



Vulvacancer

– Epidemiologi, visitation, udredning og stadieinddeling

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

2. juni 2022 (DGCG)

Administrativ godkendelse

27. juli 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. juni 2024

INDEKSERING

DGCG, vulvacancer, epidemiologi, visitation, udredning, stadieinddeling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Visitation.....	2
Udredning.....	2
Billeddiagnostik.....	2
Flow chart for behandling.....	4
2. Introduktion.....	6
Epidemiologi.....	7
Symptomer.....	7
Sygdomsforløb.....	7
3. Grundlag.....	9
Visitation.....	9
Udredning.....	11
Billeddiagnostik.....	14
4. Referencer.....	18
5. Metode.....	22
6. Monitorering.....	23

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjens anbefalinger er kritisk gennemlæst og justeret af arbejdsgruppen. Anbefalinger og indhold er vurderet gældende og der er kun foretaget mindre sproglige rettelser. Der er ydermere foretaget ændring af versionsnummer og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Visitation

1. **Ved mistanke om eller påvist vulvacancer skal patienten henvises i pakkeforløb til et onko-gynækologisk center med speciale i vulvacancer – AUH og RH (B)**
2. **Ved diagnosticeret vulvacancer (på nær basocellulære karcinomer), bør der udføres central præparatrevision på RH eller AUH (B)**

Udredning

3. **Ved mistanke om vulvacancer, bekræftes diagnosen ved stansebiopsi. Der må, så vidt muligt, ikke foretages excisions biopsi (D)**
4. **Hos patienter med multiple vulvalæsioner bør alle læsioner biopteres separat med klar fotodokumentation (D)**
5. **Der bør foretages inspektion af cervix, vagina og anus, samt tages cervixcytologi i forbindelse med udredning af primær vulvacancer (D)**
6. **Histologi og billeddiagnostik hos patienter med biopsiverificeret vulvacancer bør drøftes på multidisciplinær teamkonference mhp behandlingsallokering (D)**

Billeddiagnostik

Udredning

7. **Ved vulvacancer stadium IA er der ikke indikation for billeddiagnostik (D)**
8. **Ved primærtumor < 4 cm udføres 18F-FDG PET/CT med diagnostisk CT (C)**

9. Ved primærtumor < 4 cm og klinisk suspekte eller PET-positive lymfeknuder i lysken, bør disse udredes med UL -vejledt finnålsaspirat forud for SN (C)
10. Ved primær tumor \geq 4 cm udføres 18F-FDG PET/CT med diagnostisk CT mhp diagnosticering af fjernmetastaser og metastasesuspekte forandringer i regionale lymfeknuder (C)
11. Ved mistanke om indvækst i urethra eller anale sphincter bør supplerende MR af primærtumor overvejes (D)

Opfølgning

12. Der er ikke evidens for rutinemæssige brug af billeddiagnostiske undersøgelser i opfølgning af kirurgisk behandlede patienter (D)

Stadieinddeling

13. Vulva cancer skal stadieinddeles i henhold til FIGO og/eller TNM-klassifikation (D)

Flow chart for behandling

Tabel 1. Stadietinddeling af vulva cancer (FIGO og TNM)		
FIGO stadie	TNM	Klinik
0	Tis	Carcinoma in situ, intraepitheliale karcinom
I	T1N0M0	Tumor begrænset til vulva eller perineum
IA	T1AN0M0	Tumor ≤ 2 cm og invasionsdybde ≤ 1 mm, ingen lymfeknudemetastaser
IB	T1BN0M0	Tumor > 2 cm eller invasionsdybde > 1 mm, ingen lymfeknudemetastaser
II	T2N0M0	Tumor med indvækst i nedre 1/3 af urethra, vagina eller anus, ingen lymfeknudemetastaser
III	T1-2N1-2M0	Alle tumorer med inguino-femorale lymfeknudemetastaser
IIIA	T1-2N1a-bM0	1-2 lymfeknudemetastase ≤ 5 mm eller 1 lymfeknudemetastase > <u>5 mm</u>
IIIB	T1-2N2a-bM0	- ≥2 lymfeknudemetastaser >5 mm eller - ≥3 lymfeknudemetastaser ≤5 mm
IIIC	T1-2N2cM0	- lymfeknudemetastaser med ekstrakapsulær vækst
IV		Tumor med indvækst i øverste del af urethra, mucosa i blære eller rectum, bækkenknogler eller fikserede/ulcererede inguinale lymfeknuder og/eller fjernmetastaser
IVA	T1-2N3M0 T3NXM0	- Fikserede eller ulcererede inguino-femorale lymfeknuder - Indvækst i øverste del af urethra og/eller vaginal mucosa, mucosa i blære eller rectum, bækkenknogler
IVB	TXNXM1	Alle tilfælde med fjernmetastaser inklusive pelvine lymfeknudemetastaser

Tabel 2. Samlede anbefalede forløbstider i pakkeforløbet for kræft i de ydre kvindelige kønsorganer		
Fra henvisning modtaget til første fremmøde på udredende afdeling		6 kalenderdage
Fra første fremmøde på udredende afdeling til afslutning udredning		22 kalenderdage
Fra afslutning på udredning til start på primær behandling	Operation	8 kalenderdage
	Stråleterapi med evt. kemoterapi	15 kalenderdage
Fra henvisning modtaget til start på primær behandling	Operation	36 kalenderdage
	Stråleterapi med evt. kemoterapi	43 kalenderdage

2. Introduktion

Denne retningslinje omfatter patienter med vulvacancer/ kræft i de ydre kvindelige kønsorganer, der udgør ca. 120 nye tilfælde årligt, svarende til 4-5 % af alle gynækologiske cancere i Danmark. Den aldersstandardiserede incidens rate er 2 tilfælde per 100.000 kvinder per år og 39 ud af 100.000 kvinder lever med vulvacancer (prævalensen). Livstidsrisikoen er ca. 0,5 % og ca. 1 ud af 5 kvinder, som diagnosticeres med vulvacancer vil dø af sygdommen. Vulvacancer rammer oftest ældre ko-morbide kvinder (medianalder for sygdomsdebut er 65 år). Incidensen af vulvacancer er stigende blandt yngre kvinder (under 50 år), hvilket tilskrives stigningen i højrisiko human papillomvirus (HR-HPV) - infektioner verden over. Behandling af vulvacancer er behæftet med væsentlig risiko for komplikationer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter med nydiagnosticeret og recidiverende vulvacancer. Denne retningslinje omhandler kun vulvacancer af den histologiske type planocelullært karcinom.

