



Vulvacancer

Har det hänt något??

Varje dag lite bättre
– kraften hos många!

Vulvacancer

- Ca 5% av gynekologisk cancer
 - 120 – 150 nya fall per år i Sverige
- Incidens Cancer In Situ Vulva i Sverige'
 - Ca 130-150 fall per år

Klassificering av Vulvar Epithelial Neoplasia - VIN

Gammal nomenklatur	Ny nomenklatur (ISSVD 2003)
VIN I	Ej cancer precursor
VIN II-III (Klassisk)	Usual VIN (uVIN) Warty VIN Basaloid VIN Mixed VIN (warty-basaloid)
(Well-)differentiated	Differentiated VIN (dVIN)

Utveckling av Vulvacancer ur VIN?

- 2-6 %
 - Leibowitch M Br J Obstet Gynaecol 1990;97(12):1135–9.
 - Carli P Eur J Cancer Prev 1995;4(6):491–5.

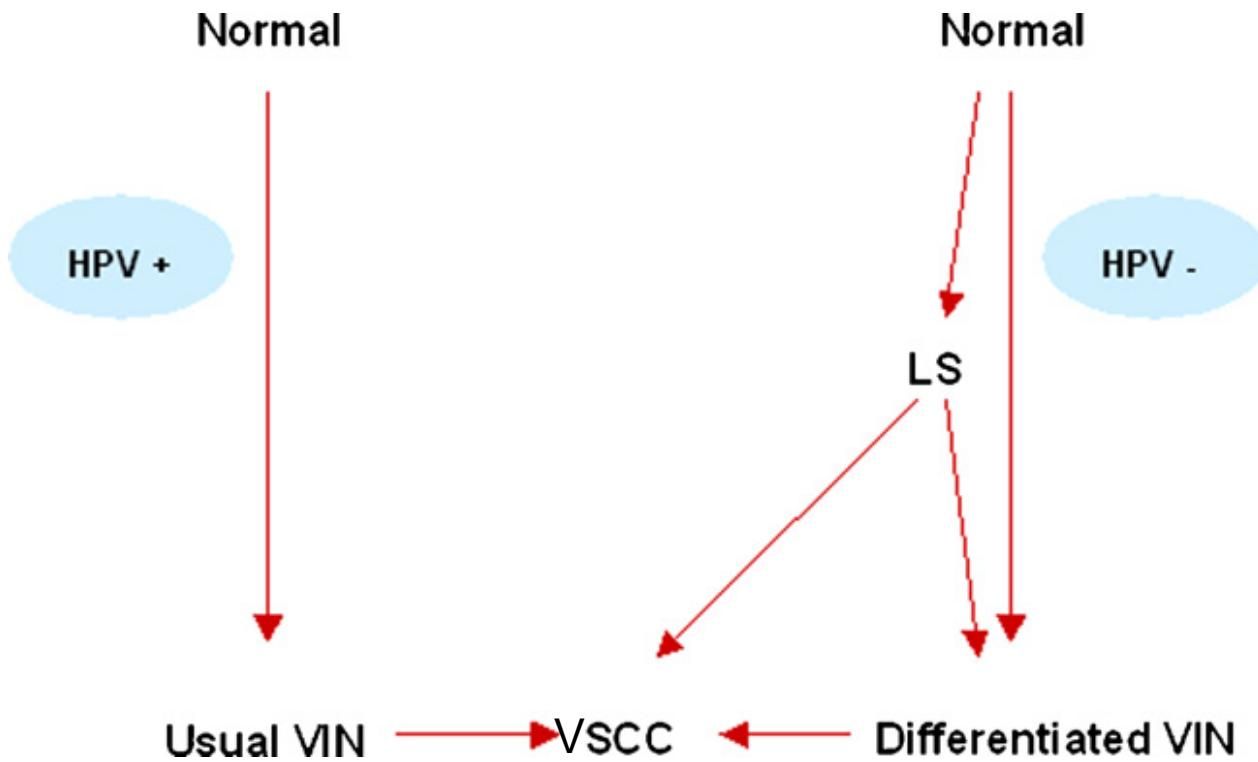
Olika typer av vulvacancer

- Skivepitel vanligast ca 80-90%
- Malignt melanom ca 5-10 %
- Basalcellscancer ca 3%
- Glandula Bartholinicancer; både skivepitel och adenocancer (Adenoid cystic cancer)
- Pagets disease 2,5%
- Sarkom
- Metastaser; hypernefrom, lungor mm, ovanligt

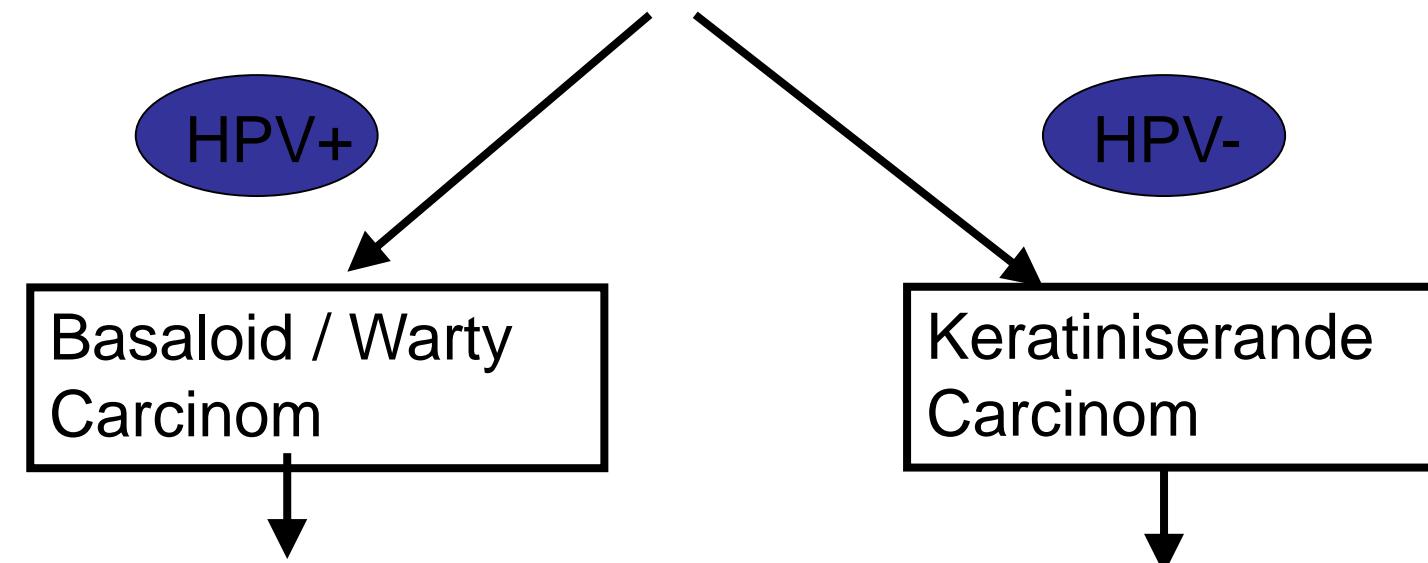
Är skivepitelcancer i vulva (VSCC) två olika sjukdomar med olika genes?

