

Sylwia Koryga-Wszolek¹, Paweł Wojas², Ewa Iwańska³, Maja Janeczek³,
Kazimierz Karolewski³, Wiktor Szatkowski³, Paweł Blecharz³

Received: 16.03.2017
Accepted: 19.10.2017
Published: 30.11.2017

Ocena czynników prognostycznych raka sromu ze szczególnym uwzględnieniem klasyfikacji zaawansowania według FIGO 2009 – wyniki własne i przegląd piśmiennictwa

Analysis of prognostic factors in vulvar cancer, with special emphasis on FIGO 2009 staging classification – results of own study and literature review

¹ NZOZ Szpital na Siemiradzkiego w Krakowie, Kraków, Polska

² Szpital Położniczo-Ginekologiczny Ujastek w Krakowie, Kraków, Polska

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Ewa Iwańska, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: ewa.iwanska@onet.pl

¹ Non-Public Health Care Center, Siemiradzki Hospital, Krakow, Poland

² Ujastek Obstetric and Gynecological Hospital, Krakow, Poland

³ Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch, Krakow, Poland

Correspondence: Ewa Iwańska, Department of Gynecologic Oncology, Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch, Garncarska 11, 31-115 Krakow, Poland, tel.: +48 12 634 83 31, e-mail: ewa.iwanska@onet.pl

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była analiza czynników prognostycznych w grupie obejmującej 160 chorych na raka sromu, poddanych pierwszorazowemu leczeniu chirurgicznemu w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, ze szczególnym uwzględnieniem wartości prognostycznej klasyfikacji zaawansowania raka sromu według FIGO 2009. **Materiał i metody:** Dokonano analizy materiału klinicznego obejmującego chore na inwazyjnego raka sromu, leczone pierwotnie chirurgicznie w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii – Instytutu w latach 1985–2009. U 6 (3,8%) pacjentek wykonano częściowe wycięcie sromu i limfadenektomię jednostronną, u 65 (40,6%) – całkowite wycięcie sromu i limfadenektomię jednostronną, a u 89 (55,6%) – całkowite wycięcie sromu i limfadenektomię obustronną. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana i Meiera, a w celu oceny wpływu wybranych czynników na przeżycia chorych posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. **Wyniki:** Średni czas obserwacji wyniósł 9 lat (zakres 0,6–23 lat). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 45,6%. W analizie wieloczynnikowej chore z przerzutami w pachwinowych węzłach chłonnych cechowały się ponad 15-krotnie większym ryzykiem zgonu niż chore bez przerzutów. Zastosowanie klasyfikacji FIGO z 2009 roku pogorszyło w analizie jednoczynnikowej wyniki leczenia w stopniu IB w porównaniu z klasyfikacją z roku 1988; 5-letnie przeżycia wyniosły odpowiednio 69% i 88%. Nie stwierdzono różnic w wynikach leczenia w pozostałych stopniach zaawansowania według obu klasyfikacji. **Wnioski:** Jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym co do 5-letnich przeżyć całkowitych był stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych.

Słowa kluczowe: rak sromu, czynniki prognostyczne, leczenie chirurgiczne

Abstract

Aim: The study is aimed at the analysis of prognostic factors in a group of 160 patients with vulvar cancer managed with primary surgery at the Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch, with special emphasis on the prognostic value of FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer. **Material and method:** The clinical data of patients affected with invasive vulvar cancer treated with primary surgery at the Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch in the years 1985–2009. In 6 (3.8%) patients, partial radical vulvectomy and unilateral lymphadenectomy were performed, in 65 (40.6%) – complete radical vulvectomy and unilateral lymphadenectomy, and in 89 (55.6%) – complete radical vulvectomy and bilateral lymphadenectomy. The survival probability

was estimated with the Kaplan–Meier method, and the Cox proportional hazards model was used to evaluate the effect of selected factors on patient survival. **Results:** The mean follow-up time was 9 years (range 0.6–23 years). The 5-year survival rate equaled 45.6%. Multivariate analysis showed patients with cancer spread to inguinal lymph nodes to be characterized by an over 15 times higher risk of death than patients without lymph node metastases. In univariate analysis, the use of FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer deteriorated the outcomes for stage IB patients compared with FIGO 1988 classification, with 5-year survival rates amounting to 69% and 88%, respectively. No differences in outcomes were identified for the remaining FIGO stages compared between the two classifications. **Conclusions:** The microscopic status of regional lymph nodes was identified as the sole independent prognostic factor of 5-year overall survival rates.

Keywords: vulvar cancer, prognostic factors, surgical management

WSTĘP

W piśmiennictwie przedstawia się wiele potencjalnych czynników prognostycznych, zarówno klinicznych oraz mikroskopowych, jak i molekularnych, immunohistochemicznych czy immunologicznych. Jednym z najistotniejszych jest zaawansowanie choroby nowotworowej^(1–9). Przez prawie 20 lat w ocenie zaawansowania procesu nowotworowego u chorych na raka sromu posługiwano się klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) z 1969 roku, opierającą się na ocenie klinicznej zarówno guza pierwotnego, jak i regionalnych węzłów chłonnych. Prowadzone przez ten czas badania wykazały jednak, że kliniczna ocena stanu regionalnych węzłów chłonnych była znacząco nieadekwatna. U około 20% chorych kwalifikowanych przez FIGO 1969 jako N0 (zmiany niebadalne palpacyjnie) lub N1 (zmiany badalne palpacyjnie, ale niepowiększone lub niepodważane) w badaniu mikroskopowym materiału operacyjnego stwierdzono przerzuty raka, natomiast u około 22% chorych z klinicznie podejrzanymi węzłami chłonnymi wg FIGO 1969 (N2 – powiększone, twarde, ruchome, podejrzone klinicznie lub N3 – nieruchome bądź owrzodzone) nie stwierdzono przerzutów raka w usuniętych chirurgicznie węzłach.

W 1988 roku FIGO odeszła od klasyfikacji klinicznej. Uzasadnieniem tej zmiany był fakt, że podstawową metodą leczenia chorych na raka sromu jest postępowanie chirurgiczne, a najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w tej grupie chorych okazał się stan regionalnych węzłów chłonnych. Klasyfikacja FIGO 1988 była prezentowana kolejno w latach 1994 i 1996 (z uściśleniami dotyczącymi I stopnia zaawansowania) i stosowana powszechnie przez około 20 lat⁽¹⁰⁾.

W 2002 roku Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (American Joint Committee on Cancer, AJCC) opublikował klasyfikację, która miała łączyć klasyfikację FIGO 1988 z systemem TNM opracowanym przez Międzynarodową Unię Walki z Rakiem (Union for International Cancer Control, UICC).

W 2009 roku FIGO zaprezentowała zmodyfikowaną klasyfikację zaawansowania raka sromu, a w 2010 roku UICC zmodyfikowała system TNM, dopasowując go do

INTRODUCTION

Numerous potential prognostic factors, including clinical, microscopic, molecular, immunohistochemical and immunological, have been suggested in the literature, with cancer stage being one of the most significant ones^(1–9). For nearly 20 years, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 1969 staging classification for vulvar cancer was used, relying on clinical evaluation of both the primary tumor and regional lymph nodes. Research conducted during that period, however, proved clinical assessment of regional lymph nodes to be largely inadequate. In approximately 20% of patients classified as N0 (no nodes in the groin palpable) or N1 (nodes in the groin palpable but not enlarged or not clinically suspicious of neoplasm) according to FIGO 1969 staging system, the microscopic evaluation of surgical specimens revealed metastases, whilst in 22% of patients with lymph nodes clinically suspicious of neoplasm according to FIGO 1969 (N2 – nodes enlarged, firm, mobile, clinically suspicious, or N3 – fixed or ulcerated nodes) no metastases were identified in the surgically removed specimens.

FIGO changed the clinical staging procedure recommended in 1969 to surgical staging from 1988 onwards. This was justified by the fact that surgical management is the cornerstone of therapy for vulvar cancer, and the status of regional lymph nodes was recognized as the strongest prognostic factor in this group of patients. FIGO 1988 staging system was later revised in 1994 and 1996, with modifications regarding stage I introduced, and broadly used for approximately next 20 years⁽¹⁰⁾.

In 2002, the American Joint Committee on Cancer (AJCC) published a classification aimed at combining FIGO 1988 staging system with the TNM (tumor, node, metastasis) system developed by the Union for International Cancer Control (UICC).

In 2009, FIGO published a modified staging classification for vulvar cancer, and in 2010 UICC revised their TNM system, adjusting it to accommodate the prognostic assumptions at the core of FIGO 2009 classification. The changes were aimed at making the two systems more uniform, whilst also updating them to the current knowledge concerning the clinical course of vulvar cancer and the major

założeń prognostycznych, które były podstawą wprowadzenia nowego systemu klasyfikacji FIGO 2009. Zmiany miały na celu z jednej strony ujednoczyć systemy, z drugiej zaś dostosować je do stanu wiedzy na temat przebiegu klinicznego raka sromu i najważniejszych czynników prognostycznych i predykcyjnych, jakimi są liczba i wielkość przerzutów w węzłach pachwinowych.

