

Svensk Förening för Patologi - Svensk förening för Cytologi			
Dokumentnamn: Gynekologisk histopatologi - Vulvacancer			Dok.nr XXX
Framtagen av: GYN-KVAST	Utgåva: 1.0	Fastställt: 2019-XX-XX	Sida: 1(XX)

Gynekologisk histopatologi - Vulvacancer

Innehållsförteckning

1.1	Patologins roll i den diagnostiska processen	2
1.2	Anvisningar till kirurgen	3
1.2.1	Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	3
1.2.2	Anamnestisk remissinformation	4
1.3	Klassificering av tumören	5
1.4	Utskärningsanvisningar.....	9
1.5	Analyser	10
1.6	Information i remissens svarsdel	15
1.6.1	Makroskopisk beskrivning	15
1.6.2	Mikroskopiutlåtande.....	15
1.7	Koder och beteckningar.....	16
1.8	Kvalitetsarbete för patologin.....	19
1.9	Referenser	20

Förkortningar

dVIN – differentierad Vulva In-situ Neoplasi

H&E – Hematoxylin-Eosin

HPV – Humant Papillomvirus

HSIL – Höggradig Skivepitellesion

LSIL – Låggradig Skivepitellesion

1.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Den nationella cancerstrategin från 2009 understryker patientens perspektiv och fokuserar på den totala patientprocessen. Vulvacancerpatienten handläggs i multidisciplinära team med kirurger, röntgenläkare, patologer, onkologer, sjuksköterskor och andra berörda yrkeskategorier.

Patologens uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som klinikerna kan använda till att bedöma prognos och därmed vidare handläggning av patienten. Patologen gör en sammantagen morfologisk bedömning av förändringarnas utbredning och gradering, vilket förutsätter kliniska data på remissen samt tillräcklig mängd och kvalitet på det insända materialet. I den diagnostiska processen är därför kommunikation mellan klinikerna och patologen av största vikt.

Detta kan uppnås med standardisering av remisser och svar, men också genom att kvalitetssäkra bedömningen av morfologiska, prognostiska och prediktiva parametrar. Standardiserade svar garanterar att all relevant information finns med i utlåtandet och är lättläst. Detta bidrar till att fler patienter behandlas enligt vårdprogrammet.

1.2 Anvisningar till kirurgen

1.2.1 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Cytologi

Cytologiprover från vulva i form av smear, swab, eller liknande rekommenderas inte. Borstprov för diagnostik av humant papillomvirus (HPV) kan tas från vulva (Roberts et al, Sahasrabudhe et al). Vid cytologisk provtagning från misstänkt metastas, exempelvis i ljumske, kan direktutstryk och/eller vätskebaserad cytologi användas i enlighet med de rutiner som gäller för respektive patologavdelning.

Biopsi

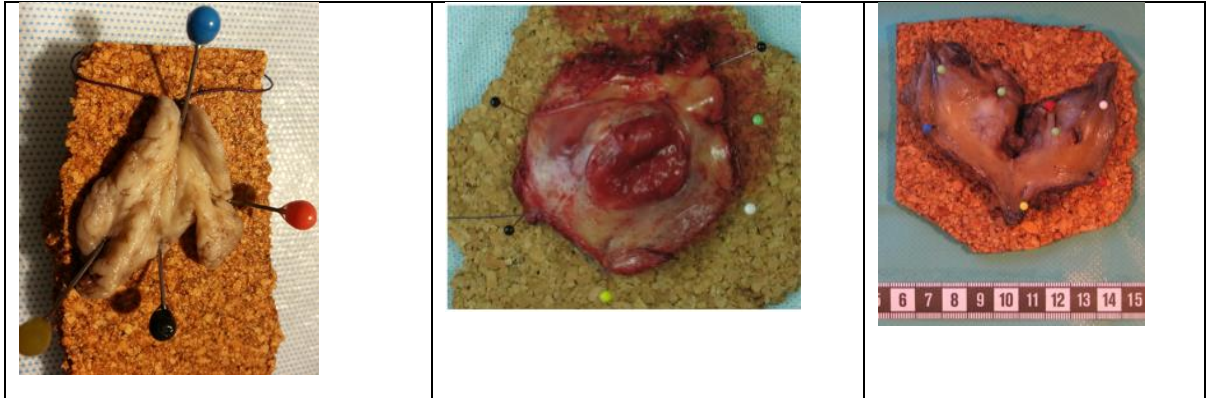
Biopsier bör omedelbart fixeras i 10 % neutral buffrad formalin (4 % formaldehyd). Skicka helst materialet orienterat på papper. Vid allt för små biopsier kan det annars bli svårt att orientera materialet på labb, och det kan ha negativ påverkan på bedömningen av eventuell invasion.

Excisioner och partiell/total vulvektomi

Om inte preparatet kan levereras färskt till laboratoriet rekommenderas att det monteras på korkplatta vid operationsavdelningen före formalinfixering. Formalinvolymen bör motsvara 10 gånger preparatets volym för optimal fixering. Det är viktigt att ett preparat inte står ofixerat i rumstemperatur. Ett preparat bör inte heller stå i +4° C mer än 24 timmar (Micke et al). Hanteringen utformas i dialog mellan respektive laboratorium och kvinnosjukvården.

En skiss eller foto som visar anatomiskt varifrån excisionen kommer, samt orientering och markering av kritiska resektionsränder, underlättar hantering på labb. Om preparatet inkluderar anatomiska strukturer såsom labia minora, labia majora, clitoris, o.s.v. bör detta anges och gärna markeras ut. Om preparatet någonstans har delats så att kanter som inte är äkta resektionsränder bildats, bör detta anges i remissen och gärna markeras ut på preparatet.

