

8 Vulvacancer

8.1 Bakgrunn

ICD-10

C51.9 Ondartet tumor i ytre kvinnelige kjønnsorganer (vulva)

8.1.1 Definisjon

- Kreft utgått fra ytre kjønnsorgan (vulva) som omfatter labia majora og minora, perineum, mons pubis, vestibulum, Bartholinis kjertler, urethra ostiet og klitoris.
- Vulvas ytre grense: Anteriort mons pubis, lateralt den genitocurale fold som skiller labia major fra låret, og posteriort perineum. Den indre avgrensning er hymenalringen.

8.1.2 Forekomst

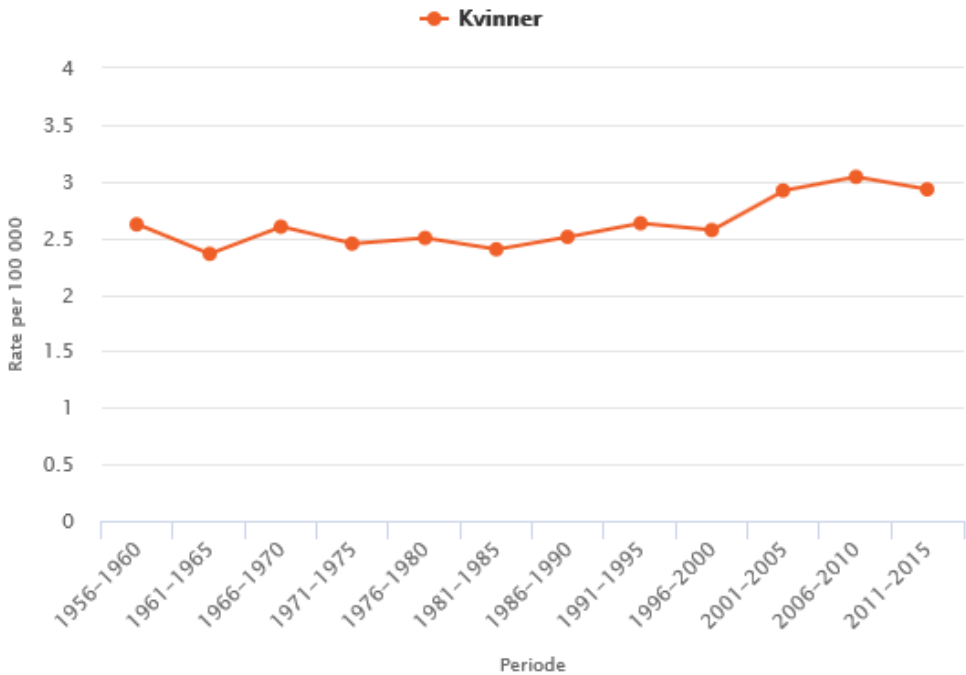
- Omlag 4 % av gynekologisk kreft.
- Nasjonale og internasjonale studier viser økende forekomst av vulva cancer (609-612), spesielt hos yngre kvinner (613;614).
- Insidensen i Norge er nå 4.66 per 100,000 /år (614), det vil si ca 80 nye tilfeller/år.
- Rammer oftest eldre, hyppigst mellom 60–70 år, men økende insidens blant kvinner < 60 år i Norge (614).

8.1.3 Prognostiske faktorer

(615-625)

- **Viktigst er lymfeknutestatus i lyskene**, 5-års overlevelse:
 - Ingen lymfeknutemetastaser 80,7 %
 - Én lymfeknutemetastase 62,9 %
 - Mer enn 3 lymfeknutemetastaser 19,2 %
- Tumordiameter > 2,5 cm
- Multifokalitet
- Karinfiltrasjon
- Koeksisterende høygradig VIN og ufrie render
- Infiltrasjonsdybde

- Usikkert om HPV status er en prediktiv faktor



Figur 8.1 Vulvacancer i Norge 1956–2015 Kreftregisteret.

8.2 Etiologi og risikofaktorer

8.2.1 Etiologi

Delvis kjent for plateepitelkarsinom (623;626)

- 60 % assosiert med lichen sclerosus via differensiert VIN (se [kap. 9](#), VIN)
- 40 % assosiert med HPV (hyppigst genotypene 16, 18, 33) via høygradig VIN
- p53 mutasjon?
- Herpes?

8.2.2 Risikofaktorer

- HPV infeksjon (627)
- VIN
- Annen HPV relatert cancer (særlig cervixcancer)
- Lichen sclerosus
- Pagets sykdom

- Immunsupresjon
- Diabetes
- Røyking
- Lav sosioøkonomisk status

8.2.3 Spredningsmønster

- Primært ved invasjon av omgivende vev.
- Tumorceller kan invadere blod- og lymfekar og gi metastaser, primært i regionale lymfeknuter.
- Ved tumor beliggende lateralt i vulva (minst 1 cm fra midtlinjen), går lymfedrenasjen til lymfeknuter i lysken på samme side.
- Ved tumor over 4 cm beliggende lateralt samt ved tumor beliggende i midtlinjen, kan spredning gå til lymfeknuter i begge lyskene.
- Videre spredning kan gå til lymfeknuter i iliaca eksterna og interna området, og videre til iliaca communis og para-aortalt.
- Risiko for metastasering til lymfeknuter øker med økende tumorvolum.
- Ved invasjon i blodkar kan tumorceller føres til lunge og lever.

8.3 Histologi

Maligne svulster i vulva klassifiseres i henhold til WHO 2014 (www.who.org) (628). De inndeles i flere subtyper som har ulike prognose og etiologi.

De vanligste plateepitelkarsinomer graderes i henhold til grad av kjerneatypi og forhorning.

- Plateepitelkarsinom 85 % (623;626;629)
 - **Ikke HPV assosierte**
 - Høyt og middels differensierte
 - Ofte keratiniserte karsinomer, verrucøse karsinomer, eller papillære karsinomer
 - Utvikles fra differensiert VIN (se [kap. 9](#), VIN), ofte på basis av lichen sclerosus
 - HPV analyse og immunhistokjemi kan benyttes for subklassifisering, eksisjonsbiopsier eller resektat kan være nødvendig for rett klassifisering (verrucøse karsinomer vanskelig å påvise i stansebiopsier)
 - *Hyppigst hos eldre (peak 60–70 år)*
 - **HPV assosierte (ca 20–40 %)**
 - Basaloide og kondylomatøst/warthy karsinomer