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych z piśmiennictwa, klasyfikacja zaawansowania raka sromu budzi od dawna liczne kontrowersje. Zmieniające się klasyfikacje utrudniają realny podział chorych na grupy prognostyczne, a tym samym możliwość oceny szansy pojedynczej chorej na wyleczenie; utrudniają również porównywanie wyników leczenia uzyskiwanych w różnych ośrodkach onkologicznych. Od 2009 roku powszechnie używa się nowego systemu klasyfikacji FIGO, który – podobnie jak poprzedni z roku 1988 – jest przedmiotem dyskusji, wywołując wiele, choć zupełnie innego rodzaju, wątpliwości⁽⁴⁻⁶⁾.

CEL PRACY

Celem prezentowanej pracy jest analiza czynników prognostycznych w grupie chorych na raka sromu ze szczególnym uwzględnieniem wartości prognostycznej klasyfikacji zaawansowania raka sromu wg FIGO 2009.

MATERIAŁ I METODY

Metodykę pracy oparto na analizie materiału klinicznego obejmującego chore na inwazyjnego raka sromu, poddane pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie (COOK). W latach 1985–2009 w ambulatorium COOK badano 340 chorych na raka sromu, których losy przedstawia tab. 1.

prognostic and predictive factors, such as the number and the size of metastases to inguinal lymph nodes.

Hence, vulvar cancer staging has been a subject of a heated debate. A realistic classification of patients into valid prognostic groups and thus the possibility of assessing an individual patient's outlook have been hampered by the shifts in staging systems. They have also made it difficult to compare outcomes achieved by different oncology centers. Since 2009, the most recent FIGO staging classification has been in use, which, similarly to its predecessor of 1988, has been a source of vivid controversies, even if for altogether different reasons⁽⁴⁻⁶⁾.

AIM OF THE STUDY

The aim of this study is to analyze the prognostic factors in the group of vulvar cancer patients, with special emphasis on the prognostic value of FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer.

MATERIAL AND METHOD

The methodology of this study involved the analysis of the clinical data of vulvar cancer patients treated with primary surgery at the Center of Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Institute, Cracow Branch (MCMCC). During the period of 1985–2009, a total number of 340 vulvar cancer patients were evaluated at the MCMCC, whose further medical history has been presented in Tab. 1.

The extent of surgery depended on an individual's general condition and age as well as the clinical and radiological status of the inguinal lymph nodes. Patients with vulvar infiltration involving both labial folds and/or the clitoris underwent bilateral lymphadenectomy. Patients with unilateral infiltration, without clinically suspicious contralateral

Losy chorych <i>Management</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	(%)
Odmowa leczenia przez chorą <i>Refused treatment</i>	12	(3,5)
Skierowanie do innych zakładów leczniczych <i>Referred to another medical institution</i>	32	(9,4)
Leczenie paliatywne lub wyłącznie objawowe <i>Palliative care or symptomatic treatment only</i>	94	(27,6)
Pierwotna radio- lub radiochemioterapia <i>Primary radiation or chemoradiation therapy</i>	6	(1,8)
Pierwotne leczenie chirurgiczne: <i>Primary surgery:</i>		
• szerokie wycięcie guza lub częściowe wycięcie sromu bez usuwania regionalnych węzłów chłonnych <i>wide local excision or partial vulvectomy without lymphadenectomy</i>	36	(10,6)
• częściowe lub całkowite wycięcie sromu z jedno- lub obustronnym wycięciem regionalnych węzłów chłonnych <i>partial or complete vulvectomy with uni- or bilateral lymphadenectomy</i>	160	(47,1)
Razem <i>Total</i>	340	100,0

Tab. 1. Losy chorych leczonych w ambulatorium COOK w latach 1985–2009

Tab. 1. Management of patients treated at the MCMCC in 1985–2009

Zakres leczenia chirurgicznego zależał od stanu ogólnego i wieku chorych oraz klinicznej i radiologicznej oceny pachwinowych węzłów chłonnych. Chore z naciekiem sromu obejmującym obie wargi sromowe i/lub lechtaczkę miały usuwane węzły chłonne pachwinowe obustronnie. Chore z jednostronnym naciekiem, bez klinicznie podejrzanym kontralateralnym węzłom pachwinowym miały usuwane węzły jedynie po stronie nacieku. Limfadenektomię miedniczną wykonywano oprócz pachwinowej jedynie w przypadku stwierdzenia limfadenopatii miednicznej w badaniach obrazowych (3 chore). Od 1988 roku, to jest od momentu wprowadzenia klasyfikacji chirurgicznej, limfadenektomię wykonywano u wszystkich chorych na raka sromu bez przeciwwskazań internistycznych na zasadach opisanych powyżej. Protokół leczenia w późniejszym okresie nie ulegał istotnym zmianom w stosunku do opisanego wcześniej. U wszystkich chorych z dodatnim marginesem operacyjnym i/lub przerzutami do węzłów chłonnych stosowano uzupełniającą radioterapię sromu i/lub pachwin.

Przedmiotem prezentowanej szczegółowej analizy jest grupa 160 chorych na raka sromu, poddanych pierwszorazowemu leczeniu chirurgicznemu metodą częściowego lub całkowitego wycięcia sromu z jedno- lub obustronnym wycięciem regionalnych węzłów chłonnych.

W badanej grupie chorych przeprowadzono szczegółową analizę obrazu populacyjnego, klinicznego i mikroskopowego raka sromu; oceniano skuteczność metod leczenia.

W celu określenia czynników prognostycznych w badanej grupie przeanalizowano zależność wyników leczenia od cech populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych. Przeprowadzono analizę wartości dwóch powszechnie stosowanych klasyfikacji zaawansowania raka sromu (FIGO 1988 i FIGO 2009), porównując zarówno kwalifikację, jak i wyniki leczenia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania według obu klasyfikacji.

Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu, licząc od daty wykonania zabiegu operacyjnego. Średni czas obserwacji wyniósł 9 lat. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera. W ocenie istotności różnic stwierdzonych w materiale posłużono się testem log-rank wg Peto i wsp., za poziom znamienności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Zmienne o charakterze ciągłym (np. wiek) zostały przetestowane zarówno w wersji oryginalnej, jak i jako zmienne skokowe, w celu znalezienia przedziałów zmienności istotnie różniących przeżycia.

W ocenie wpływu wybranych czynników na przeżycia chorych posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa.

Wyboru ostatecznego zbioru czynników prognostycznych dokonano metodą krokową, polegającą na kolejnej eliminacji czynników niewykazujących istotnego wpływu na przeżycia, do momentu aż wszystkie uwzględnione czynniki były znamienne na przyjętym poziomie istotności. Siłę wpływu badanych czynników

lymph nodes in the groin underwent unilateral lymphadenectomy (on the affected side). Pelvic lymphadenectomy was performed in addition to inguinal lymphadenectomy only if pelvic lymphadenopathy was identified on imaging studies (3 patients). Since 1988, i.e. since surgical classification was introduced, lymphadenectomy was performed in all vulvar cancer patients without systemic counter-indications, according to the principles specified above. The treatment protocol did not undergo any further significant changes. In all patients with a positive surgical margin and/or cancer spread to the lymph nodes, adjuvant radiation therapy of the vulva and/or groin was used.

The detailed analysis we are presenting covers a group of 160 vulvar cancer patients treated with primary surgery involving partial or complete vulvectomy with uni- or bilateral regional lymphadenectomy.

In the studied group, a detailed analysis of the demographic, clinical and microscopic picture of vulvar cancer has been conducted, and treatment efficiency has been evaluated.

To determine prognostic factors, the relationship between treatment outcomes and the demographic, clinical and microscopic characteristics found in the studied group has been analyzed. The prognostic significance of two commonly employed staging systems for vulvar cancer (FIGO 1988 and FIGO 2009) has been analyzed by comparing both the classification and the treatment outcomes of patients classified as given cancer stages according to both systems.

The 5-year disease-free survival (DFS) rate, calculated from the date of surgery, was assumed as the criterion of treatment efficiency. The mean follow-up period was 9 years. The survival probability was estimated with the Kaplan–Meier method. Peto's log-rank test was applied to determine the statistical significance of the differences found, with p set up at <0.05 . Continuous variables, such as age, were additionally tested as discrete variables to identify the confidence intervals statistically significant for survival rates.

To evaluate the impact of selected factors on patient survival, the Cox proportional hazards model was used.

The ultimate set of prognostic factors was identified using stepwise regression, involving the gradual elimination of factors not demonstrating a significant impact on the survival rates, until all the factors accounted for met the significance criteria. The impact of the studied prognostic factors has been presented as the relative hazard ratio (RHR). The values were then standardized.