Udredning, behandling og opfølgning af patienter med basocellulære karcinomer i vulva kan foregå på de lokale gynækologiske afdelinger.

Behandlingen af maligne melanomer foretages i henhold til retningslinjer for melanombehandling, hvorfor der henvises til Dansk Melanom Gruppe (DMG):

<https://www.melanoma.dk/page3.html#header1-1o>

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Primær sektoren, samt praktiserende gynækologer, kan anvende denne retningslinje for korrekt visitation til udredning i vulvacancer kræftpakkeforløb.

Den kirurgiske og onkologiske behandling af patienter med vulvacancer varetages i Danmark på 2 højt specialiserede onko-gynækologiske afdelinger – Århus Universitets Hospital (AUH) og Rigshospitalet (RH). Det overordnede mål for en centralisering af udredning og behandling af vulvacancer-patienter er at forbedre overlevelse og øge livskvalitet. Udredning og behandling af vulvacancerpatienter foregår i et tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer og onkologer. Der er ligeledes et formaliseret samarbejde med mange andre specialer herunder plastikkirurgi, radiologi, nuklearmedicin, urologi, kirurgisk gastroenterologi og fysioterapi.

Epidemiologi

Den almindeligste histologiske tumortype ved vulvacancer er planocellulært karcinom (75-90%). Blandt de non-planocellulære karcinomer forekommer basocellulære karcinomer og maligne melanomer hyppigst (1, 2). Udvikling af vulvacancer foregår på to distinkt forskellige patogenetiske måder (3, 4). Dels en højrisiko-humant papillomvirus virus (HR-HPV) -drevet pathway med vulvær high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) som det præmaligne forstadium, dels en ikke-HR-HPV-drevet pathway med differentieret vulvær intraepithelial neoplasi (dVIN) som det præmalignt forstadium, 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%) (5), heraf udgør HPV 16 ca. 80 %. (HPV 33, 9 %, HPV 18, 5,4 %) (5).

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% for at udvikle invasiv vulvacancer (3, 6, 7).

Patienter med HPV-afhængig vulvacancer har væsentlig bedre prognose, idet 5-års overlevelsen er 93% i forhold til 68% hos patienter med ikke-HPV-afhængig vulvacancer (8). Andre væsentlige risikofaktorer er rygning, multiple sexpartnere, tidlig seksuel debut, alder og immunsuppression.

Symptomer

Symptomatologien er ofte karakteristisk i form af smerter, svie, kløe eller ømhed i det involverede område. Desuden findes typisk ulceration, hævelse eller elevation af huden, ændringer i hudens eller slimhindens farve og kontur. Forandringerne er typisk uregelmæssigt afgrænset til det omkringliggende væv. Desuden ses vulva hos en stor andel af patienterne at være præget af lichenoid forandringer foreneligt med Lichen Sclerosus (LS).

Klassiske symptomer på vulvacancer er:

- Kløe
- Svie
- Smerter
- Ulceration

Sygdomsforløb

Omkring 20-40 % af alle patienter med vulvacancer har lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet (9-14). Lymfatisk metastasering afhænger først og fremmest af primær tumors invasionsdybde, størrelse og lokalisation (13). Ved en invasionsdybde på < 1mm og en tumorstørrelse < 2 cm (FIGO stadium IA) er risikoen for metastasering lille (<1%) (15-17).

Lymfeknudespredning er langt den vigtigste prognostiske faktor med hensyn til overlevelse. Således angives 5 års overlevelse hos patienter uden spredning til lymfeknuderne at være omkring 90 %, mens den for patienter med lymfeknudemetastaser falder til 50 % (10, 18-23), trods behandling med kurativ intention. For patienter med lymfeknudemetastaser er overlevelsen yderligere afhængig af omfanget af lymfeknudeinvolvering, idet to eller flere positive lymfeknuder, fikserede metastaser, metastaser med kapselgennemvækst, bilateral eller pelvin lymfeknudespredning yderligere forringer prognosen (10, 18-23).

Metastaseringsmønsteret er karakteristisk med primær involvering af de superficielle inguinale lymfeknuder (niveau 1) efterfulgt af spredning til de profunde inguino-femorale lymfeknuder (niveau 2)(24, 25). En gennemgang af lymfeknudeniveauer findes i den nationale retningslinje "Kirurgisk behandling af vulvacancer". Først herefter ses spredning til lymfeknuder langs iliaca externa karrene (niveau 3) (24, 25). Direkte metastasering til de pelvine lymfeknuder uden samtidig involvering af de inguinale lymfeknuder eller primær hæmatogen disseminering, ses yderst sjældent (26). Ved tidlig cancer (T1-T2), hvor primær tumor respekterer midtlinjen med mindst 1 cm, vil der som hovedregel alene optræde unilateral lymfeknudemetastasering (27, 28).

Den væsentligste prognostiske faktor med hensyn til lokal kontrol efter kirurgisk intervention er en histopatologisk fri margin for både cancer- og præmaligne forandringer (11, 29, 30). Denne risiko er nærmere undersøgt i et nyligt systematisk review, hvor konklusionen var, at især patienter med dVIN i resektionsranden har en stor risiko for lokalt recidiv (31). Risikoen for tilbagefald til inguinale lymfeknuder og fjernrecidiv er associeret med tumors beliggenhed (klitoris, anus), størrelse, lymfeknudeinvolvering og vaskulær invasion (20).

Vulvacancer optræder som tidligere nævnt hyppigst blandt ældre kvinder. I den forbindelse er det vigtigt at fremhæve, at almentilstand (performance status) og komorbiditet er en vigtigere prognostisk faktor for overlevelse end alder per se (32).