A	B	C



Figur 1: Mindre excisionspreparat uppnålat på korkplatta (A), medelstort excisionspreparat uppnålat på korkplatta (B) och posterior partiell vulvektomi (C). Om vissa anatomiska strukturer eller resektionsränder är av intresse kan dessa med fördel markeras med särskild färg på nålen eller med tusch.

Sentinel lymph node

Sentinel lymph node (SLN) bör inte skickas för fryssnitt utom vid undantagsfall tex när man misstänker metastasering i SLN. Intraoperativ undersökning bör omfatta maximalt 4 sentinel nodes. För fryssnitt och/eller imprint måste körteln skickas färsk. Annars läggs den i 4 % buffrad formaldehydlösning. Dessa läggs i separata markerade burkar i ordning som bestäms av kirurgen, som också avgör vad som är sentinel nodes och non-sentinel nodes. Molekylära metoder används för närvarande endast i studier.

1.2.2 Anamnestisk remissinformation

För optimal morfologisk bedömning krävs i anamnesdelen:

- Klinisk frågeställning och indikation för åtgärden.
- Ev. tidigare behandling och provtagning.
- Relevanta tidigare patologisk anatomisk diagnos (PAD)/cytologisk diagnos (CD), röntgen-/labfynd.
- Ev. graviditet, smittsamma sjukdomar, hormonbehandling.
- Klinisk beskrivning av förändringen/förändringarna.
- Typ av operation/undersökning.
- Preparatbeskrivning inklusive märkningar. Eventuellt med standardskiss, foto eller stämpel.
- Fraktionsbeteckningar.
- Sentinel node:
 - Antal sentinel nodes med uppgift om lokalisation och sida

- Önskad undersökning (frys, imprint eller svar efter formalinfixering)

1.3 Klassificering av tumören

2.3.1 Intraepiteliala skivepitellesioner

För en utförlig beskrivning av HPV-associerade intraepiteliala skivepitellesioner hänvisas till [Svensk Förening för Patologi och Kvalitets- och standardiserings-dokumentet för cervixpatologi](#). I vulva utgör HPV-associerad cancer endast en andel av all skivepitelcancer. Intraepiteliala skivepitellesioner i vulva klassificeras också utifrån de kriterier som anges i LAST-projektet och WHO med tillägget av differentierad VIN (dVIN) som inte finns i cervix (LAST + WHO).

Låggradig intraepitelial skivepitellesion (LSIL)

Koilocytiska, låggradiga HPV-förändringar med och utan "atypi" bör diagnostiseras som LSIL. Båda dessa har ett gemensamt biologiskt ursprung. De flesta LSIL är varken dysplastiska eller neoplastiska, utan motsvarar HPV-infektion, varför termen "lesion" rekommenderas. Condyloma acuminatum och skivepitelpapillom räknas inte in i LSIL (LAST + ISSVD).

Tidigare benämningar som bör fasas ut:

- lätt/lindrig skivepiteldysplasi/VIN1
- platt kondylom
- "koilocytos"
- "koilocytiskt atypi"
- HPV-effekt

Histopatologi: Histomorfologiskt ser man en proliferation av basala och parabasala celler som kan vara minimal, men som även kan sträcka sig upp till en tredjedel av epitelets tjocklek. Mitoser ses mest inom de mer parabasala delarna av epitelet och atypiska mitoser saknas. I de ytliga delarna av epitelet ses koilocytos med ökad mängd cytoplasma och man saknar den kärnträngsel som vanligtvis ses vid HSIL. Den koilocytotiska kärnatypin varierar. LSIL kan ses vid både låg- och högrisk-HPV och kan ibland, i samband med högrisk-HPV vara p16-positiv. Skivepitelförändringar som inte uppfyller de nödvändiga kriterierna för LSIL är icke-diagnostiska för HPV-infektion.

Höggradig intraepitelial skivepitellesion (HSIL)

Tidigare benämningar som bör fasas ut:

- måttlig skivepiteldysplasi/VIN2
- grav skivepiteldysplasi/VIN3
- skivepitelcancer in situ

Histopatologi: Morfologin vid HSIL ses som en proliferaion av atypiska keratinocyter, med ökad kärnstorlek, oregelbundna kärnmembran och ökad kärn-cytoplasma-ratio, med förekomst av mitoser, även atypiska. Mitoser ses ofta i mellersta och/eller ytliga tredjedelen av epitelet.

Differentierad VIN

Differentierad VIN är HPV-negativ och förekommer oftare hos äldre kvinnor jämfört med HSIL. Den är associerad till lichen sclerosus, lichen planus och keratiniserande skivepitelcancer (WHO). Risken för progression till cancer är större och tidsförloppet från dVIN till invasiv cancer är kortare än vid HSIL. Diagnosen ställs ofta i efterhand och dVIN ses ofta i anslutning till redan invasiv cancer. P53 är positiv eller helt negativ i de flesta fall av dVIN, men kan även visa positivitet i reaktiva tillstånd (WHO + Reyes, Cooper + McAlpine et al +Hoang et al).

Histopatologi: Basal cellatypi och atypiska mitoser i basalislagret. Epitelet mognar ut, oftast med hyperkeratos, på ytan. Djupare ned i epitelet ses dock dyskeratos och encellskeratinisering. Nukleolerna är prominenta och retetapparna förlängda (WHO + Reyes, Cooper).