RESULTS

The analyzed group consisted of 160 vulvar cancer patients treated with primary surgery in the period of 1985–2009 at the MCMCC. The surgical procedures used have been listed in Tab. 2. Complete radical vulvectomy with bilateral inguinal lymphadenectomy was the most common method of management, whilst partial vulvectomy with unilateral inguinal lymphadenectomy was the least frequently performed one.

rokowniczych przedstawiono w postaci relatywnego ryzyka hazardu (RRH). Wartości te zostały wystandaryzowane względem wszystkich pozostałych zmiennych modelu.

WYNIKI

Przedmiotem szczegółowej analizy jest grupa 160 chorych na raka sromu, poddanych pierwszorazowemu leczeniu chirurgicznemu w latach 1985–2009 w COOK. W tab. 2 przedstawiono metody leczenia chirurgicznego tych chorych. Najczęściej wykonywanym zabiegiem w tej grupie było całkowite wycięcie sromu z obustronnymi węzłami chłonno-pachwinowymi, a najrzadszym – częściowe wycięcie sromu z limfadenektomią pachwinową jednostronną.

Cechy mikroskopowe i kliniczne badanej grupy chorych przedstawia tab. 3. Najczęstszym typem nowotworu był rak płaskonabłonkowy, ponad 59% chorych miało guza większego niż 2 cm. Wolny margines operacyjny stwierdzono u ponad 95% chorych, a przerzuty w węzłach chłonnych – u ponad 45% analizowanych chorych. W badanej grupie 5 lat bez objawów nowotworu przeżyły 72 (45,0%) chore, natomiast 5-letnie przeżycie całkowite uzyskano u 73 (45,6%) chorych.

W tab. 4 przedstawiono zależność wyników leczenia od cech populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych w analizie jednocechowej. Istotnie statystycznie negatywny wpływ na przeżycia miały stopień zróżnicowania G2/G3, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych oraz stopień zaawansowania wg FIGO 1988 (stopień III + IV vs I + II, II vs I oraz III + IV vs II).

W tab. 5 zestawiono wyniki wielocechowej analizy czynników prognostycznych dla 5-letnich przeżyć całkowitych w badanej grupie 160 chorych na raka sromu. Jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym dla 5-letnich przeżyć bez objawów raka w badanej grupie chorych był stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych.

Na ryc. 1 zilustrowano podział 160 chorych z badanej grupy według stopni zaawansowania, zgodnie z klasyfikacją FIGO 1988 i FIGO 2009.

W tab. 6 zawarto szczegółowe porównanie klasyfikacji FIGO 1988 i FIGO 2009 w badanej grupie 160 chorych na raka sromu.

Porównawcza ocena wyników leczenia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania raka sromu wg FIGO 1988 i FIGO 2009 wykazała, że:

- przejście 46 chorych z guzem >2 cm z II stopnia FIGO 1988 do stopnia IB FIGO 2009 obniżyło znamienne statystycznie odsetek 5-letnich przeżyć bezobjawowych w całym I stopniu zaawansowania z 89,7% do 70,7% (test log rank, $p < 0,05$);
- przejście 20 chorych z obustronnymi N+ ze stopnia IVA FIGO 1988 do stopni IIIB i IIIC FIGO 2009 zmniejszyło odsetek przeżyć 5-letnich bezobjawowych z 26,7% do 20,0% (różnica nieznamienna statystycznie);

Rodzaj zabiegu operacyjnego <i>Type of surgery</i>	Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>
Częściowe wycięcie sromu + limfadenektomia jednostronna <i>Partial vulvectomy + unilateral lymphadenectomy</i>	6 (3,8)
Całkowite wycięcie sromu + limfadenektomia jednostronna <i>Complete vulvectomy + unilateral lymphadenectomy</i>	65 (40,6)
Całkowite wycięcie sromu + limfadenektomia obustronna <i>Complete vulvectomy + bilateral lymphadenectomy</i>	89 (55,6)
Razem <i>Total</i>	160 (100,0)

Tab. 2. Metody leczenia chirurgicznego w badanej grupie chorych

Tab. 2. Types of surgery performed in patients from the studied group

The microscopic and clinical features of the studied group have been listed in Tab. 3. The most prevalent type of cancer was squamous cell carcinoma, with 59% of the affected patients displaying a tumor >2 cm. A free surgical margin was found in 95%, whilst cancer spread to lymph nodes – in over 45% of the analyzed patients. Seventy-two (45.0%) patients achieved DFS ≥ 5 years, whilst 73 (45.6%) patients achieved overall survival (OS) ≥ 5 years.

Tab. 4 shows the relationship between treatment outcomes and demographic, clinical and microscopic characteristics according to univariate analysis. The following features were identified as having a statistically significant adverse impact on survival: G2/G3 tumors, regional lymph node metastases and FIGO 1988 stage (stage III + IV vs. I + II, II vs. I and III + IV vs. II).

Tab. 5 shows the results of multivariate analysis of the prognostic factors for 5-year OS in the studied group of 160 vulvar cancer patients. The sole independent prognostic factor for 5-year DFS in the studied group was the microscopic status of the regional lymph nodes.

Fig. 1 shows the classification of 160 patients from the analyzed group according to their FIGO 1988 and FIGO 2009 stages.

Tab. 6 shows a detailed comparison of patient classification in the studied group of 160 patients according to FIGO 1988 and FIGO 2009 staging systems.

The comparison of treatment outcomes of patients classified according to FIGO 1988 and FIGO 2009 systems has yielded the following results:

- the shift of 46 patients with tumor >2 cm from FIGO 1988 stage II to FIGO 2009 stage IB resulted with a statistically significant reduction in the 5-year DFS rate for the entire FIGO stage I, from 89.7% to 70.7% (log-rank test, $p < 0.05$);
- the shift of 20 patients with bilateral N+ from FIGO 1988 stage IVA to FIGO 2009 stage IIIB and IIIC resulted with

Cechy mikroskopowe i kliniczne <i>Microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	(%)
Menopauza: <i>Menopausal status:</i>		
• po <i>premenopausal</i>	136	(85,0)
• przed i w trakcie <i>postmenopausal or during menopause</i>	24	(15,0)
Porody: <i>Parity:</i>		
• nieródki <i>nullipara</i>	19	(11,9)
• rodziły 1 raz <i>para 1</i>	30	(18,8)
• rodziły 2 razy i więcej <i>para ≥2</i>	111	(69,3)
Czas trwania objawów chorobowych: <i>Duration of symptoms:</i>		
• do 3 lat <i>≤3 years</i>	108	(67,5)
• powyżej 3 lat <i>>3 years</i>	52	(32,5)
Lokalizacja zmian na sromie: <i>Location of vulvar lesions:</i>		
• jednostronna <i>unilateral</i>	100	(62,5)
• obustronna <i>bilateral</i>	20	(12,5)
• środkowa <i>medial</i>	40	(25,0)
Typ wzrostu guza pierwotnego: <i>Primary tumor's growth pattern:</i>		
• egzofityczny <i>exophytic</i>	64	(40,0)
• endofityczny <i>endophytic</i>	96	(60,0)
Postać mikroskopowa raka: <i>Histologic classification:</i>		
• płaskonabłonkowy <i>squamous cell carcinoma</i>	153	(95,6)
• brodawkowy <i>verrucous</i>	4	(2,5)
• kłykinowaty <i>condylomatous</i>	3	(1,9)
Stopień zróżnicowania raka: <i>Tumor grade:</i>		
• G1	56	(35,0)
• G2	61	(38,1)
• G3	43	(26,9)
Głębokość naciekania guza: <i>Depth of tumor invasion:</i>		
• poniżej 4 mm <i><4 mm</i>	85	(53,1)
• 4 mm i więcej <i>≥4 mm</i>	75	(46,9)

Cechy mikroskopowe i kliniczne <i>Microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	(%)
Zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (<i>lymphovascular space invasion, LVSI</i>): <i>Lymphovascular space invasion (LVSI):</i>		
• tak <i>yes</i>	32	(20,0)
• nie <i>no</i>	74	(46,3)
• brak danych <i>not known</i>	54	(33,7)
Rozmiary guza pierwotnego: <i>Primary tumor size:</i>		
• do 2 cm <i>≤2 cm</i>	65	(40,6)
• powyżej 2 cm <i>>2 cm</i>	95	(59,4)
Stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych: <i>Microscopic status of regional lymph nodes:</i>		
• bez przerzutów raka <i>negative</i>	85	(53,1)
• jednostronne przerzuty raka <i>unilaterally positive</i>	45	(28,1)
• obustronne przerzuty raka <i>bilaterally positive</i>	30	(18,8)
Liczba przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych: <i>Number of positive lymph nodes:</i>		
• 0	85	(53,1)
• 1	15	(9,4)
• 2	23	(14,4)
• 3 i więcej <i>3 and more</i>	37	(23,1)
Przejęcie nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego: <i>Extracapsular spread:</i>		
• tak <i>yes</i>	15	(9,4)
• nie <i>no</i>	145	(90,6)
Margines operacyjny: <i>Surgical margin:</i>		
• wolny od nacieku raka <i>negative</i>	153	(95,6)
• nacieki raka w marginesie operacyjnym <i>positive</i>	7	(4,4)
Zaawansowanie procesu nowotworowego wg klasyfikacji FIGO:		
FIGO 1988: <i>FIGO 1988 stage:</i>		
• IA	4	2,5
• IB	25	15,6
• II	56	35,0
• III	45	28,1
• IVA	30	18,8
FIGO 2009: <i>FIGO 2009 stage:</i>		
• IA	4	2,5
• IB	71	44,4
• II	10	6,2
• IIIA	15	9,4
• IIIB	35	21,9
• IIIC	15	9,4
• IVA	10	6,2

