DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Vulvacancer

Patologiprocedure

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 1.0

Fagligt godkendt
20.05.2026 (Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe | DGCG)

Administrativt godkendt
03.06.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
20.05.2028

Indeksering
DMCG, Vulva, Cancer

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4
2. Anbefalinger (centrale budskaber) 5
3. Introduktion 6
   - Formål 6
   - Patientgruppe 6
   - Målgruppe for brug af retningslinjen 6
4. Grundlag 7
   - Inddeling af vulvacancer 7
   - Immunhistokemiske undersøgelser (IHC) 7
   - Kar- og nerveinvasion 9
   - Udmåling af invasionsdybde 9
   - Multifokalitet 11
   - Resektionsrande 11
   - Mikroskopisk undersøgelse af vulva præparat 13
   - Makroskopisk undersøgelse af vulva præparat 13
   - Lymfeknuder 15
   - Stadieinddeling af vulvacancer 17
   - Snomed kodning af vulvacancer 17
   - Revision og konsultation 17
5. Referencer 18
6. Metode 20
   - Litteratursøgning 20
   - Litteraturgennemgang 20
   - Formulering af anbefalinger 20
   - Interessentinvolvering 20
   - Høring 20
   - Godkendelse 20
   - Behov for yderligere forskning 20
   - Forfattere og habilitet 20
   - Plan for opdatering 21
   - Version af retningslinjeskabelon 21
7. Monitorering 22
8. Om denne kliniske retningslinje 23

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

1. Det anbefales, at alle patologiafdelinger anvender nedenstående vejledning for at give klinikerne de nødvendige oplysninger til videre optimal behandling

2. Det anbefales, at alle vulvapræparater med malign eller mistanke om malign diagnose skal revideres på en patologiafdeling med tilknytning til et af de to danske gyn-onkologiske centre, som behandler patienter med vulvacancer (Skejby og Rigshospitalet)

3. Ved primær diagnostik skal det som minimum anføres, om invasionsdybden er ≤ 1 mm eller >1 mm. Ved invasionsdybde ≤ 1 mm bør udmålingen ske ved konsensus mellem mindst 2 patologer

4. Desuden skal der ved planocellulært karcinom rutinemæssigt udføres immunhistokemisk undersøgelse for p16 mhp. klassifikation som HPV- associeret planocellulært karcinom eller HPV-uafhængigt. Ved HPV-uafhængigt planocellulært karcinom anbefales IHC for p53 (1)

3. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Den patoanatomiske procedure skal give oplysninger om histopatologisk klassifikation samt stadieinddeling (FIGO- og/eller TNM-stadium). Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter med vulvacancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det patoanatomiske arbejde med materiale fra patienter med vulvacancer. Derfor er den primære målgruppe læger ansat ved patologiafdelinger i Danmark. Herudover øvrige interesserede i det danske sundhedsvæsen.

4. Grundlag

Inddeling af vulvacancer

Tumortyper

Klassifikation af tumortype følger WHO 2020 klassifikationen(2). Planocellulære karcinomer udgør 75-90% af alle tilfælde af vulvacancer, mens de resterende primært udgøres af basocellulære karcinomer og maligne melanomer(3). Derudover findes der mere sjældne tumortyper, som det fremgår af WHO 2020 klassifikationen. Disse behandles ikke yderligere i denne retningslinje.

Planocellulære karcinomer inddeles i HPV-associerede planocellulære karcinomer og HPV-uafhængige planocellulære karcinomer. Dette sker på baggrund af p16 status ved immunhistokemisk undersøgelse (IHC). Ved behov kan suppleres med molekylærundersøgelse for HPV(2).

Arbejdsgruppens anbefaling er, at der kun bør suppleres med molekylæranalyse for HPV i de få tilfælde, hvor IHC for p16 er inkonklusiv. I disse få tilfælde kan man klassificere tumor på baggrund af det molekylære fund. En del data tyder på, at HPV-associerede, planocellulære karcinomer har en gunstigere prognose end HPV-uafhængige. Sidstnævnte udgør ca. 2/3 af tumorerne(4).

Desuden tyder data på, at de HPV-uafhængige, planocellulære karcinomer yderligere kan underinddeles i to grupper på baggrund af, om de har abnorm eller normal/wild type p53 ekspression ved IHC (se nedenstående). Meget tyder på, at de repræsenterer undergrupper med muligt hver deres prognose. Således at HPV-uafhængige, planocellulære karcinomer med normal p53 ekspression synes at have en mere gunstig prognose end de tumorer, som har abnorm ekspression(5, 6). Gruppen anbefaler derfor, at der altid udføres IHC for p53, selvom abnorm p53 ekspression ikke indgår i de diagnostiske kriterier for HPV-uafhængigt planocellulært karcinom.