3. Grundlag

Visitation

1. **Ved mistanke om eller påvist vulvacancer skal patienten henvises i pakkeforløb til et onko-gynækologisk center med speciale i vulvacancer – AUH og RH (B)**
2. **Ved diagnosticeret vulvacancer (på nær basocellulære karcinomer), bør der udføres central præparatrevision på RH eller AUH (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Denne danske retningslinje er vejledende, og følger den af ESGO (European Society of Gynecological Oncology) udarbejdede Vulvacancer guideline – 2017.

Med henblik på årsagen til centralisering af vulvacancer behandlingen, er der søgt litteratur med søgeordene quality indicators, vulva cancer, surgical proficiency, learning curve, surgical volume, hospital volume. Der er fundet 1 systematisk review publiceret i 2016, der er baseret på retrospektive observationelle studier med lav/moderat kvalitet indenfor gynækologi/gynækologisk onkologisk kirurgi (33). I det systematiske review indgår primært studier med sammenligning af komplikationer og mortalitet efter operation for endometrie- og ovariecancer. Overordnet fandtes at kirurgi udført af lav-volumen kirurger var forbundet med højere dødelighed, flere intra- og postoperative komplikationer (3a).

Da vulvacancer er en sjælden sygdom anbefales centralisering både af den kirurgiske og onkologiske behandling (3a-4). Dette er for at sikre tilstrækkelig volumen på det enkelte center med henblik på overholdelse af retningslinjer, optimal kirurgisk og onkologisk oplæring, vedligeholdelse af færdigheder, minimering af komplikationer og mulig forbedring af overlevelse, samt udvikling og forskning.

Sjældne tumorer i vulva

Basocellulært karcinom i vulva metastaserer yderst sjældent og tumoren opfører sig som basocellulære karcinomer andre steder på kroppen. Patienter med basocellulært karcinom i vulva har en god prognose, som er sammenlignelig med baggrundsbeholdningen. Disse tumorer behandles med lokal resektion med frie resektionsrande (ingen krav til minimum afstand fra tumor til resektionsrand og ingen lyskediagnostik). Indgrebet kan foretages på lokalsygehus. Der findes ikke indikation for centralisering (2).

Behandlingen af maligne melanomer foretages i henhold til retningslinjer for melanombehandling, hvorfor der henvises til Dansk Melanom Gruppe (DMG).

Der er i litteraturen enighed om, at der bør udføres minimum 10 SN-procedurer per kirurg per år for at opretholde den kirurgiske kompetence (14, 34, 35) (3a). I et nyere studie har man vist, at antal af radikale inguinale lymfadenektomier (IL) er faldende efter etablering af SN-proceduren (36). Antallet af IL forventes at falde yderligere efter etablering af anbefalingerne baseret på fundene fra GROINSS V-II studiet. Dette stiller særlige krav til uddannelsen af yngre onko-gynækologer samt opretholdelse af kirurgiske kompetencer hos uddannede kirurger. GROINSS V-II har vist, at man kan undlade IL hos patienter med mikrometastaser på

grund af en lav recidivrate på 2.6% og, at det er sikkert at henvise disse patienter direkte til adjuverende strålebehandling i inguen (68). På baggrund af GROINSS-V II studiets resultater, besluttede DGCG's vulvacancergruppe, at patienter med én mikro-metastase i SN kan henvises direkte til adjuverende strålebehandling.

Det er blevet vist i et internationalt, retrospektivt multicenter studie baseret på data fra 100 europæiske institutioner, at kirurgisk volumen har signifikant effekt på overlevelsen hos patienter med vulvacancer. Patienter, som blev behandlet på centre med ≥ 9 vulvacancer cases per år, havde bedre overlevelse (HR of 0.90 (95% CI 0.9 to 1)) ($p=0.05$)(37) (3b).

Nationale anbefalinger vedrørende visitation og kræftpakkeforløb følger i øvrigt Sundhedsstyrelsens vejledninger og anbefalinger som beskrevet i specialeplanen 2020:

https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialplan-for-gynaekologi-og-obstetrik/SST_Specialvejledning_for_Gynaekologi-og-obstetrik.ashx?la=da&hash=6D9A36A9CD18A7E311AF3672BF3FF8168D62CF42.

Der henvises desuden til Pakkeforløb for kræft i de ydre kvindelige kønsorganer (fagfolk) 2019:

<https://www.sst.dk/da/udgivelser/2016/~-/media/4D18C7316ABC481A8B0C2BF79E111E8D.ashx>

I henhold til SSTs anbefalinger henvises patienter til kræftpakkeudredning i henhold til nedenstående retningslinjer:

Hvis mindst ét af nedenstående fund er til stede, skal patienten tilbydes henvisning til pakkeforløb for kræft i de ydre kvindelige kønsorganer:

Undersøgelse ved gynækologisk speciallæge med et af følgende fund:

- Malignitetssuspekterede forandringer på de ydre kvindelige kønsorganer.
- Histologi fra læsion på de ydre kvindelige kønsorganer, som viser kræft eller mistanke om kræft.

Henvisning til pakkeforløb kan afvente mikroskopisvar, medmindre der er tale om en utvetydig malignitetssuspekt tumor.

Alle patienter med vulvacancer skal have tilrettelagt et individuelt forløb, der tager udgangspunkt i det beskrevne standardpatientforløb og eventuelle individuelle faktorer som f.eks. komorbiditet. Et pakkeforløb involverer alle de specialer/afdelinger/enheder i primærsektor og på hospitaler (både på hovedfunktion og på specialiseret niveau), der hver for sig eller sammen varetager dele af patientforløbet. Pakkeforløbet er således multidisciplinært organiseret. Den enkelte region er ansvarlig for at planlægge forløbet således, at tiden fra begrundet mistanke til start på behandling bliver uden unødigt ventetid (se nedenstående tabel). Der skal foretages monitorering af både delelementer i pakkeforløbet samt den samlede forløbstid.

Forløbstiderne er en rettesnor, og det er fortsat bekendtgørelsen om maksimale ventetider for livstruende sygdomme, der er gældende.