Det bör poängteras att det förekommer en del fall med överlappande bild där morfologi och p16-positivitet/engagemang av högrisk-HPV inte är överensstämmande, exempelvis morfologisk dVIN som är p16-positiv och har högrisk-HPV. Det har även föreslagits en tredje grupp med premaligna skivepitellesioner som är både HPV- och p53-negativa (Nooij et al, Hinten et al).

2.3.2 Epiteliala tumörer

Skivepitelcancer

Skivepitelcancer i vulva har varierande relation med HPV. De som är relaterade till högrisk-HPV föregås ofta av HSIL och är p16-positiva. Dessa patienter är i genomsnitt yngre än de som drabbas av icke-HPV-relaterad skivepitelcancer. P16-positiviteten ses ofta i histologiskt basaloida och vårtiga (warty/condylomatous) typer. Man ser ofta tendens till multifokalitet och association med cervixneoplasia (AFIP + WHO).

Ca 60 % av skivepitelcancer är istället associerade med inflammatoriska dermatoser t.ex. lichen simplex chronicus, lichen sclerosus, andra akantoser med "altered differentiation" och dVIN. Dessa är mestadels keratiniserade och har oftast fibromyxoid dermal reaktion samt är ofta associerade med p53-mutation. Verrukös typ, som i randzonen ofta är associerad med VAAD (Vulvar acanthosis with altered differentiation) och lågrisk-HPV (HPV6), tillhör denna grupp (Nascimento et al). Den kan infiltrera djupt och lokalt destruktivt men ger endast sällan lymfkörtelmetastaser. (AFIP + WHO)

Skivepitelcancer med jämn gräns mot stromat (s.k. pushing border) kan vara svår att diagnostisera som invasiv, framför allt i biopsimaterial. Denna typ av invasion har visats metastasera mindre ofta än diffus eller fingerliknande infiltration (AFIP).

Prognostiska faktorer är invasionsdjup, storlek, kärlinväxt och lymfkörtelmetastasering men inte differentieringsgrad (WHO). Det finns studier som visar en bättre prognos för HPV-associerad jämfört med icke-HPV-associerad skivepitelcancer i vulva men detta kan inte ännu anses helt vedertaget (McAlpine et al + Nooij et al + Hay et al + Lee et al + Dong et al, Hinten et al). P16 som surrogatmarkör för engagemang av högrisk-HPV i invasiv skivepitelcancer anses enligt nationella vårdprogramsguppen för vulvacancer vara av värde och bör rapporteras. Positiv p16-färgning innebär inte obligat association med högrisk-HPV och i tveksamma fall, t ex keratiniserande cancer eller svårtolkad p16-färgning, kan påvisande av högrisk-HPV med PCR vara av värde.

Differentialdiagnoser, bl.a.:

- Condyloma acuminatum: Verrukös, med acanthos och förlängda breddökade retetappar, parakeratos, dyskeratos, hyperkeratos och tätliggande parabasala celler, samt vanligen koilocytos och multipla lesioner. HPV-analyser brukar visa HPV6 och 11, men även ytterligare typer kan finnas. Proliferationen kan ge positivitet för immunhistokemiska proliferationsmarkörer i de övre 2/3 av epitelet. Ibland kan även högrisk-HPV finnas, men då vanligen med höggradiga förändringar i kärnorna motsvarande HSIL. Warty carcinoma, som är associerad med högrisk-HPV framför allt typ 16, kan ha morfologisk bild av kondylom i ytliga delar, men invasion påvisas mot djupet.

- "Pseudoepiteliomatös/carcinomatös hyperplasi" innehåller nästan med skivepitel utan cellulär atypi, ofta med bibehållen basal palissadering, medan skivepitelcancer ofta har orgelbundna, kantiga infiltrat. Detta kan bl.a. ses ovan granularcellstumörer.

Basalcellscancer

En invasivt växande tumör uppbyggd främst av celler som liknar basalceller från epidermis och har perifer palissadering. Tumören kan uppvisa skivepiteldifferentiering (WHO).

Morbus Paget

Mb Paget representerar 1 % av vulvatumörerna. Cancerceller med körteldifferentiering vandrar upp i skivepitelet. Tumören är oftast primär och endast intraepitelial i vulva men i en mindre andel (kring 10%) av fallen finns ett underliggande adenocarcinom, vanligen i hudens adnexorgan. Så kallad sekundär Mb Paget med ursprung i carcinom i exempelvis cervix, urinblåsa, anus eller rectum är sällsynt.

Tumörcellerna är keratinpositiva och slemförande (PAS- alt. mucikarmin-positiva). Immunhistokemi i primär Mb Paget visar framför allt positivitet i CK7 och GATA3 men även EMA- och CEA-positivitet samt CK20- och ER-negativitet (WHO + Morbeck et al+ Zhao et al).

Adenocarcinom i vulvakörtlar

Maligniteter med ursprung i Bartholinikörtlar kan vara av olika epiteltyper. Skivepitelcancer respektive adenocarcinom av olika slag ses i 40 % vardera. Resterande består av adenoidcystisk, adeno-skvamös, uroepitelial och småcellig cancer. Maligniteter kan även uppstå ur andra körtelstrukturer i vulva. En viktig differentialdiagnos är papillärt hidradenom. (WHO + Ouldamer et al).

2.3.3 Melanom

Melanom utgör 5–10 % av maligna vulvatumörer (WHO). För detaljer kring parametrar att bedöma och svara ut hänvisas till [KVASt-dokumentet för malignt melanom](#).