Det er af stor terapeutisk og prognostisk vigtighed at adskille basocellulært karcinom (BCC) korrekt fra planocellulært karcinom, især af basaloid type (Se nedenfor under EP4).

Maligne melanomer i vulva undersøges og kodes i henhold til retningslinjerne fra Dansk Melanom Gruppe (DMG). Disse findes på www.dmcg.dk(7).

Immunhistokemiske undersøgelser (IHC)

P16

P16-ekspression (IHC) er, i kontekst af planocellulært karcinom, en pålidelig surrogatmarkør for infektion med høj-risiko HPV. Reaktionsmønsteret er vigtigt ved tolkning af p16 farvning: Der skelnes mellem overekspression (abnorm) og ingen overekspression. Overekspression foreligger kun, når der ses en kraftig, kontinuerlig, horisontal farvning af alle epitelceller i basal- og parabasallaget. Som minimum skal der ses farvning af kerner, men som regel af både kerner og cytoplasma og involverende mindst den basale 1/3 (ofte også basale 2/3) af epitelets højde. Den superficielle 1/3 af epitelet kan være svagt farvet eller ufarvet. Alle andre typer af reaktion rapporteres som ”ingen overekspression”. Terminologien ”p16 overekspression” eller ”ingen p16 overekspression” bør anvendes(8).

I WHO klassifikationen nævnes at immunhistokemisk undersøgelse evt. kan erstattes af molekylær testning for høj-risiko HPV. Arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen HPV-associeret, planocellulært karcinom og HPV- uafhængigt, planocellulært karcinom, stilles ved IHC for p16 alene. Kun i de få tilfælde, hvor p16 ekspressionen er vanskelig at tolke, suppleres med molekylær undersøgelse for HPV. Både falsk positive og negative tests og dermed diskrepans mellem p16 ekspression og HPV forekomst kan forekomme (op til ca. 10%). P16 overekspression ved IHC alene er vist at være tæt associeret med bedre prognose(1, 2, 9-13).

P53

Ved fravær af p16 overekspression stilles diagnosen HPV-uafhængigt planocellulært karcinom. Selvom undersøgelse af p53 ekspression ikke er nødvendig for at stille diagnosen, anbefaler arbejdsgruppen at IHC for p53 udføres rutinemæssigt på alle planocellulære karcinomer. Der skelnes mellem abnorm reaktion og normal/wild type reaktion, og 5 forskellige farvningsmønstre er beskrevet(14).

HPV-associerede planocellulære karcinomer har som regel normal/wild type reaktionsmønster. Der findes 2 forskellige wild type mønstre: Det ene indebærer kernefarvning af et varierende antal celler (fra få til næsten alle) med varierende farveintensitet. Herudover findes et mønster med farvning af epitelets midterste del med sparing af basale cellelag.

HPV-uafhængige planocellulære karcinomer har oftest, men ikke altid, abnorm p53 ekspression med et af følgende 3 mønstre: Der kan være tale om overekspression med kraftig farvning af > 80% af tumorcellekernerne, som minimum i det basale cellelag i invasiv tumor. Eller der kan være tale om såkaldt nul-reaktion med samtlige tumorcellekerner ufarvede og intern positiv kontrol (op til 30% af HPV-uafhængige planocellulære karcinomer). Sjældnere kan ses en cytoplasmatisk reaktion for p53 i samtlige tumorceller, evt. med samtidig kernefarvning af varierende intensitet i et varierende antal kerner. Disse 5 farvningsmønstre var i overensstemmelse med hhv. fravær eller tilstedeværelse af mutation i TP53 i 95% af de undersøgte cases i nedenstående reference. Såfremt man er i tvivl om tolkning af IHC for p53 kan der evt. suppleres med molekylær undersøgelse for mutation i TP53(2, 14, 15).

I tilfælde af, at der både er p16 overekspression og abnorm p53 ekspression i en tumor, klassificeres den som HPV-associeret planocellulært karcinom.