Tab. 3. Cechy mikroskopowe i kliniczne badanej grupy chorych
Tab. 3. Microscopic and clinical characteristics of the studied group

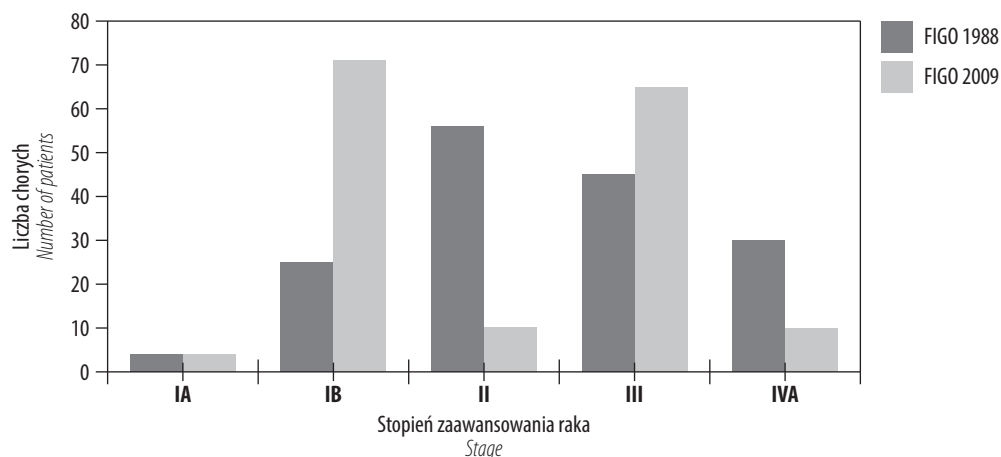
Cechy populacyjne, kliniczne i mikroskopowe <i>Demographic, clinical and microscopic characteristics</i>	Liczba leczonych chorych <i>Number of patients</i>	5-letnie przeżycie bezobjawowe <i>5-year DFS</i>		p
		Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>		
Wiek: <i>Age:</i>				
• poniżej 70 lat <i><70 years old</i>	91	41 (45,1)		ns.
• 70 lat i więcej <i>≥70 years old</i>	69	31 (44,9)		
Menopauza: <i>Menopausal status:</i>				
• po <i>premenopausal</i>	136	61 (44,9)		ns.
• przed i w trakcie <i>postmenopausal/during menopause</i>	24	11 (45,8)		
Porody: <i>Parity:</i>				
• nieródki <i>nullipara</i>	19	8 (42,1)		ns.
• rodziły 1 raz <i>para 1</i>	30	14 (46,7)		
• rodziły 2 razy i więcej <i>para ≥2</i>	111	50 (45,0)		
Czas trwania objawów chorobowych: <i>Duration of symptoms:</i>				
• do 3 lat <i>≤3 years</i>	108	48 (44,4)		ns.
• powyżej 3 lat <i>>3 years</i>	52	24 (46,2)		
Lokalizacja zmian na sromie: <i>Location of vulvar lesions:</i>				
• jednostronna <i>unilateral</i>	100	45 (45,0)		ns.
• obustronna <i>bilateral</i>	20	9 (45,0)		
• środkowa <i>medial</i>	40	19 (47,5)		
Typ wzrostu guza pierwotnego: <i>Primary tumor's growth pattern:</i>				
• egzofityczny <i>exophytic</i>	64	30 (46,9)		ns.
• endofityczny <i>endophytic</i>	96	42 (43,8)		
Postać mikroskopowa raka: <i>Histologic classification:</i>				
• płaskonabłonkowy <i>squamous cell</i>	153	69 (45,1)		ns.
• brodawkowy <i>verrucous</i>	4	2 (50,0)		
• kłykinowaty <i>condylomatous</i>	3	1 (33,3)		
Stopień zróżnicowania raka: <i>Tumor grade:</i>				
• G1	56	32 (57,1)		0,02
• G2	61	24 (39,3)		
• G3	43	16 (37,2)		

Cechy populacyjne, kliniczne i mikroskopowe <i>Demographic, clinical and microscopic characteristics</i>	Liczba leczonych chorych <i>Number of patients</i>	5-letnie przeżycie bezobjawowe <i>5-year DFS</i>		p
		Liczba chorych (%) <i>Number of patients (%)</i>		
Głębokość nacieku raka: <i>Depth of tumor invasion:</i>				
• poniżej 4 mm <i><4 mm</i>	85	39 (45,9)		ns.
• 4 mm i więcej <i>≥4 mm</i>	75	33 (44,0)		
Zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI): <i>LVSI:</i>				
• tak <i>yes</i>	32	14 (43,8)		ns.
• nie <i>no</i>	74	33 (44,6)		
• brak danych <i>not known</i>	54	25 (46,3)		
Rozmiary guza pierwotnego: <i>Size of primary tumor:</i>				
• do 2 cm <i>≤2 cm</i>	65	30 (46,2)		ns.
• powyżej 2 cm <i>>2 cm</i>	95	42 (44,2)		
Stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych: <i>Microscopic status of regional lymph nodes:</i>				
• bez przerzutów raka <i>negative</i>	85	59 (69,4)		0,0003
• jednostronne przerzuty raka <i>unilaterally positive</i>	45	8 (17,8)		
• obustronne przerzuty raka <i>bilaterally positive</i>	30	5 (16,7)		
Liczba przerzutów zmienionych węzłów chłonnych regionalnych: <i>Number of positive regional lymph nodes:</i>				
• 0	85	59 (69,4)		0,003
• 1	15	5 (33,3)		
• 2	23	8 (34,8)		
• 3 i więcej <i>≥3</i>	37	0 (0,0)		
Przejęcie nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego: <i>Extracapsular spread:</i>				
• tak <i>yes</i>	15	5 (33,3)		ns.
• nie <i>no</i>	145	67 (46,2)		
Margines operacyjny: <i>Surgical margin:</i>				
• wolny od nacieku raka <i>negative</i>	153	70 (45,8)		ns.
• nacieki raka w marginesie operacyjnym <i>positive</i>	7	2 (28,6)		
Zaawansowanie procesu nowotworowego wg klasyfikacji FIGO 1988: <i>FIGO 1988 stage:</i>				
• IA	4	4 (100,0)		0,0001
• IB	25	22 (88,0)		
• II	56	33 (58,9)		
• III	45	12 (26,7)		
• IVA	30	1 (3,3)		

Tab. 4. Zależność wyników leczenia od cech populacyjnych, klinicznych i mikroskopowych
 Tab. 4. The correlation of treatment outcomes with demographic, clinical and microscopic characteristics

Zmienna Variable	Wariant Variant	Ryzyko względne Relative risk	Znamiennosc p dla ryzyka względnego p-value for relative risk
Stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych Microscopic status of regional lymph nodes	pN0	1,00	–
	pN+	15,48	0,0001

Tab. 5. Wyniki analizy czynników prognostycznych
Tab. 5. The results of the analysis of prognostic factors



Ryc. 1. Podział 160 chorych z badanej grupy według stopni zaawansowania raka, zgodnie z klasyfikacją FIGO 1988 i 2009
Fig. 1. The classification of 160 patients from the studied group according to FIGO 1988 and FIGO 2009 stages

Stopień zaawansowania procesu nowotworowego Stage	FIGO 1988		FIGO 2009	
	Liczba chorych (%) Number of patients (%)	5-letnie przeżycie bezobjawowe 5-year DFS	Liczba chorych (%) Number of patients (%)	5-letnie przeżycie bezobjawowe 5-year DFS
IA	4 (2,5)	100,0%	4 (2,5)	100,0%
IB	25 (15,6)	88,0%	71 (44,4)	69,0%
II	56 (35,0)	58,9%	10 (6,2)	60,0%
IIIA			15 (9,4)	20,0%
IIIB	45 (28,1)	26,7%	35 (21,9)	20,0%
IIIC			15 (9,4)	20,0%
IVA	30 (18,8)	3,3%	10 (6,2)	0,0%

Tab. 6. Porównanie klasyfikacji FIGO 1988 i FIGO 2009 w badanej grupie
Tab. 6. FIGO 1988 and FIGO 2009 classification applied to the studied group

- nie stwierdzono żadnych lub istotnych różnic w bezobjawowych przeżyciach 5-letnich pomiędzy chorymi sklasyfikowanymi wg FIGO 1988 i FIGO 2009 jako stopień zaawansowania IA (100,0% vs 100,0%), II (58,9% vs 60,0%) i IVA (3,3% vs 0%);
- nie stwierdzono różnic w 5-letnich przeżyciach bezobjawowych pomiędzy stopniem zaawansowania IIIA, IIIB i IIIC wg FIGO 2009.

