

Paulina Kwiatkowska<sup>1</sup>, Amanda Sochacka<sup>1</sup>, Katarzyna Andruszkiewicz<sup>1</sup>,  
Anita Jędrzejczyk<sup>1</sup>, Mateusz Mokros<sup>2</sup>, Jacek Suzin<sup>3</sup>, Maria Szubert<sup>1</sup>

Received: 06.07.2018  
Accepted: 07.12.2018  
Published: 31.12.2018

## Pacjentka z rakiem sromu – współczesne trendy leczenia na podstawie analizy materiału własnego

A patient with vulvar cancer – current treatment trends based on the analysis of own material

<sup>1</sup> Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>3</sup> Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Paulina Kwiatkowska, Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa, ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, tel.: +48 531 624 444, e-mail: paulinakwiatkowska.w@gmail.com

<sup>1</sup> Clinic of Gynecological Surgery and Oncology, Medical University of Lodz, M. Pirogow's Teaching Hospital in Lodz, Łódź, Poland

<sup>2</sup> Department of Internal Diseases, Diabetology, and Clinical Pharmacology, Central Clinical Hospital of the Medical University of Lodz, Łódź, Poland

<sup>3</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, M. Pirogow's Teaching Hospital in Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Paulina Kwiatkowska, Clinic of Gynecological Surgery and Oncology, Medical University of Lodz, M. Pirogow's Teaching Hospital, Wileńska 37, 94-029 Łódź, Poland, tel.: +48 531 624 444, e-mail: paulinakwiatkowska.w@gmail.com

### Streszczenie

**Cel:** Celem pracy było zbadanie czynników ryzyka, protokołów postępowania oraz wyników leczenia pacjentek ze zmianami sromu, ze szczególnym uwzględnieniem raka sromu. **Materiał i metodyka:** Zastosowano retrospektywne badanie obserwacyjne. Analiza materiału klinicznego objęła 86 pacjentek operowanych w latach 2010–2016 z powodu guzów i zmian występujących na sromie w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Dziewięć z nich po operacji zostało wykluczonych z dalszej analizy z powodu braku kluczowych danych. Dane analizowano statystycznie w grupie z łagodnymi (B) i złośliwymi (M) zmianami za pomocą programu Statistica 13. Zastosowano analizę wariancji dla porównań między grupami, a zależność między dwiema zmiennymi ciągłymi oceniono za pomocą współczynnika korelacji Pearsona. **Wyniki:** U 33 pacjentek z 77 analizowanych stwierdzono zmiany złośliwe (42,86%). Pacjentki w grupie M były istotnie starsze (60,12 vs 70,6 roku;  $p < 0,001$ ), nie było natomiast istotnej różnicy, jeśli chodzi o wskaźnik masy ciała, liczbę ciąż ( $p = 0,9$ ), tryb porodu ( $p = 0,26$ ), czas wystąpienia menopauzy i palenie tytoniu między grupą M i B. Wewnątrz nabłonkowa neoplazja sromu była znacznie częściej rozpoznawana w grupie B (30% pacjentek w porównaniu z 3% w grupie M;  $p < 0,01$ ). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem w chwili rozpoznania a wielkością guza sromu. Odnotowano natomiast słabą dodatnią korelację między wiekiem a długością hospitalizacji z powodu operacji. W badaniu długofalowym *follow-up* odpowiedź uzyskano u 32% pacjentek z grupy M. Przeżycie pięcioletnie stwierdzono u 67% chorych kobiet – wszystkie leczone były we wczesnym stadium choroby. **Wnioski:** Częstość występowania raka sromu jest istotnie wyższa u kobiet po menopauzie niż przed menopauzą. Współistnienie wewnątrz nabłonkowej neoplazji sromu i raka sromu nie zostało udowodnione w analizowanej grupie. Leczenie chirurgiczne, będące najlepszym wyborem we wczesnym stadium choroby (stadium I i II), zapewnia wysoki odsetek przeżycia następnych pięciu lat.

**Słowa kluczowe:** rak sromu, VIN, dysplazja sromu

### Abstract

**Aim:** The objective of the study was to analyze risk factors, treatment protocols and outcomes in patients with vulvar tumor, vulvar cancer in particular. **Material and methods:** This was a retrospective observational study; a total of 86 patients receiving surgical treatment due to vulvar tumors in the Clinic of Gynecological Surgery and Oncology of the Medical University of Lodz between 2010 and 2016 were included in the study. Nine patients were excluded from the study due to the lack of key data. The data were analyzed statistically using Statistica 13 in two groups – a group with benign lesions (B) and a group with malignancies (M). Analysis of variance was used for intergroup comparisons, and Pearson correlation coefficient was used to measure the correlation between continuous variables. **Results:** Out of 77 patients, 33 were diagnosed with malignant tumors (42.86%). The patients in the M group were statistically significantly older (60.12 vs. 70.6,  $p > 0.001$ ), while no significant differences regarding body mass index, parity ( $p = 0.9$ ), mode of delivery ( $p = 0.26$ ), the time of menopause

onset and smoking tobacco were found between the two groups. Vulvar intraepithelial neoplasia was statistically significantly more common in group B (30% vs. 3% in group M;  $p < 0.01$ ). No correlation was found between the age at diagnosis and the size of vulvar tumor. A weak positive relationship was observed between age and the length of postoperative hospitalization. A long-term follow-up response was obtained in 32% of patients from the M group. Five-year survival was observed in 67% of women – all patients received surgical treatment in the early stage of the disease. **Conclusions:** The incidence of vulvar cancer was significantly higher among postmenopausal vs. premenopausal patients. The coexistence of vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer was not reported in the analyzed group. Surgical treatment, which is the best choice in the early stage of the disease, ensures high rates of 5-year survival.