EP4

Differentialdiagnostisk kan et basocellulært karcinom adskilles fra et HPV-associeret planocellulært karcinom med basaloid morfologi ved manglende P16 overekspression. I tilfælde af at differentialdiagnosen står mellem et basocellulært karcinom og et HPV-uafhængigt planocellulært karcinom, kan et IHC panel med EP4 og evt. EMA anvendes. Udover basalcellemorfologi, perifer palisadeanordning af kerner og tendens til retraktionsspaltedannelse omkring tumorøerne, ses der ved basocellulært karcinom kraftig positiv reaktion for EP4 og negativ EMA. Fokal planocellulær differentiering med tab af EP4 positivitet og tilkomst af positiv reaktion for EMA kan forekomme i et i øvrigt typisk basocellulært karcinom og ændrer ikke tumortypen.

Både planocellulært og basocellulært karcinom vil være positive for p63, som ikke kan benyttes differentialdiagnostisk(2, 16).

Kar- og nerveinvasion

Mistanke om karinvasion bør be- eller afkræftes ved IHC f.eks. med CD31 og D2-40 / podoplanin. Det er ikke påkrævet at angive, om der er tale om lymfekar eller blodkar. CD31 markerer både blod- og lymfekar, hvorimod D2-40 kun markerer lymfekar. Det anbefales at rapportere, hvis der er perineural invasion (PNI), idet PNI synes at være en selvstændig prognostisk faktor. PNI er defineret ved tilstedeværelse af tumorceller i nerveskedens lag (epineurium, perineurium eller endoneurium). Jævnfør anbefalinger i referencer (1, 17-19).

Udmåling af invasionsdybde

Invasionsdybde er den vigtigste histopatologiske, prognostiske parameter og helt essentiel for planlægning af behandling af patienter med vulvacancer. Invasionsdybden udmåles så præcist som muligt. Som min. angives om invasionsdybden er ≤ / > 1 mm. Ved invasionsdybde ≤ 1 mm foretages udelukkende vulvaresektion, idet sandsynligheden for lymfeknudemetastase er negligeabel, hvorfor sentinel node diagnostik kan undlades.

Det er velkendt, at der er moderat interobservatør variation ved udmåling af invasionsdybde ved superficiel invasion. Der er både uoverensstemmelse om, hvorvidt der foreligger invasion eller udelukkende ikke invasive forandringer, og også om invasionsdybden i givet fald er ≤ 1 mm eller > 1mm (20).

Følgende potentielle faldgruber nævnes som problematiske ved udmåling af invasionsdybde: 1) Uenighed om hvor der er invasion. 2) Om hvilken gruppe af tumorceller, der ligger dybest. 3) Læsioner med buet overflade. 4) Tumor ved randen af snittet. 5) Ulceration og varierende målemetode (21).

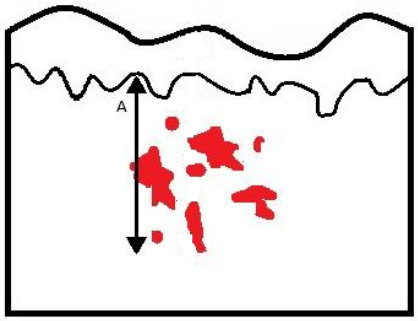
Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at der i tvivlstilfælde ved invasionsdybde ≤ 1 mm, tilstræbes konsensus mellem mindst 2 speciallæger med erfaring indenfor gynækopatologi.

Igennem de senere år har der været interesse for en alternativ metode til udmåling af invasionsdybde. Invasionsdybden foreslås ved denne metode udmålt fra basalmembranen på den nærmest beliggende, dysplastiske retetap til den dybest beliggende invasive tumorcelle; dette med reduktion af invasionsdybde til følge. Flere studier peger på, at en del tumorer vil downstages fra stadie pT1b til pT1a med denne målemetode (22, 23).

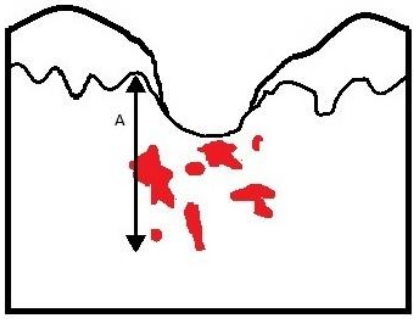
Man fandt en lignende interobservatør variation ved anvendelse af hhv. konventionel og alternativ målemetode (1, 18, 24).

To retrospektive studier har vist en overordnet god prognose for patienter, som var blevet downstaget ved anvendelse af den alternative målemetode. Dog er der behov for yderligere prospektive studier for at validere den alternative metode til udmåling af invasionsdybde (22).