- HPV-positivitet
- Ålder vid insjuknandet
- Skillnader i prognos

Utveckling av Vulvacancer via Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN)



Vulvar Squamous Cell Carcinoma - VSCC



Rapporter om ökad incidens av cancer in situ vulva och vulvacancer (VSCC)

- Trefaldig ökning av cancer in situ I Norge mellan perioderna 1973 - 1977 och 1988 - 1992, Ingen ökning av invasiv cancer. (*Iversen T, Obstet Gynecol, 1998*)
- Icidensen av cancer in situ ökade med i genomsnitt 3,5% per år och incidensen av invasiv cancer 1.0% per år 1973 - 2004 i USA. (*Bodelon C, Cancer Causes Control. 2009*)

Ålderstandardiserad incidens av Vulvacancer per 100 000 kvinnor och år

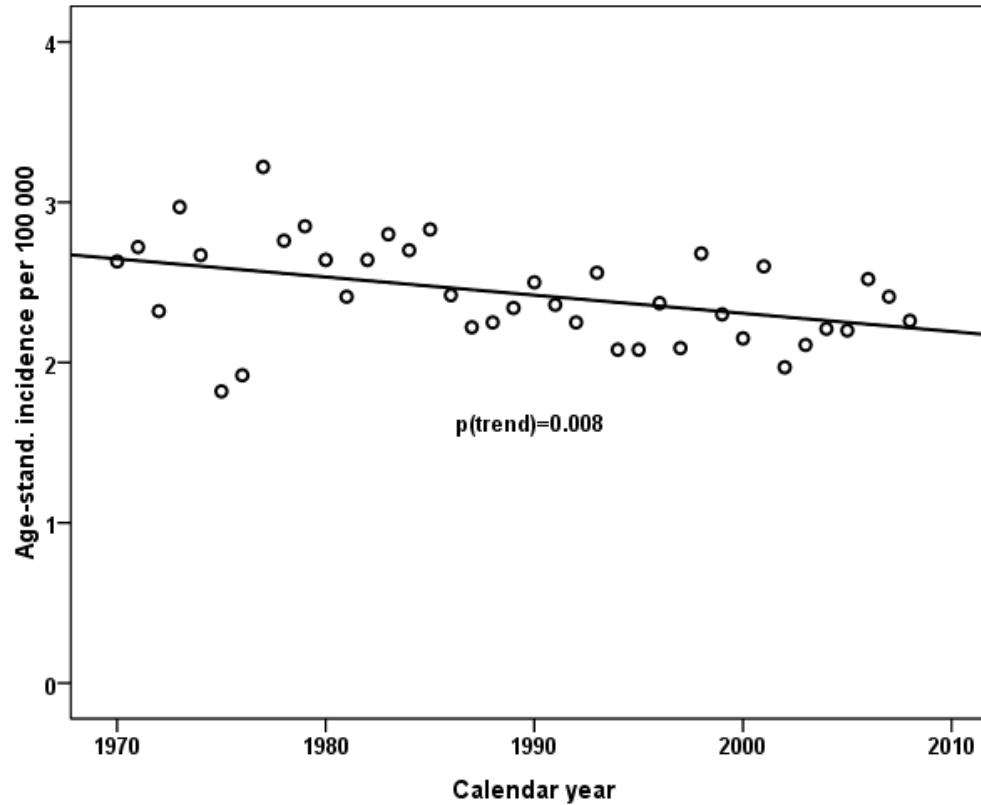


Figure 1. Age standardized incidence rate per 100 000 of VC by calendar year
Standard population: The Swedish female population 2000.