**Keywords:** vulvar cancer, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), vulvar dysplasia

## WSTĘP

Rak sromu jest rzadko występującym nowotworem złośliwym, jednak w ostatnim czasie zauważa się tendencję wzrostową zachorowań. W Polsce w ostatniej dekadzie u dorosłych młodych kobiet (20–44 lata) i kobiet w średnim wieku zachorowalność utrzymuje się na stałym poziomie. W latach 1999–2012 liczba zdiagnozowanych przypadków raka sromu w Polsce wynosiła 5958, a częstość występowania wahała się od 0,99 do 1,18 ASR (*age-standardized rate*, współczynniki standaryzowane względem wieku), przy czym odnotowano istotną tendencję do spadku częstości zachorowań<sup>(1)</sup>. U starszych kobiet obserwuje się nieznaczny spadek zachorowalności<sup>(2)</sup>. Szczyt zachorowań na raka sromu przypada na 65.–70. rok życia<sup>(3)</sup>. Pierwotnego raka sromu poprzedza zwykle wystąpienie nieinwazyjnego stanu przedrakowego, np. liszaja twardzinowego, który poprzedza rozwój raka rogowaciejącego, lub neoplazji wewnątrz nabłonkowej sromu (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN), poprzedzającej rozwój raka płaskonabłonkowego<sup>(4)</sup>.

Stany przedrakowe pojawiają się przeważnie wieloogniskowo, jednak mogą niestety być niewidoczne w badaniu pod kontrolą wzroku.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia raka sromu wymienić należy:

- liszaj twardzinowy sromu;
- VIN;
- dużą liczbę partnerów seksualnych;
- wczesnie rozpoczęte współżycie płciowe;
- zakażenie HPV lub HIV;
- palenie tytoniu;
- niski status socjoekonomiczny<sup>(5)</sup>.

Nowotwory złośliwe sromu kategoryzuje się według klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) z 2009 roku, w powiązaniu z systemem TNM opracowanym przez Międzynarodową Unię Walki z Rakiem (Union for International Cancer Control, UICC), który obowiązuje od 2010 roku. Wyróżniamy cztery stopnie klasyfikacji: od IA – kiedy mamy do czynienia ze zmianami o średnicy mniejszej bądź równej 2 cm i nacieku podścieliska mniejszym bądź równym 1 mm, bez przerzutów do węzłów chłonnych – aż do stopnia IV, w którym występują

## INTRODUCTION

Although vulvar cancer is a rare malignancy, a growing tendency in its incidence has been recently observed. In Poland, the incidence of vulvar cancer among young adult (20–44 years) and middle-aged women remains stable. There were 5,958 diagnosed cases in Poland between 1999 and 2012, with age-standardized rate (ASR) ranging between 0.99 and 1.18, and with a decreasing tendency in the incidence<sup>(1)</sup>. Also, a slight decrease in the incidence is seen among older women<sup>(2)</sup>. Peak incidence of vulvar cancer is observed in women aged between 65 and 70 years<sup>(3)</sup>. Primary vulvar cancer is usually preceded by a non-invasive precancerous condition, e.g. lichen sclerosus preceding keratinizing squamous carcinoma or vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) preceding squamous cell carcinoma<sup>(4)</sup>.

Precancerous conditions are usually multifocal, but may be undetectable by visual inspection.

Risk factors for vulvar cancer include:

- vulvar lichen sclerosus;
- VIN;
- multiple sexual partners;
- early onset of sexual intercourse;
- HPV or HIV infection;
- smoking tobacco;
- low socioeconomic status<sup>(5)</sup>.

Vulvar malignancies are classified according to the 2009 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staging system in conjunction with the 2010 TNM classification system, which was developed by the Union for International Cancer Control (UICC). Four stages have been distinguished: from stage IA – lesions  $\leq 2$  cm in diameter and stromal invasion  $\leq 1$  mm, with no lymph node involvement, to stage IV – with distant metastases, including pelvic lymph nodes<sup>(6)</sup>. There are two types of squamous cell carcinoma (SCC) of the vulva, which differ in their etiology, epidemiology, pathogenesis and morphological/clinical picture:

- SCC-HPV-linked – vulvar SCC associated with human papilloma virus (HPV) infection; develops as a result of VIN progression (vulvar intraepithelial neoplasia undifferentiated form of VIN); the risk of undifferentiated VIN progression into invasive vulvar SCC is estimated at 3–4%;

przerzuty odległe, włączając w to węzły chłonne miednicy<sup>(6)</sup>. Aktualnie wyróżnia się dwie grupy raka płaskonabłonkowego sromu (*squamous cell carcinoma*, SCC), różniące się pod względem etiologii, charakterystyki epidemiologicznej, patogenezы i obrazu morfologiczno-klinicznego:

- *SCC-HPV-linked* – rak sromu związany z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV); powstaje w wyniku progresji śród nabłonkowej neoplazji sromu – VIN nie zróżnicowanego (*vulvar intraepithelial neoplasia undifferentiated form of VIN*); prawdopodobieństwo progresji nie zróżnicowanego VIN do inwazyjnego raka sromu SCC wynosi 3–4%;
- *SCC-non-HPV-linked* – rak sromu niezwiązany z infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego; powstaje w wyniku progresji VIN zróżnicowanego (*differentiated form of VIN*)<sup>(7)</sup>.

Rak sromu *SCC-HPV-linked* dotyczy głównie młodych kobiet i odpowiada za około 30% przypadków – w postaci ostro odgraniczonych grudek i plam występujących ponad poziom skóry niezmięionej. Brak jest zwiększonej ekspresji p53.

Natomiast rak sromu *SCC-non-HPV-linked* dotyczy głównie kobiet starszych. Jest to typ histopatologiczny rogowaciejący, który występuje w postaci pojedynczych dużych ognisk, wykazujących znaczną ekspresję p53 i aneuploidię DNA. Prawdopodobieństwo progresji zróżnicowanego VIN do inwazyjnego raka sromu wynosi 10–40%, przy czym nie do końca poznany jest udział egzo- i endogennych karcynogenów.

SCC związane z infekcją HPV mają korzystniejsze rokowanie w porównaniu z SCC niezwiązanymi z infekcją HPV<sup>(8)</sup>.

Celem prezentowanej pracy jest przeanalizowanie czynników ryzyka raka sromu w grupie kobiet operowanych z powodu zmian występujących na sromie oraz ocena okresu pooperacyjnego oraz przeżyć w grupie kobiet z rakiem sromu.

## MATERIAŁ I METODA

Metodykę pracy oparto na retrospektywnym badaniu obserwacyjnym poszerzonym o prospektywną ocenę przeżyć pacjentek po leczeniu. Analiza materiału klinicznego objęła 86 pacjentek operowanych w latach 2010–2016 w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu guzów i zmian występujących na sromie. Badano czynniki ryzyka raka sromu – wiek, palenie tytoniu, choroby dodatkowe, z uwzględnieniem chorób z autoagresji, liczbę ciąż i sposób ich rozwiązania, warunki socjodemograficzne. Analizie poddano również długość trwania objawów choroby oraz zależność czasu ich wystąpienia od wielkości zmiany. Oceniono wpływ wieku pacjentek na długość hospitalizacji.

Badane kobiety podzielono w zależności od uzyskanego wyniku histopatologicznego – na grupę ze zmianami łagodnymi (B) i złośliwymi (M). Dane dotyczące terapii następnej i przeżyć pacjentek zebrano dla grupy M w trakcie

- *SCC-non-HPV-linked* – vulvar SCC not associated with HPV infection; develops as a result of differentiated VIN progression<sup>(7)</sup>.

The SCC-HPV-linked is more common among young women, accounting for about 30% of cases – in the form of sharply demarcated papule and spots rising slightly above the level of unchanged skin. No increased p53 expression is observed. The SCC-non-HPV-linked is more frequent in older women. This is a keratinizing histological type occurring in the form of large single focal lesions with significant p53 expression and DNA aneuploidy. The risk of undifferentiated VIN progression into invasive vulvar cancer is estimated at 10–40%. However, the involvement of exo- and endogenous carcinogens is not fully understood.

HPV-related SCCs have better prognosis compared to HPV-unrelated SCCs<sup>(8)</sup>.

The aim of the paper was to analyze risk factors for vulvar cancer in women receiving surgical treatment due to vulvar tumors as well as to assess the postoperative period and survival rates in this group of patients.

## MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective observational study extended to include a prospective analysis of post-treatment survival rates. A total of 86 patients receiving surgical treatment in the Clinic of Gynecological Surgery and Oncology of the Medical University of Lodz between 2010 and 2016 due to vulvar tumors and lesions were included in the study. Risk factors for vulvar cancer, such as age, smoking tobacco, comorbidities (including autoaggressive diseases), parity and mode of delivery as well as sociodemographic factors, were analyzed. Also, symptom duration and a relationship between symptom onset and the size of lesions were evaluated. The correlation between patient age and the length of hospital stay was also analyzed.