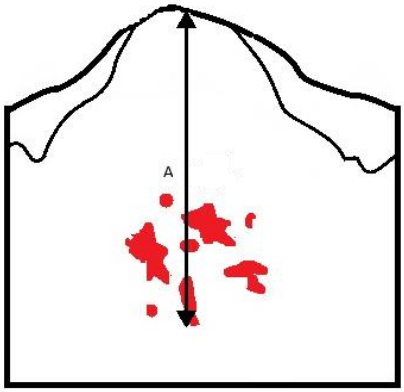
Arbejdsgruppen konkluderer derfor, at invasionsdybden udelukkende defineres og udmåles som afstanden fra den epitelial-stromale overgang ved den nærmest liggende, mest superficielle stromapapil til den dybest beliggende invasive tumorcelle. Ved ulcereret overflade med substanstab i tumorområdet ekstrapoleres fra den oprindelige, epitelial-stromale overgang uden for tumor, når invasionsdybden udmåles, hvis overgang til ikke-ulcereret væv er repræsenteret. Se figur 1-3.



Figur 1 - Udmåling af invasionsdybde (A) ved intakt overfladeepitel.



Figur 2 - Udmåling af invasionsdybde (A) ved ulcereret overflade med substanstab.



Figur 3 - Udmåling af invasionsdybde (A) ved polypøs / eksofytisk overflade.

Udmåling foretages optimalt digitalt (evt. med måleokular). Tumortykkelsen udmåles ikke længere.

Multifokalitet

Multifokalitet vurderes primært klinisk; ikke pato-anatomisk. Multifokalitet påvirker ikke stadieinddelingen. Ved multifokalitet afgøres pT stadiet ud fra største tumordiameter eller største invasionsdybde i det enkelte tumorfokus. Stadiet bedømmes således ud fra det fokus, som isoleret betragtet, ville give det højeste stadie. Der eksisterer ikke en alment gældende definition af multifokalitet ved vulvacancer.

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at karcinom foci beliggende i vævsskiver / blokke, som ikke skønnes at være i kontinuitet med hinanden, må repræsentere multifokalitet.

Hvis der er mere end et karcinomfokus beliggende i samme vævsskive med mellemliggende normalt eller dysplastisk epitel må det bero på et individuelt skøn, om man vil opfatte tumor som multifokal. Evt. kan der suppleres med trinskæring. Der findes ingen klare definitioner af, hvor langt der skal være mellem foci.

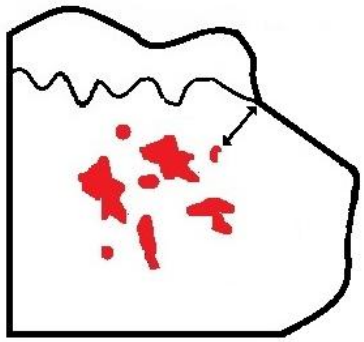
Resektionsrande

Det vurderes, om der er invasive tumorceller i selve resektionsrandene. Hvis dette er tilfældet, er afstanden til resektionsrand 0 mm. Hvis der ikke er tumorceller i selve resektionsranden angives resektionsranden at være fri, og den mindste afstand fra invasive tumorceller til randen udmåles.

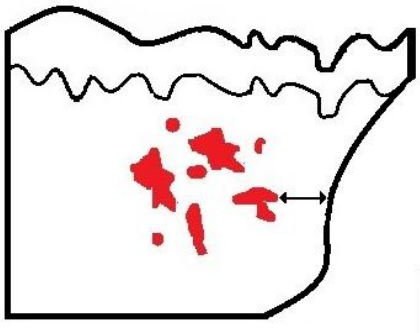
Mindste afstand fra karcinom til nærmeste rand angives og kodes. Afstanden måles i mm uden decimaler. Det er underordnet, om afstanden er målt til siderand eller profunde rand.

Der måles fra karcinomet til enten den laterale stromale resektionsrand eller til randen ved overfladeepitelet. Dette afhængigt af hvilken afstand, der er mindst (18, 25).

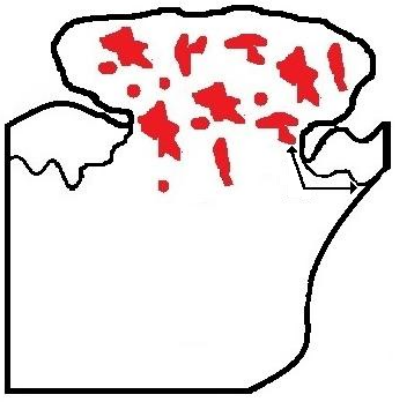
Resektionsrande både svarende til siderand og profunde rand tilstræbes udmålt på intakt væv. I tilfælde af at resektionsranden er irregulær f.eks. med dybe sprækker eller løstsiddende flap bør antagelser om, hvordan vævsflader oprindeligt har været sammenhængende nøje overvejes og ideelt undgås. Nogle gange kan udfordringerne løses ved dybere skæring i blokken (17). Figur 4-6 viser eksempler på udmåling af nærmeste resektionsrand.