Patientværdier og – præferencer

Vulvacancerpatienter er ofte ældre ko-morbide kvinder, for hvem centralisering til to centre i landet betyder lang og udtrættende transporttid, samt behandling langt væk fra deres nærmiljø og pårørende.

En del patienter udtrykker ønsker om udredning, behandling og opfølgning lokalt, men har forståelse for at de skal transporteres for at blive behandlet på et center med højeste ekspertise. Ved overgang til opfølgning kan de henvises til et andet gyn-onkologisk center til dette, hvis patient og behandlere er enige. I udredningsforløb kan man i højere grad overveje at foretage billeddiagnostik på de lokale sygehuse. Patienter der er behandlet udelukkende kirurgisk kan henvises til de gynækologiske afdelinger, patienter der er strålebehandlet henvises til de onkologiske afdelinger i opfølgningsforløb.

Rationale

Vulvacancer er en sjælden sygdom. Der findes gode argumenter for centralisering af vulvacancerbehandling til to højt specialiserede centre i Danmark. Det sikrer en ensartet behandling, som følger de nationale retningslinjer. Centraliseringen sikrer mulighed for uddannelse og vedligeholdelse af kompetencer, samt fremmer forskning og baner vej for implementering af nye metoder og teknologi.

Bemærkninger og overvejelser

Denne guideline vedrører udelukkende behandling af planocellulære karcinomer i vulva. Udredning, behandling og opfølgning af patienter med basocellulære karcinomer i vulva kan foregå på de lokale gynækologiske afdelinger.

Udredning

- 3. Ved mistanke om vulvacancer, bekræftes diagnosen ved stansebiopsi. Der må, så vidt muligt, ikke foretages excisions biopsi (D)**
- 4. Hos patienter med multiple vulvalæsioner bør alle læsioner biopteres separat med klar fotodokumentation (D)**
- 5. Der bør foretages inspektion af cervix, vagina og anus, samt tages cervixcytologi i forbindelse med udredning af primær vulvacancer (D)**
- 6. Histologi og billeddiagnostik hos patienter med biopsiverificeret vulvacancer bør drøftes på multidisciplinær teamkonference mhp behandlingsallokering (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Denne danske retningslinje er vejledende, og følger den fælles europæiske guideline, udarbejdet af ESGO (European Society of Gynecological Oncology): Vulvacancer guidelines - 2017. Litteraturlisten i ESGO (European Society of Gynecological Oncology) Vulvacancer guidelines – 2017 ligger til grund for anbefalingerne. Se yderligere information om studierne og deres karakter i ESGO Vulva Cancer Guideline 2017, afsnit 8.1. Litteratur-, evidensgennemgang og evidensgradering er adapteret fra ESGO Vulva Cancer Guidelines – 2017. Der er derudover konsulteret NCCN Vulvar Cancer guidelines version 2. 2021. Der er foretaget supplerende litteratur- og evidens gennemgang i perioden 2015-2020.

Gennemgang af den patologiske procedure behandles i retningslinjen – ”Vulvacancer- kirurgisk behandling og patologisk anatomisk procedure” og kan findes på: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/retningslinjer-i-tabeloversigt/>

Udredning i almen og speciallægepraksis

Størstedelen af patienterne opsøger praktiserende læge med deres første symptomer på vulvacancer. Det foreslås, at den praktiserende læge foretager gynækologisk undersøgelse ved første henvendelse.

Hvis lægen har stor mistanke om, at der er tale om vulvacancer, bør patienten henvises direkte til et af de gynækologisk onkologiske centre, som behandler vulvacancer (AUH og RH), for at undgå forsinkelse (se nedenstående reference om pakke forløb).

Alternativt skal den praktiserende læge henvise til gynækologisk speciallæge eller gynækologisk afdeling mhp. videre udredning.

Hvis praktiserende læge ikke finder mistanke om vulvacancer, anbefales det, at patienten, ved vedvarende symptomer ud over 8 uger, hvor der ikke har været effekt af given behandling, henvises til praktiserende gynækolog eller gynækologisk afdeling. Dette er også tilfældet ved normale fund i forbindelse med den gynækologiske undersøgelse.

Udredning ved gynækolog bør omfatte:

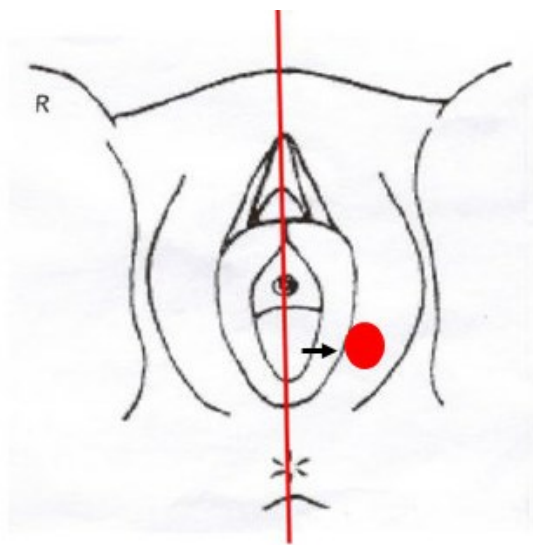
- gynækologisk undersøgelse
- 4 mm stansebiopsi i lokal anæstesi af alle suspekterte læsioner, markeret separat til histologisk undersøgelse
- Cervixcytologi fra portio
- Excisionsbiopsier skal undgås, da vurdering af størrelse og lokalisation er vigtig for det videre udredningsprogram og behandlingsforløb
- Hvis en tumor bortbiopteres, anbefales fotodokumentation

Gynækologisk onkologisk specialafdeling

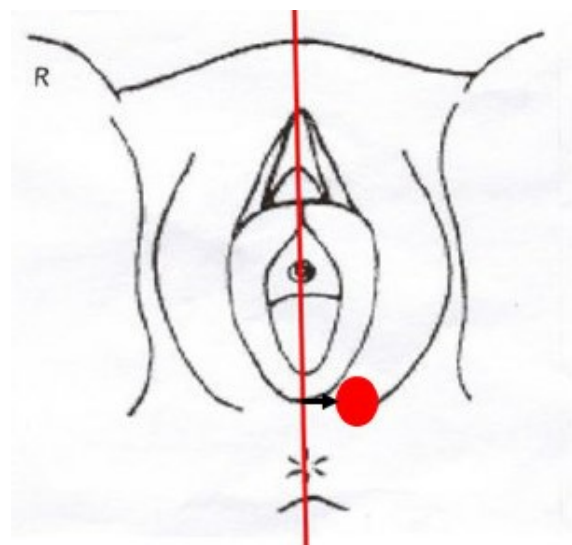
Patienter med biopsiverificeret vulvacancer skal henvises til højtspecialiserede gynækologiske onkologiske centre med speciale i vulvacancer (AUH og RH) mhp videre udredning, kirurgisk og onkologisk behandling og opfølgning.