- a reduction in the 5-year DFS rate from 26.7% to 20% (a statistically non-significant difference);
- no differences or no statistically significant differences in 5-year DFS rates have been identified for patients classified as stage IA (100.0% vs. 100.0%), stage II (58.9% vs. 60.0%) and IVA (3.3% vs. 0%) according to FIGO 1988 and FIGO 2009, respectively;
- no differences in 5-year DFS rates between FIGO 2009 IIIA, IIIB and IIIC have been identified.

OMÓWIENIE

Stan regionalnych węzłów chłonnych jako czynnik prognostyczny

Wielocechowa analiza czynników prognostycznych metodą Coxa wykazała, że w badanej grupie chorych jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym był stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych; 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 69,4% chorych bez przerzutów raka do węzłów chłonnych i tylko 17,3% z obecnością tych przerzutów.

W piśmiennictwie przyjmuje się powszechnie, że stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych jest najważniejszym, pojedynczym czynnikiem prognostycznym w grupie chorych na raka sromu^(2-5,7,10-19). Szansa wyleczenia chorej na raka sromu waha się od 60 do ponad 90% przy braku przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i spada do 20–50% w przypadku ich obecności^(3,4,10,11,13,14,17). Przykładowo, Baiocchi i wsp. uzyskali 5-letnie przeżycie całkowite u 58,7% chorych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (pN0) i u 21,8% z obecnością tych przerzutów (pN+)⁽⁴⁾, z kolei Homesley i wsp. – odpowiednio u 80% i 30%⁽¹³⁾. W materiale klinicznym zaprezentowanym przez Woelber i wsp. w 2009 roku 5-letni czas przeżycia bez objawów choroby (*disease-free survival*, DFS) odnotowano u 84,1% chorych z pN0 i 37,0% pN+⁽³⁾. W publikacji z 2013 roku Woelber i wsp. stwierdzają, że odsetek 5-letnich przeżyć do zgonu wywołanego chorobą (*disease-specific survival*, DSS) wynosi od 70 do 93% u chorych pN0 i od 24 do 41% u chorych pN+⁽¹¹⁾.

Wielu autorów podkreśla znaczenie rokownicze nie tylko obecności, ale również liczby zajętych przez nowotwór regionalnych węzłów chłonnych^(4,7,9,10,13,20,21) i uważa, że obecność przerzutów raka w 2 lub więcej węzłach chłonnych znamienne pogarsza rokowanie^(4,6,10,22). Wybrane dane piśmiennictwa w tym zakresie przedstawia tab. 7.

Jak wynika z danych przedstawionych w tab. 7, w miarę wzrostu liczby przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych spada szansa wyleczenia chorej na raka sromu; u chorych z 1–2 N+ szansa na 5-letnie przeżycie całkowite waha się od około 35 do 70%, natomiast u chorych z 3 i więcej N+ – od 0 do 36%. W badanej grupie chorych 5 lat przeżyło około 34% chorych z 1–2 N+ i 0% chorych z 3 lub więcej N+; liczba przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych była czynnikiem rokowniczym jedynie w analizie jednocechowej. Woelber i wsp., Origoni i wsp. oraz Raspagliesi i wsp. podają w wątpliwość prognostyczne znaczenie liczby przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych^(2,14,15).

Część autorów zwraca uwagę na ewentualną zależność przeżyć chorych na raka sromu od wielkości przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych; w materiale Paladiniego i wsp. 5-letnie przeżycie całkowite uzyskano u 90,0% chorych z N+ o średnicy poniżej 5 mm, u 41,6% chorych z N+ o średnicy 5–15 mm i tylko u 20,6% z N+ o średnicy powyżej 15 mm⁽²⁰⁾. Wyraźne kontrowersje budzi znaczenie

DISCUSSION

The status of regional lymph nodes as a prognostic factor

Multivariate analysis of prognostic factors using the Cox method has shown the microscopic status of the regional lymph nodes to be the sole independent prognostic factor in the studied group of patients. 69.4% of patients without cancer spread to lymph nodes achieved a 5-year DFS, with only 17.3% of patients with lymph node metastasis achieving 5-year DFS.

In the literature of the subject, the microscopic status of regional lymph nodes is commonly assumed as the most important single prognostic factor in the vulvar cancer patient group^(2-5,7,10-19). The odds of cure for an individual vulvar cancer patient fall in the range of 60–90% if cancer has not spread to regional lymph nodes, decreasing to 20–50% where nodal metastases are present^(3,4,10,11,13,14,17). For instance, Baiocchi et al. achieved 5-year OS in 58.7% of their patients without metastases to lymph nodes (pN0) and in 21.8% of patients with nodal metastases (pN+)⁽⁴⁾, whilst in a study by Homesley et al., the respective values amounted to 80% and 30%⁽¹³⁾. In the body of clinical data published by Woelber et al. in 2009, 5-year DFS was noted for 84.1% of patients with pN0 and 37.0% with pN+⁽³⁾. In a publication released in 2013, Woelber et al. determined the rate of 5-year disease-specific survival (DSS) to range from 70% to 93% in pN0 patients and from 24% to 41% in pN+ patients⁽¹¹⁾.

Many authors have stressed the prognostic value associated with not only the presence, but also the number of the positive regional lymph nodes^(4,7,9,10,13,20,21), suggesting that cancer spread to 2 or more lymph nodes significantly worsens the prognosis^(4,6,10,22). The selected data from the literature have been presented in Tab. 7.

According to the information included in Tab. 7, the greater the number of the positive lymph nodes, the worse the prognosis. In patients with 1–2 N+, the odds of 5-year OS range from approximately 35% to 70%, whereas in patients with 3 and more N+ – from 0% to 36%. In the studied group of patients, 5-year OS was noted in 34% of patients with 1–2 N+ vs. 0% of patients with 3 or more N+. The number of the positive regional lymph nodes was a prognostic factor only in multivariate analysis. Woelber et al., Origoni et al. and Raspagliesi et al., in turn, have questioned the prognostic value of the number of the positive lymph nodes^(2,14,15).

Some authors point out the potential relationship between vulvar cancer patients' survival and the size of the positive lymph nodes. In a study by Paladini et al., 5-year OS was achieved in 90.0% of patients with N+ <5 mm, in 41.6% of patients with N+ 5–15 mm and only 20.6% with N+ >15 mm⁽²⁰⁾. The prognostic value of uni- vs. bilateral involvement of regional lymph nodes remains a point of contention. Hacker et al., Raspagliesi et al.,

Autorzy, rok publikacji, pozycja piśmiennictwa <i>Authors, year of publication, item on the reference list</i>	5-letnie przeżycie całkowite <i>5-year OS rate</i>	Uwagi <i>Additional information</i>
Hacker i wsp., 1983 ⁽¹⁰⁾ <i>Hacker et al., 1983⁽¹⁰⁾</i>	N0 + 1 N+ – 94%	
	2 N+ – 80%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 12%	
Hoffman i wsp., 1985 ⁽²³⁾ <i>Hoffman et al., 1985⁽²³⁾</i>	1 N+ – 100%	
	2 N+ – 65%	
Homesley i wsp., 1991 ⁽¹³⁾ <i>Homesley et al., 1991⁽¹³⁾</i>	N0 – 90,9%	
	1–2 N+ – 75,2%	
	3–4 N+ – 36,1%	
	5–6 N+ – 24,0%	
	7 i więcej N+ ≥ 7 N+ – 0%	
Hopkins i wsp., 1991 ⁽¹⁹⁾ <i>Hopkins et al., 1991⁽¹⁹⁾</i>	1–2 N+ – 39%	Rak sromu w III i IV stopniu zaawansowania <i>Stage III and IV vulvar cancer</i>
	3–8 N+ – 8%	
	9 i więcej N+ ≥ 9 N+ – 0%	
Paladini i wsp., 1994 ⁽²⁰⁾ <i>Paladini et al., 1994⁽²⁰⁾</i>	1 N+ – 46%	
	2–3 N+ – 20%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 23%	
Fons i wsp., 2009 ⁽⁹⁾ <i>Fons et al., 2009⁽⁹⁾</i>	–	1 N+ { – DSF (63%) – DSS (68%)
Van der Steen i wsp., 2010 ⁽⁷⁾ <i>Van der Steen et al., 2010⁽⁷⁾</i>	1 N+ – 67%	1 N+ – 77% 2–3 N+ – 62% 4 i więcej N+ – 28% ≥ 4 N+ – 28% } DSS
	2 N+ – 55%	
	3 N+ – 48%	
	4 i więcej N+ ≥ 4 N+ – 25%	
Woelber i wsp., 2012 ⁽²⁾ <i>Woelber et al., 2012⁽²⁾</i>	–	1 N+ – 60% 2 N+ – 43% > 2 N+ – 24% } DSF
Baiocchi i wsp., 2013 ⁽⁴⁾ <i>Baiocchi et al., 2013⁽⁴⁾</i>	N0 – 64,7%	N0 – 78,2% 1–2 N+ – 48,7% ≥ 3 N+ – 0% } DSS
	1–2 N+ – 41,0%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 23,6%	
Koryga-Wszółek, 2015 (praca niepublikowana) <i>Koryga-Wszółek, 2015 (unpublished study)</i>	N0 – 69,4%	
	1 N+ – 33,3%	
	2 N+ – 34,8%	
	3 i więcej N+ ≥ 3 N+ – 0%	