Figur 4 - Udmåling af afstand til sideresektionsranden. I dette tilfælde er afstanden til randen ved overfladeepitelet mindre end til den laterale resektionsrand.



Figur 5 - Udmåling af afstand til resektionsranden. I dette tilfælde er afstanden til laterale resektionsrand mindre end til randen ved overfladeepitelet.



Figur 6 - Udmåling af afstand til resektionsranden. Der måles fortrinsvis i én lige linje gennem vævet. I nogle situationer, fx tilfælde hvor tumor er med collarette dannelse, kan det være nødvendigt at lade målelinien bestå af to separate linier, der mødes i en vinkel. Der må ikke anvendes buede målelinjer eller linjer, som også går udenfor vævsstykket.

Mikroskopisk undersøgelse af vulva præparat

Mikroskopibeskrivelse af biopsier

Tumortype (i henhold til WHO-klassifikation).
IHC, p16 (overekspression / ingen overekspression).
IHC, p53 (abnorm / wild type (normal)).
Invasionsdybde (som minimum om den er ≤ eller > 1 mm).
karinvasion (påvist / ikke påvist. Bekræftet ved IHC).

Mikroskopibeskrivelse af resektater

Tumortype (i henhold til WHO-klassifikation).
IHC, p16 (overekspression / ingen overekspression).
IHC, p53 (abnorm / wild type (normal).
Tumorstørrelse (Én dimension).
Invasionsdybde.
Multifokalitet.
Mindste afstand fra invasiv tumor til siderand (inkl. lokalisation hvis rand ikke fri).
Mindste afstand fra invasiv tumor til profunde flade (inkl. lokalisation hvis rand ikke fri).
Karinvasion (påvist / ikke påvist).
Perineural invasion (ja / nej).
Lichen sclerosus (ja / nej).
HSIL (ja/ nej).
dVIN (HPV uafhængig dysplasi).
dVIN (HPV uafhængig dysplasi) i resektionsrand (inkl. lokalisation / makrofoto med blokangivelse).

Makroskopisk undersøgelse af vulva præparat

Makroskopibeskrivelse af biopsier (el. lille resektat)

Diagnosen vulvacancer bør stilles på et repræsentativt materiale fra primærtumor, hvor invasionsdybden kan vurderes.

Størrelse og antal af biopsier angives. Totalindstøbes. Biopsier orienteres med overfladen vinkelret på skærefladen.

Mindre resektater med bioptisk verificeret HSIL, HPV-uafhængig dysplasi eller med mistanke om malign tumor uden synlig tumor, udskæres og totalindstøbes i fortløbende parallelsnit. Evt. med tuschmarkering af resektionsrande, hvis præparatet er modtaget markeret. Præparatfoto kan overvejes.

Makroskopibeskrivelse af resektat med synlig tumor

Resektater med tumor modtages opspændt med hud/slimhindeside opad og markeret af kirurg. Resektater fikseres ofte i 2 døgn, således at bundfladen bliver så velfikseret som muligt. Tynde resektater evt. i kun 1 døgn. Udskæringen beror på en individuel vurdering. Fokus på den kliniske problemstilling og på dokumentation af forhold nævnt i afsnit om mikroskopi.

Resektionsrande bør som hovedregel tuschmarkeres i overensstemmelse med kirurgens markeringer.
Præparatfoto med lineal.
Præparat mål, inkl. tykkelse angives i tekst.
Ved synlig tumor beskrives lokalisation, mål i 3 dimensioner, største invasionsdybde og vækstmåde (fx ulcereret, nodulær eller eksofytisk).
Evt. multifokalitet angives (flere adskilte tumorer med mellemliggende normalt væv).
Mindste afstand til resektionsrand angives inkl. lokalisation.
Evt. øvrige slimhinde-/ hudforandringer f.eks. lichen sclerosus beskrives (ofte lysere, mere blank overflade).
Indtegning af snit på præparatfoto (blokannotationer). Vedhæftes patologisvar.
Mindre resektater kan evt. totalindstøbes.
Ved større resektater udtages evt følgende snit: Tumorsnit med maksimale invasionsdybde Største tumordiameter (evt. korssnit/makrokapsler/delte snit) Tumors relation til siderande inkl. nærmeste relation Tumors nærmeste relation til profunde flade Mindre tumorer kan evt. totalindstøbes Afstand fra tumor til evt. særlige rande f.eks. urethra/vagina/anus Snit fra evt. øvrige hud- og slimhindeforandringer