Ålderstandardiserad incidens av Vulvacancer kvinnor 0-49 år

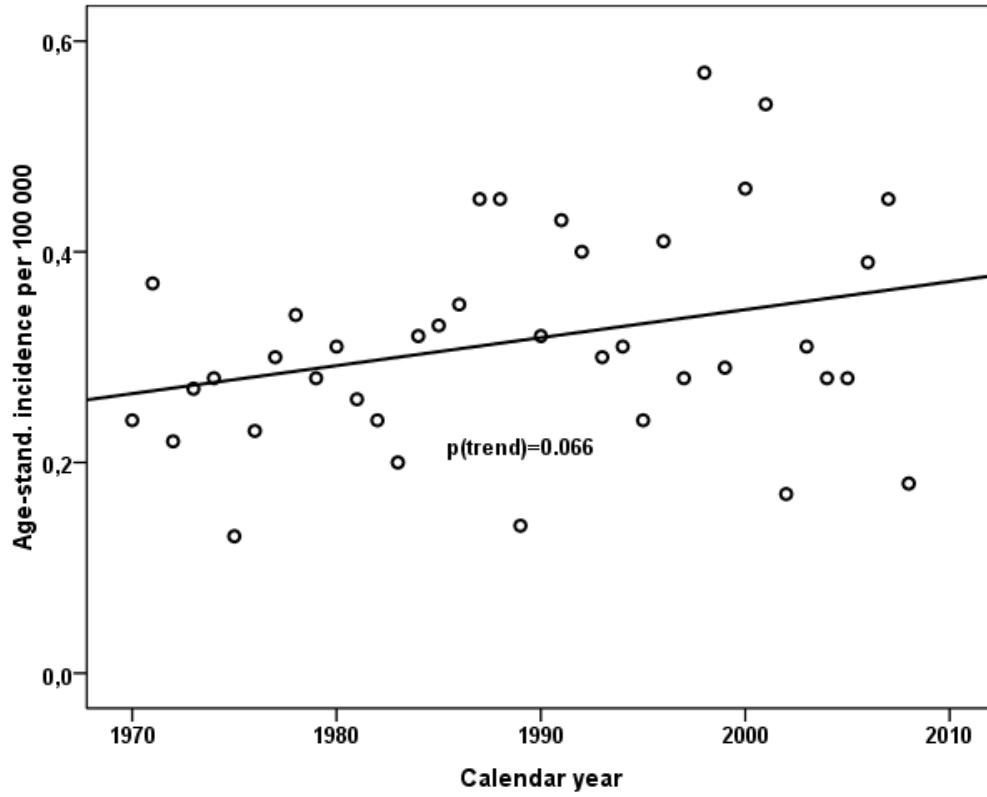
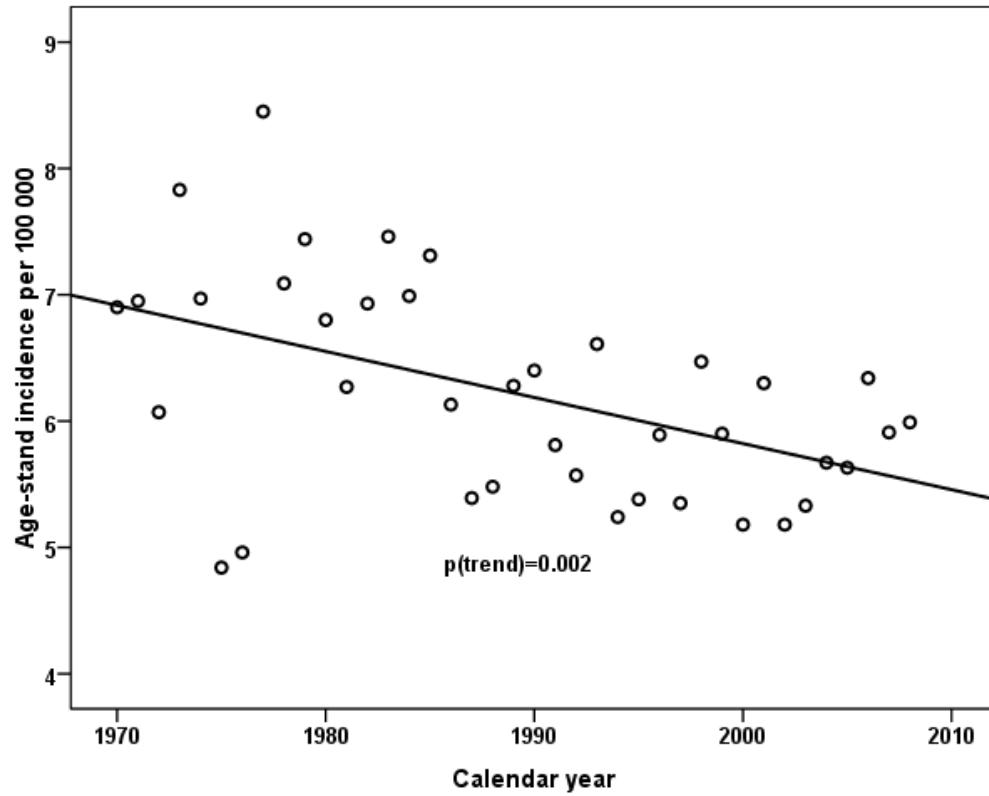


Figure 2. Age standardized incidence rate per 100 000 of VC by calendar year in women 0-49 years standard population the Swedish female Standard population: The Swedish female population 2000

Ålderstandardiserad incidens av Vulvacancer kvinnor 50-85+



Age standardized incidence rate per 100 000 of incidence in this age group.
VC by calendar year in women 50 - 85+ years Standard population: the Swedish female population 2000

Studie på 77 fall av vulvacancer op på Karolinska sjh

Gynecologic Oncology 117 (2010) 312-316



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



Presence of human papillomavirus (HPV) in vulvar squamous cell carcinoma (VSCC)
and sentinel node

Gunnel Lindell ^{a,*}, Anders Näsman ^b, Cathrine Jonsson ^b, Radmila Jovanovic Ehrsson ^b, Hans Jacobsson ^c,
Kristina Gemzell Danielsson ^a, Tina Dalianis ^{b,d}, Britta Nordström Källström ^b, Barbro Larson ^a

^a Department of Woman and Child Health, Division of Obstetrics and Gynaecology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, 171 75 Stockholm, Sweden

^b Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, 171 75 Stockholm, Sweden

^c Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, 171 75 Stockholm, Sweden

^d Swedish Institute for Infectious Disease Control, 171 82 Solna, Sweden

30% av tumörerna var HPV-positiva

- Singelinfektioner med
 - HPV 16 i 16 tumörer
 - HPV 18 i 2 tumörer,
 - HPV 33 i 2 tumörer
 - HPV 52 i en tumör
- Två dubbelinfektioner
 - 1 HPV 16+33
 - 1 HPV 18+33
- Ingen infektion med lågrisk HPV

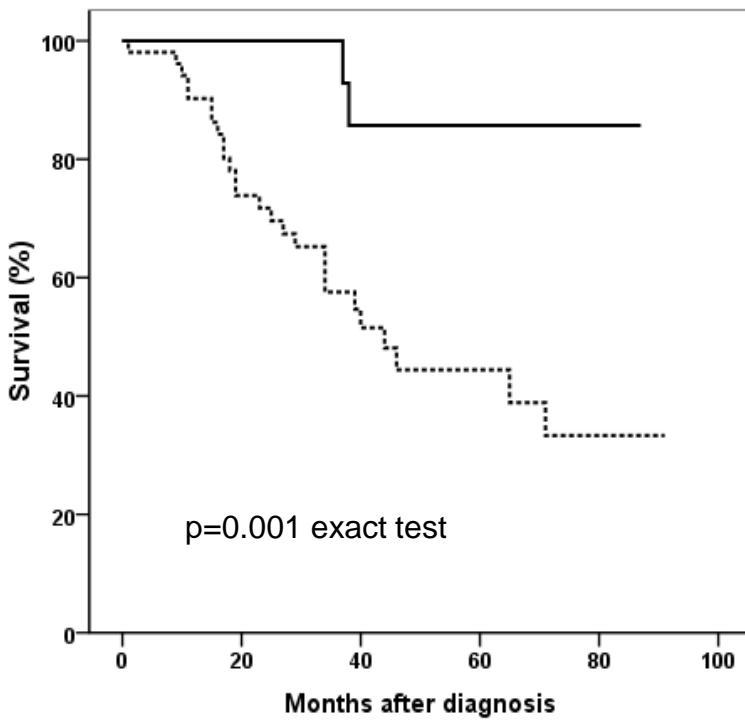
Univariata analyser avseende disease specific survival

Relative hazards (RH) , 95% konfidensintervall (CI)