Tab. 7. Wyniki leczenia chorych na raka sromu w zależności od liczby przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych
Tab. 7. Treatment outcomes of vulvar cancer patients according to the number of positive regional lymph nodes

prognostyczne jedno- lub obustronności przerzutów do węzłów chłonnych. Zwolennikami tej zależności są między innymi Hacker i wsp., Raspagliesi i wsp., Gonzalez Bosquet i wsp., a także Hopkins i wsp. oraz Lataifeh i wsp.^(10,15,16,24,25). Woelber i wsp. wykazali, że w grupie chorych z przerzutami jednostronnymi ryzyko nawrotu jest 5,1-krotnie większe niż u chorych bez przerzutów, a w grupie chorych z obustronnymi przerzutami – 16,9-krotnie większe; autorzy ci uzyskali 91,4% 5-letnich przeżyć całkowitych u chorych bez przerzutów i 52,0% z przerzutami jednostronnymi⁽³⁾. W 2009 roku Fons i wsp. opublikowali analizę grupy 75 chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i wykazali, że obustronność przerzutów ma znaczenie prognostyczne, ale

Gonzalez Bosquet et al., Hopkins et al. and Lataifeh et al.^(10,15,16,24,25) are among the proponents of this view. Woelber et al. have demonstrated that in the group of patients with unilateral lymph node metastases, the risk of recurrence is 5.1 times higher than in patients without cancer spread to lymph nodes, whilst in the group of patients with bilateral lymph node involvement, it is as much as 16.9 times higher. The authors achieved 91.4% of 5-year OS in patients free from nodal involvement and in 52.0% of patients with unilateral nodal involvement⁽³⁾. In 2009, Fons et al. published an analysis of a group of 75 patients with metastases in regional lymph nodes, showing bilateral lymph node involvement to be

tylko wtedy, kiedy do analizy włączone są chore z 1 N+; jeżeli analizowana grupa obejmuje chorych z 2 i więcej N+, jedno- lub obustronność nie mają znaczenia prognostycznego⁽⁹⁾. Do podobnych wniosków doszli Baiocchi i wsp., Tabbaa i wsp. oraz van der Steen i wsp.^(4,6,7) Część autorów w ogóle podważa znaczenie prognostyczne jedno- lub obustronności przerzutów do węzłów chłonnych, uważając, że negatywny prognostycznie efekt obustronności wynika po prostu z większej liczby N+⁽⁴⁾. Klasyfikacja zaawansowania raka sromu FIGO 2009 nie uwzględnia problemu jedno- lub obustronności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Kolejne kontrowersje budzi problem znaczenia prognostycznego przejścia nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego; zagadnienie to podnoszą tacy autorzy, jak Baiocchi i wsp., van der Steen i wsp., Origoni i wsp., Paladini i wsp., van der Velden i wsp. oraz Hacker^(4,7,14,17,20,22). W materiale klinicznym zaprezentowanym przez Baiocchiego i wsp. 3 lata przeżyło 37,4% chorych bez nacieku raka poza torebkę węzłów chłonnych i 9,7% chorych, u których takie naciekanie stwierdzono; w materiale van der Steen i wsp. 5-letnie przeżycie wyniosło odpowiednio 66% i 34%, a w pracy Paladiego i wsp. 85,7% i 25,0%^(4,7,20). Van der Velden i wsp. wykazali, że nawet w grupie chorych z obecnością przerzutu raka tylko w 1 węźle chłonnym przejście nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego obniża 5-letnie przeżycie całkowite chorych z 88% do 44%⁽²²⁾. Tabbaa i wsp. oraz Katz i wsp. uważają, że przejście nacieku poza torebkę węzła nie ma niezależnego znaczenia prognostycznego, zwłaszcza u chorych napromienianych na teren po usuniętych przerzutowo zmienionych węzłach chłonnych^(6,18). W klasyfikacji FIGO 2009 chore z przejściem nacieku poza torebkę węzła chłonnego są automatycznie kwalifikowane do stopnia IIIC.

Raspagliesi i wsp., van der Velden i wsp. oraz Faul i wsp. zwracają uwagę na ewentualną rolę prognostyczną odsetka usuniętych węzłów chłonnych z przerzutami raka^(8,15,22), a Oonk i wsp. sugerują gorsze rokowanie u chorych na niezaawansowanego raka sromu, u których usunięty węzeł wartowniczy miał średnicę większą niż 2 mm⁽²⁶⁾.

Szczególnie niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest obecność przerzutów raka sromu w węzłach chłonnych miednicy; w klasyfikacji FIGO 2009 chore te są kwalifikowane do najwyższego stopnia zaawansowania IVB na równi z chorymi z przerzutami odległymi.

W badanej grupie żaden z wymienionych powyżej potencjalnych czynników prognostycznych nie miał znaczącego statystycznie wpływu na wyniki leczenia.

Różnica klasyfikacji FIGO 1988 i 2009 w zakresie wartości prognostycznej w poszczególnych stopniach zaawansowania raka sromu

Analiza porównawcza wyników leczenia chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania raka sromu wg FIGO 1988 i FIGO 2009 przedstawiona przez van der Steen i wsp.⁽⁷⁾ wykazała, że:

of a prognostic value, yet only when patients with 1 N+ were included in the analysis. If the analyzed group comprised patients with 2 or more N+, uni- vs. bilaterality had no prognostic value⁽⁹⁾. Baiocchi et al., Tabbaa et al. and van der Steen et al. all reached similar conclusions^(4,6,7). Some authors question the prognostic value of uni- vs. bilateral involvement of lymph nodes in general, suggesting the negative prognostic effect to result simply from the greater number of N+⁽⁴⁾. FIGO 2009 staging system does not account for uni- vs. bilaterality of metastases in regional lymph nodes.

Further controversies are associated with the prognostic value of extracapsular spread of lymph node metastases. This is an issue that has been discussed by many authors, including Baiocchi et al., van der Steen et al., Origoni et al., Paladini et al., van der Velden et al. and Hacker^(4,7,14,17,20,22). According to the clinical data presented by Baiocchi et al., 3-year survival was achieved by 37.4% of patients in their study without extracapsular spread vs. 9.7% of those with extracapsular infiltration. In a study by van der Steen et al., 5-year survival rate was 66% and 34%, respectively, whilst in a study by Padini et al. – 85.7% and 25.0%, respectively^(4,7,20). Van der Velden et al. demonstrated that even in the group of patients with cancer spread to just 1 lymph node, extracapsular growth reduced 5-year OS rate from 88% to 44%⁽²²⁾. Tabbaa et al. and Katz et al. have suggested that extracapsular spread has no independent prognostic value, especially in patients treated with irradiation of the site where the removed metastasized lymph nodes were located^(6,18). According to FIGO 2009 staging system, patients with extracapsular lymph node metastases are automatically classified as stage IIIC.

Raspagliesi et al., van der Velden et al. and Faul et al. have pointed out the potential prognostic value of the percentage of the removed positive lymph nodes^(8,15,22), and Oonk et al. have suggested a worse outlook of patients with early-stage vulvar cancer in whom the removed sentinel lymph node was larger than 2 mm⁽²⁶⁾.

A particularly unfavourable prognostic factor is vulvar cancer spread to the pelvic lymph nodes. According to FIGO 2009 staging system, the patients are classified as IVB (the most advanced stage) just like patients with distant metastases.

In our study, we have not been able to identify any of the potential prognostic factors listed above as having a statistically significant effect on treatment outcomes.

The differences between FIGO 1988 and FIGO 2009 staging systems in terms of the prognostic value for given vulvar cancer stages

A comparative analysis of the treatment outcomes of patients with given FIGO 1988 and FIGO 2009 stages of vulvar cancer presented by van der Steen et al.⁽⁷⁾ yielded the following results:

- chore N0 miały dobre rokowanie i nie stwierdzono różnic w przeżyciach, bez względu na to, czy guz pierwotny był mniejszy czy większy od 2 cm, stąd też chore ze stopniem II FIGO 1988 zostały przeniesione do stopnia IB FIGO 2009 (80% chorych);
- chore z miejscowo zaawansowanym rakiem (stopień III), ale N0, miały lepsze rokowanie niż chore z jednostronnym N+, stąd 7 z nich przeniesiono ze stopnia III FIGO 1988 do stopnia II FIGO 2009;
- liczba N+ jest znaczącym czynnikiem rokowniczym: całkowite przeżycie 5-letnie wyniosło 67%, 55%, 48% i 25% odpowiednio u chorych z 1 N+, 2 N+, 3 N+ oraz 4 i więcej N+;
- przejście nacieku raka poza torebkę węzła chłonny jest złym czynnikiem prognostycznym, co uzasadnia kwalifikację takich chorych do stopnia IIIC FIGO 2009;
- obustronność N+ nie jest samodzielnym czynnikiem prognostycznym, gdyż wyraża się poprzez ogólną liczbę N+;
- różnice przeżyć pomiędzy stopniami zaawansowania IIIA, IIIB i IIIC w klasyfikacji FIGO 2009 są znamienne statystycznie.

