

Postępowanie w stanach przedrakowych sromu: epidemiologia, etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie

Management of precancerous states of the vulva: pathogenesis, diagnosis and treatment

Лечение предраковых состояний вульвы: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение

Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Pełniący obowiązki Kierownika: dr n. med. Dariusz Wydra

Correspondence to: Jacek J. Sznurkowski, Katedra i Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Kliniczna 1A, 80-402 Gdańsk, tel.: 0 583 493 436, e-mail: jacek.sznurkowski@amg.gda.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Nowotwory sromu stanowią 5% wszystkich nowotworów narządów płciowych i są bardzo zróżnicowane pod względem histogenetycznym. Warunkuje to różnorodność zmian niezłośliwych i złośliwych występujących na sromie. Największe znaczenie kliniczne ma rak płaskonabłonkowy (*vulvar squamous cell carcinoma*, SCC), dla którego współczynnik zachorowalności waha się w granicach 0,1-2,6/100 000 w różnych populacjach i regionach świata. Przeciętna światowa wynosi 1,2/100 000. Współcześnie wyróżniamy dwie główne grupy raka płaskonabłonkowego sromu (SCC), różniące się zasadniczo etiologią, modelem epidemiologicznym, patogenezą i obrazem morfologiczno-klinicznym: raki sromu związane z infekcją HPV (*SCC-HPV-linked*) oraz raki niezwiązane z infekcją HPV (*SCC-non-HPV-linked*). W swej historii naturalnej SCC poprzedzony jest stanami przedrakowymi określanymi mianem „śródnaabłonkowej neoplazji sromu” (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN). Cechy histopatologiczne zmian VIN są również zależne od obecności lub braku infekcji wirusem HPV. Rutynowe postępowanie diagnostyczne VIN obejmuje: ocenę kliniczną, badanie kolposkopowe (wulwoskopia), metodę fotodynamiczną (*photodynamic diagnosis*, PDD), badanie cytologiczne komórek pobranych z powierzchni sromu, badanie histologiczne wycinków, inne badania (biopsja aspiracyjna węzłów chłonnych, PET). Leczenie stanów przedrakowych może być zachowawcze (Aldara, 5-FU) lub chirurgiczne. Celem pracy było przeanalizowanie aktualnego piśmiennictwa i usystematyzowanie informacji dotyczących nowotworów sromu, a w szczególności raka płaskonabłonkowego, ze szczególnym uwzględnieniem epidemiologii i etiopatogenezy. Zaprezentowano również współczesne metody diagnostyczne oraz sposoby leczenia stanów przednowotworowych.

Słowa kluczowe: rak sromu, niezróżnicowany VIN, HPV, wśródnaabłonkowa neoplazja sromu, Aldara, Efudex

Summary

Vulvar tumors make up for about 5% of all genital malignancies in the females and are a very heterogenous group in terms of histogenesis. This results in great variety of benign and malignant lesions developing within the vulvar area. From the clinical point of view, the most important entity is squamous cell carcinoma of the vulva (SCC), where the coefficient of incidence is estimated at 0.1-2.6 per 100 000, depending on population and location. Worldwide mean incidence is 1.2 per 100 000. Currently, two main forms of SCC are recognized, essentially different in terms of etiology, epidemiological profile, pathogenesis and morphological-clinical appearance: vulvar cancer associated with human papilloma virus (HPV) infection (SCC-HPV-linked) and vulvar cancer not linked with HPV infection (SCC-non-HPV-linked). In its natural course, SCC is preceded by precancerous conditions, defined as vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). Histopathological features of VIN also depend on presence or lack of HPV infection. Routine diagnostic work-up of VIN includes: clinical examination, colposcopic study (vulvoscopy), photodynamic diagnosis (PDD), cytologic study of cells collected from vulvar surface, histological study of biopsy specimens, other studies (aspiration/fine needle biopsy of lymph nodes), positron emission tomography (PET). Treatment of precancerous conditions may be conservative (Aldara, 5-FU) or surgical. The aim of this paper was to analyze current literature and systematization of information concerning vulvar malignancies, particularly SCC, with particular emphasis on its epidemiology and pathogenesis. Modern diagnostic and therapeutic modalities used in the management of precancerous conditions are presented.

Key words: vulvar cancer, undifferentiated VIN, HPV, vulvar intraepithelial neoplasia, Aldara, Efudex

Содержание

Рак вульвы составляет 5% всех случаев заболеваний раком половых органов и является гистогенетически весьма разнообразным. Это определяет различные доброкачественные и злокачественные изменения вульвы. Самое большое клиническое значение имеет плоскоклеточный рак (плоскоклеточный рак вульвы, SCC), для которого заболеваемость составляет от 0,1-2,6/100 000 в различных населенных и регионах мира. Средняя мировая составляет 1,2/100 000. В настоящее время существуют две основные группы плоскоклеточного рака (SCC) вульвы, которые существенно отличаются по этиологии, эпидемиологической модели, патогенезе и клинико-морфологическим видом: рак вульвы связанный с инфицированием HPV (SCC-HPV-linked) и раков без HPV-инфекции (SCC-non-HPV-linked). В истории развития SCC предшествуют предраковые состояния, которые можно определить как „внутриэпителиальная неоплазия вульвы” (VIN). Гистопатологические изменения в характеристиках VIN также зависят от наличия или отсутствия инфекции HPV. Обычная диагностическая процедура VIN включает в себя: клиническую оценку, кольпоскопия (вульвоскопия), метода фотодинамической диагностики (PDD), мазка клеток взятых из поверхности вульвы, гистологические исследования вырезки, другие исследования (аспирационная биопсия лимфатических узлов, PET). Лечение предраковых состояний может быть консервативным (Aldara, 5-FU) или хирургическое. Целью данного исследования являлось изучение существующей литературы и систематизация информации о раке вульвы, особенно плоскоклеточном раке с особым акцентом на эпидемиологию и патогенез. Кроме того продемонстрированы современные методы диагностики и способы лечения предопухолевых состояний.