The patients were divided into two groups, depending on their histopathological findings: group B (benign lesions) and group M (malignant lesions). Data on adjuvant therapy and survival rates were collected only for the M group, using a telephone questionnaire. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Lodz. The data were analyzed statistically using the Statistica 13 PL. Intergroup comparisons were performed using the analysis of variance; the hypothesis of variance homogeneity was verified using the Levene's test. The relationship between two continuous variables was evaluated using the Pearson correlation coefficient.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

From the 86 patients diagnosed due to vulvar tumors, 9 were excluded due to the lack of key data (incomplete diagnosis). A total of 77 patients with histopathological diagnosis were included in the study.

ankiet telefonicznych. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. Zebrane dane poddano analizie statystycznej w programie Statistica 13 PL. Porównanie międzygrupowe przeprowadzono za pomocą analizy wariancji; hipotezę o jednorodności wariancji weryfikowano za pomocą testu Levene'a. Zależność między dwiema zmiennymi ciągłymi oceniono za pomocą współczynnika korelacji Pearsona. Za wynik istotny statystycznie uznano  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Z grupy 86 chorych diagnozowanych z powodu guzów sromu wyłączono 9 pacjentek z powodu braku kluczowych danych (niepełne rozpoznanie). W badaniu uwzględniono więc 77 pacjentek z rozpoznaniem histopatologicznym.

U 57,14%, tj. 44 pacjentek, stwierdzono zmianę łagodną, natomiast u 42,86%, tj. 33 pacjentek – zmianę złośliwą, przy czym u 66,67% pacjentek ze zmianą złośliwą (tj. 22 osób) guz miał średnicę większą niż 2 cm.

Poddając weryfikacji wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), wykazano, iż w analizowanej populacji średni BMI przewyższał normę i wyniósł 27,91 – według podstawowej klasyfikacji BMI  $\geq 25$  wskazuje na nadwagę. Mimo to przeważały osoby o mniejszej od średniej masie ciała dla całej badanej populacji (38,64% dla osób ze zmianami łagodnymi, 57,58% dla osób ze zmianami złośliwymi). Po dokładnej analizie zapisów okazało się, że wśród pacjentek była osoba o skrajnie wysokim poziomie wskaźnika BMI – 66,89, co według poszerzonej klasyfikacji wskazuje na III stopień otyłości. Jednak nawet po wyeliminowaniu wyników tej osoby średnie BMI obniżyło się tylko nieznacznie – do poziomu 27,26. Może to więc potwierdzać, iż poziom wskaźnika BMI nie wpływa istotnie na ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych w obrębie sromu (tab. 1).

Wśród czynników ryzyka wystąpienia guza sromu wymienia się palenie tytoniu – w analizowanej populacji czynnik ten nie odgrywa jednak istotnego znaczenia. Zarówno wśród kobiet ze zmianą łagodną, jak i tych ze zmianą złośliwą przeważa odsetek niepalących – odpowiednio 56,82% i 69,70% ( $p = 0,26$ ).

Kolejne wymieniane w literaturze czynniki ryzyka – takie jak występowanie dysplazji, liszaja twardzinowego sromu czy zakażenia wirusem HPV – w badanej grupie pacjentek również nie były istotnymi determinantami nowotworu sromu. Należy doprecyzować, że analizowano występowanie HPV na podstawie cech histopatologicznych, a nie badania molekularnego.

Wskaźnik, który także uwzględniono podczas analizy przeprowadzonej na wybranej grupie chorych, stanowiła historia ciąż – 79,22% kobiet przeżyło ciążę, przy czym większość, tj. 64,94%, dwa lub więcej razy. Podobnie sytuacja się przedstawiała, jeśli chodzi o liczbę porodów: 57,14% chorych rodziło dwa i więcej razy – blisko 67% tych ze stwierdzoną zmianą złośliwą i 50% ze zmianą łagodną.

Benign lesions were diagnosed in 57.14% (44), and malignancies were diagnosed with 42.86% (33) of patients, including 66.67% (22) of patients with malignant tumors greater than 2 cm in diameter.

Body mass index (BMI) analysis showed that the mean BMI in the study population was higher than normal, i.e. 27.91 (BMI  $\geq 25$  indicates overweight). However, patients with lower mean body weight dominated in the study population (38.64% of patients with benign lesions, and 57.58% of patients with malignancies). A detailed analysis of medical records showed that one of the patients had an extremely high BMI of 66.89, which indicates grade III obesity. However, elimination of this BMI value resulted in only slight mean MBI decrease (27.26). This may confirm that BMI has no significant impact on the risk of vulvar neoplasms (Tab. 1).

Although smoking tobacco is considered one of the risk factors for vulvar tumor, it seems that this factor does not play a significant role in the study population. The percentage of smokers among women with benign and malignant lesions was 56.82% and 69.70%, respectively ( $p = 0.26$ ).

Similarly, other risk factors mentioned in the literature, such as dysplasia, lichen sclerosus of the vulva or HPV infection, were not significant determinants of vulvar cancer in the study population. It should be clarified that HPV infection was analyzed based on histopathological features rather than molecular testing.