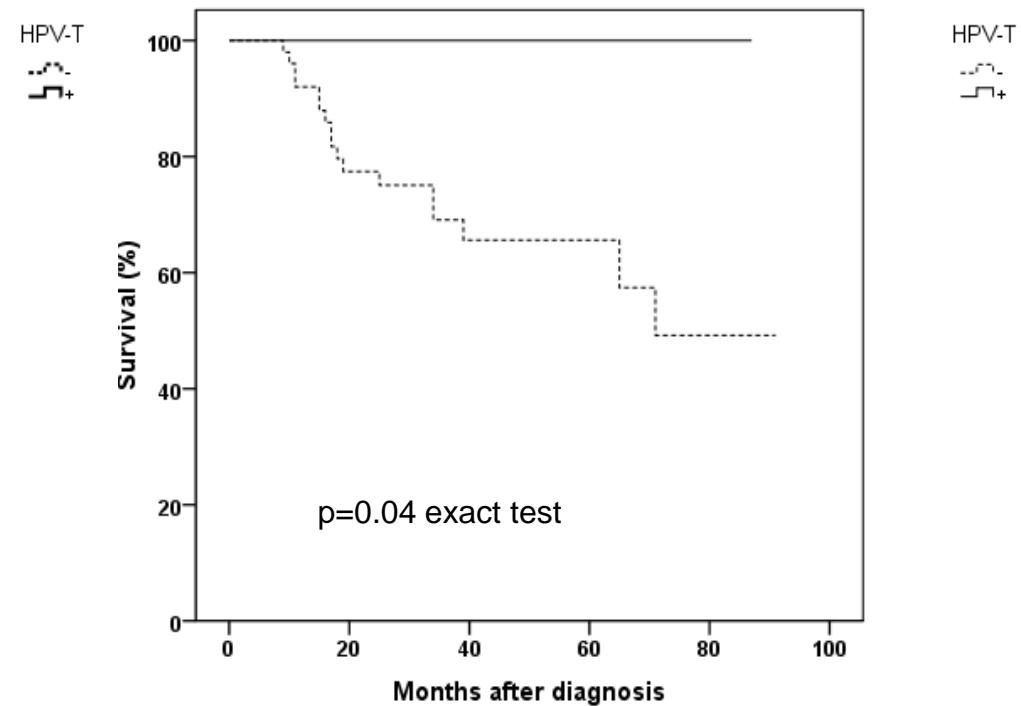
Factor	B	SE	Wald	df	RH	CI	p
HPV-T	-1.4	0.63	5.0	1	0.24	0.07-0.84	0.025
Ln-5	1.34	0.49	7.5	1	3.82	1.47-9.94	0.006
Ki 67			0.5	2			0.791
DNA	-0.28	0.50	0.3	1	0.75	0.28-2.01	0.573
SPF	0.16	0.64	0.1	1	1.17	0.34-4.08	0.804
Age	0.02	0.02	1.0	1	1.02	0.98-1.05	0.308
Stage			13.7	3			0.003
1vs4	0.54	1.14	9.7	1	8.71	1.09-69.72	0.002
T-Size	0.03	0.01	9.6	1	1.03	1.01-1.05	0.002
Met.	1.38	0.44	9.9	1	3.99	1.68-9.46	0.002
Diff			1.6	2			0.460
Infilt	0.01	0.026	0.10	1	1.01	0.96-1.06	0.748

Overall survival respektive disease specific survival i förhållande till HPV status

overall survival



disease specific survival



HPV-status och overall survival

Reference	year	n	Overall survival% HPV +	Overall survival% HPV +	p
Monk	1995	55	72	44	0.01
Pinto	2002	16	63	71	0.447
van de Nieuwenhof	2009	130	80	78	0.646
Lindell	2010	75	85	40	0.030
Alonso	2011	98	67	71	0.789
Choschzick	2001	39	40	75	0.05

Överlevnad / Prognos

- Antalet inguinala lymfkörtelmetastaser har avgörande betydelse för överlevnaden.
- Infiltrationsdjupet av vulvatumören är korrelerat till risken att få ljumskkörtelmetastaser.
- Spridning till bäckenkörtlar är korrelerat till dålig prognos.
- Icke invasiva metoder (palpation CT MR PET) kan inte med tillräckligt högt negativt prediktivt värde göra så att man med säkerhet kan avstå från lymfkörtelutrymning undantag mikroinvasiv cancer

Ayhan A, *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1143-9.

Homesley HD et al *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:997–1004.

Mäkelä PJ et al, *J Ultrasound Med* 1993;5:255–8.

Cohn DE et al, *Gynecol Oncol* 2002;85:179–84.

Sohaib SA et al *Am J Roentgenol* 2002;178:373–7

Prognostic factors in Vulvar Cancer

- **Laminin -5 γ 2-chain**

- Has been used as a marker of invasive cancer in squamous cell carcinomas (*Hellman K, Int J Gynecol Cancer 2000*), (*Wang JL Br J Cancer. 2009*)
- Has also been demonstrated as an indicator of microinvasive cancer in *the ano-genital tract* (*Nordström, Int J Gynecol Cancer 2002*)
- Prediction of progression in cervical cancer (*Wang JL, Acta Oncol 2006*)
(*Andersson S, Int J Gynecol Cancer 2005*)

- **DNA ploidy**

- Diploid/aneuploid significant in stage I and II tumors (*Lerma E, Int J Gynecol Pathol. 1999*)

- **Ki-67(MIB1)**

- Proliferation or the growth fraction of the tumor
- Small studies, lack of multivariate analysis – no conclusion can be drawn

Molekylära och patologiska markörer – inte applicerade i kliniken

- Av betydelse för patogenes och progression
 - P16, p14, p27, cyklinA, cyklinD1, p53, vascularendothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor α, HER-2, epidermal growth factor (EGFR) (*Knopp S, J Clin Pathol 2009*)
- Korrelerat med kliniskt utfall
 - HPV, p16, p21, p14, p53, VEGF, CD44v3, CD44v6, CD44v4, CD44v9, CD44v10, HER-2, EGFR, matrix metalloproteinase-12, caspase 3, Bcl-2 and nm23-H1 (*Knopp S, J Clin Pathol 2009*)

Prognostiska faktorer vid vulvacancer

• Laminin -5 γ 2-chain

- Använts som markör för invasititet vid skivepitelcancer (*Hellman K, Int J Gynecol Cancer 2000*), (*Wang JL Br J Cancer. 2009*)
- Indikator för mikroinvasititet vid anogenital cancer (*Nordström, Int J Gynecol Cancer 2002*)
- Prediktion för progression vid cervixcancer (*Wang JL, Acta Oncol 2006*) (*Andersson S, Int J Gynecol Cancer 2005*)

• DNA ploidy

- Diploid/aneuploid signifikant vid stage I och II tumors (*Lerma E, Int J Gynecol Pathol. 1999*)