Her foretages:

- Gynækologisk undersøgelse og palpation af lysker med supplerende biopsier og mapping efter behov, evt. i fuld anæstesi med deltagelse af onkolog
- Dokumentation af størrelse og lokalisation inkl. afstand til midtlinje (se Figur 1.)
- Cystoskopi – ved mistanke om urethral/blære involvering
- Ano/rektoskopi - ved mistanke om indvækst i anus/rektum (evt. med UL scanning af sfinkter)
- Udredning med relevant billeddiagnostik i henhold til guidelines (se afsnit Billeddiagnostik)
- Klinisk foto anbefales
- Når diagnosen er verificeret histologisk og øvrige undersøgelser er udført, drøftes behandlingsplanen på MDT-konference

Figur 1. Vulva- tumor lokalisation i forhold til midtlinjen

Tumor lokaliseret > 1 cm fra midtlinjen



Tumor lokaliseret \leq 1 cm fra midtlinjen

MDT-konference

Der henvises til DMCG's vejledning til MDT konferencen, hvor litteraturen vedrørende værdien af indførelsen og anvendelse af MDT konference konceptet er nøje gennemgået:

https://www.dmcg.dk/siteassets/dmcg-udvalg/multidisciplinaer_kraeftbehandling_-_en_vejledning_til_mdt_rev-15-02-2016.pdf

Herudover foreligger en metaanalyse fra 2016, der konkluderer, at diskussion af kræftpatienter, der er drøftet på MDT konference i højere grad gennemgik mere korrekt præ-operativ staging og onkologisk behandling (38). De studier, der indgik i metaanalysen, var af relativ lav kvalitet og behæftet med selektionsbias. Der var ingen overbevisende effekt på patienternes overlevelse.

Udredning og behandling af vulvacancer er en højt-specialiseret opgave for et multidisciplinært team (MDT) bestående af onko-gynækologer, patologer, onkologer og billeddiagnostikere. Når diagnosen er verificeret histologisk, og øvrige undersøgelser er udført, drøftes behandlingsplan på MDT-konference ud fra de gældende kliniske retningslinjer.

I udredningsforløbet af vulvacancer sikrer drøftelse på MDT af billeddiagnostik samt patologi før og efter evt. operation, at patienten allokeres til korrekt behandling. Herved sikres ensartethed i udredning, diagnostik, behandling. Desuden får patienterne bedre mulighed for at deltage i relevante kliniske forsøg.

Patientværdier og – præferencer

Patienterne vurderes individuelt med henblik på indikation for at gennemgå systematisk udredning under et kræftpakkeforløb for vulvacancer. Evaluering af sundhedsstatus, herunder co-morbiditet og forventet levetid udgør vigtige parametre i den kliniske beslutning. Ved f.eks. billeddiagnostisk udbredt dissemineret sygdom

kan man individuelt afgøre, hvorvidt patienten skal gennemføre det fulde udredningsprogram. Ligeledes er der ikke grund til at gennemføre et stort og omfattende udredningsprogram ved et meget lille og radikalt fjernet fokus i vulvaresektat (stadium IA).

Rationale

Nærværende anbefalinger er baseret på national og international konsensus om multidisciplinær håndtering af kræftpatienter. Mht udredning er der lagt vægt på internationale og nationale anbefalinger om centralisering, der sikrer ensartethed i udredning, diagnostik, behandling.

Billeddiagnostik

Udredning

7. **Ved vulvacancer stadium IA er der ikke indikation for billeddiagnostik (D)**
8. **Ved primærtumor < 4 cm udføres 18F-FDG PET/CT med diagnostisk CT (C)**
9. **Ved primærtumor < 4 cm og klinisk suspekter eller PET-positive lymfeknuder i lysken, bør disse udredes med UL -vejledt finnålsaspirat forud for SN (C)**
10. **Ved primær tumor \geq 4 cm udføres 18F-FDG PET/CT med diagnostisk CT mhp diagnosticering af fjernmetastaser og metastasesuspekter forandringer i regionale lymfeknuder (C)**
11. **Ved mistanke om indvækst i urethra eller anale sphincter bør supplerende MR af primærtumor overvejes (D)**

Opfølgning

12. **Der er ikke evidens for rutinemæssige brug af billeddiagnostiske undersøgelser i opfølgning af kirurgisk behandlede patienter (D)**

Der henvises i øvrigt til en retningslinje "Opfølgning - efter behandling for vulvacancer:

<https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer/gynakologiskcancer/opfolgning---efter-behandling-for-vulvacancer/>

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger kun sparsom evidens i form af mindre retrospektive studier for valg af billeddiagnostisk metode til diagnostik, stadienddeling eller opfølgning. Anbefalingerne er baseret på litteraturen med inspiration fra ESGO guidelines (2017) samt guidelinegruppens vurdering.

Hver billeddiagnostisk metode er gennemgået af hensyn til undersøgelsen af primær tumor, lokal metastasering til regionale lymfeknuder og fjernmetastasering. Det er væsentligt at være opmærksom på, at hverken, PET, PET/CT, CT, MR eller UL kan diagnosticere mikrometastaser.