- Utvikles fra høygradig VIN (VIN 2–3)
- HPV analyse og immunhistokjemi kan benyttes for subklassifisering; hyppigste HPV genotyper 16 og 18
- *Hyppigst hos yngre, økende (peak 50 år)*
- Malignt melanom 10 %
 - Utgjør 2–3 % av maligne melanom hos kvinner
 - Ikke assosiert med UV-stråling
 - KIT mutasjon, arvelig familiært melanom
 - Eldre aldersgrupper (60–80 år)
 - 25 % er amelanotiske; immunhistologisk undersøkelse ofte nødvendig for korrekt diagnose
 - Hyppigste typer: Lentiginøs, nodulær, superfisiell spredende og uklassifiserbar
- Øvrige 5 %:
 - **Pagets sykdom 2 % (630)**
 - Intraepitelial neoplasie med proliferasjon av atypisk kjertelepitel i epidermis.
 - 10–20 % har underliggende adenokarsinom utgående fra hudadnexstrukturer eller naboorgan
 - Sprer seg ofte occult utenfor den synlige lesjonen
 - Lesjonen er ofte ødematøs, hvit, rød og skjellende, med intensiv kløe og brennende smerte
 - Rammer i hovedsak postmenopausale, hvite kvinner
 - HPV analyse og immunhistokjemi kan være nødvendig for å utelukke malignt melanoma in situ og phagetoid variant av høygradig VIN
 - **Adenokarsinom eller plateepitelkarsinom utgått fra Bartholinsk kjertel**
 - Lokalisert posterolateralt på labia majora.
 - Kan forveksles med Bartholinitt.
 - **Sarkom**

8.4 Diagnostikk

8.4.1 Symptomer

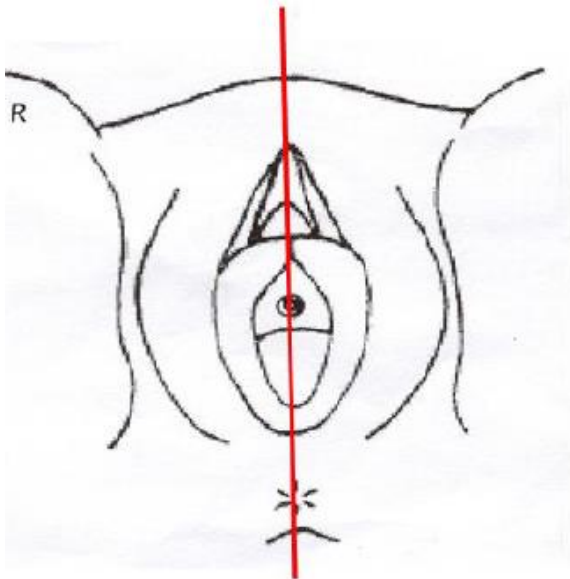
- Kan være asymptomatisk, men klør ofte
- Kløe/brenning 40 %
- Tumor 25 %
- Sår dannelse 20 %
- Blødning 10 %
- Smerte 5 %

8.4.2 Kliniske funn

- Tumor
- Lesjonene kan være røde, hvite eller pigmenterte, flate, vortelignende
- Ulcerasjon
- Lichenifisering
- Eksematøse forandringer
- Pigmenterte forandringer

8.4.3 Utredning

8.4.3.1 Klinisk undersøkelse



Figur 8.2

Klinisk undersøkelse må beskrive:

- Tumor størrelse
- Avstand til midlinje/klitoris/anus/vagina/urethra
- Lymfeknute status i lysker
- Foto-dokumentasjon (foretrekkes) eller klinisk tegning anbefales
- Vagina, cervix (cytologi), rektum og anus skal også undersøkes

8.4.3.2 Kolposkopi av vulva ved suspekterte lesjoner

Henvises til VIN (kap. 9).

8.4.3.3 Biopsi

For klassifikasjon av dermatoser, VIN og maligne svulster må det tas biopsi. Ingen indikasjon for vulva cytologi.

- Biopsi (helst stansebiopsi i overgang mot frisk vev, viktig for korrekt orientering/innstøping i parafinblokk slik at patologen får vurdert relasjon mellom plateepitel og underliggende stroma).
- Eksisjon biopsi må unngås, da det reduserer mulighet for bruk av SN-teknikk og vanskeliggjør utvidet reseksjon.
- Ved multiple lesjoner må biopsi tas fra hver lesjon.
- Merk/tegn på remissen så patolog/kliniker ser hvor biopsiene er tatt. Husk at utvidet reseksjon kan bli aktuelt.
- Ved melanom henvisning til melanom kirurg/onkolog, evt. ved små solitære lesjoner diagnostisk eksisjon. Ved suspekterte lymfeknuter i lyskene: Ultralyd-veiledet cytologi. Ev. histologisk (grov nålbiopsi) undersøkelse hvis det har betydning for behandling.

8.4.3.4 Supplerende undersøkelser

- CT thorax + abdomen + lysker (for kartlegging av metastaser)
- MR bekken (ved behov for detaljkartlegging av primærtumor, skal alltid utføres der radiokjemoterapi er primærbehandling). For anbefalt protokoll se [pkt. 6.10.2.2](#).
- PET-CT anbefales ved mistanke om lokalavansert sykdom der kurativ strålebehandling er aktuelt (631).

8.4.3.5 Differensialdiagnoser

- Eksematøs sykdom
- Benigne sår/tumorer
- Infeksjon
- Kondylom
- Bartholinitt

8.5 Stadier

Sykdomsstadium i henhold til FIGO stadium 2014 (628).

Siden 1988 er stadielinndeling basert på kirurgi og histopatologi. Lymfeknutestatus er vesentlig.

- **Stadium I** lokalisert til vulva/perineum med negative lymfeknuter
 - IA: ≤ 2 cm med stromainvasjon ≤ 1 mm
 - IB.: > 2 cm med stromainfiltrasjon > 1.0 mm
- **Stadium II** Negative lyske-lymfeknuter og tumor uavhengig av størrelse, infiltrasjon til nedre 1/3 av vagina eller nedre 1/3 urethra eller anus.
- **Stadium III** Positive lyske-lymfeknuter og tumor med infiltrasjon i nedre 1/3 av vagina, nedre 1/3 av urethra, anus.
 - IIIA: 1 lymfeknutemetastase (≥ 5 mm) eller 1–2 lymfeknutemetastaser (< 5 mm)
 - IIIB: 2 lymfeknutemet eller flere (≥ 5 mm) eller 3lymfeknutemet (< 5 mm)
 - IIIC: Lymfeknutemet med perinodal infiltrasjon
- **Stadium IV** infiltrasjon i øvre 2/3 av vagina eller urethra eller naboorganer
 - IVA: Øvre urethra eller vagina, blære, rectum, eller fiksert til bekkenvegg, eller fikserte eller ulcererte lyske-lymfeknuter
 - IVB: Hvilken som helst fjernmetastase inkludert lymfeknutemetastaser i bekkenet

Alternativt kan man bruke TNM-klassifikasjon.