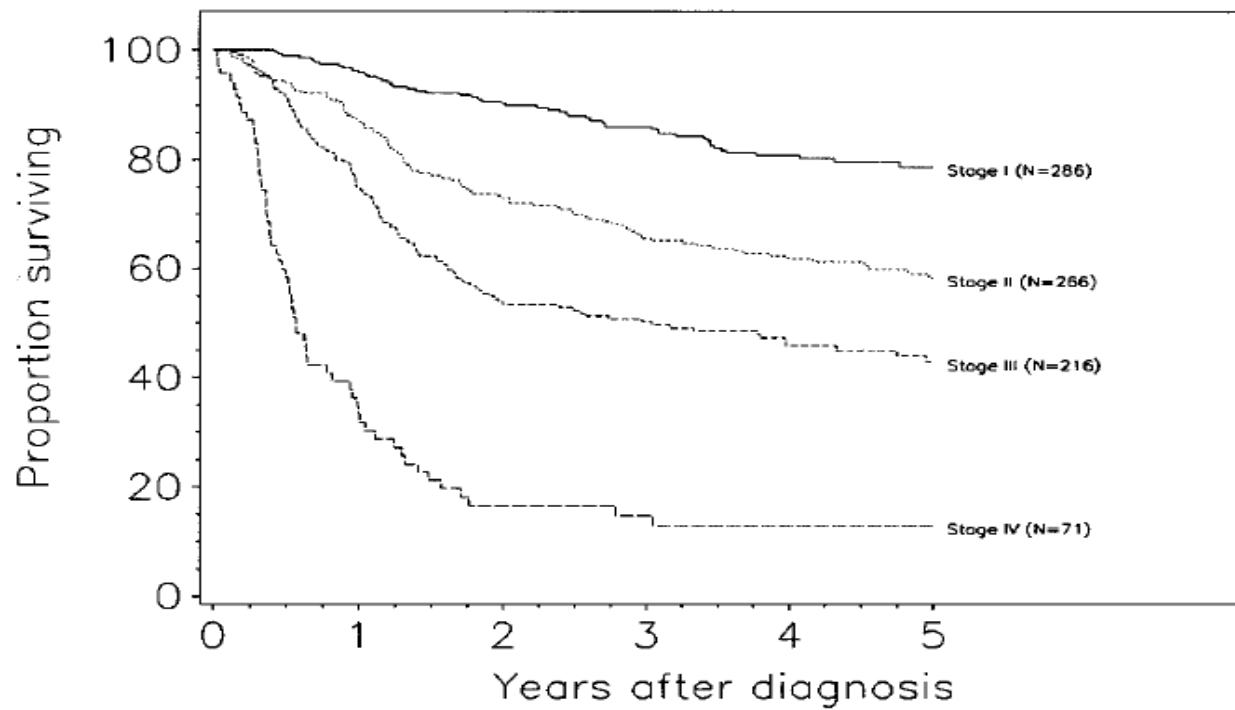
• Ki-67(MIB1)

- Proliferation eller growth fraction av tumören
- Små studier, saknar multivariate analyser – inga slutsatser kan dras.

Molekylära och patologiska markörer – inte applicerade i kliniken

- Av betydelse för patogenes och progression
 - P16, p14, p27, cyklinA, cyklinD1, p53, vascularendothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor α, HER-2, epidermal growth factor (EGFR) (*Knopp S, J Clin Pathol 2009*)
- Korrelerat med kliniskt utfall
 - HPV, p16, p21, p14, p53, VEGF, CD44v3, CD44v6, CD44v4, CD44v9, CD44v10, HER-2, EGFR, matrix metalloproteinase-12, caspase 3, Bcl-2 and nm23-H1 (*Knopp S, J Clin Pathol 2009*)