Parity was another analyzed factor. A total of 79.22% of patients had a history of pregnancy, with majority (64.94%) of patients reporting two or more pregnancies. A similar situation was observed for the number of births: 57.14% of patients had two or more childbirths, including almost 67% of patients with malignancy and 50% of patients with benign lesions. A vast majority of patients had a vaginal delivery, i.e. 63.64% of patients with benign lesions and 60.61% with malignancies. It may be therefore concluded that there is no statistically significant correlation between the type of vulvar lesion and the number of pregnancies, miscarriages, or vaginal deliveries.

Mean age at which the last menstrual period occurred was 48.55 years in group B, and it was similar to the age reported in the M group. Correlation coefficient between patient age and mean tumor size was  $R = -0.032$ ;  $p = 0.84$  – poor, statistically insignificant correlation. Therefore, no correlation was observed between age at which cancer developed and tumor diameter.

The correlation coefficient between patient age and the length of hospital stay was  $R = 0.25$ ,  $p = 0.037$  – a weak positive statistically significant correlation. The mean length of hospital stay was 11.18 days. Uneventful postoperative period was reported for 96.10% of patients. Complications reported in the study group included wound healing through granulation tissue, right inguinal lymph accumulation and thrombosis of the lower limb. In the  $F$ -test:  $F = 0.85$ ,  $p = 0.49$  – the differences in the length of hospital stay between comorbidity groups were not statistically significant.

	Liczba obserwacji <i>Number of observations</i>	Minimum <i>Min</i>	Maksimum <i>Max</i>	Q1	Mediana <i>Median</i>	Q3	Odchylenie standardowe <i>Standard deviation</i>	Średnia <i>Mean</i>
Wiek pacjentki <i>Patient age</i>	75	23	89	59,00	64,00	73,50	13,21	64,49
Zmiana łagodna <i>Benign</i>	42	23	82	51,75	63,00	70,50	13,52	60,12
Zmiana złośliwa <i>Malignant</i>	33	56	89	63,00	67,00	77,00	10,16	70,06
Wzrost <i>Height</i>	62	145	178	154	160	164	6,54	159,15
Zmiana łagodna <i>Benign</i>	34	152	178	158	160	164	5,50	160,94
Zmiana złośliwa <i>Malignant</i>	28	145	170	151,5	154,5	164	6,91	156,96
Waga <i>Weight</i>	61	49	167	60,00	67,00	76,00	17,08	70,72
Zmiana łagodna <i>Benign</i>	34	52	167	64,25	73,00	78,75	19,01	73,71
Zmiana złośliwa <i>Malignant</i>	27	49	106	59,00	64,00	71,50	13,38	66,96
BMI	61	19	66,9	24,56	26,49	29,75	6,40	27,91
Zmiana łagodna <i>Benign</i>	34	19	66,9	24,85	28,22	30,58	7,66	28,53
Zmiana złośliwa <i>Malignant</i>	27	20,44	36,69	24,62	26,29	29,00	3,99	27,12

Tab. 1. Analiza wieku i BMI w badanej grupie  
Tab. 1. Age and BMI analysis in the study group

U przeważającej liczby pacjentek wszystkie porody odbyły się siłami natury – 63,64% tych ze zmianą łagodną i 60,61% chorych ze zmianą złośliwą. Podsumowując, nie stwierdza się istotnej statystycznie zależności między rodzajem zmiany na sromie a liczbą ciąż, poronień czy porodów siłami natury.

Średni wiek, w którym wystąpiła ostatnia miesiączka u pacjentek w grupie B, wyniósł 48,55 roku i nie różnił się istotnie od czasu wystąpienia menopauzy w grupie M. Współczynnik korelacji między wiekiem pacjentki a średnicą guza wyniósł  $R = -0,032$ ;  $p = 0,84$  – korelacja nikła, nieistotna statystycznie. Nie stwierdza się zatem zależności między wiekiem, w którym wystąpił nowotwór, a średnicą guza.

Współczynnik korelacji między wiekiem pacjentek a czasem trwania hospitalizacji wyniósł  $R = 0,25$ ,  $p = 0,037$  – występuje tu zatem słaba, dodatnia oraz istotna statystycznie korelacja. Średni czas hospitalizacji wyniósł 11,18 dnia. U 96,10% pacjentek przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Wśród powikłań w opisywanej grupie wystąpiły: gojenie się rany przez ziarninowanie, gromadzenie się chłonki w pachwinie prawej, zakrzepica kończyny dolnej.

W teście  $F$ :  $F = 0,85$ ,  $p = 0,49$  – różnice w czasie trwania hospitalizacji między grupami wyznaczonymi przez liczbę chorób towarzyszących nie były istotne statystycznie.

Therefore, no relationship was found between comorbidities and the length of hospital stay.

Survival data were collected in the M group only – 32% of patients answered telephone questionnaires ( $n = 9$ ). A total of 67% ( $n = 6$ ) of patients after surgical treatment were free of disease (early vulvar cancer at baseline). According to our knowledge, 33% of patients died ( $n = 3$ ; all patients with lymph node metastases, 2 patients received adjuvant therapy for lymph nodes; 1 patient received no further treatment due to comorbidities).