National
Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2020
Vulvar Cancer (Squamous Cell
Carcinoma)

Staging-Vulvar Cancer

Table 1. AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Surgical Staging Systems for Carcinoma of the Vulva

T	FIGO	Primary Tumor	M	FIGO	Distant Metastasis stage
		Stage			
TX		Primary tumor cannot be assessed			
T0		No evidence of primary tumor			
T1	I	Tumor confined to the vulva and/or perineum. Multifocal lesions should be designated as such. The largest lesion or the lesion with the greatest depth of invasion will be the target lesion identified to address the highest pT stage. Depth of invasion is defined as the measurement of the tumor from the epithelial—stromal junction of the adjacent most superficial dermal papilla to the deepest point of invasion.			
	T1a IA	Lesions 2 cm or less, confined to the vulva and/or perineum, and with stromal invasion of 1.0 mm or less			
	T1b IB	Lesions more than 2 cm, or any size with stromal invasion of more than 1.0 mm, confined to the vulva and/or perineum			
T2	II	T2 II Tumor of any size with extension to adjacent perineal structures (lower/distal third of the urethra, lower/distal third of the vagina, anal involvement)			
T3	IVA	T3 IVA Tumor of any size with extension to any of the following—upper/proximal two thirds of the urethra, upper/proximal two thirds of the vagina, bladder mucosa, or rectal mucosa—or fixed to pelvic bone			
N		FIGO Regional Lymph Nodes			
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed	M0		No distant metastasis (no pathological MO; use clinical M to complete stage group)
NO		No regional lymph node metastasis			
NO(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2mm	M1	IVB	Distant metastasis (including pelvic lymph node metastasis)
N1	III	Regional lymph node metastasis with one or two lymph node metastases each less than 5 mm, or one lymph node metastasis greater than or equal to 5 mm			
	N1a* IIIA	One or two lymph node metastases each less than 5 mm			G Histologic Grade
	N1b IIIA	One lymph node metastasis greater than or equal to 5 mm			GX Grade cannot be assessed
N2		Regional lymph node metastasis with three or more lymph node metastases each less than 5 mm, or two or more lymph node metastases greater than or equal to 5 mm, or lymph node(s) with extranodal extension			G1 Well differentiated
	N2a*	Three or more lymph node metastases each less than 5mm			G2 Moderately differentiated
	N2b	Two or more lymph node metastases greater than or equal to 5mm			G3 Poorly differentiated
	N2c	Lymph node(s) with extranodal extension			
N3	IVA	Fixed or ulcerated regional lymph node metastasis			

*Includes micrometastasis, N1mi and N2mi.

Note: The site, size, and laterality of lymph node metastases should be recorded.

Figur 8.3 TNM-klassifikasjon

8.6 Behandling

Prinsipp:

- Sentralisert behandling: Pasientene skal henvises til gynekologisk-onkologisk senter
- Primært kirurgi med en konservativ, individualisert tilnærming (615-620;624;625;632)

8.6.1 Behandling – vulva

8.6.1.1 Primærtumor

- Individualisert, radikal eksisjon av primærtumor ned til diafragma urogenitale med fri rand på 1–2 cm, som oftest betyr > 8 mm histologisk bekreftet tumorfri margin (621;633).
- Radikal vulvektomi er sjelden indisert og innebærer at hele vulva fjernes. Musculus bulbocavernosus, musculus ischiocavernosus og musculus transversus perinei superficialis fjernes med 1–2 cm fri rand.)
- Ved affeksjon av eller kort avstand til meatus externum urethrae, kan 1–2 cm av urethra resekeres. Ved behov for større reseksjon, konferer med urolog. Primær strålebehandling er et alternativ.
- Ved affeksjon av eller kort avstand (1–2 cm) til sphincter ani, vurderes anleggelse av stomi. Videre behandling kan være kirurgi eller strålebehandling.
- Ved større reseksjoner eller ved stort vevstap kan plastikkirurgisk assistanse ved rekonstruksjon være nødvendig (634).
- Palliativ kirurgi med simpel tumor reseksjon eller palliativ strålebehandling kan vurderes ved kort levetid og komorbiditet.
- Lokalavansert tumor st III–IV (uavhengig av størrelse, med eller uten utbredelse til nærliggende perineale strukturer og organer evnt med mikroskopisk positive lyskelymfeknuter) (615;616;632;635).
 - Ved resektable lesjoner vurderes ultraradikal kirurgi:
 - Vulvectomi
 - Lyskeglandeltoilette
 - Delvis eller full bekkeneksentrasjon
Plastikkirurgisk rekonstruksjon
 - **Krever team av gyn onkologi, gastro, urologi, og plastikk spes. kompetanse**

Kjemo/strålebehandling primært eller neoadjuvant er beskrevet, men ikke sammenlignet med kirurgi i randomiserte studier (620).

8.6.1.2 Inoperable tilfeller

Radikal radiokjemoterapi er førstevalg for inoperable tilfeller (374).

Neoadjuvant kjemoterapi (cisplatin/paclitaxel eller cisplatin/5-FU) eller radiokjemoterapi før kirurgi er beskrevet, men studiene er små og retrospektive og dokumentasjon på gevinst mangler (636).

8.6.1.2.1 Radikal radiokjemoterapi ved lokoregional sykdom

Standard behandling av inoperable lokalavanserte vulvacancere er ekstern strålebehandling med kjemoterapi (374;637;638).

Det fins ikke randomiserte studier på radikal radiokjemoterapi vs. strålebehandling alene ved vulvacancer. Men utfra studier på plateepitel carcinom i cervix og ØNH med konkomitant kjemoterapi, anbefales også konkomitant kjemoterapi ved strålebehandling ved vulvacancer. Ved definitiv radiokjemoterapi er strålebehandlingen den viktigste komponenten av behandlingen. En bør derfor avstå fra konkomitant kjemoterapi framfor å risikere å avbryte strålebehandlingen hos pasienter med redusert toleranse på grunn av nedsatt allmentilstand eller komorbiditet.

Kjemoterapi gis i form av cisplatin 40 mg/m² (maxdose 70 mg) en gang per uke, max 6 ukedoser.

Brakyterapi med interstitiell teknikk som boost mot tumor kan være aktuelt for enkeltpasienter (bl.a. Bartholini cancere). Disse pasientene skal henvises til Radiumhospitalet for vurdering.

8.6.1.2.1.1 Behandlingstid

Vi anbefaler å opprettholde planlagt behandlingintensitet med 5 behandlinger per uke og unngå pauser i behandlingen. Man er særlig bekymret for at akselerert repopulasjon kan redusere lokal kontroll ved for lange ukompenserte pauser. Ved behandlingspauser gjelder tilsvarende prioritering for kompensasjon som ved cervix, [pkt. 6.14.4.2](#).

8.6.1.2.1.2 Forberedelser

Fiksering/pasientleie

Det anbefales at hvert stråleterapisenter etablerer standard pasientfiksering i ryggleie med bena rett ned. Det anbefales ikke å legge pasientene i frog-posisjon.

Tumor kan eventuelt markeres med blystreng.

Ved bruk av bolus over vulva anbefales det å plassere bolusen under CT-undersøkelsen for bedre reproducerbarhet ved behandlingen. 5 mm bolustykkelse er som regel tilstrekkelig. Eventuell bolus for å oppnå dose til huden i lysker kan defineres i doseplanleggingssystemet.

Hvis det tas cone-beam CT (CBCT) ved behandling bør denne brukes til å kontrollere plasseringen av bolusen.

Bildeopptak for 3D planlegging

Doseplanleggingen baseres på en CT undersøkelse med intravenøs kontrast. Snitttykkelse bør maksimalt være 3mm. Drikkeprotokoll anbefales.

8.6.1.2.1.3 Inntegning av volumer

Inntegning av volumer utføres på bakgrunn av planleggings CT, samregistrerte T2-vektede MR bilder, eventuelt PET-CT og funn ved gynekologisk undersøkelse. Hvis det foreligger en MR i behandlingsposisjon (flatt bord, fiksering), kan denne samregistreres med CT. 3D serie er en forutsetning for en god match. Hvis det ikke foreligger MR med flatt bord/fiksering og en akseptabel match ikke oppnås, må samregistreringen gjøres på bløtvev for veiledning ved inntegning av tumor og på bein ved inntegning av lymfeknuter.