Överlevnad Vulvacancer

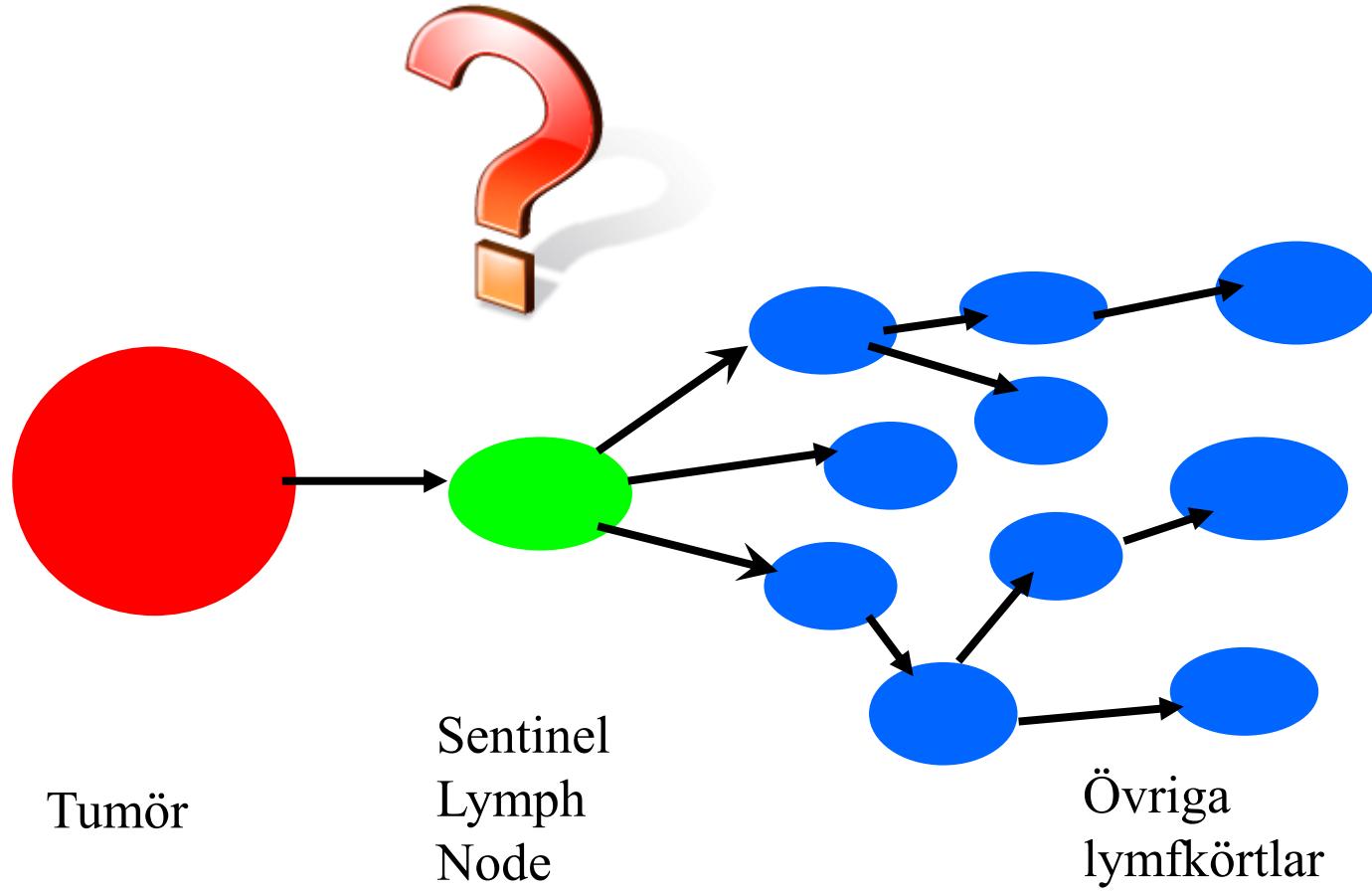


Stage	Patients (n)	Mean age (yr)	Overall survival (%) at					Hazards ratio ^a (95% CI)
			1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	
I	286	64.0	96.4	90.4	86.1	80.7	78.5	Reference
II	266	69.7	87.6	73.2	65.9	62.0	58.8	1.9 (1.4–2.7)
III	216	69.3	74.7	53.8	50.2	45.9	43.2	3.3 (2.4–4.7)
IV	71	71.8	35.3	16.9	15.2	13.0	13.0	12.4 (8.3–18.5)

^aHazards ratio and 95% Confidence Intervals obtained from a Cox model adjusted for age, stage and country

Fig. 2. Carcinoma of the vulva: patients treated in 1999–2001. Survival by FIGO stage (epidermoid invasive cancer only), n = 839.

Sentinel Node-konceptet



de Hullu JA et al J Clin Oncol 2000;18:2811–6

Lindell G, et al Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Sep;152(1):91-95.

Nya metoder för kartläggning

- NIR – near infrared fluorescence guided surgery
 - Skonar vävnaderna
 - Ingen radioaktivitet

Gynecol oncol 2014 Aug 11. pii: S0090-8258(14)01258-X. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.08.005.

- PET CT/MRI
 - Kommer mer och mer
 - *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Oct;23(8):1512-9. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a41e61

Stadieindelning enligt FIGO (2009) och TNM klassifikationen

TNM	FIGO		
TX*			Primärtumör kan ej bedömas
T0			Inga hållpunkter för primärtumör
Tis	Stadium 0		Carcinoma in situ
T1, N0**, M0***	Stadium I		Tumören begränsad till vulva
T1a, N0, M0		IA	Tumören ≤2cm, begränsad till vulva eller perineum och med en stromainvasion på ≤1mm#. Inga körtelmetastaser.
T1b, T2, N0, M0		IB	Tumören >2cm eller stromainvasion >1mm, begränsad till vulva eller perineum. Inga körtelmetastaser.
T3, N0, M0	Stadium II		Tumör oberoende av storlek med spridning till närliggande perineala vävnader (nedre 1/3 av uretra, nedre 1/3 av vagina, anus). Inga körtemetastaser.
T3, N1-2, M0	Stadium III		Tumör oberoende av storlek med eller utan spridning till närliggande perineala vävnader (nedre 1/3 av uretra, nedre 1/3 av vagina, anus). Positiva lymfkörtlar i ljumskregionen.
		IIIA	(i) Med 1 lymfkörtelmetastas ($\geq 5\text{mm}$) eller (ii) 1-2 lymfkörtelmetastas(er) ($<5\text{mm}$)
		IIIB	(i) Med 2 eller fler lymfkörtelmetastaser ($\geq 5\text{mm}$) eller (ii) 3 eller fler lymfkörtelmetastaser ($<5\text{mm}$)
		IIIC	Positiva körtlar med extrakapsulär spridning
T4, N1-2, M0	Stadium IV		Tumörinväxt i regionala strukturer (övre 2/3 av uretra, övre 2/3 av vagina) eller fjärrspridning
		IVA	(i) Tumörer med spridning till övre uretra och/eller vagina, blåssleminna, rektalsleminna eller fixerad till bäckenbenet eller (ii) fixerade eller ulcererade lymfkörtlar i ljumskregionen.
T4, N1-2, M1		IVB	Fjärrmetastaser eller metastaser i bäckenlymfkörtlar

- * T=Primärtumör
- ** N=regionala lymfkörtelmetastaser (N1=unilateral ljumskmetastas, N2=bilateral)
- *** M=fjärrmetastaser (M0=inga fjärrmetastaser, M1=fjärrmetastaser finns)

Behandling av Vulvacancer

- Om möjligt Kirurgi primärt
- Jämför analcancer som strålas primärt

Kirurgisk behandling

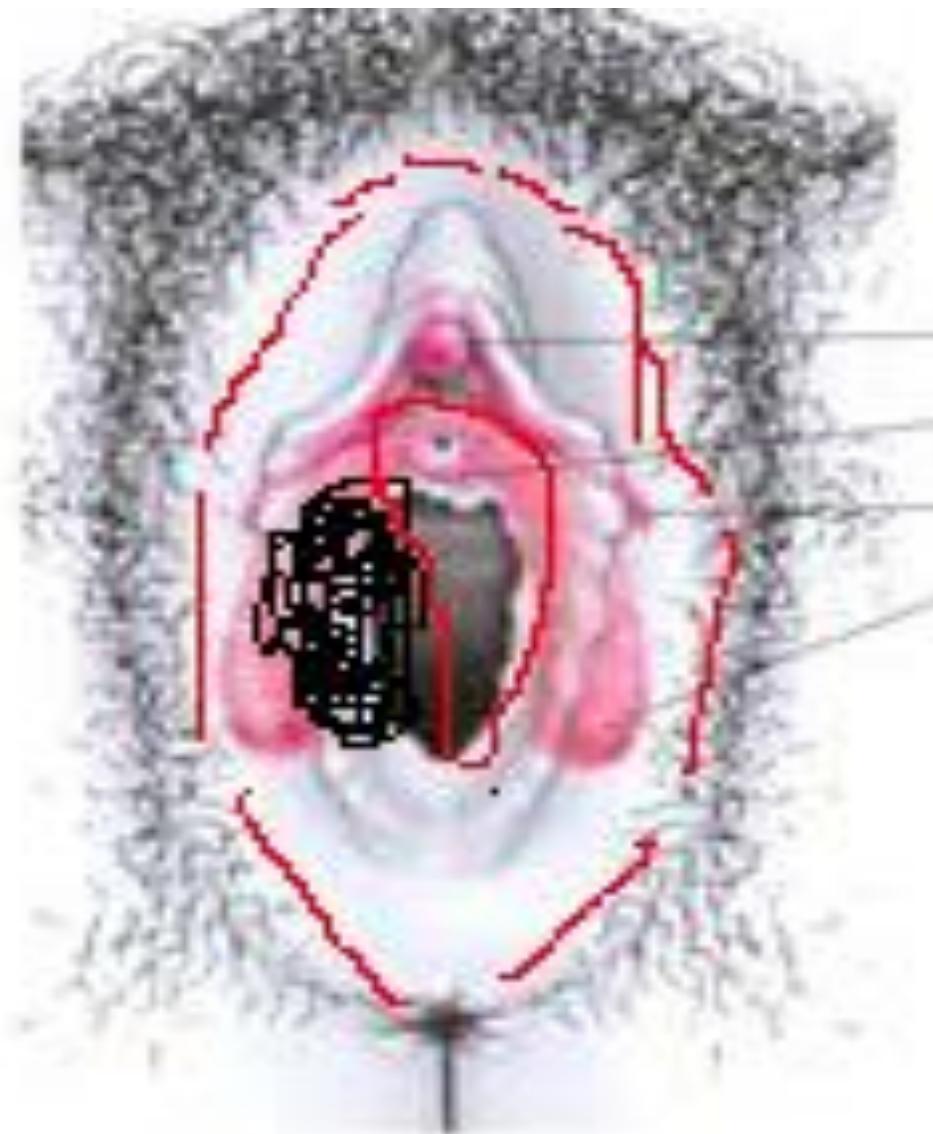
- **Stadium IA:** Vulvektomi eller lokal vid excision
- **Stadium IB:** Vulvektomi/lokal vid excision med inguinal lymfkörtelutrymning bilateral vid centrala tumörer eller sentinel- node-förfarande vid laterala tumörer med diameter ≤2cm.
- **Stadium II** Vulvektomi , lymfkörtelutrymning ev excision av rectum, uretra eller exenteration.
- **Stadium III o IV** Induvidualiserad kirurgisk terapi beroende på utbredning och spridning