2.3.4 Mjukdelstumörer

I nedre gyntrakten finns flera platsspecifika mesenkymala tumörtyper. Specifikt bör nämnas det aggressiva angiomyxomet som har ett utpräglat infiltrativt växtsätt och som ofta recidiverar lokalt. Denna entitet anmäls till tumörregistret.

1.4 Utskärningsanvisningar

Biopsier

Allt ska bäddas till diagnostik. Biopsier >5 mm kan skäras på längden vinkelrätt mot den mukosala ytan.

Operationspreparat

Preparatet ska mätas och orienteras. Det är viktigt att noggrant dokumentera hur bitarna tas, för att marginaler ska kunna anges i alla riktningar. Storsnitt och makrofoto kan med fördel användas.

Tumören ska samplas tillräckligt för adekvat morfologisk bedömning. Bitar som representerar största djupväxten ska bäddas. Tumörstorleken ska mätas.

Viktiga **resektionsytor** är såväl mot djupet som perifert och i förekommande fall mot uretra, vagina och anus eller andra angivna anatomiska strukturer.

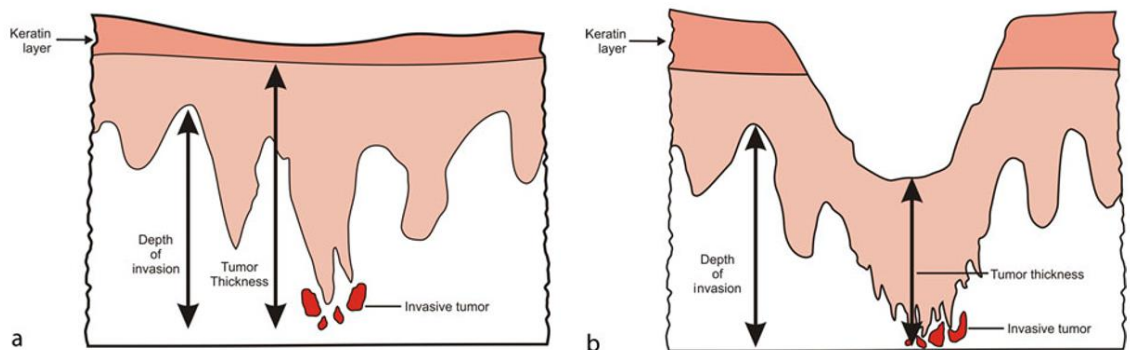
Samtliga **lymfkörtlar** ska bäddas in och antalet lymfkörtlar anges. Vid tydlig metastas räcker det att bädda en skiva från lymfkörteln, i annat fall ska hela lymfkörteln bäddas.

Sentinel Node

Allt material ska bäddas och delade lymfkörtlar bäddas för sig. Vid makroskopiskt metastasmissänkta lymfkörtlar kan dock en representativ bit bäddas. Makroskopiskt tumörfria lymfkörtlar skärs i 2-3 mm tjocka skivor vinkelrätt mot den långa axeln.

Mätning av invasionsdjup

Begynnande och ytlig invasion är erkänt svårbedömt och här rekommenderas frikostig nivåsnittning och intern konsultation (Abdel-Mesih et al). För stadiebedömning är invasionsdjupet (Figur 2a) avgörande (mer eller mindre än 1 mm). Om invasionsdjupet inte kan mätas, till exempel på grund av snedsnittning eller fragmenterad material, ska detta anges i svaret.



Figur 2. Invasionsdjupet mäts från epidermala-dermala gränsen i den ytligaste närliggande dermala papillen till den djupaste invasionen. Denna metod används oavsett om tumören är ulcererad (b) eller ej.

Tumörtjockleken mäts från granularcellslagret i keratiniserade tumörer (a) respektive från ytan i icke-keratiniserade eller ulcererade tumörer (b). Bild från Blaustein.

1.5 Analyser

2.5.1 Rekommenderade rutin- och specialfärgningar

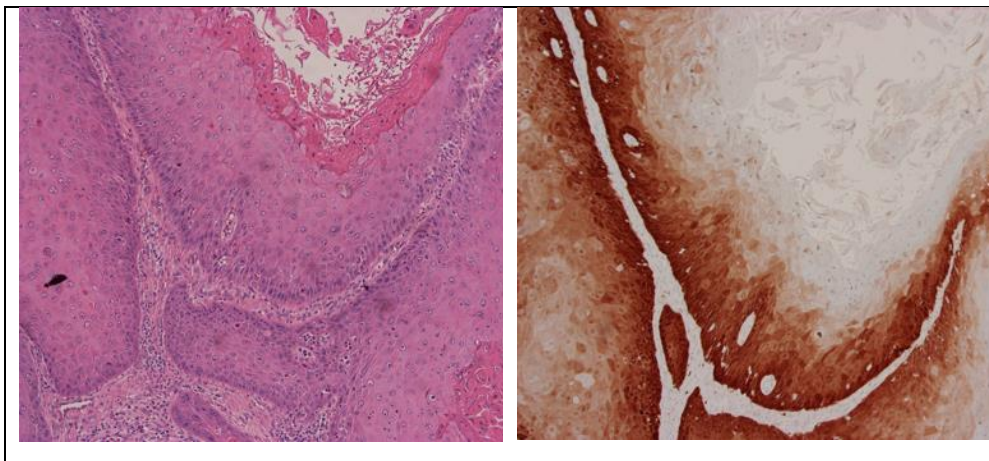
Som rutin rekommenderas hematoxylin-eosin-färgning. Mucin-färgning och PAS kan användas för att undersöka Mb Paget. PAS kan användas för att påvisa svamphyfer.