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i [StrålevernRapport 9:2012 Volum og doser i ekstern stråleterapi](#) (403).

8.6.1.2.1.4 Inntegning av risikoorganer

Ved bestråling av vulvacancer bør følgende risikoorgan tegnes inn:

Risikoorgan	Beskrivelse av inntegning
AnalCanal	Hvis ønskelig
Bladder	Hele blæren inkludert blæreveggen og blærehalsen.
Rectum	Rektum inkludert rektumveggen fra anorektal sfinkter til overgangen til sigmoideum.
Bowel	Ytterkontur av tarmslyngene, inkludert mesenterium (ikke abdominalkavitet, store kar eller muskler) og sigmoideum.
FemoralHead	Hoftekulene
s	
CaudaEquina	Hvis ønskelig
Urethra	Hvis relevant

Inntegning av målvolumer ved primær strålebehandling av vulva

I nomenklaturen som benyttes for målvolumene i dette dokumentet, vil indeks *p* benyttes som en indikasjon på målvolum knyttet til primærtumor, *n* benyttes som en indikasjon på målvolum knyttet til lymfeknuter (nodes), og *e* benyttes som en indikasjon på målvolum hvor det ikke er påvist tumor, det vil si områder som skal ha elektiv bestråling. Dette er en nomenklatur som er i tråd med nasjonal anbefaling:

[Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi](#) (404).

Gross Tumor Volume (GTV), Tumorvolum

GTVp_MR: Primærtumor uten margin kan tegnes inn på T2-vektet MR med støtte fra klinisk undersøkelse.

GVTp_PT: Primærtumor uten margin kan tegnes inn på FDG PET-CT der denne er tatt i behandlingsposisjon.

GTVn_dose: Patologiske lymfeknuter uten margin tegnes inn på CT eventuelt på en samregistrert MR. Ved inntegning av flere GTVn skal disse nummereres og dose bør angis.

Patologiske lymfeknuter defineres i hovedregel ved hjelp av radiologi. European Society of Urogenital Radiology anbefaler at følgende retningslinjer benyttes (371):

- FDG PET positiv
- Og/eller: kortakse større eller lik 1 cm på CT eller MR
- Og/eller: mindre lymfeknuter med patologisk morfologi på MR med en eller flere egenskaper:
 - Uregelmessig avgrensning
 - Høyt intensitetssignal
 - Rund fasong

Dersom histologisk prøve av radiologiske usikre lymfeknuter er mulig, kan dette være aktuelt når diagnostikk har betydning for behandlingsvalg (f.eks primærbehandling med kirurgi vs. radiokjemoterapi).

Clinical Target Volume (CTV), Klinisk målvolum (639)

CTVp: GTVp_MR + 10mm og korrigeres for naturlige barrierer der det ikke er innvekst.

Avhengig av utbredelse må større marginer vurderes. Faktorer som har vist å gi økt risiko for residiv (640) og som kan være argument for større margin er

- dVIN og lichen sclerosus i reseksjonsrand
- Multifokalitet
- FIGO II og høyere

Det kan settes inn gullkorn for å markere øvre avgrensning i vagina.

CTVn: skal minimum inkludere hele lymfekuten på MR og CT. Ekstrakapsulær vekst må tas hensyn til. En typisk margin er 0-3 mm fra GTVn bortsett fra mot sikre anatomiske barrierer.

CTVe:

- Hele vulva skal inkluderes
- Lymfeknuteregioner (bilateralt):
 - Lymfeknutestasjoner i iliaca externa + iliaca interna + obturator + i lysken.
 - Ved positive lymfeknuter i bekkenet utvides til aorta bifurkatur.
 - Ved innvekst i analkanal/anale sfinkter inkluderes perirektale (mesorektum) samt presakrale lymfeknuter.
 - Ved innvekst i anus/analkanal, blære eller rectum: GTV + 2 cm av anorectum/blære.
 - Ved innvekst vaginalt: GTV + 3 cm proksimalt (vaginalt). Dersom usikker proksimal utbredelse eller ved LVSI, bør hele vagina inkluderes i CTV.
 - Ved periuretrale lesjoner: GTV + 2 cm av uretra. Dersom utbredelse til midtre eller proksimale del av uretra bør hele uretra og blærehals inkluderes i CTV.
 - Ved innvekst rundt klitoris: GTV + 2 cm og ligamentum suspensorium som strekker seg helt opp til os pubis
- CTV skal ikke tegnes inn i naturlige barrierer (bein/muskulatur).
 - CTVe tegnes i noen områder inn i tarm utfra individuelle vurderinger.
- Volumet skal ligge cirka 5 mm under ytterkonturen hvis ikke det er indikasjon for dosedekning i huden.

Planning Target Volume (PTV), Planleggingsvolum

Hver enkelt avdeling må vurdere sine PTV marginer ut i fra sitt eget behandlingsopplegg og rutiner for posisjonskontroll av behandlingen.

8.6.1.2.1.5 Fraksjonering

Ønsket totaldose angitt i EQD2 for målvolumene er:

Volum	Totaldose EQD2 ($\alpha/\beta = 10$)
CTVe	45 Gy
CTVn_pelvis	59 Gy
CTVn_groin	66 Gy
CTVp	66–69 Gy

Det anbefales å gi den ønskede dosen til CTV- volumene med 28 fraksjoner, i alle fall ved totaldoser over 66 Gy, da det er lite erfaring med fraksjonsdoser høyere enn 2.4 Gy. Individuell vurdering av dosenivå ut fra størrelse og beliggenhet av patologiske lymfeknuter kan være fornuftig.

Eksempel på fraksjonering og navning av volumer ved 28 fraksjoner:

Volumnavn	Fraksjonsdose	Nominell totaldose	Totaldose EQD2 ($\alpha/\beta = 10$)
CTVe_48	1.7 Gy	47.6 Gy	46.4 Gy
CTVn_pelvis_59	2.1 Gy	58.8 Gy	59.3 Gy
CTVn_groin_64	2.3 Gy	64.4 Gy	66.0 Gy
CTVp_67	2.4 Gy	67.2 Gy	69.4 Gy

8.6.1.2.1.6 Beregningsalgoritmer og energi

Her benyttes tilsvarende som for livmorhalskreft [pkt. 6.14.4.3.4](#).

8.6.1.2.1.7 Strålebehandlingsteknikker

Intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) eller intensitetsmodulert buebehandling (VMAT) med simultanintegrert boost bør benyttes.

8.6.1.2.1.8 Normering

Ved kun ett dosenivå anbefales det å normere til median i PTV eller CTV.

Ved flere dosenivåer med simultanintegrert boost er en mulighet å normere til median i et volum som består av PTV/CTVe der PTV til høyere dosenivå er ekskludert.

En alternativ mulighet er å normere til D98 til CTV til det høyeste dosenivået.