Emma J, Cancer Treatment Reviews 35 (2009) 533–539

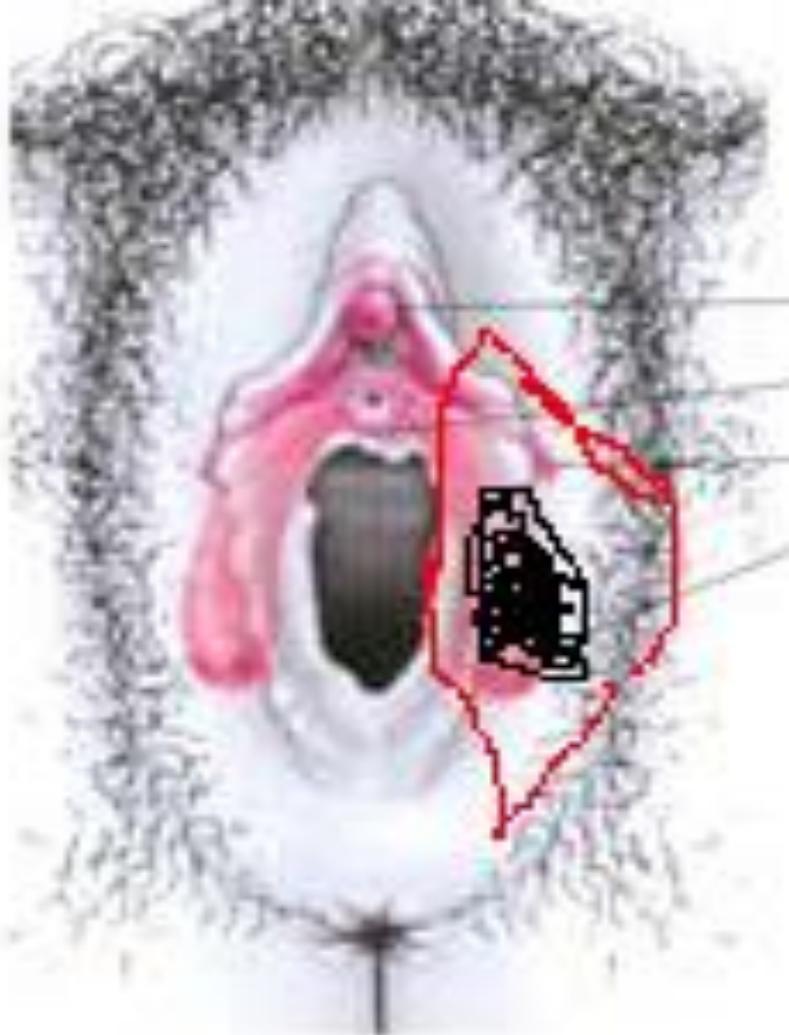
Radikal vulvektomi med en bloc bilateral inguinofemoral lymfadenectomi



Vulvektomi



Lokal radikal excision, 1-2 cm marginal



Lymfkörtelutrymning via separata incisioner

- Ej nödvändigt vid mikroinvasiv cancer
 - Infiltrationsdjup \leq 1mm
- Unilateral om lateral tumör
 - \geq 1cm från medellinjen
- Bilateral om central tumör
 - $<$ 1cm från medellinjen

J.A. de Hullu et al. / EJSO 32 (2006) 825-831

Emma J, Cancer Treatment Reviews 35 (2009) 533–539

Bäckenutrymning

- Ett alternativ till radiokemoterapi vid avancerad vulvacancer utan metastaser.
- Sam-op mellan gynekolog gastrokirurg urolog och plastikkirurg.
- Hänsyn till ålder, AT, concommittanta sjukdomar mm

Hockel M, Dornhofer N. Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. *Lancet Oncol* 2008;9(6):559–68.

Hoffman MS. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:635–47.