2.5.2 Rekommenderad immunhistokemi

P16-färgning

I LAST-projektet finns en stor internationell litteraturgenomgång där det fastställs att p16 har ett värde som diagnostisk biomarkör i differentialdiagnostik (LAST).

Tolkning av p16-färgning: I LAST-projektet fastställs att endast stark och utbredd "block"-p16-färgning bör betraktas som "positiv". I skivepitel definieras detta som en sammanhängande stark kärn- plus cytoplasmatisk färgning av basalcellsskiktet med förlängning uppåt som vanligen inbegriper minst en tredjedel av den epiteliala tjockleken. Denna höjdbegränsning är något godtycklig och framför allt i keratiniserande skivepitel kan positiviteten vara begränsad till de basala delarna (Fig. 3). Observera alltså att ett prov kan kallas positivt utan färgning av hela epitelets tjocklek. Alla övriga mönster ska tolkas som negativa, inklusive fläckvis mosaikfärgning. Fokal eller ojämn kärnfärgning är ospecifik och kan ses vid reaktiv skivepitelmetaplasi, liksom vid låggradig lesion (LSIL). För fler bildexempel på p16-färgning hänvisas till KVASt-dokumentet för cervixcancer.



Figur 3. Positiv p16-färgning i skivepitel kan i vulva vara relativt begränsad till de basala delarna av epitelet.

p16-färgning rekommenderas vid följande differentialdiagnoser (LAST):

- Differentialdiagnos mellan precancer (HSIL) och icke-precancer (reaktiv eller atrofisk slemhinna).
- Om man överväger HSIL (tidigare VIN2), som differentialdiagnos till LSIL, talar positiv p16 för HSIL (tidigare VIN2) och negativ p16 för LSIL.
- Om flera patologer inte är överens om en diagnos, och HSIL är en möjlig differentialdiagnos, talar positiv p16 för HSIL.
- P16 bör inte användas rutinmässigt om diagnosen är: normal morfologi, tydlig LSIL eller tydlig HSIL.

Kvalitetssäkring: Med tanke på p16:s centrala roll i diagnostiken bör p16-färgning kvalitetssäkras genom ett externt kvalitetsprogram (t.ex. EQUALIS,

NordiQC). LAST-projektets rekommendationer, baserade på publicerad litteratur, utgår ifrån en viss klon och ibland även ett visst kit. Införandet av en antikropp kräver validering som visar att utfallet är detsamma som förväntas enligt litteraturen.

Ki-67, Pro-ExC och övriga färgningar inom HSIL/LSIL

Många markörer visar likartade resultat som p16, dock finns det inte tillräcklig evidens för att rekommendera dessa. Ki67 kan t.ex. ses i övre halvan vid aktiv HPV-infektion som t.ex. kondylom.

P53-färgning

I litteraturen finns motsägelsefulla uppgifter om ökad p53-positivitet i dVIN med bristande specificitet och sensitivitet (Reyes, Cooper). Med rätt morfologisk bild kan positiv p53 stödja diagnosen dVIN då man ser positivitet i >90% av basala och parabasala celler eller helt negativ färgning (null pattern). P53 har dock begränsat värde då man vill skilja dVIN från reaktiva tillstånd. (Hoang et al)

Kärldmarkörer

I utredning av LVSI kan immunfärgning med kärldmarkörer D2-40, CD31 eller CD34 vara till hjälp. I samband med immunfärgning kan en ny H&E-nivå tas för att relatera immunfärgningen till morfologin. Färgning av LVSI är inte obligatorisk, och det behövs inte heller någon indelning mellan lymfatiska och vaskulära spatier.

Immunfärgningar vid tidig invasion

Tidig invasion i skivepitelcancer och adenocarcinom diagnostiseras på rutin-H&E-snitt. Ingen immunhistokemisk färgning har visat sig ha diagnostiskt värde för att påvisa invasion. Därför är ytterligare H&E-nivåer och intern konsultation förstahandsval för undersökning av misstänkt invasivt fokus.

S-100, HMB-45, MelanA

Dessa markörer kan vara användbara vid differentiering mot melanom.

Immunohistokemi vid misstänkt Mb Paget

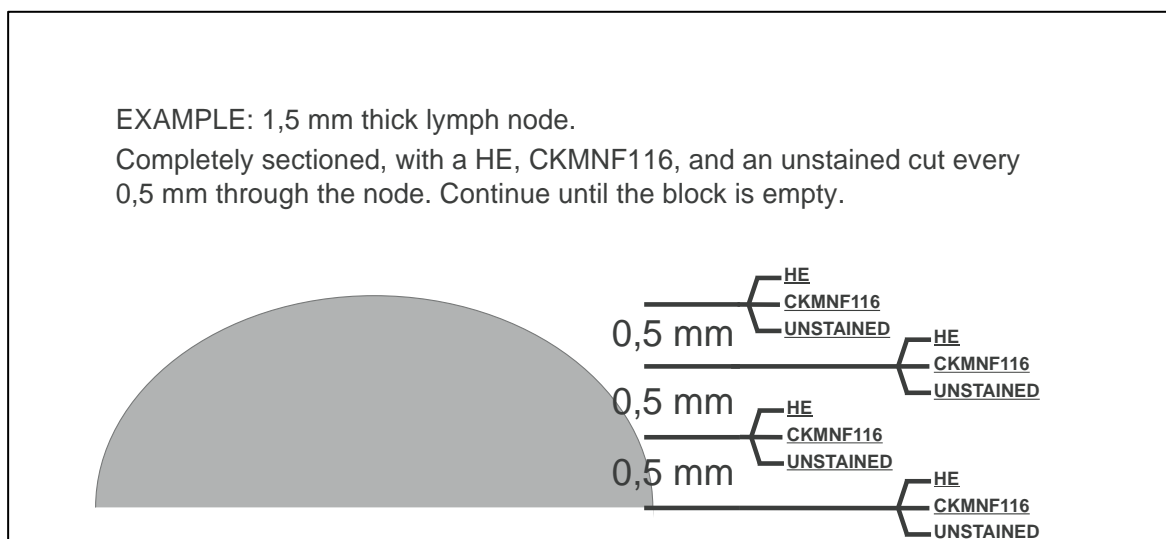
Intraepitelial växt av maligna celler kan förekomma antingen primärt, som extramammar Morbus Paget, men även sekundärt till maligniteter t.ex i rektum eller urinblåsan. Även pagetoid växt av dysplastiska keratinocyter kan förekomma från en intilliggande HSIL. Detta kan undersökas närmare med en panel av immunohistokemiska färgningar, till exempel CDX2, CK7, GATA3 och CK20.