8.6.1.2.1.9 Dosefordeling i CTVn

Det kan brukes en dosefordeling for lymfeknuteboost som tar hensyn til sannsynligheten for dosedekning (429). Det vil si at det antas at CTVn oppholder seg mer i det sentrale området enn i kanten av PTVn. Som følge av dette er målet å oppnå en heterogen dose i PTVn med sentraldose høyere enn 100 % og dose i kanten til 90 %. Det er ønskelig å eskalere sentral del av GTVn til for eksempel D50 > 102 %, samtidig som øvre grense på 107 % respekteres.

8.6.1.2.1.10 Dosevolumkrav og ønsker til målvolumentene

Volum	Dosevolum krav	Dosevolum ønske
CTVe		D99.9 > 95 %
CTVn	D98 > 100 %	D ₅₀ > 102 %
CTVp		D99.9 > 95 %
PTVe	D98 > 95 % DMaks < 107 % *	
PTVn	D98 > 90 % DMaks < 107 % *	
PTVp	D98 > 95 % DMaks < 107 %	

* Maksdosekravene gjelder hvis det ikke er målvolument som skal til høyere dose.

8.6.1.2.1.11 Toleransedoser for risikoorgan

Normalvevtoleranse handler ikke bare om dosenivåer, men ofte også om hvor stort volum som blir bestrålt til hvilken dose. Karakteristikken på denne dose-volum-sammenhengen varierer mellom ulike organer.

EMBRACE2 er en studie for livmorhals kreft der dosevolumkrav og ønsker for risikoorgan er angitt. Det anbefales å benytte en del av disse også ved vulva cancer. Erfaringsmessig kan ofte en del av disse dosevolumønskene oppfylles for vulva. Det er ikke alltid mulig å oppfylle ønskene, men parameterene kan likevel være nyttige ved optimalisering av doseplanen.

Dosevolum ønsker for risikoorganer (nominelle doser):

Organ	Dosevolum ønske
Bowel	V40 Gy < 250 ccm V30 Gy < 500 ccm
Bladder	V40 Gy < 60 % V30 Gy < 80 %
Rectum	V40 Gy < 75 % V30 Gy < 95 %
FemoralHead	D _{Maks} < 50 Gy
Body	D _{Maks} < 107 %

Når alle dosevolumkrav og ønsker ikke er mulig å oppfylle anbefales det å benytte følgende prioritering:

- PTV
- Rectum
- Bowel
- Bladder
- FemoralHead

Denne prioriteringen er generell, og bør vurderes for hver pasient.

8.6.1.2.1.12 Gjennomføring av behandlingen

Det er vanlig å posisjonere pasienten etter påtegninger/tatoveringer på hud og/eller ved hjelp av overflateskanningssystemer.

Det anbefales at det gjennomføres daglig bildematch på skjelettstrukturer og posisjoneringskorreksjon før behandling. Hvis det er mulighet for å korrigere bord for pitch, roll og rotasjon, gjøres dette.

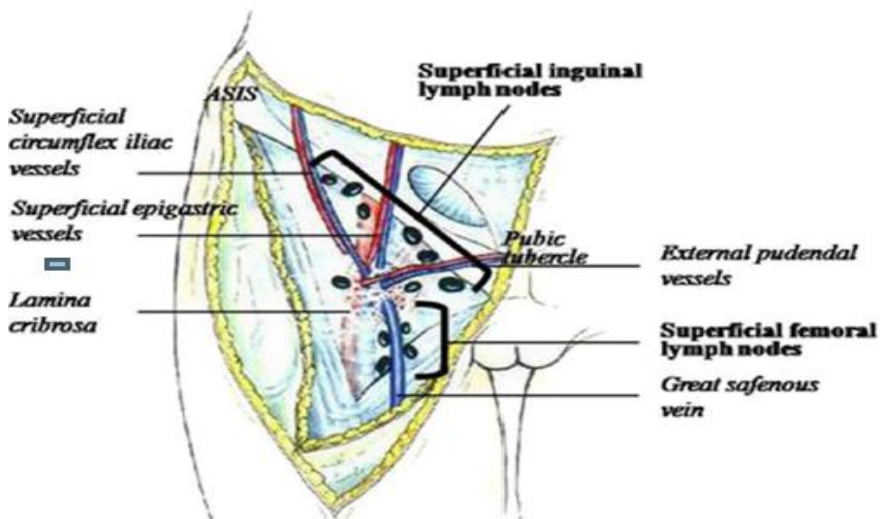
Hvis det tas cone beam CT (CBCT), anbefales det å benytte denne til å kontrollere bolusplasseringen i de tilfellene bolus benyttes.

Ved endret anatomi i løpet av strålebehandlingen må replanlegging vurderes. Ødem i lyske er en vanlig årsak til endret anatomi for denne pasientgruppen.

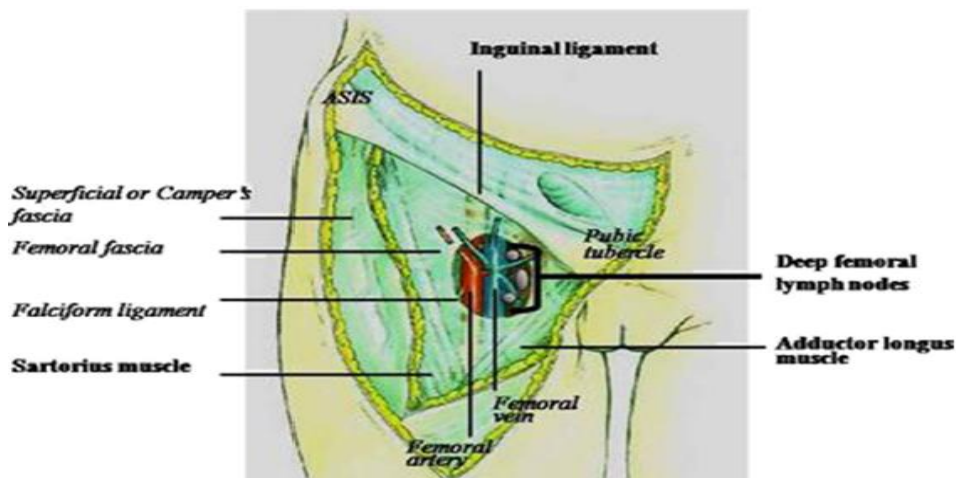
8.6.2 Behandling – lymfeknuter

8.6.2.1 Hovedprinsipper

- Inguinal lymfeknuteekstirpasjon er ikke indisert hvis stromal invasjon er ≤ 1 mm (616-621;632;633).
- Inguinal lymfeknutetoilette gir mindre lyskeresidiv og bedre overlevelse enn primær strålebehandling (635;641-643).
- Patologiske lymfeknuter i bekken vurderes fjernet.
- Ved forstørrede og cytologisk/patologisk bekreftet lymfeknutemetastase i lysker, er optimal behandling usikkert, men vi anbefaler lyskeglandeltoilette inntil videre kunnskap foreligger (374).
- Radikal inguinofemoral lymfadenectomi gjøres ved å åpne femoralistriangelen og fjerne de overfladiske og dype inguinofemorale lymfeknutene.



Figur 8.4 Illustrasjon av beliggenheten til de superfisielle inguinofemorale lymfeknutene i relasjon til Scarpa's triangle og den femorale fascie. De dype femorale lymfeknutene er ikke synlige (dekket av lamina cribrosa). (Fra Micheletti et al 2006, s 18 (642)).