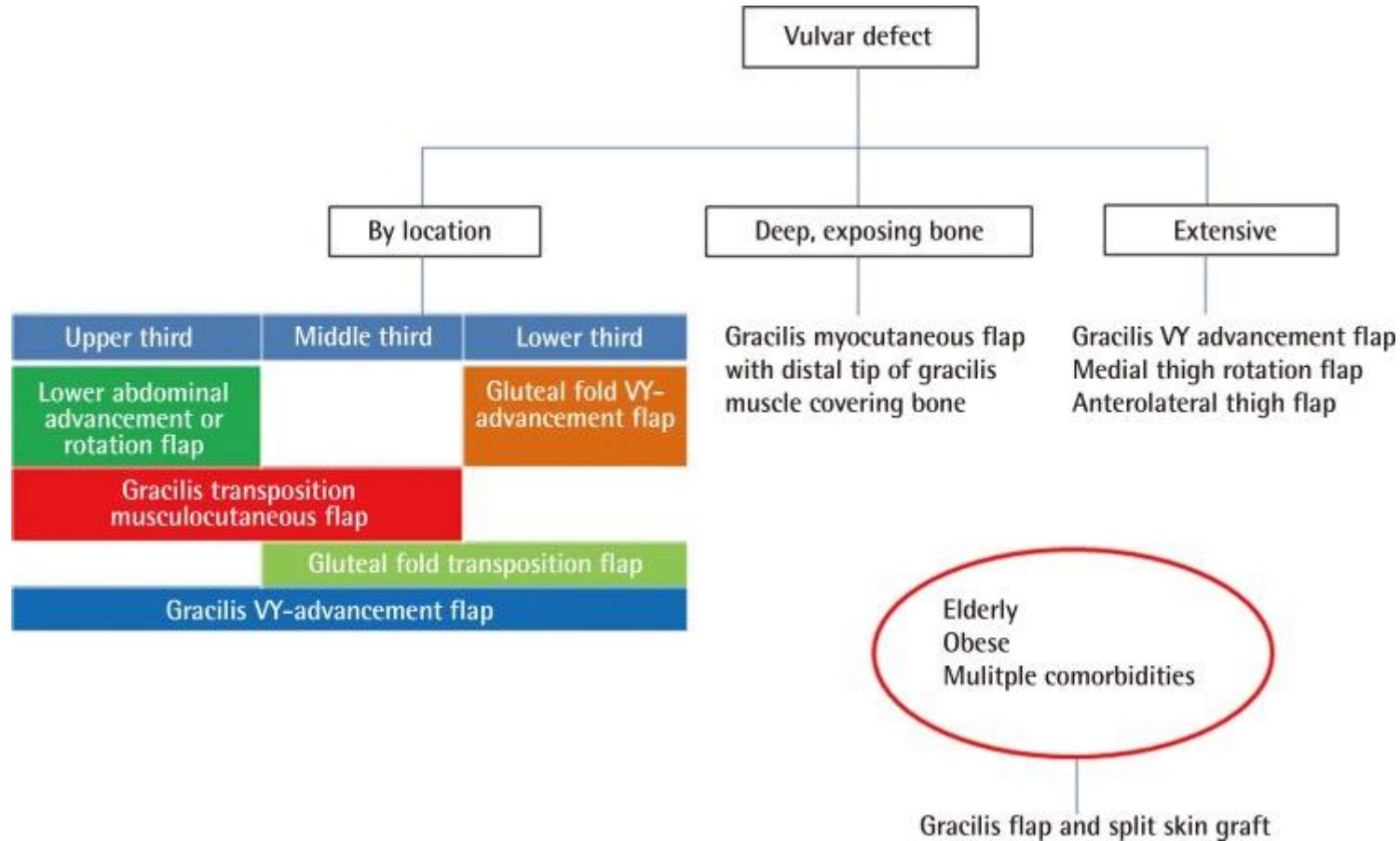
Icke kirurgisk behandling

- Primär radikal radioterapi/kemoterapi
- Postoperativ Radiokemoterapi
 - Vid snäva (<8mm) eller positiva resektionsmarginaler samt förekomst av 2 eller fler lymfkörtelmetastaser i ljumskarna.

- Preoperativ behandling för att uppnå operabilitet vid primärt icke-resektabel vulvacancer.
 - Radioterapi och
 - kemoterapi
 - Kombinationsbehandling
- Palliativ radioterapi eller kemoterapi

Montana GS, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1007–13.

Olika typer av lambåer



V-Y lambå



Arch Plast Surg 2014 Jul;41(4):379-86. doi: 10.5999/aps.2014.41.4.379. Epub 2014 Jul 15







2004/10/14

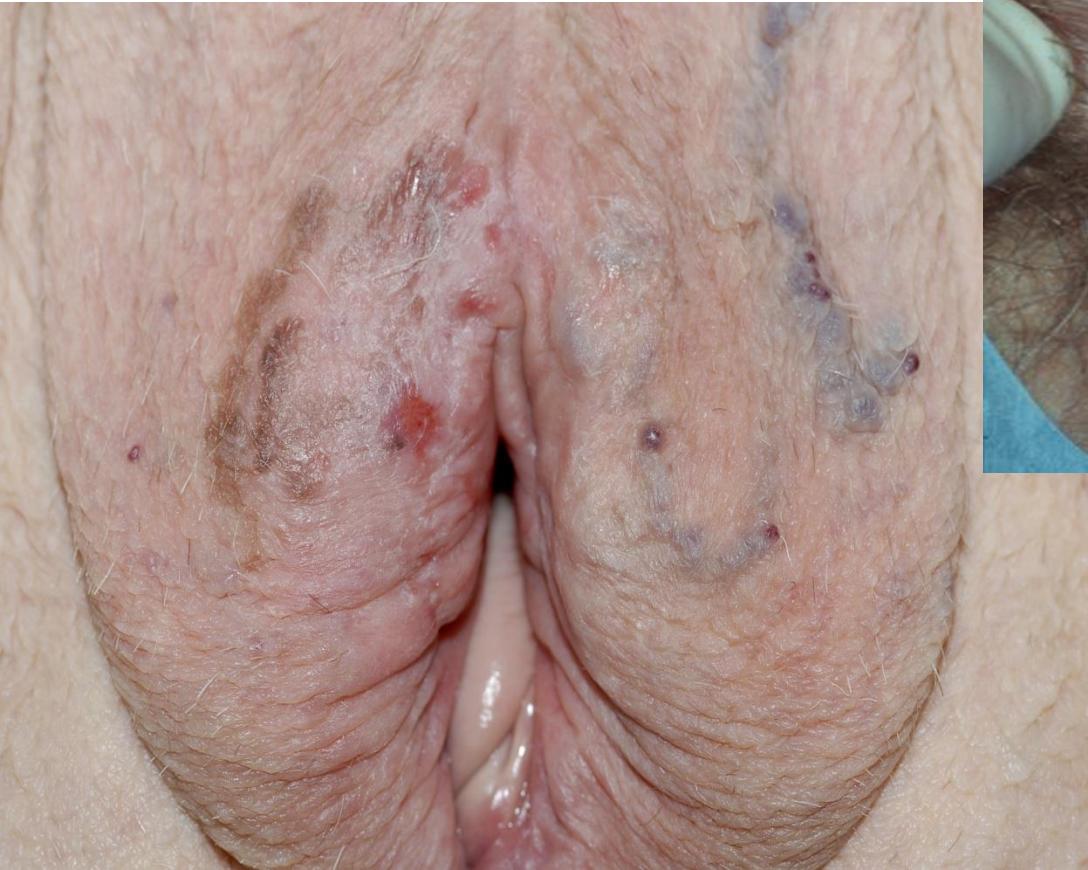
Avancerad vulvacancer av Basaloid/Warty karaktär.



Avancerad vulvacancer som engagerar anus









Baiocchi G, et al Sao Paulo Med J. 2010 Jan;128(1):38-41



TACK FÖR UPPMÄRKSAMHETEN!



För ett
friskare
tryggare
och rikare **liv**