I dette kapitel vurderes anvendelsen af følgende billeddiagnostiske metoder:

- 1) Magnetisk resonans (MR)
- 2) Computer tomografi (CT)
- 3) Positron emissions tomografi/ Computer tomografi (PET/CT) med 18F-fluor-deoxy-glukose (FDG), herefter benævnt PET/CT
- 4) Ultralyd (UL)

MR

Brugen af MR til vurdering af den lokale udbredelse af primærtumor er dårligt belyst. Enkelte studier viser, at MR kan anvendes til vurdering af, om der er tumorindvækst i urethra, vagina og anus samt måle tumorstørrelse (39, 40) (evidens grad 3).

Værdien af MR til evaluering af mulige lymfeknudemetastaser i lysken er blevet undersøgt i flere mindre studier med varierende sensitivitet (40 % til 89 %) og specificitet (81-100 %) (39-44) (evidensgrad 3).

Kriterierne for at vurdere, om påviste lymfeknuder i lysken var malignitetssuspekter, varierede i de ovenstående studier, som derfor ikke er direkte sammenlignelige (39-44). Korteste tværdiameter, blev anvendt i to studier.

Disse studier rapporterede begge en lav sensitivitet på hhv. 40% og 50% (45, 46). Ratioen mellem korteste og længste diameter, lymfeknudens kontur, signalintensiteten, afgrænsningen til omkringliggende væv, nekrose i lymfeknuden og bevarelse af fedthylus er andre anvendte kriterier (evidens grad 2b-3).

CT

Værdien af CT til at vurdere primære læsioner i vulva er ikke undersøgt.

Der foreligger 3 studier, som beskriver anvendelsen af CT til diagnosticering af lymfeknudemetastaser i lysken præoperativt. To mindre studier, som inkluderede hhv. 17 og 23 patienter og et større prospektivt studie, som inkluderede 126 patienter. Disse studier rapporterede en sensitivitet på 58-62 % samt en specificitet på 75-90 %, en positiv prædiktiv værdi på 38-58% og en negativ prædiktiv værdi på 75-96%. Alle studier konkluderede, at præoperativ CT-skanning ikke påvirkede behandlingsstrategien ved lavere stadier af vulva cancer, hvorfor CT-skanning udelukkende bør anvendes hos patienter med klinisk mistanke om fjernmetastaser (47-49) (evidens grad 2b-3).

PET_CT

PET/CT har i lighed med CT begrænset betydning i vurderingen af lokal sygdomsudbredelse i vulva.

Der er 7 nyere studier, som undersøgte værdien af PET/CT til vurdering af inguinale lymfeknudemetastaser.

Resultaterne fra disse studier viste store udsving i sensitivitet (50% til 100%), men med noget højere specificitet på 67- 100%. En forklaring på de store udsving kan skyldes definitionen af en malignitetssuspekt lymfeknude samt, at nogle studier er udført med lavdosis CT, hvor der kun vurderes, om lymfeknuden er FDG optagende eller ej. Hvis man udfører FDG PET/CT med diagnostisk CT med intravenøs kontrast og inkluderer specifikke malignitetskaraktistika, øges den diagnostiske sikkerhed (49-55) (evidensgrad 2-3).

Hovedparten af disse studier konkluderede, at PET/CT ikke er indiceret til præoperativ vurdering af regionale lymfeknuder på grund af den lave sensitivitet. Den højere specificitet kunne dog støtte anvendelsen af PET/CT til patienter med tumorer < 4 cm mhp at selektere til SN ved negativ skanning.

Et enkelt studie, som inkluderede kvinder diagnosticeret med primær planocellulært carcinom i vulva ≥ 4 cm, fandt en noget højere sensitivitet på 95,5 %, men en lavere specificitet på 75,5 % for diagnostik af lymfeknudemetastaser ved brug af FDG PET/CT. Dette studie anvendte FDG-optagelse ratioen mellem FDG optaget i inguinale lymfeknuder og baggrundsoptagelsen i omkringliggende væv, som eneste diagnostiske parameter (56) (evidensgrad 3).

En af årsagerne til, at sensitiviteten ved brug af PET/CT til bestemmelse af præoperative lymfeknudemetastaser er lav, er, at PET/CT har en nedre detektionsgrænse af metastaser på ca. 0,5 cm (57, 58).

Der findes ikke en veldefineret cut-off værdi for maximum standardized uptake value (SUVmax) i litteraturen. Rapporterede værdier for gennemsnitsværdien af SUVmax ved metastatiske lymfeknuder i lysken varierer fra 6,1 til 11,0. Det er dog vigtigt at bemærke, at SUVmax udmålinger er meget afhængige af skannertype, billedrekonstruktion mm, hvorfor man ikke kan anføre en cut-off værdi for at skelne maligne fra benigne lymfeknuder.

UL

Der er ingen studier, hvor UL til vurdering af primærtumor er undersøgt.

Anvendelse af ultralyd med og uden finnålsbiopsi af suspekter lymfeknuder i lysken er undersøgt i flere studier. Når ultralyd anvendes alene, er der i den nyere litteratur ($>$ år 1999) fundet en sensitivitet mellem 76 %-100% og en specificitet på mellem 69 % - 91 %. Brugen af kombineret UL og UL- finnålsbiopsi ved mistanke om metastaser til lymfeknuder i lysken er fundet at have sensitivitet 82-93% og specificitet 83-100% (46, 59-61) (evidens grad -3). UL og UL- vejledt biopsikan ikke erstatte kirurgisk lymfeknudestadieinddeling.

Patientværdier og – præferencer

Der er ikke systematisk viden om patientværdier eller -præferencer inden for brug af MR, CT, PET/CT eller UL i udredningsforløb hos patienter med vulvacancer. Det antages, at patienterne har hurtig og effektiv udredning som en væsentlig prioritet, og herunder at man kan nøjes med så få undersøgelser som muligt.

Udredningsprogrammet bør afstemmes med patienten. Hos patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR $<$ 30 ml/min) kan der ikke anvendes iv. kontrast til CT-scanningen. Udredning kan i disse tilfælde suppleres med ultralyd eller MR. Ved klaustrofobi kan MR erstattes af UL af lysken.