W konkluzji van der Steen i wsp. stwierdzili, że wprowadzenie klasyfikacji FIGO 2009 było całkowicie uzasadnione. Artykuł van der Steen i wsp.⁽⁷⁾ wywołał jednak falę krytyki, którą rozpoczął list do redakcji Sznurkowskiego⁽²⁷⁾, a którą później wyrażali autorzy kilku kolejnych publikacji, w tym Tabbaa i wsp. w 2012 roku. Celem tego ostatniego opracowania było zbadanie, jak wprowadzenie klasyfikacji FIGO 2009 wpłynęło na klasyfikację chorych do poszczególnych stopni zaawansowania raka sromu i jaka jest wartość prognostyczna tej kwalifikacji⁽⁶⁾. Porównanie systemów klasyfikacji FIGO 1988 i FIGO 2009 dokonane przez autorów wykazało, że:

- przeklasyfikowanie chorych z guzem >2 cm ze stopnia II FIGO 1988 do stopnia IB FIGO 2009 obniżyło odsetek przeżyć 5-letnich z 91,7% do 86,4% (Tabbaa i wsp.⁽⁶⁾) oraz z 83,0% do 61,0% (Sznurkowski i wsp.⁽⁵⁾) (z 89,7% do 70,7% – materiał własny);
- nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciach 5-letnich pomiędzy podstopniami IIIA, IIIB i IIIC (materiał własny, Tabbaa i wsp.⁽⁶⁾);
- nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciach 5-letnich chorych zaklasyfikowanych do stopnia III w FIGO 1988 i 2009 (materiał własny: 26,7% vs 20,0%, Sznurkowski i wsp.: 41% vs 36%⁽⁵⁾), choć w obu materiałach klinicznych odsetek 5-letnich przeżyć był niższy przy zastosowaniu klasyfikacji FIGO 2009.

Porównując przeżycia chorych z N+ jedno- i obustronnymi, z uwzględnieniem co najmniej 2 N+, nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie.

W podsumowaniu autorzy opracowania podkreślają, że:

- o ile klasyfikacja FIGO 1988 źle różnicowała wyniki leczenia chorych w stopniach zaawansowania II i III raka sromu, o tyle klasyfikacja FIGO 2009 stosunkowo słabo różnicuje wyniki leczenia chorych w stopniach zaawansowania I i II;

- N0 patients were found to have a good prognosis, with no differences in survival rates identified, regardless whether the primary tumor was smaller or larger than 2 cm, hence patients with FIGO 1988 stage II patients were shifted to FIGO 2009 stage IB (80% of patients);
- patients with locally advanced cancer (stage III) but N0 had a better prognosis than patients with unilateral N+, hence 7 of them were reclassified from FIGO 1988 stage III to FIGO 2009 stage II;
- the number of N+ was identified as a significant prognostic factor; 5-year OS rate amounted to 67%, 55%, 48% and 25%, respectively, for patients with 1 N+, 2 N+, 3 N+ and 4 or more N+;
- extracapsular growth of lymph node metastases was determined as an adverse prognostic factor, justifying the classification of such patients as FIGO 2009 stage IIIC;
- bilaterality of N+ was not found to be an independent prognostic factor, whereas the overall N+ number was;
- the differences in survival rates between FIGO 2009 stages IIIA, IIIB and IIIC were identified as statistically significant.

Van der Steen et al. concluded the introduction of FIGO 2009 staging classification to have been fully justified.

The study by van der Steen et al.⁽⁷⁾ was widely criticized, starting with a letter to the editor written by Sznurkowski⁽²⁷⁾, and continued by authors of several other publications, including a study by Tabbaa et al. in 2012. The latter was aimed at investigating how the implementation of FIGO 2009 criteria affected the classification of vulvar cancer patients and identifying its actual prognostic value⁽⁶⁾. Its authors compared FIGO 1988 and FIGO 2009 staging classifications demonstrating that:

- the shift of patients with a tumor >2 cm from FIGO 1988 stage II to FIGO 2009 stage IB reduced the 5-year OS rate from 91.7% to 86.4% (Tabbaa et al.⁽⁶⁾) and from 83.0% to 61.0% (Sznurkowski et al.⁽⁵⁾) (from 89.7% to 70.7% in our study);
- no significant differences in 5-year survival rates were identified between substages IIIA, IIIB and IIIC (our study, Tabbaa et al.⁽⁶⁾);
- no statistically significant differences were found in 5-year survival rates of patients classified as FIGO 1988 stage III vs. FIGO 2009 stage III (our study: 26.7% vs. 20.0%, Sznurkowski et al.: 41% vs. 36%⁽⁵⁾), even though in both studies the 5-year survival rate was lower when FIGO 2009 was employed.

The comparison of the survival rates of patients with uni- and bilateral N+, taking into account at least 2 N+, demonstrated no statistically significant differences.

In their summary, the authors emphasized that:

- even though FIGO 1988 staging system was inefficient in accurately predicting the differences in the treatment outcomes between vulvar cancer stage II and stage III patients, FIGO 2009 is relatively inefficient in stratifying the treatment outcomes of stage I and II patients;

- klasyfikacja FIGO 2009 obniżyła wyniki przeżyć chorych w stopniu zaawansowania I;
- łącząc dawne stopnie I i II w prosty I, zminimalizowano wpływ wielkości guza na wyniki leczenia, o ile guz jest ograniczony do sromu i krocza, a przedstawione wyniki wykazały, że wymiar guza pierwotnego może być istotnym czynnikiem prognostycznym w tej grupie chorych;
- stwierdzono niewielki zysk prognostyczny w nowej klasyfikacji w stopniu zaawansowania III, szczególnie w IIIA i IIIB, a więc mały wpływ wielkości i liczby N+;
- obustronność N+ nie wywiera znaczącego wpływu na przeżycia, co uzasadnia jej usunięcie z klasyfikacji FIGO 2009;
- słuszne jest oddzielenie chorych N– od N+ (stopnie I i II vs III FIGO 2009).

W 2013 roku ukazała się praca Sznurkowskiego i wsp., której celem było porównanie wartości prognostycznej klasyfikacji FIGO 1994 oraz nowej klasyfikacji FIGO 2009⁽⁵⁾. W badanej przez autorów grupie 76 chorych na raka sromu w analizie wielocechowej czynnikami prognostycznymi dla 5-letnich przeżyć całkowitych były wiek, stopień zróżnicowania raka wg FIGO 1994, ale nie FIGO 2009.

Opisując klasyfikację FIGO 2009, autorzy stwierdzają, że przesunęła ona chorobę o zaawansowaniu lokoregionalnym w zakresie dolnej części cewki moczowej, pochwy i odbytu do stopnia II, efektywnie oddzielając chorych z N+. Dodatkowo chore z dużymi guzami, ale N0, zostały zaklasyfikowane do I stopnia zaawansowania wraz z chorymi, u których guz miał niewielkie rozmiary. Istotna zmiana, zdaniem autorów, dotyczyła stopnia III; został on zarezerwowany dla chorych z N+ (chore z guzem o jakimkolwiek wymiarze, z naciekaniami lub bez naciekania sąsiednich struktur, z N+) i składa się z trzech podstopni: IIIA, IIIB i IIIC, opartych na liczbie i wielkości N+. Autorzy podkreślają, że o ile wartość prognostyczna FIGO 1988 była wielokrotnie badana w piśmiennictwie, o tyle wartość prognostyczną FIGO 2009 analizowano jedynie w dwóch wcześniej omówionych publikacjach^(6,7).

Słabością przedstawionej analizy jest fakt, że u znacznego odsetka chorych, tj. 44,4%, wykonano jedynie limfadenektomię jednostronną, co mogło prowadzić do przeoczenia chorych z przerzutami do kontralateralnych węzłów chłonnych. Zaniechanie obustronnej limfadenektomii wynikało po części z tendencji do ograniczania zakresu zabiegu u chorych obciążonych internistycznie, a po części z szerokiego stosowania radioterapii w ośrodku i przekonania, że postępowanie chirurgiczne z następową radioterapią znacznie zwiększa ryzyko obrzęku limfatycznego, nie poprawiając kontroli lokalnej ani przeżyć u tych chorych. Cykl opublikowanych później badań GROINSS, które przeprowadzili van der Zee i wsp., pokazał, że założenie to było błędne⁽²⁶⁾.