## DISCUSSION

Vulvar cancer accounts for 3–8% of all gynaecological malignancies and 1% of all female malignancies. It should be added that statistics refer jointly to vulvar and vaginal malignancies. Mean age of developing vulvar malignancy in the study group was similar to that in the European population<sup>(9)</sup>. It should be noted, however, that this risk factor is significantly modified by other risk factors, including HIV-related immunosuppression. Screening for vulvar cancer is currently of no use. It is difficult to verify whether vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2+) due to oncogenic HPV types has any effects on the incidence of SCC.

Nie stwierdza się zatem związku między występowaniem chorób towarzyszących a długością hospitalizacji.

Dane dotyczące przeżycia zebrano w grupie M – na ankiety telefoniczne odpowiedziało 32% pacjentek ( $n = 9$ ). Wolnych od choroby (wyjściowo rak sromu wczesny) jest 67% ( $n = 6$ ) pacjentek po operacji. Zmarło 33% pacjentek, na których temat uzyskaliśmy informacje ( $n = 3$ ; wszystkie pacjentki z chorobą przerzutową do węzłów pachwinowych, u 2 pacjentek zastosowano adiuwantową radioterapię na obszar węzłów chłonnych; 1 pacjentka pozostała bez dalszego leczenia ze względu na choroby towarzyszące).

## OMÓWIENIE

Rak sromu stanowi 3–8% wszystkich nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych i około 1% zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe u kobiet. Należy dodać, że statystyki uwzględniają zazwyczaj łącznie zachorowania na nowotwory złośliwe sromu i pochwy.

Średni wiek zachorowania na nowotwór złośliwy w badanej populacji kobiet jest zbliżony z tym podawanym dla raka sromu w populacji europejskiej<sup>(9)</sup>. Należy jednak pamiętać o tym, że obecność innych czynników ryzyka – w tym immunosupresji wskutek zakażenia HIV – znacząco modyfikuje ten czynnik ryzyka. Aktualnie nie mają zastosowania badania przesiewowe w kierunku raka sromu. Trudno też jest ocenić, czy szczepienia profilaktyczne przeciwko nasilonej dysplazji szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN 2+) wywołanej onkogennymi wirusami HPV mają wpływ na zachorowalność na SCC.

Zazwyczaj po wykonaniu badania ginekologicznego, *per rectum* oraz palpacyjnej oceny węzłów chłonnych możliwe jest ustalenie stopnia zaawansowania zmian u danej pacjentki, a także planu leczenia. Po wykryciu zmiany w diagnostyce różnicowej powinno się uwzględnić możliwość wystąpienia również innych zmian nowotworowych, a spośród chorób nienowotworowych sromu – liszaja twardzinowego, VIN i hiperplazji komórek nabłonkowych. W analizowanym latach 2010–2016 w prezentowanym materiale znalazły się pacjentki zarówno z czerniakiem złośliwym, jak i z chorobą Pageta. Rak sromu nie posiada konkretnych i specyficznych dla siebie markerów. Niespecyficznym markerem może być podjednostka  $\beta$ -hCG, jednak nie określono jej roli w przypadkach wystąpienia tego nowotworu<sup>(10)</sup>. Mimo to wykazano, że w inwazyjnych przypadkach raka sromu podwyższony jest poziom SCC-Ag<sup>(11)</sup>.

Leczenie operacyjne raka sromu, które jest metodą z wyboru, to miejscowe wycięcie zmiany lub radykalne usunięcie sromu w celu uzyskania adekwatnego marginesu tkanek zdrowych. Rodzaj postępowania chirurgicznego zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania nowotworu, wpływu operacji na funkcje seksualne, ale przede wszystkim od ogólnego stanu chorej. Tradycyjną operację blokową z cięciem skóry w kształcie motyla wykonuje się tylko wówczas, gdy guz jest zlokalizowany blisko okolicy pachwinowej<sup>(12)</sup>. Współcześnie w leczeniu operacyjnym

Usually, it is possible to determine the stage of disease and plan treatment strategy based on gynecological and rectal examination as well as lymph node palpation. The detected lesion should be differentiated from other neoplasms and non-neoplastic vulvar conditions, such as lichen sclerosus, VIN and epithelial hyperplasia. The analyzed 2010–2016 material included patients with malignant melanoma and Paget's disease. There are no specific markers for vulvar cancer. The  $\beta$ -hCG subunit might be a non-specific marker; however, its role in vulvar cancer has not been defined so far<sup>(10)</sup>. On the other hand, it was demonstrated that the levels of SCC-Ag are increased in invasive vulvar cancer<sup>(11)</sup>. Surgical treatment of vulvar cancer is the treatment of choice and involves local resection of the lesion or radical vulvectomy to achieve an adequate healthy tissue margin. Surgical approach depends on tumor location and stage as well as the impact of surgery on sexual functions and, most of all, the general health status of the patient. Traditional surgery with a butterfly-shaped skin incision is performed only if the tumor is located near the inguinal region<sup>(12)</sup>. Surgical treatment of vulvar cancer is currently most often performed by the triple incision technique, i.e. removal of vulva with the tumor or local resection of the tumor combined with inguinal-femoral lymphadenectomy through separate incisions in the inguinal region. This technique is used in our facility (Clinic of Gynecological Surgery and Oncology, Medical University of Lodz) to treat vulvar cancer; malignancies are resected locally.