Lymfeknuder

Størrelsen af lymfeknudemetastaser (≤ 5 mm eller > 5 mm) indgår i stadieinddeling (21). Antallet af lymfeknudemetastaser indgår ikke længere i stadieinddelingen. Evt. tumorinfiltration i det perinodale fedtvæv har også betydning for stadie. Inddeling i makro/mikrometastase har betydning for valg af adjuverende behandling.

Der skelnes mellem følgende metastasestørrelser:

Makrometastase > 2 mm. Eksakt størrelse angives.
Mikrometastase > 0.2 mm og ≤ 2 mm. Eksakt størrelse angives ikke.
Enkeltcelleinfiltration / isolerede tumorceller / små grupper af tumorceller ≤ 0.2 mm.

I praksis kan det være vanskeligt at skelne mellem de 3 kategorier, når der er flere foci med tumorceller i en lymfeknude. Der foreligger ikke efter arbejdsgruppens opfattelse litteratur med særlige anvisninger om målemetode for lymfeknuder udtaget i forbindelse med vulvacancer. En måleteknik er beskrevet i reference 27 som oprindeligt er designet til at adskille isolerede tumorceller fra mikrometastaser i lymfeknuder udtaget i forbindelse med mammacancer. Arbejdsgruppen anbefaler samme metode anvendes for vulva.

Klassifikationen foretages på 1 snit. En gruppe af tumorceller (fokus) defineres som celler, der enten berører hinanden eller kun adskilles af desmoplastisk / fibroblastært stroma. Hvis der kun ses et enkelt fokus med tumorceller, vurderer man, om det måler ≤ 0.2 mm. Hvis det er tilfældet, klassificeres det som isolerede tumorceller. Hvis fokus måler > 0.2 mm og ≤ 2 mm klassificeres det som en mikrometastase. Hvis der i et snit ses flere foci af tumorceller, hvor de enkelte foci ikke hænger sammen, måler man det største fokus. Hvis dette måler ≤ 0.2 mm klassificeres fundet som isolerede tumorceller. Man skal altså ikke addere målene på flere tumorfoci i samme snit, men kun måle på det største. I tilfælde af, at tumorcellerne ikke ses i grupper, men er lejret enkeltvis, dyskohæsivt, skal man ikke måle. I den situation tælles antal tumorceller. Dette gøres kun på et enkelt snit. Hvis der er ≤ 200 celler, klassificeres fundet som isolerede tumorceller. Hvis der er > 200 celler som en mikrometastase. Kun sammenhængende tumorceller målende > 2 mm karakteriseres som makrometastase(26). Evt. cytokeratin positive celler, som er morfologisk ukarakteristiske og ikke repræsenterer sikre tumorceller rapporteres ikke(27).

Mikroskopisk undersøgelse af lymfeknuder

Antal fundne lymfeknuder.
Antal lymfeknuder med metastase (makrometastase, mikrometastase eller isolerede tumorceller).
Metastasestørrelse for største makrometastase angives.
Evt. tumorinfiltration i det omgivende fedtvæv, perinodal vækst, anføres.

Makroskopisk undersøgelse af lymfeknuder

Sentinel lymfeknuder, udskæring

Antal lymfeknuder angives for hver lokalisation.
Størrelse af evt. makroskopisk synlig metastase angives.
Sentinel lymfeknuder målende ≤2 mm indstøbes udelte.
Sentinel lymfeknuder målende >2 mm og ≤ 4 mm flækkes til 2 skiver.
Sentinel lymfeknuder målende > 4 mm skæres i 2 mm tykke skiver vinkelret på længdeaksen.
Sentinel lymfeknuder totalindstøbes med max. 3 vævsskiver fra samme lymfeknude i hver kapsel.

Sentinel lymfeknuder, mikrotomi

Der eksisterer ikke standardiserede protokoller for mikrotomi, og praksis er forskellig fra center til center (28).

Der mangler undersøgelser, der angiver den optimale mikrotomiprocedure for sentinel nodes hos ptt. med vulvacancer.

Evt. indledes med skæring af et HE-snit.