Podsumowując przeprowadzone analizy dotyczące wartości prognostycznej klasyfikacji FIGO 2009 w porównaniu z FIGO 1988 oraz opierając się na licznych danych z piśmiennictwa, należy stwierdzić, że poza niewątpliwymi

- the use of FIGO 2009 classification resulted with decreased OS rates of stage I vulvar cancer patients;
- by combining former stages I and II into a simple single stage I, the impact of the tumor's size on outcomes was minimized in cases where the tumor is confined to the vulva and the groin, whilst the presented results showed that the primary tumor's size could be a significant prognostic factor in this group of patients;
- the prognostic gain achieved in the new classification in stage III, particularly IIIA and IIIB, was identified as small, i.e. the impact of the size and the number of the positive regional lymph nodes was identified as small;
- bilaterality of N+ had no significant impact on the survival rates, thus justifying its omission from FIGO 2009 classification;
- the separate categories of N– vs. N+ patients (FIGO 2009 stages I and II vs. III) were justified.

In 2013, a study by Sznurkowski et al. was published, aimed at comparing the prognostic value of FIGO 1994 vs. that of the more recent FIGO 2009 staging system⁽⁵⁾. In the group of 76 vulvar cancer patients investigated in this study, multivariate analysis identified age and FIGO 1994 stage, but not FIGO 2009 stage, as valid prognostic factors.

Describing FIGO 2009 staging system, the authors concluded that it shifted locoregional disease to the lower urethra, vagina and anus to stage II, effectively separating these cases from N+ patients. Additionally, patients with large lesions but with N0 were grouped together with patients with small lesions into stage I. A substantial change, in the authors' opinion, regarded stage III, as it was reserved for patients with positive regional lymph nodes (patients with a tumor of any size, with or without infiltration of the adjacent structures, with N+) and is now broken down to three substages: IIIA, IIIB and IIIC, based on the number and size of N+. The authors emphasized that even though the prognostic value of FIGO 1988 staging classification had been evaluated many times, the prognostic value of FIGO 2009 had only been analyzed by the two publications mentioned above^(6,7).

The limitation of the analysis is the fact that in a large percentage of patients, i.e. in 44.4%, only unilateral lymphadenectomy was performed, which could prevent the recognition of metastases in the contralateral lymph nodes. The failure to perform bilateral lymphadenectomy was partially the result of a trend for limiting the extent of surgery in patients with internal comorbidities, and partially due to the broad use of radiation therapy in the treating center and the belief that surgery followed by adjuvant radiotherapy significantly increased the risk for lymphatic edema without improving local control or the survival rates. The subsequently published GROINSS study series by van der Zee et al. proved this approach to be misguided⁽²⁶⁾.

Summarizing the existing analyses of the prognostic value of FIGO 2009 vs. FIGO 1988 classification, and based on the robust body of the available literature data, it must be

zaletami klasyfikacja FIGO 2009 ma również wiele wad^(4-7,10,13,15,16,22,27). Należy więc odrzucić opinię van der Steen i wsp. z 2010 roku⁽⁷⁾ podkreślającą wyłącznie zalety FIGO 2009; badania własne, choć oczywiście niepozba-wione braków (retrospektywny charakter badań, materiał kliniczny obejmujący długi czas, w którym zmieniały się metody diagnostyki i oceny zaawansowania raka, jak również metody leczenia, trudności w określeniu niektórych parametrów, np. głębokości naciekania, wielkości guza itp.), potwierdzają i poszerzają liczne wątpliwości dotyczące tej klasyfikacji, które przedstawili Tabbaa i wsp. w 2012 roku⁽⁶⁾, Baiocchi i wsp. w 2013 roku⁽⁴⁾ oraz Sznurkowski i wsp. w latach 2011 i 2013^(5,27).

WNIOSKI

1. W analizie wieloczechowej metodą Coxa jedynym niezależnym czynnikiem prognostycznym dla 5-letnich przeżyć bezobjawowych okazał się stan mikroskopowy regionalnych węzłów chłonnych.
2. Znaczenie prognostyczne kwalifikacji wg FIGO 2009 wyraża się poprzez:
 - pogorszenie zróżnicowania rokowania chorych w stopniach zaawansowania I i II w porównaniu z FIGO 1988 poprzez włączenie do stopnia I chorych z guzem pierwotnym >2 cm;
 - zminimalizowanie wpływu prognostycznego wielkości guza pierwotnego, szczególnie w grupie chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Blecharz P, Urbański K, Karolewski K et al.: Czynniki prognostyczne u chorych na raka sromu w materiale krakowskiego oddziału Centrum Onkologii. *Gin Onkol* 2007; 5: 22–28.
2. Woelber L, Eulenburg C, Choschzick M et al.: Prognostic role of lymph node metastases in vulvar cancer and implications for adjuvant treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 503–508.
3. Woelber L, Mahner S, Voelker K et al.: Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 545–552.
4. Baiocchi G, Silva Cestari FM, Rocha RM et al.: Prognostic value of the number and laterality of metastatic inguinal lymph nodes in vulvar cancer: revisiting the FIGO staging system. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 780–785.
5. Sznurkowski JJ, Milczek T, Emerich J: Prognostic factors and a value of 2009 FIGO staging system in vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 1211–1218.
6. Tabbaa ZM, Gonzalez J, Sznurkowski JJ et al.: Impact of the new FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer on prognosis and stage distribution. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 147–152.
7. van der Steen S, de Nieuwenhof HP, Massuger L et al.: New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 520–525.

concluded that aside from its undeniable merits, FIGO 2009 also has numerous shortcomings^(4-7,10,13,15,16,22,27). Hence, van der Steen's opinion dating back to 2010, which only highlighted the advantages of FIGO 2009 staging system, cannot be perceived as valid. Our own study, despite not being entirely free from setbacks and limitations (e.g. its retrospective character, clinical data spanning a long period of time during which diagnostic and staging methods as well as management protocols changed, the difficulties in identifying certain parameters, such as the depth of tumor invasion, lesion size, etc.), confirm and deepen the numerous controversies concerning the classification, articulated by Tabbaa et al. in 2010⁽⁶⁾, Baiocchi et al. in 2013⁽⁴⁾, and Sznurkowski et al. in 2011 and 2013^(5,27).

CONCLUSIONS

1. Multivariate analysis using the Cox model indicated the microscopic status of regional lymph nodes as the sole independent prognostic factor for 5-year DFS.
2. The prognostic value of FIGO 2009 staging classification is reflected by:
 - the deteriorated stratification of prognosis for stage I and stage II patients compared with FIGO 1988, due to including patients with a primary tumor >2 cm as stage I patients;
 - minimizing the prognostic impact of the size of the primary tumor, especially in the group of patients without cancer spread to regional lymph nodes.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links to any persons or organizations who could adversely affect the content of this publication and/or claim any rights thereto.

8. Faul CM, Mirmow D, Huang Q et al.: Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 381–389.
9. Fons G, Groenen SM, Oonk MH et al.: Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 343–345.
10. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al.: Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 408–412.
11. Woelber L, Trillsch F, Kock L et al.: Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 183–192.
12. Blecharz P, Karolewski K, Bieda T et al.: Prognostic factors in patients with carcinoma of the vulva – our own experience and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 260–263.
13. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al.: Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 997–1003; discussion 1003–1004.
14. Origoni M, Sideri M, Garsia S et al.: Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 313–316.

15. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A et al.: Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 333–337.
16. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA et al.: Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 828–833.
17. Hacker NF: Vulvar cancer. In: Berek JS, Hacker NF (eds.): *Practical Gynecologic Oncology*. 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 543–581.
18. Katz A, Eifel PJ, Jhingran A et al.: The role of radiation therapy in preventing regional recurrences of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 409–418.
19. Hopkins MP, Reid GC, Vettrano I et al.: Squamous cell carcinoma of the vulva: prognostic factors influencing survival. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 113–117.
20. Paladini D, Cross P, Lopes A et al.: Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1994; 74: 2491–2496.
21. Blecharz P, Skręt-Magierło J, Basta P et al.: Stężenie sHLA-G i sRCAS1 w osoczu kobiet leczonych operacyjnie z powodu raka sromu jako wskaźnik stanu mikrośrodowiska raka. *Curr Gynecol Oncol* 2009; 7: 192–198.
22. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB et al.: Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995; 75: 2885–2890.
23. Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW: Prognostic significance of groin lymph node metastases in squamous carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 402–405.
24. Hopkins MP, Reid GC, Johnston CM et al.: A comparison of staging systems for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 34–37.
25. Lataifeh I, Nascimento MC, Nicklin JL et al.: Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 701–705.
26. Oonk MH, de Hullu JA, van der Zee AG: Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 481–486.
27. Sznurkowski JJ: Letter to the Editor referring to the manuscript entitled: “New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis” recently reported by van der Steen S. et al., (*Gynecol Oncol* 2010;119:520-5. Epub 2010 Sep 28). *Gynecol Oncol* 2011; 121: 424–425.