Combination of two or more therapeutic approaches is necessary in advanced vulvar cancer. The recommended contribution of surgery, chemotherapy and radiation therapy in the treatment of primary vulvar cancer is 89.3%, 6.4% and 39%, respectively<sup>(13)</sup>.

Unfortunately, up to 30% of patients experience recurrence, including almost 80% of patients with recurrent cancer within 2 years of treatment completion. Caspase-3 expression (more precisely the lack of expression correlates with poor prognosis) as well as cyclooxygenase-2 expression (overexpression correlates with worse prognosis) may be prognostic markers in vulvar cancer<sup>(14)</sup>.

Risk assessment for recurrence should consider resection margins, which should be determined macroscopically (1–2 cm) provided that the lesion is well-delineated<sup>(5)</sup>. All patients had disease-free margins. It was found that healthy tissue margin estimated macroscopically as 1 cm turns out to be 8 mm in microscopic evaluation, which may result in more common recurrences<sup>(15)</sup>. We obtained data on survival from 32% of patients in the M group who received surgical treatment by the triple incision technique, including 67% of patients still in remission.

Therefore, a macroscopic margin of 2 cm should be used by modifications in the anal, urethral and clitorid-ean region. A deep margin should reach the deep fascia. For lesions located near the anus, the recommended margin of resection and effects on fecal incontinence should be considered.

raka sromu dominuje technika tzw. trzech cięć, polegająca na usunięciu sromu wraz z guzem lub na lokalnym wycięciu guza połączonym z limfadenektomią pachwinowo-udową z osobnych cięć w okolicy pachwinowej. Jest to technika stosowana w naszym ośrodku (w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) w leczeniu raka sromu; zmiany niezłośliwe wycinane są miejscowo.

W zaawansowanym raku sromu konieczne jest skojarzenie dwóch lub trzech metod leczenia. Rekomendowany udział chirurgii, chemioterapii oraz radioterapii w procesie leczenia pierwotnego raka sromu wynosi odpowiednio 89,3%, 6,4% i 39%<sup>(13)</sup>.

Niestety nawet u 30% pacjentek następuje nawrót procesu nowotworowego, a u prawie 80% z nich pojawia się już podczas dwóch lat od zakończenia procesu leczenia. Markerami prognostycznymi raka sromu mogą być ekspresja kaspazy-3 (dokładniej brak ekspresji koreluje ze złym rokowaniem), a także ekspresja cyklooksygenazy-2 (tu nadekspresja koreluje z gorszym rokowaniem)<sup>(14)</sup>.

W ocenie ryzyka wznowienia choroby ważne są wolne marginesy resekcji, których szerokość ustalona makroskopowo powinna wynosić 1–2 cm – pod warunkiem że zmiana na sromie ma wyraźne granice<sup>(5)</sup>. U wszystkich operowanych pacjentek marginesy spełniały kryterium „wolnych od choroby”. Jak stwierdzono, margines zdrowych tkanek określony makroskopowo na 1 cm w badaniu mikroskopowym okazuje się mieć 8 mm lub mniej, co może skutkować częstszym występowaniem wznów<sup>(15)</sup>. W analizowanym przez nas materiale dotyczącym przeżycia pacjentek z grupy M zoperowanych techniką „trzech cięć” uzyskano dane od 32% pacjentek, zaś 67% z nich pozostaje w remisji.

Należy więc dążyć do uzyskania makroskopowego marginesu o szerokości 2 cm, modyfikując go w pobliżu odbytu, cewki moczowej i lechtaczki. Margines głęboki powinien sięgać do powięzi głębokiej. W razie zmian zlokalizowanych w pobliżu odbytu należy uwzględnić zalecany margines resekcji oraz wpływ na trzymanie stolca.

Rak sromu od kilku lat jest również kolejnym nowotworem, w którego leczeniu znaczenia nabiera biopsja tzw. węzła wartowniczego. Definiuje się go jako pierwszy węzeł leżący na drodze między guzem nowotworowym a regionalnymi węzłami chłonnymi<sup>(16)</sup>. Jego oznaczenie zmniejsza częstość powikłań pooperacyjnych i niepotrzebnego usuwania węzłów chłonnych. W przypadku guzów o wielkości do 4 cm jest metodą z wyboru, zastępującą aktualnie limfadenektomię. Pozwala ona na ograniczenie rozległych resekcji węzłowych. Według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Ginekologicznej (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) zastosowanie znacznika radioaktywnego jest obowiązkowe, natomiast użycie niebieskiego barwnika – opcjonalne. Limfoscyntygram powinien umożliwiać przedoperacyjną identyfikację, lokalizację oraz określenie liczby wartowniczych węzłów chłonnych. Jeśli nie uda się ich wykryć, zaleca się przeprowadzenie