Sentinel Node

KVAST-gruppen rekommenderar att ultrastaging av sentinel lymfkörtlar från patienter med vulvacancer utförs enligt protokollet som används i GROINSS-studierna (GROINSS). För motivering och diskussion kring valet av protokoll, se nedan.

Rekommenderat sentinel node-protokoll:

- Makroskopiskt metastasmisstänkta lymfkörtlar: Körteln färgas med H&E.
- Makroskopiskt tumörfria lymfkörtlar: Initialt kan man göra ett H&E snitt och om detta är negativt gå vidare med immunfärgning och nivåsnittning enligt nedan. Alternativet är att genomföra nivåsnittningen direkt. Varje lymfkörtel snittas i två nivåer per millimeter (500 µm intervall). Vid samtliga nivåer görs tre snitt: ett snitt för färgning med H&E, ett snitt för färgning med bred cytokeratin (CKAE1/AE3) samt ett ofärgat snitt som kan användas vid behov, t ex för ytterligare immunfärgning.
- Paraffinklossen nivåsnittas tills all lymfkörtelvävnad är borta.
- Immunhistokemisk undersökning med cytokeratin ska utföras på alla sentinel nodes som inte uppvisat metastatisk växt.



Figur 4. Exempel på ultrastaging enligt GROINSS.

Motivering och diskussion:

Diskussionen kring ultrastaging har varit svår, inte minst pga vulvacancers sällsynta natur, vilket leder till brist på stora studier med tillräckliga data.

I KVASt-gruppen har vi diskuterat balansen mellan att överarbeta fallen genom att utföra nivåsnittning och immunohistokemi i onödiga mängder och att göra ett tillräckligt omfattande protokoll för att garantera sentinel node-procedurens negativa prediktiva värde (NPV). Gruppen har även försökt ta hänsyn till att recidiv i inguinalregionen är mycket svårbehandlat med hög mortalitet. Därför är säkerhet och NPV kring ultrastaging av stor klinisk betydelse. Den kliniska endpoint som krävs är risk för inguinalrecidiv och endast ett fåtal studier som uppfyller detta kriterium finns. De med störst antal patienter och bäst uppföljning till denna mest avgörande endpoint är GROINSS-studierna (GROINSS).

Å andra sidan finns enstaka studier från Gynecologic Oncology Group (GOG) som har rekommenderat en mindre utförlig ultrastagingprocedur (Covens et al). Här är endpoint endast förekomst av metastaser i följande lymfkörtelutrymning. Studien har hanterat sina sentinel nodes med ett annat protokoll för ultrastaging vilket omöjliggör en korrekt jämförelse med GROINSS. Dessutom saknar studien långtidsuppföljning, så det går inte att avgöra om risken för inguinalrecidiv är lika låg som i GROINSS-kohorten.

Målet är att KVASt-gruppen under de kommande åren, till nästa revision av NVP vulvacancer, ska försöka öka och analysera data kring ultrastaging. Under den tiden är det önskvärdt att alla 4 kliniker som idag hanterar operationspreparat med vulvacancer använder ett och samma sentinel node-

protokoll, så att så mycket data som möjligt kan insamlas för att bättre besvara de kvarvarande frågorna som är, bland annat:

1. Hur ofta identifieras en metastas endast i djupare nivåer och hur stora är dessa metastaser (är de "äkta" metastaser, mikrometastaser eller ITC)?
2. Utifrån 1, hur skulle patientens fortsatta vård ha påverkats?
3. Utifrån 1, hur många extra snitt och labb arbete krävdes?

Dessutom kommer gruppen under denna period att samla in kunskap från externa kohorter. Hur ser till exempel metastasfördelningen ut i GROINSS-studierna? Kommer det finnas långtidsuppföljning från GOG-kohorten, som då kanske kan bevisa att ett mindre omfattande protokoll kan användas med lika stor säkerhet som GROINSS-protokollet?

1.6 Information i remissens svarsdel

1.6.1 Makroskopisk beskrivning

1. Preparatbeskrivning: Hur preparatet inkom (färskt/fixerat). Typ av preparat, antal fraktioner, preparatstorlek, eventuella markeringar, beskrivning av eventuell tuschning.
2. Beskrivning av förändringar: Tumörlokalisering och storlek.
3. Övrigt: Väsentliga bifynd och fynd som kan påverka den patologiska bedömningen (t ex. bristfällig fixering eller trasigt preparat).
4. Makrofoto taget?