Figur 8.5 Kirurgisk anatomiske grenser av Scarpa's femorale triangle «i bold». De overfladiske inguinofemorale lymfeknutene er tatt bort (se figur 8.4). De dype femorale lymfeknutene er synlige, idet lamina cribrosa er fjernet, beliggende

medialt for for vena femoralis, under planet til den femorale fascie. (Fra Micheletti et al. 2006, s. 11 (642))

8.6.2.2 Sentinel node (SN)-vaktpostlymfeknute-teknikk

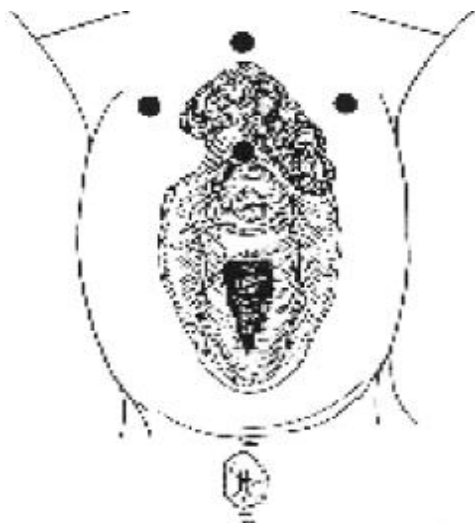
Bør kun brukes ved senter med kirurgisk erfaring og histopatologisk kompetanse.

Indikasjon: Unifokal tumor <4 cm og invasjon > 1 mm uten suspekterte lymfeknuter (621;632;635;644-653).

- SN ipsilateralt ved lateralt lokalisert tumor (>1 cm fra midtlinje).
- SN bilateralt ved midtlinje lokalisert tumor (≤ 1 cm fra midtlinje).
- Ved mislykkes SN prosedyre, bør bilateralt lyskeglandetoilette utføres hvis tumor krysser midtlinje. Kontralateralt lyskeglandetoilette kan unlates hvis tumor ikke krysser midtlinje.
- Ved positiv SN uavhengig av størrelse på metastase bør lyskeglandetoilette utføres. Ipsilateralt lyskeglandetoilette utføres ved lateral tumor og tumor ≤ 1 cm fra midtlinje. Bilateralt lyskeglandetoilette utføres hvis tumor krysser midtlinje.

Teknisk utførelse:

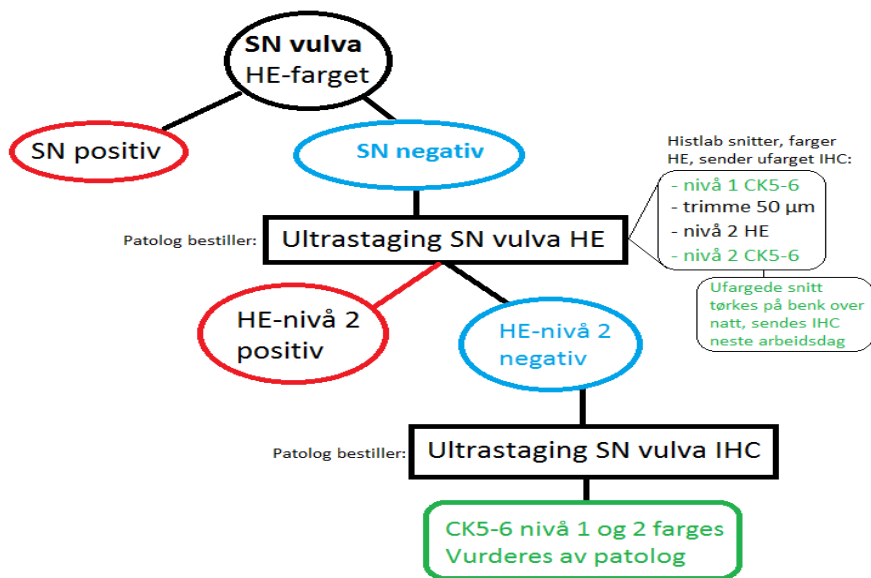
- Pr i dag anvendes både radioaktivt Technetium99 og methylenblått intracutant rundt tumor.
- Lymfescintigrafi vurderes for å identifisere lokalisasjon og antall SN.



Figur 8.6 Tumorkirurgi planlagt med SN teknikk. Steder for intracutan injeksjon av teknesium og blåfarge (635).

Histologisk us av SN: Følger de Europeiske retningslinjer for behandling av vulva cancer (374).

- De uttatte lymfeknutene fikses i formalin før makrobeskjæring (ikke frysesenitt).
- Ultrastaging med serieavsnitt på nivå på minst hver 200um. Hvis H&E negativ, bør immunohistokjemi undersøkelse utføres.
- SN måles og todeles i hilus, begge halvdelene legges i samme brikett. En brikett per SN. Ved store SN snittes det hver 3 mm på tvers av lymfeknuten gjennom hilus; alt innstøpes. Snittflaten beskrives.
- Dersom det ikke påvises metastaser med lymfemikroskopi bestilles dypere snitt og immunfarginger (se figur).
- Dersom man finner metastase skal største diameter måles, angi om det er perinodal infiltrasjon. Lymfadenectomi utføres.
- Prosedyre for histologisk undersøkelse av SN. (IHC = immunhistokjemi)



Figur 8.7

Mal for histologi svar:

Resektat fra vulva med malign tumor

Type:	forhornende/ikke forhornende plateepitelkarsinom/basaloid karsinom/kondylomatøst karsinom/verrukkøst karsinom/malignt melanom/basalcellekarsinom/adenokarsinom
Histologisk grad:	høyt/middels/lite differensiert (kun for plateepitelkarsinom og adenokarsinom)
Største tumordiameter:	_____ mm (målt makroskopisk/mikroskopisk)
Infiltrasjonsdybde/tumortykkelse:	_____ mm
Infiltrasjon i urethra:	ikke påvist/påvist/kan ikke vurderes
Karinfiltrasjon:	ikke påvist/påvist
Lavgradig VIN/høygradig VIN:	ikke påvist/påvist (109)
Differensiert VIN:	ikke påvist/påvist (109)
Lichen sclerosus:	ikke påvist/påvist
Reseksjonsrender/flater:	frie (minste avstand _____ mm i snitt nr. _____, se vedlagt foto)/ikke frie (angi om det er malign tumor eller forstadium i reseksjonsranden, i snitt nr. _____, se vedlagt foto)
Totalt _____ sentinelle lymfeknuter uten påviste metastaser ved primærvurdering eller ultrastaging / med metastase med følgende utbredelse:	
	Makrometastase, diameter _____ mm, påvist i H&E snitt, nivå 1
	Makrometastase, diameter _____ mm, påvist i H&E snitt, nivå 2
	Mikrometastase, påvist i H&E snitt, nivå 1
	Mikrometastase, påvist i H&E snitt, nivå 2
	Mikrometastase, påvist ved immunhistokjemi, nivå 1/nivå 2
	Isolerte tumorceller (ITC), påvist i H&E snitt, nivå 1
	Isolerte tumorceller (ITC), påvist i H&E snitt, nivå 2
	Isolerte tumorceller (ITC), påvist ved immunhistokjemi, nivå 1/nivå 2
	Perinodal tumorinfiltrasjon påvist (_____ mm) /ikke påvist

FIGO stadium: (109)

8.7 Adjuvant behandling

Adjuvant strålebehandling startes så fort som mulig, og helst innenfor 6–8 uker postoperativt. Det er usikkert om det har noen verdi, hvis det utsettes utover 12 uker postoperativt (374).