Vulvar cancer has recently become another neoplasm, in the treatment of which the assessment of the sentinel lymph node has become increasingly important. Sentinel lymph node is the first lymph node lying between the tumor and regional lymph nodes<sup>(16)</sup>. Its biopsy allows for reduced postoperative complication rates and for avoiding unnecessary lymphadenectomy. In the case of tumors up to 4 cm in size, it is a method of choice to replace lymphadenectomy. It allows limiting extensive lymph node resections. According to the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the use of radioactive tracer is mandatory, while the use of blue dye is optional. Lymphoscintigraphy should allow preoperative identification, location and determination of the number of sentinel lymph nodes. If their detection is unsuccessful, inguinal-femoral lymphadenectomy is recommended. In the case of tumors involving the midline, bilateral sentinel lymph node identification is mandatory. Their pathological evaluation should include serial sectioning at levels of at least every 200 µm. For negative H&E sections, immunohistochemical assays should be performed. Depending on the clinical circumstances, systematic or selective inguinal-femoral lymphadenectomy may be needed<sup>(17)</sup>.

In the case of vulvar cancer resection in older patients, it should be remembered that age is an independent risk factor for prolonged length of hospital stay. Such data were also obtained in our study population. Therefore, attempts should be made to reduce the postoperative trauma in older patients.

## CONCLUSIONS

It may be concluded based on the above literature review and experiences from our clinical practice that this rare gynecological neoplasm should be treated by a multidisciplinary team of gynecological oncologists in facilities where appropriate medical equipment is available.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

limfadenektomii pachwinowo-udowej. W przypadku nowotworów obejmujących linię pośrodkową obowiązkowe jest obustronne wykrywanie węzłów wartowniczych. Ich ocena patologiczna powinna obejmować cięcie seryjne na poziomie co najmniej 200  $\mu\text{m}$ . Jeśli sekcje H&E są ujemne, należy wykonać odczyn immunohistochemiczne. W zależności od sytuacji klinicznej konieczne może być również przeprowadzenie systematycznej lub selektywnej limfadenektomii pachwinowo-udowej<sup>(17)</sup>.

Operując raka sromu u starszych pacjentek, należy pamiętać o tym, że to właśnie wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka wydłużającym czas hospitalizacji. Takie dane uzyskaliśmy również w naszej populacji. Mając to na uwadze, należy dążyć do ograniczenia urazu operacyjnego u pacjentek w starszym wieku.

## WNIOSKI

Analiza literatury przedstawionej w powyższym artykule oraz doświadczenia z praktyki własnej pozwalają wnioskować o konieczności prowadzenia leczenia tego rzadkiego nowotworu żeńskiego narządu rodno przez wielodyscyplinarny zespół onkologii ginekologicznej, w ośrodkach dysponujących odpowiednim sprzętem.

### 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. Banas T, Pitynski K, Jach R et al.: Primary vulvo-vaginal cancers: trends in incidence and mortality in Poland (1999–2012). *Gynecol Obstet Invest* 2015; 80: 240–245.
2. Nowotwory sromu i pochwy (C51–C52). Krajowy Rejestr Nowotworów. Available from: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-sromu-pochwy-kobiet/> [cited: 7 December 2018].
3. Kordek R (ed.): *Onkologia: podręcznik dla studentów i lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2007: 244–246.
4. Wilkinson EJ, Stone IK: *Atlas of Vulvar Disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008.
5. Practice guidelines: vulvar cancer. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 275–282.
6. Pecorelli S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.
7. Kornafel J, Mądry R (eds.): *Nowotwory kobiecego układu płciowego*. In: Krzakowski M, Warzocha K (eds.): *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.* Vol. 1, Via Medica, Gdańsk 2013: 267–268.
8. Sznurkowski JJ, Emerich J: Postępowanie w stanach przedrakowych sromu: epidemiologia, etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Curr Gynecol Oncol* 2009; 7: 184–191.
9. Gil-Prieto R, Cortés Bordoy J, Ramón y Cajal JM et al.: Hospitalization in Spain associated with malignant neoplasias of the vulva and vagina (1997–2008). *Hum Vaccin* 2011; 7: 856–863.
10. Soborczyk A, Deptała A: Markery nowotworowe w praktyce klinicznej. *Chor Serca Naczyń* 2007; 4: 184–189.
11. Rose PG, Nelson BE, Fournier L et al.: Serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive squamous vulvar cancer. *J Surg Oncol* 1992; 50: 183–186.
12. Gotlieb WH: The assessment and surgical management of early-stage vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 557–569.
13. Ansink A, van der Velden J: Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002036.
14. Barton M, Jacob S, Shafiq J et al.: Review of Optimal Radiotherapy Utilisation Rates. Prepared for Department of Health and Ageing, Australian Government, 2013.
15. Höckel M, Dornhöfer N: Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. *Lancet Oncol* 2008; 9: 559–568.
16. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S et al.: Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002; 95: 2331–2338.
17. European Society of Gynaecological Oncology: *Vulvar Cancer. Guidelines*. Available from: <https://guidelines.esgo.org/media/2016/08/ESGO-Vulvar-cancer-Complete-report-fox2.pdf> [cited: 7 December 2018].