Rationale

Anbefalingen har til formål at få fastlagt sygdomsudbredningen mest effektivt og hurtigst muligt, så patienten kan stadieinddeles korrekt, og derved modtage den mest optimale behandling. Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur som anført. Der er lagt vægt på studier, der beskriver undersøgelsers sensitivitet, specificitet, Positiv Prædiktiv Værdi og Negativ Prædiktiv Værdi. Anbefalingerne er formuleret for at kunne optimere udredning ved at påføre patienten så få undersøgelser som muligt.

Stadieinddeling

13. Vulva cancer skal stadieinddeles i henhold til FIGO og/eller TNM-klassifikation (D)

Stadieinddeling af vulvacancer foretages i henhold til Tumor, Node, Metastasis (TNM) klassifikation og The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadieinddeling af vulvacancer (2009)(62) (Tabel 1). Dette system er baseret på primær tumors størrelse (T), spredning til regionale lymfeknuder (N) og spredning i form af fjerne metastaser (M). Inguinale og femorale lymfeknuder betragtes som regionale, hvorimod spredning til pelvine og mere fjerntliggende lymfeknuder betragtes som fjerne metastasering.

Stadieinddeling kan risikostratificere patienter med henblik på optimering af behandlingsvalg samt estimering af prognosen (63) (Evidens grad 3). Herudover er formålet med klassificering at muliggøre opdeling af patienterne i relativt homogene patientgrupper, som muliggør indsamling af sammenlignelige data fra forskellige kilder bl.a. med henblik på udarbejdelse af behandlings-rekommandationer eller registrering af behandlings-kvalitetsdata. Desuden er en ensartet stadieinddeling nødvendig ved planlægning og design af kliniske forsøg.

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til ESGO vulva cancer guidelines 2017, sektion 7 (35). Alle anbefalinger i dette kapitel hviler på konsensus anbefalinger. Der er foretaget en supplerende litteratur gennemgang for perioden 2015-2020. Stadieinddeling er uændret fra den sidste revision i 2009 (62). WHO har publiceret en opdatering af klassifikation af de gynækologiske tumorer (64). Isolerede tumorceller (metastaser i sentinel node på ≤ 0.2 mm) opfattes som lymfeknudenegativ, både i forhold til stadieinddeling og behandling. Fund af isolerede tumorceller ændrer ikke stadiet og udløser ikke inguinal lymfadenektomi eller adjuverende strålebehandling (63-67).

Patientværdier og – præferencer

Klassifikation og stadieinddeling vurderes ikke følsomt over for patientværdier- og præferencer.

Rationale

Rationale for valg af klassifikation og stadieinddeling bunder i et ønske om at følge internationale standarder.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

4. Referencer

1. 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.
2. Pleunis N, Schuurman MS, Van Rossum MM, Bulten J, Massuger LF, De Hullu JA, et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):440-5.
3. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatologic clinics*. 2010;28(4):707-15.
4. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer*. 2011;2011:951250.
5. Faber MT, Sand FL, Albieri V, Norrild B, Kjaer SK, Verdoodt 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.
6. van de Nieuwenhof HP, Meeuwis KA, Nieboer TE, Vergeer MC, Massuger LF, de Hullu JA. The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2010;31(4):279-84.
7. 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.
8. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020;157(2):450-5.
9. 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.
10. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol*. 1995;57(3):327-34.
11. 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.
12. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol*. 1981;58(5):574-9.
13. 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. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3786-91.
14. 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. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-9.
15. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):105-6.
16. Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(6):802-11.
17. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):719-33.
18. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic

- factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(4):997-1003; discussion -4.
19. Luchini C, Nottegar A, Solmi M, Sergi G, Manzato E, Capelli P, et al. Prognostic implications of extranodal extension in node-positive squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review and meta-analysis. *Surgical oncology.* 2016;25(1):60-5.
 20. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer.* 2000;89(1):116-22.
 21. Origoni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol.* 1992;45(3):313-6.
 22. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchione F, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2006;102(2):333-7.
 23. van d, V, 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.
 24. 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. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):490-7.
 25. Micheletti L, Borgno G, Barbero M, Preti M, Cavanna L, Nicolaci P, et al. Deep femoral lymphadenectomy with preservation of the fascia lata. Preliminary report on 42 invasive vulvar carcinomas. *J Reprod Med.* 1990;35(12):1130-3.
 26. Curry SL, Wharton JT, Rutledge F. Positive lymph nodes in vulvar squamous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1980;9(1):63-7.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Te Grootenhuis NC, Pouter 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.
 30. 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.
 31. Te Grootenhuis NC, Pouter 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.
 32. Rutledge F, Smith JP, Franklin EW. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;106(8):1117-30.
 33. Mowat A, Maher C, Ballard E. Surgical outcomes for low-volume vs high-volume surgeons in gynecology surgery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):21-33.
 34. Reade CJ, Jimenez W, O'Reilly D, Covens A. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a health technology assessment for the canadian health care context. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2012;34(11):1053-65.

35. ESGO. Vulvar Cancer Guidelines. 2017.
36. Kumar A, Wallace SA, Cliby WA, Glaser GE, Mariani A, Leitao MM, et al. Impact of Sentinel Node Approach in Gynecologic Cancer on Training Needs. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019;26(4):727-32.
37. Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado PJ, Zalewski K, Chen F, Fotopoulou C, et al. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(9):1285-91.
38. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2016;42:56-72.
39. 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.
40. Sohaib SA, Richards PS, Ind T, Jeyarajah AR, Shepherd JH, Jacobs IJ, et al. MR imaging of carcinoma of the vulva. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(2):373-7.
41. Bipat S, 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.
42. Hawnaur JM, Reynolds, K., Wilson, G., Hillier, V. & Kitchener, H.C. Identification of inguinal lymph node metastases from vulval carcinoma by magnetic resonance imaging: an initial report. *Clin Radiol*. 2002.
43. Selman TJ, Luesley, D.M., Acheson, N., Khan, K.S. & Mann, C.H. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2005.
44. 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.
45. Abang Mohammed DK, Uberoi, R., de, B.L.A. & Monaghan, J.M. Inguinal node status by ultrasound in vulva cancer. *Gynecol Oncol*. 2000.
46. Angelico G SA, Inzani F, Spadola S, Fiorentino V, Cianfrini F, Carbone C, Garganese G, Rossi ED, Scambia G, Zannoni GF. Ultrasound-guided FNA cytology of groin lymph nodes improves the management of squamous cell carcinoma of the vulva: Results from a comparative cytohistological study. *Cancer Cytopathol*. 2019.
47. 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*. 2015;15:8.
48. Pounds R, O'Neill D, Subba K, Garg A, Scerif M, Leong E, et al. The role of preoperative computerized tomography (CT) scan of the pelvis and groin in the management of clinically early staged vulva squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020;157(2):444-9.
49. 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. *Eur Radiol*. 2015;25(5):1267-78.
50. 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.
51. Crivellaro C GP, de Ponti E, et al. 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: is it really effective. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2015.