Indikasjoner:

Ekstern strålebehandling mot lymfeknutestasjoner inguinalt og iliacalt evt med kjemoterapi gis ved (616;620;621;632;633;635;641;643-646;654):

- Positive inguinofemorale lymfeknuter:
 - Ved 2 eller flere inguinofemorale lymfeknutemetastaser
 - En lymfeknute med perinodal vekst
- Ved positive iliacale lymfeknuter.

Ekstern strålebehandling mot vulva gis ved:

- Dokumentasjonen på dette området er ikke entydig, følgende anbefalinger for adjuvant strålebehandling er derfor veiledende:

Positiv reseksjonskant eller kort margin < 3 mm på fiksert preparat for å redusere lokal residiv der videre re-reseksjon ikke er mulig.

Strålebehandling av vulva vurderes ved > 3 mm og < 8 mm avstand fra tumor til reseksjonskant eller positiv reseksjonskant på fiksert preparat. Studier har vist at 4–6 mm fri kant kan aksepteres med tett oppfølging (655-658). Tilleggsfaktorer som tumorstørrelse, multifokalitet og dVIN/lichen sclerosus i reseksjonskant vil favorisere tillegg av strålebehandling (659). Nedsatt allmentilstand vil være argument for å avstå fra det.

Ved indikasjon for strålebehandling av lysker/bekken, men hvor det er operert fritt i vulva, skal vulva som hovedregel utelates fra strålefeltet (639). Dette for å redusere toksisitet i vulva. Man vil imidlertid ha forhold som spiller inn hvor man bør vurdere å inkludere vulva likevel. Stor størrelse på tumor og lymfeknutemetastaser samt lichen sclerosus i reseksjonskant kan være argumenter for å inkludere vulva. I praksis vil et lokalt residiv i vulva være vanskelig å rebestråle hvis begge lysker er bestrålt tidligere og dette må tas med i betraktningen. Man ender derfor som regel opp med en total vurdering av risikoforhold og fare for lokalt residiv målt opp mot toksisitet ved å inkludere vulva ved denne problemstillingen. For hvilke lymfeknutestasjoner som skal inkluderes se under CTVe under.

Konkomitant kjemoterapi, vanligvis ukentlig cisplatin 40 mg/m², max 70 mg, vurderes for pasienter i god allmentilstand.

Behandlingstid og forberedelser inkludert fiksering/pasientleie og bildeoppdak for 3D planlegging er tilsvarende som ved Radikal radiokjemoterapi ved lokoregional sykdom, se [pkt. 8.6.1.2.1](#).

8.7.1 Inntegning av volumer

Inntegning av volumer utføres på bakgrunn av planleggings CT, samregistrerte T2-vektede MR bilder, eventuelt PET-CT og funn ved gynekologisk undersøkelse. Hvis det foreligger en MR i behandlingsposisjon (flatt bord, fiksering), kan denne samregistreres med CT. 3D serie er en forutsetning for en god match. Hvis det ikke foreligger MR med flatt bord/fiksering og en akseptabel match ikke oppnås, må samregistreringen gjøres på bløtvev for veiledning ved inntegning av tumor og på bein ved inntegning av lymfeknuter.

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i [StrålevernRapport 9:2012 Volum og doser i ekstern stråleterapi](#) (403).

Inntegning av risikoorganer

Tilsvarende som ved Radikal radiokjemoterapi ved lokoregional sykdom, se [pkt. 8.6.1.2.1.3](#).

Inntegning av målvolumer ved adjuvant strålebehandling av vulva

I nomenklaturen som benyttes for målvolumene i dette dokumentet, vil indeks *sb* benyttes som en indikasjon på målvolum knyttet til tumortomt etter kirurgi, *n* benyttes som en indikasjon på målvolum knyttet til lymfeknuter (nodes), og *e* benyttes som en indikasjon på målvolum hvor det ikke er påvist tumor, det vil si områder som skal ha elektiv bestråling. Dette er nomenklatur som er i tråd med nasjonal anbefaling: [Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi](#) (404).

Gross Tumor Volume (GTV), Tumorvolum

Clinical Target Volume (CTV), Klinisk målvolum

CTVsb: Tumorseng ved ufri rand/knapp margin (se under indikasjoner) i vulva samt fjernet lymfeknute med perinodal vekst. Evt. serom i tilslutning skal som hovedregel inkluderes.

CTVe:

- Hele vulva skal inkluderes ved ufri rand/knapp margin. Ved indikasjon for lyskebestråling alene skal vulva som hovedregel ikke inkluderes.
- Lymfeknuteregioner som skal inkluderes er:
 - Lymfeknutestasjoner i iliaca externa + iliaca interna + obturator + i lysken.

- Ved positive lymfeknuter i bekkenet utvides til aorta bifurkatur.
- Ved innvekst i analkanal/anale sfinkter inkluderes perirektale (mesorektum) samt presakrale lymfeknuter.
- Ved indikasjon for strålebehandling i én lyske og der det ikke er indikasjon for strålebehandling av vulva skal kontralateral lyske og bekken utelates (660).
- Ved indikasjon for strålebehandling av vulva og én lyske bør som hovedregel også kontralateral lyske inkluderes i strålefeltet. Unntaket kan være ved strikt lateralisererte svulster (374;661).
- Evt gjenværende patologiske lymfeknuter (CTVn) skal inkluderes.
- CTV skal ikke tegnes inn i naturlige barrierer (bein/muskulatur).
 - CTV tegnes i noen områder inn i tarm utfra individuelle vurderinger.
- Volumet skal ligge cirka 5 mm under ytterkonturen hvis ikke det er indikasjon for å dosedekning i huden.

Planning Target Volume (PTV), Planleggingsvolum

Hver enkelt avdeling må vurdere sine PTV marginer ut i fra sitt eget behandlingsopplegg og rutiner for posisjonskontroll av behandlingen.

8.7.2 Fraksjonering

Ønsket totaldose angitt i EQD2 for målvolumene er:

Volum	Totaldose EQD2 ($\alpha/\beta = 10$)
CTVe	45 Gy
CTVsb	59 Gy

Det anbefales å gi den ønskede dosen til CTV- volumene med 25 fraksjoner.

CTVsb inkluderer tumortomt både ved ufri rand og ved knappe marginer. Det foreligger ingen gode studier som tilsier at man kan skille på totaldose for disse situasjonene, men trolig er 45 Gy for lavt også ved knappe marginer. Inntil evt. ytterligere dokumentasjon foreligger anbefales det 59 Gy som angitt over som boost mot tumortomt både ved ufri rand og ved knappe marginer (662).

