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68:733-40.
21. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:467-79.
22. Froeding LP, Greimel E, Lanceley A et al. Assessing patient-reported quality of life outcomes in vulva cancer patients: a systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:808-17.
23. Barton DP. The prevention and management of treatment related morbidity in vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:683-701.
24. Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC 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;140:8-14.
25. Maggino T, Landoni F, Sartori E et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 2000;89:116-22.
26. Frey JN, Hampl M, Mueller MD et al. Should groin recurrence still be considered as a palliative situation in vulvar cancer patients? *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:575-9.
27. National Cancer Institute. SEER data: surveillance, epidemiology and end results. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html> (2. jul 2019).
28. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(suppl 2):4-13.