52. Garganese G CA, Fragomeni SM et al. Groin Groin sentinel node biopsy and 18F-FDG PET/CT-supported preoperative lymph node assessment in cN0 patients with vulvar cancer currently unfit for minimal invasive surgery. The GoSNaPET study ESJO. 2017.
53. Oldan JD, Sullivan SA. Positron emission tomography-computed tomography for inguinal nodes in vulvar cancer. *World J Nucl Med.* 2018;17(3):139-44.
54. Triumbari EKA, de Koster EJ, Rufini V, Fragomeni SM, Garganese G, Collarino A. 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in Vulvar Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2021;46(2):125-32.
55. Hacker NF BE. Staging for vulvar cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2015.
56. Collarino A, Garganese G, Valdes Olmos RA, Stefanelli A, Perotti G, Mirk P, et al. Evaluation of Dual-Timepoint (18) F-FDG PET/CT Imaging for Lymph Node Staging in Vulvar Cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(12):1913-8.
57. Chou H.H. CTC, Yen T.C., Ng K.K., Hsueh S., Ma S.Y. et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol.* 2006.
58. Suzuki R. ME, Takahashi N., Sukegawa A., Suzuki A., Koike I. et al. Validity of positron emission tomography using fluoro-2-deoxyglucose for the preoperative evaluation of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007.
59. Garganese G BS, Zagaria L, Moro F, Fragomeni SM, Ieria FP, Gentileschi S, Romeo P, Di Giorgio D, Giordano A, Scambia G, Testa AC. Garganese G, et al. Fusion of ultrasound and 3D single-photon-emission computed tomography/computed tomography to identify sentinel lymph nodes in vulvar cancer: feasibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019.
60. Garganese G FS, Pasciuto T, Leombroni M, Moro F, Evangelista MT, Bove S, Gentileschi S, Tagliaferri L, Paris I, Inzani F, Fanfani F, Scambia G, Testa AC. Ultrasound morphometric and cytologic preoperative assessment of inguinal lymph-node status in women with vulvar cancer: MorphoNode study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020.
61. Land R HJ, Moskovic E, 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.
62. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.
63. Zhou JGS. The prognostic role of FIGO stage in patients with vulvar cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2016.
64. WHO. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th edition. 2020;4.
65. ESGO. Vulvar Cancer Guidelines. 2017.
66. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009.
67. WHO. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th edition. 2020.
68. Oonk MHM et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol.*

5. Metode

Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger støtter sig op af den foreliggende omfattende litteratur, der påviser værdien af centralisering og strømlining af kræftbehandling. Således foreligger allerede relativt nyligt reviderede publikationer fra Sundhedsstyrelsen, der anbefaler centralisering af sjældne maligne sygdomme. Denne litteratur er ikke i nærværende retningslinje gennemgået.

Der er søgt litteratur med søgeordene *quality indicators, vulva cancer, surgical proficiency, learning curve, surgical volume, hospital volume, stage*. Desuden har vi konsulteret ESGOs guidelines og publikationer udgået fra ESGOs kvalitetsindikator-gruppe.

Litteraturgennemgang

Vulvacancergruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford 2009 gradering af evidens og anbefalinger.

For afsnit Stadietildeling henvises til ESGO Vulva Cancer Guidelines, 2017, afsnit 7. Her præsenteres ikke "levels of evidence" idet anbefalingerne bygger på konsensus, hvilket der er god klinisk enighed og praksis omkring.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingernes formulering har været forelagt, gennemgået, evt. omformuleret og godkendt af medlemmer i Dansk Gynækologisk Cancer gruppes (DGCG) vulvacancergruppe og afslutningsvist endeligt godkendt i DGCG bestyrelse.

Interessentinvolvering

Udarbejdelsen er foregået i DGCGs vulvacancergruppe uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinjen forelægges DGCGs Forretningsudvalg til kommentering og evt. korrektion. Herefter lægges retningslinjen på DGCGs hjemmeside til høring blandt alle DGCGs medlemmer i 1 måned og efter evt. omformuleringer til godkendelse i DGCG-bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalinger synes ikke at udløse merudgift.

Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG Vulvacancergruppen

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi

Ligita Frøding (formand), overlæge, Afdeling for Kvindesygdomme, RH (*ingen interessekonflikter*)

Tine Henrichsen Schnack, overlæge, Afdeling for Kvindesygdomme, OUH (*ingen interessekonflikter*)
Henriette Strøm Kahr, afdelingslæge, Afdeling for Kvindesygdomme og Fødsler, AUH (*ingen interessekonflikter*)

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Trine Jakobi Nøttrup, overlæge, Onkologisk afdeling, RH (*ingen interessekonflikter*)
Christian Nielsen Wulff (næstformand), afdelingslæge, Onkologisk afdeling, AUH (*ingen interessekonflikter*)

Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi

Elisabeth Kristensen, Patologisk afdeling, RH (*ingen interessekonflikter*)
Pernille Christiansen, Patologisk afdeling, RH (*ingen interessekonflikter*)

Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklear Medicin

Annika Loft, overlæge, Klinisk fysiologi, Nuklearmedicin og PET-afdeling, RH (*ingen interessekonflikter*)

6. Monitorering

Pga. den lave incidens og vigtigheden af volumen / center og kirurg anbefales fortsat overvågning af patientvolumen per center.

7. Bilag

Den retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdoms område:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.