Der synes at være enighed om, at der som minimum bør skæres 3 parvise HE- og CK snit pr. mm. svarende til ca.300 µm mellem hvert niveau. Dette svarer til ca. 3 - 4 niveauer pr. mm væv og 6-8 niveauer på hver blok ved en gennemsnitlig vævsskivetykkelse på 2 mm (29).

Imidlertid ses varierende praksis og fx British Association of Gynaecological Pathologists (BAGP) anbefaler, at der kun er 200 µm mellem niveauerne og at paraffinblokkene skæres helt op. Dette svarende til ca. 10 niveauer på hver blok ved en gennemsnitlig vævsskivetykkelse på 2 mm (27).

For hvert niveau skæres 2 nabosnit. Et til HE farvning og et til CK-AE farvning. Herefter nævnes det i BAGP vejledningen, at der kan skæres 2 snit (ufarvede glas) efter hvert sæt af HE og CK snit. Sidstnævnte er ikke arbejdsgruppens anbefaling.

Arbejdsgruppen foreslår på denne baggrund, at man lægger sig op ad BAGPs guidelines, og at sentinel lymfeknuder skæres helt op i trinsnit med 200 µm mellem hvert niveau og med parvise HE- og CK snit for hvert trin. Dette bør gøres så længe, der ikke er fremkommet yderligere data på området, da forekomst af mikrometastaser har stor terapeutisk betydning.

Lymfeknude exairese, udskæring

Det tilstræbes at alle lymfeknuder findes og indstøbes.
Ved fund af mindre end 6 lymfeknuder kan restvæv overvejes indstøbt.
Lymfeknuder flækkes parallelt med længdeaksen, hvis tykkelsen er ≥ 4 mm.
Der må placeres op til 3 udelte lymfeknuder pr. kapsel.

Lymfeknuder, mikrotomi

Der skæres et snit til HE-farvning på hver blok.

Stadieinddeling af vulvacancer

Stadieinddeling følger gældende TNM og FIGO klassifikationer.

Vulvacancer

Snomed kodning af vulvacancer

Se gældende kodevejledning på DGCG.dk

Kodevejledninger

Revision og konsultation

Alle vulvacancer præparater skal revideres på en patologiafdeling med tilknytning til de gyn-onkologiske centre på Rigshospitalet og Skejby, som varetager operation af disse patienter. Hertil kan man også sende vanskelige prøver til konsultation, hvis man har overvejet malignitet, men er usikker på diagnosen.

5. Referencer

1. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Mahner S, Mirza MR, Fischerová D, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023;33(7):1023-43.
2. WHO. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th edition. 2020;4.
3. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Histopathology. 2013;62(1):161-75.
4. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. Eur J Cancer. 2013;49(16):3450-61.
5. Höhn AK, Forberger M, Alfaraidi M, Gilks CB, Brambs CE, Höckel M, et al. High concordance of molecular subtyping between pre-surgical biopsy and surgical resection specimen (matched-pair analysis) in patients with vulvar squamous cell carcinoma using p16- and p53-immunostaining. Gynecol Oncol. 2024;185:17-24.
6. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, de Vos van Steenwijk PJ, Ewing-Graham PC, Creutzberg CL, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. Gynecol Oncol. 2020;159(3):649-56.
7. Grupper DMGD-DMC. DMCG [Available from: https://www.dmcg.dk/.
8. Pathologists TBaoG. Guidance document: p16 reporting in anogenital neoplasia version 1.0 2018 [Available from: https://www.thebagp.org/resources/bagp-guidance-documents.
9. Horne ZD, Dohopolski MJ, Pradhan D, Bhargava R, Edwards RP, Kelley JL, et al. Human papillomavirus infection mediates response and outcome of vulvar squamous cell carcinomas treated with radiation therapy. Gynecol Oncol. 2018;151(1):96-101.
10. Lee LJ, Howitt B, Catalano P, Tanaka C, Murphy R, Cimbak N, et al. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva treated with radiotherapy. Gynecol Oncol. 2016;142(2):293-8.
11. Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smit V, et al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. Clin Cancer Res. 2017;23(22):6781-9.
12. Proctor L, Hoang L, Moore J, Thompson E, Leung S, Natesan D, et al. Association of human papilloma virus status and response to radiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(1):100-6.
13. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, Saco A, Quirós B, Lloveras B, et al. "Histological characteristics of HPV-associated and -independent squamous cell carcinomas of the vulva: A study of 1,594 cases". Int J Cancer. 2017;141(12):2517-27.
14. Kortekaas KE, Solleveld-Westerink N, Tessier-Cloutier B, Rutten TA, Poelgeest MIE, Gilks CB, et al. Performance of the pattern-based interpretation of p53 immunohistochemistry as a surrogate for TP53 mutations in vulvar squamous cell carcinoma. Histopathology. 2020;77(1):92-9.
15. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Pors J, Chen J, Ho J, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. Mod Pathol. 2020;33(8):1595-605.
16. DE E. WHO Classification of Skin Tumours. WHO; 2018.
17. Faruqi ARB. Dataset for histopathological reporting of vulval carcinomas. Royal College of Pathologists' Working Group for Cancer Services; 2023.
18. Hoang L, Webster F, Bosse T, Focchi G, Gilks CB, Howitt BE, et al. Data Set for the Reporting of Carcinomas of the Vulva: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Int J Gynecol Pathol. 2022;41(Suppl 1):S8-s22.
19. Holthoff ER, Jeffus SK, Gehlot A, Stone R, Erickson SW, Kelly T, et al. Perineural Invasion Is an Independent Pathologic Indicator of Recurrence in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2015;39(8):1070-4.
20. Pouwer AW, Bult P, Otte I, van der Brand M, van der Horst J, Harterink LJV, et al. Measuring the depth of invasion in vulvar squamous cell carcinoma: interobserver agreement and pitfalls. Histopathology. 2019;75(3):413-20.