Eksempel på fraksjonering og navning av volumer ved 25 fraksjoner:

Volum	Fraksjonsdose	Nominell totaldose	Totaldose EQD2 ($\alpha/\beta = 10$)
CTVe_45	1.8 Gy	45.0 Gy	44.3 Gy
CTVsb_58	2.3 Gy	57.5 Gy	58.9 Gy

8.7.3 Beregningsalgoritmer og energi

Her benyttes tilsvarende som for livmorhalskreft se [pkt. 6.14.4.3.4](#).

8.7.4 Strålebehandlingsteknikker

Intensitetsmodulert strålebehandling (IMRT) eller intensitetsmodulert buebehandling (VMAT) med simultanintegrert boost bør benyttes.

8.7.5 Normering

Det anbefales å normere til median i PTV eller CTV som skal til høyest dose.

8.7.6 Dosevolumkrav og ønsker til målvolumene

Volum	Dosevolum krav	Dosevolum ønske
CTV		D99.9 > 95 %
PTV	V98 > 95 % DMaks < 107 % *	

* Maksdosekravene gjelder for det målvolumet som skal til høyeste dose.

8.7.7 Toleransedoser for risikoorgan

Tilsvarende som ved radikal radiokjemoterapi ved lokoregional sykdom, se [pkt. 8.6.1.2.1.11](#).

8.7.8 Gjennomføring av behandlingen

Tilsvarende som ved radikal radiokjemoterapi ved lokoregional sykdom, se [pkt. 8.6.1.2.1.12](#).

8.8 Behandling av residiv

Målsetning er kurasjon eller palliasjon med lokal kontroll. Inklusjon i studier tilstrebes (615).

Residiv i vulva:

- Kirurgi hvis mulig. Ved kirurgi i tidligere bestrålt vev er det ofte behov for plastikkirurgisk kompetanse for å rekonstruere med friskt vev.

- Ved stromainfiltrasjon > 1 mm og SN ekstirpasjon tidligere, anbefales lyskeglandeltoilette.
- Ved residiv i motsatt side i vulva, hvor SN ekstirpasjon ikke ble utført ved primær operasjon, kan SN ekstirpasjon vurderes.

Residiv i lysker:

- CT eller PET-CT anbefales for oversikt over utbredelse av sykdom.
- Radikal eksisjon hvis mulig, deretter postoperativ stråling for strålenaive pasienter.

8.8.1 Strålebehandling ved residiv

- Strålebehandling kan vurderes hos strålenaive pasienter.
- Lokale eller regionale residiv etter tidligere radikal operasjon kan i noen tilfeller kureres med radikal strålebehandling. Pasientene behandles da som beskrevet under radikal radiokjemoterapi ved lokoregional sykdom.
- Strålebehandling ved residiv vil ofte være med palliativ hensikt, se under.
- Strålebehandling ved residiv andre steder i kroppen vil ikke bli omhandlet i dette handlingsprogrammet.

8.8.2 Palliativ strålebehandling

Palliativ strålebehandling kan være aktuelt både i primær situasjon og ved residiv eller metastaser. Behandlingen gis med det formål å redusere eller forebygge smerter, blødninger, sekresjon, trykksymptomer, tarm- eller urinveisstenoser eller hudplager. Strålebehandling bør tilbys liberalt ved lokale plager. Samtidig må omfanget av akutte bivirkninger ved denne type behandling nøye veies opp mot antatt symptomlindring for pasienten.

For generelle betraktninger (herunder fraksjonering) rundt palliativ strålebehandling vises det til tilsvarende kapittel for cervixcancer, [pkt. 6.14.8](#).

8.9 Malignt melanom

- Lokal radikal eksisjon av tumor.
- Den frie marginen ved radikal eksisjon bør være 1–2 cm.
- Ikke rutinemessig lymfeknutetoilette i lyskene. Konferer melanom ansvarlig.

Henviser til kap. 10.2 i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer

8.10 Sarkom

Individualisert behandling. Korrekt utført primærkirurgi er avgjørende for sluttresultat og overlevelse. Konferer sarkom ansvarlig.

8.11 Bartholini karsinom (adenokarsinom)

- Hevelse og lokal ømhet kan være vanskelig å skille fra benign bartholinitt.
- Ultralyd kan forsøkes, vær liberal med biopsi, spesielt hos kvinner over 45 år.

8.12 Pagets sykdom

- Sentralisert behandling: Pasientene skal henvises til gynekologisk-onkologisk senter.
- Individualisert behandling i betraktning av hyppige residiv. Invasiv komponent er sjelden.
- Nøye biopsitagning (fotodokumentasjon) for å avdekke området som skal eksideres/behandles. Spredning ofte occult utenfor den synlige lesjonen.
- Behandling (630):
Kirurgi av overfladisk type, skinning og eksisjoner er anbefalt brukt, ikke evidensbekreftet.
Annen behandling forsøkt uten sikker effekt: Imiquimod, fotodynamisk terapi og CO2 laser.

8.13 Prognose

8.13.1 5-års totaloverlevelse for plateepitelkarsinom

Basert på FIGO stadium (624;625):

Stadium I	90 %	(Ia 98 %, Ib 88 %)
Stadium II	81 %	
Stadium III	68 %	
Stadium IV	20 %	
Residiv	25–35 %	

8.13.2 5-års overlevelse for ikke-plateepitel vulvacancer

- Bartholini cancer 64,5 % (624;625)
- Melanom 61,9 %
- Adenokarsinom 32,5 %

8.14 Komplikasjoner

Tidlige:

- Infeksjon (269)
- Sårruptur 20–40 %
- Blødning
- Nekrose

Sene:

- Dyspareuni
- Lymfocele
- Lymfødem 30–70 %
- Infeksjon, erysipelas
- Vannlating/avføringsproblem

8.15 Psykoseksuelle aspekter

Behandling medfører ofte seksuell dysfunksjon og psykologiske reaksjoner både hos kvinnen og partner. Det bør vurderes henvisning til sexologisk rådgiver (663).

8.16 Palliativ behandling – Nasjonalt handlingsprogram

Helsedirektoratet har utgitt [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#) (103) med anbefalinger om palliativ behandling for kreftpasienter.

8.17 Oppfølging og kontroller

Individualiseres (alder og komorbiditet).

- Veiledende intervall for oppfølging:
 - 1. året – hver 3. måned
 - 2. året – hver 6. måned
 - > 24 måneder – årlig inntil 5 år. Pasienter og fastleger bør informeres om mulighet for sene residiv. Ta kontakt ved symptomer.
- Kolposkopi, biopsi ved suspekterte lesjoner, palpasjon av lysker.

- Bruk av billeddiagnostikk i oppfølging etter individuell vurdering. For pasienter som er behandlet med radiokjemoterapi med kurativ intensjon anbefales MR ved første kontroll (3 mnd) da resttumor kan være aktuell for kirurgi
- Pasienter som har gjennomgått behandling for vulvacancer kan ha seneffekter av ulik alvorlighetsgrad og med ulik grad av innvirkning på den enkelte kreftoverlever. Seneffektene kan være av somatisk, psykisk eller sosial art. Oppfølgingen av disse pasientene bør derfor i stor grad individualiseres og må bør tilstrebe tverrfaglig samarbeid der kompleksiteten tilsier det.