1.6.2 Mikroskopiutlåtande

Biopsier

Preoperativa biopsier ska bedömas med avseende på in situ och/eller invasiv cancer, tumörtyp (skivepitelcancer, Paget m.m.) samt invasionsdjup. Om invasionsdjupet inte är bedömbart t.ex. vid snedsnittat material, ska detta anges.

Operationspreparat

- Tumörtyp, inklusive p16-status vid skivepitelcancer.
- Horistontell utbredning av den invasiva komponenten. Viktig gräns vid 2 cm.
- Invasionsdjup. Viktig gräns vid 1 mm.
- Uppenbar invasion i lymf-/blodkärl.
- Förekomst av HSIL/dVIN/lichen sclerosus.
- Marginaler
 - Förekomst av HSIL/dVIN i resektionsrand
 - Marginaler <5mm mot invasiv komponent anges med riktning/klockslog och mått. Om marginalen understiger 5 mm i ett större område kan den anges med områdets riktningar samt minsta marginal, exempelvis "Kl 10-12 minsta marginal 3 mm".
- Lymfkörtlar, non sentinel nodes resp. sentinel nodes
 - totalt antal lymfkörtlar, per lymfkörtelstation
 - antal med metastas per lymfkörtelstation.
 - extrakapsulär växt eller, om detta inte ses, antal metastaser (1 el ≥ 2) större än 5 mm.
 - isolerade tumörceller (ITC), det vill säga ensamma celler eller små kluster av celler mätande som mest 0,2 mm i utbredning
- **Melanom:** För detaljer kring parametrar att bedöma och svara ut hänvisas till [nationella vårdprogrammet för malignt melanom](#).

Svarsdelen ska också innehålla, oavsett typ av preparat:

- Namn på ansvarig diagnostiker.
- Svarsdatum.
- Typ av svar (preliminärt, definitivt, konsultationsutlåtande).

1.7 Koder och beteckningar

2.7.1 SNOMED

Nedan räknas de vanligaste eller för området typiska tillstånden upp. För övriga tumörer och tillstånd, se utökad kodlista i WHO-boken

Vulva T80000

Förändringar i skivepitel

- Låggradig intraepitelial skivepitellesion/LSIL M80770
- Högradig intraepitelial skivepitellesion/HSIL M80772
- Differentierad VIN M80712
- Skivepitelcancer M80703
- Seborrhoisk keratos M80520

Inflammatoriska lesioner/icke neoplastiska förändringar

- Lichen sclerosus et atrophicus M58240
- Lichen planus M48890

Förändringar i körtelepitel

- Pagets sjukdom, extramamillär M85423
- Tumörer utgående från Bartholinikörtlar och liknande körtlar kodas på respektive tumörtyp
 - Adenocarcinom M81403
 - Skivepitelcancer M80703
 - Urotelial cancer M81203
- Papillärt hidradenom M84050

Mjukdelstumörer

- Fibroepitelial stroma-polyp M07681
- Superficiellt angiomyxom M88410
- Superficiellt myofibroblastom M88250
- Cellrikt angiofibrom M91600

- Angiomyofibroblastom M88260
- Aggressivt angiomyxom M88410

2.7.2 pTNM-klassificering

T - vulva

T1	Tumör begränsad till vulva eller vulva och perineum
T1a	Tumör ≤2 cm och stromainvasion ≤1 mm
T1b	Tumör >2 cm eller stromainvasion >1mm
T2	Invasion av nedre 1/3 uretra, nedre 1/3 vagina eller anus
T3	Invasion av urinblåsans mucosa, rektums mucosa, övre 2/3 uretra, över 2/3 vagina eller fixerad mot skelett

N - inguinala lymfkörtelmetastaser

N0	Lymfkörtelmetastaser finns ej
N1a	1-2 körtlar <5 mm
N1b	1 körtel ≥5 mm
N2a	≥3 körtlar <5 mm
N2b	≥2 körtlar ≥5 mm
N2c	Extrakapsulär växt
N3	Fixerad eller ulcererad

M - fjärrmetastaser

M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser (inkl. pelvina lymfkörtelmetastaser)

2.7.3 Stadieindelning enligt FIGO

Stadium I	Tumör begränsad till vulva
IA	Tumör ≤2 cm i vulva eller vulva och perineum, infiltrationsdjup ≤1 mm, inga lymfkörtel- eller fjärrmetastaser.
IB	Tumör >2 cm i vulva/perineum eller infiltrationsdjup >1 mm, inga lymfkörtel- eller fjärrmetastaser
Stadium II	Tumör av alla storlekar med infiltration av distala 1/3 uretra, distala 1/3 vagina eller anus. Inga lymfkörtel- eller fjärrmetastaser.
Stadium III	Tumör av alla storlekar med eller utan överväxt enligt ovan. Inguinal lymfkörtelmetastaser
IIIA	1 lymfkörtelmetastas ≥5 mm eller 1-2 lymfkörtelmetastaser <5 mm

IIIB	≥2 lymfkörtelmetastaser ≥5 mm eller ≥3 lymfkörtelmetastaser <5 mm
IIIC	Extrakapsulär växt oavsett storlek och antal
Stadium IV	Regional metastasering eller fjärrmetastasering
IVA	Tumörinvasion i övre 2/3 uretra, övre 2/3 vagina, urinblåsans mucosa, rektal mucosa eller fixerad till skelett
IVB	Fjärrmetastasering inklusive pelvina lymfkörtelmetastaser