21. Abdel-Mesih A, Daya D, Onuma K, Sur M, Tang S, Akhtar-Danesh N, et al. Interobserver agreement for assessing invasion in stage 1A vulvar squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2013;37(9):1336-41.
22. Skala SL, Ebott JA, Zhao L, Lieberman RW. Predictive Value of an Alternative Strategy for Measuring Depth and Size of Stage 1 Vulvar Squamous Cell Carcinoma. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(3):265-71.
23. van den Einden LC, Massuger LF, Jonkman JK, Bult P, de Hullu JA, Bulten J. An alternative way to measure the depth of invasion of vulvar squamous cell carcinoma in relation to prognosis. Mod Pathol. 2015;28(2):295-302.
24. Bleeker MCG, Bosse T, van de Vijver KK, Bart J, Horlings H, Jonges TGN, et al. Does "One Size Fits All"? Rethinking FIGO Depth of Invasion Measurements in Vulvar Cancer. Int J Gynecol Pathol. 2024;43(5):457-63.
25. Kortekaas KE, Van de Vijver KK, van Poelgeest MIE, Gilks CB, Smit V, Arif S, et al. Practical Guidance for Measuring and Reporting Surgical Margins in Vulvar Cancer. Int J Gynecol Pathol. 2020;39(5):420-7.
26. Cserni G, Amendoeira I, Bianchi S, Chmielik E, Degaetano J, Faverly D, et al. Distinction of isolated tumour cells and micrometastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new Tumour Node Metastasis (TNM) definitions. Eur J Cancer. 2011;47(6):887-94.
27. Raji Ganesan AA, Michael Coutts, Asma Faruqi, Mercedes Jimenez-Linan, W Glenn McCluggage, Brian Rous, Helen Stringfellow, Jonathan Williams, Naveena Singh. Protocols for Pathological Processing of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial, Vulval and Cervical Carcinomas. The British Association of Gynaecological Pathologists (BAGP); 2019.
28. van der Kolk WL, Bart J, van der Zee AJG, Oonk MHM. Update on the Sentinel Node Procedure in Vulvar Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2024;22(2).
29. Oonk MP, F.; Zapardiel, I. VULVAR CANCER POCKET GUIDELINES. European Society of Gynaecological Oncolgy (ESGO); 2023.

6. Metode

Litteratursøgning

Patologivejledningen er overvejende baseret på WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Øvrige artikler er fundet via litteratursøgning i PubMed.

Litteraturgennemgang

Vulvacancerarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til ovenstående referencer.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingen er formuleret på baggrund af en diskussion i gruppen, og herefter skrevet af arbejdsgruppens patologer med fagligt kendskab til det pågældende emne. Oplægget rundsendes til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Ingen.

Høring

Anbefalingen har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvorefter anbefalingen blev revideret i forhold til indkomne forslag inden den blev endeligt godkendt.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Anbefalingen har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingen blev revideret i forhold til indkomne forslag. Herefter blev den godkendt.

Administrativ godkendelse

3. juni 2026.

Behov for yderligere forskning

Ikke angivet.

Forfattere og habilitet

- Elisabeth Kristensen, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
- Julie Brask, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet

Plan for opdatering

Opdateres i DGCG regi i maj 2028.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af skabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCG i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.