1.8 Kvalitetsarbete för patologin

Förslag på kvalitetsindikatorer

- Totalt antal px, biopsier och excisioner från vulva
- Antal LSIL
- Antal HSIL
- Antal invasiv skivepitelcancer
- Antal invasivt adenocarcinom
- Extern kvalitetssäkring av p16-immunhistokemi
- Antal cancerfall som undersökts med p16 eller HPV-diagnostik

2.9 KVA-ST-grupp för gynekologisk patologi 2018

Sammanställande:

Joseph Carlson, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
joseph.carlson@ki.se

Dokumentet har framtagits av:

Sofia Westbom Fremer, Skånes universitetssjukhus, Lund
sofia.westbom-fremer@skane.se

Joseph Carlson, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
joseph.carlson@ki.se

Henrik Edvardsson, Centralsjukhuset Karlstad, Karlstad
henrik.edvardsson@liv.se

Anne-Marie Levin Jakobsen, Skånes universitetssjukhus, Lund
annemarie.levin_jacobsen@skane.se

Constantina Mateoiu, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
constantina.mateoiu@vgregion.se

Anna Måsbäck, Skånes universitetssjukhus, Lund
Anna.Masback@skane.se

Angeliki Papagiannopoulou, Linköpings universitetssjukhus, Linköping
Angeliki.Papagiannopoulou@regionostergotland.se

Annika Patthey, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
annika.patthey@vll.se

Sandra Wessman, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
sandra.wessman@sll.se

Övriga Gyn KVASt medlemmar (2019):

Julia Bak, Linköpings universitetssjukhus, Linköping
julia.bak@regionostergotland.se

Malin Båtsman, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
malin.batsman@vll.se

Barbara Gurtl Lackner, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm,
barbara.GurtlLackner@sll.se

Eva Lundin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
eva.lundin@medbio.umu.se

Diana Taslica, Akademiska sjukhuset, Uppsala
diana.lizuca.taslica@akademiska.se

1.9 Referenser

Roberts C. C, Liaw K. L, Skjeldestad F. E, Jansen K. U, Bryan J. T. Importance of specimen type in detecting human papillomavirus DNA from the female genital tract. J Med Virol. 2009 Sep; 81(9): 1620-6.

Sahasrabuddhe V. V et al. Comparison of human papillomavirus detections in urine, vulvar, and cervical samples from women attending a colposcopy clinic. J Clin Microbiol. 2014 Jan; 1(52): 187-92.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young, RH (Ed.): **WHO** Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 4th Edition, Volume 6. IARC, 2014. ISBN 978-0-832-2435-8.

Kurman RJ et al. **AFIP** Atlas of tumor pathology Series 2. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. 2010, ARP Press Silver Spring, Maryland, ISBN 1-933477-11-3

Kurman RJ, Robert J (Ed.): **Blaustein's** Pathology of the Female Genital Tract (5th Edition). 2010, Springer, ISBN 978-0387173443.

LAST: Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for

Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013 Jan;32(1):76-115.

Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from **GROINSS-V**, a multicentre observational study. *Lancet Oncol.* 2010 Jul;11(7):646-52.

Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GRONingen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (**GROINSS-V**) I. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan;140(1):8-14.

Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol.* 2015 May;137(2):351-61.

Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (**ISSVD**) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol* 2016 Feb;127 (2):264-8.

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 Sep;37(9):1336-41.

Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol* 2014 Apr;67(4):290-4.

McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M et al. HPV-independent Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia (dVIN) is Associated With an Aggressive Clinical Course. *Int J Gynecol Pathol* 2017 Nov; 36(6): 507-516.

Nooij LS, Ter Haar NT, Ruano D, Rakislova N, van Wezel T, Smith VTHBM et

al. Genomic Characterization of Vulvar (Pre)cancers Identifies Distinct Molecular Subtypes with Prognostic Significance. *Clin Cancer Res* 2017 Nov 15; 23(22):6781-6789.

Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger L, Quint W, Bult P et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol* 2018 May; 149 (2):310-317.

Nascimento AF, Granter SR, Cviko A, Yuan L, Hecht JL, Crum CP. Vulvar acanthosis with altered differentiation: a precursor to verrucous carcinoma? *Am J Surg Pathol* 2004 May; 28(5):638-43.

Hay CM, Lachance JA, Lucas FL, Smith KA, Jones MA. Biomarkers p16, Human Papillomavirus and p53 Predict Recurrence and Survival in Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Low Genit Tract Dis* 2016 Jul;20(3):252-6.

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 Aug; 142(2):293-8.

Dong F, Kojiro S, Borger DR, Growdon WB, Oliva E. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Subclassification of 97 Cases by Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features (p16, p53 and EGFR). *Am J Surg Pathol* 2015 Aug;39(8):1045-53.

Ouldamer L, Chraibi Z, Arbion F, Barillot I, Body G. Bartholin's gland carcinoma: epidemiology and therapeutic management. *Surg Oncol* 2013 Jun;22(2):117-22.

Morbeck D et al. GATA3 expression in primary vulvar Paget disease: a potential pitfall leading to misdiagnosis of pagetoid urothelial intraepithelial neoplasia. *Histopathology*. 2017 Feb; 70 (3): 435-441.

Zhao M et al. GATA3 is a sensitive marker for primary genital extramammary paget disease: an immunohistochemical study of 72 cases with comparison to gross cystic disease fluid protein 15. *Diagn Pathol*. 2017 Jul; 12:51.

Micke P et al. Biobanking of fresh frozen tissue: RNA is stable in nonfixed surgical specimens. *Lab Invest*. 2006 Feb;86(2):202-11.

Hoang L. N, Park K. J, Soslow R. A, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016 Jul; 48(4);291-302.