Ключевые слова: рак вульвы, недифференцированные VIN, HPV, внутриэпителиальная неоплазия вульвы, Aldara, Efudex

WPROWADZENIE

Nowotwory sromu występują rzadko. Stanowią około 5% wszystkich nowotworów narządów płciowych. Tkaniki sromu są zróżnicowane pod względem histogenetycznym. W jego budowie spotykamy elementy wywodzące się z trzech listków zarodkowych: ektodermy, entodermy i mezodermy (mezynchymy). Warunkuje to różnorodność zmian niezłośliwych i złośliwych występujących na sromie⁽¹⁾. Zmiany te możemy podzielić na:

I. zmiany imitujące raka sromu:

1. kiła,
2. ziarnica weneryczna pachwin,
3. ziarniniak pachwinowy,
4. wrzód miękki,
5. zapalenie gruczołu Bartholina,
6. gruźlica wrzodziejąca,
7. brodawki weneryczne – wywołane wirusem brodawczaka ludzkiego,
8. opryszczka narządów płciowych,
9. brodawki łojotokowe,
10. brodawki przedsionkowe,
11. gruczolaki potowe,
12. gruczolak potowy brodawkujący,
13. endometrioz, a,
14. wyprysk kontaktowy,
15. łuszczyc, a,
16. liszaj płaski (liszaj Wilsona, liszaj czerwony),
17. mnogie ropnie gruczołów apokrynowych,
18. drożdżyc, a sromu;

II. stany przedrakowe sromu;

III. rak pierwotny sromu.

Do roku 1987 za stany przedrakowe sromu uważano: *kraurosis vulvae*, *leukoplakia*, *vulvitis atrophica* i *vulvitis hyperplastica*.

INTRODUCTION

Vulvar tumors occur rarely. They constitute about 5% of all genital neoplasms in the females. Vulvar tissues are heterogenous in terms of histogenesis. In this relatively confined space, we encounter structures originating from all three germinal layers: ectoderm, endoderm and mesoderm. This results in a significant variety of benign and malignant lesions developing within the vulva⁽¹⁾. These lesions may be classified as follows:

I. cancer-like vulvar lesions:

1. lues,
2. venereal granulomatosis of the groin,
3. inguinal granuloma,
4. soft ulcer,
5. bartholinitis,
6. ulcerative tuberculosis,
7. venereal warts,
8. genital herpes,
9. seborrheic warts,
10. vestibular warts,
11. adenoma of sweat glands,
12. papillomatous adenoma of sweat glands,
13. endometriosis,
14. contact eczema,
15. psoriasis,
16. lichen planus,
17. multiple abscesses of apocrine glands,
18. vulvar candidiasis;

II. precancerous conditions;

III. primary vulvar cancer.

Until 1987, precancerous conditions of the vulva included: *kraurosis vulvae*, leukoplakia, atrophic vulvitis and hyperplastic vulvitis. In 1976, International Society for the Study of Vulvar

W 1976 roku Międzynarodowe Towarzystwo do Badań Chorób Sromu (International Society for the Study of Vulvar Disease, ISSVD) zaproponowało określenie tych zmian jako dystrofie sromu, wyróżniając 3 rodzaje dystrofii: dystrofię rozrostową, liszaj twardzinowy oraz dystrofię mieszaną.

Podział ten nie był w całości akceptowany – szczególnie przez dermatologów, którzy nie uznawali dystrofii rozrostowej, jak też dystrofii mieszanej. Ostatecznie w 1987 roku dwa towarzystwa międzynarodowe: Towarzystwo Patologów Ginekologicznych (International Society of Gynecological Pathologists, ISGYP) oraz ISSVD opracowały nową klasyfikację chorób sromu, wprowadzając pojęcie VIN (*vulvar intraepithelial neoplasia*): śródnabłonkowa neoplazja sromu i oddzielając nabłonkowe nienowotworowe choroby sromu od zmian przednowotworowych, tj. śródnabłonkowej neoplazji. Pojęcie „dystrofia rozrostowa” zastąpiono terminem „rozrost płaskonabłonkowy”, a termin „dystrofia mieszana” – pojęciem „liszaj twardzinowy z rozrostem płaskonabłonkowym”⁽²⁾.

Istotna dla zrozumienia etiopatogenezy raka sromu jest klasyfikacja zmian śródnabłonkowych sromu (VIN) wg WHO⁽³⁾:

- VIN 1 – zmiany obejmują 1/3 dolną nabłonka;
- VIN 2 – zmiany obejmują 2/3 dolne nabłonka;
- VIN 3 – zmiany obejmują 1/3 górną nabłonka lub całą jego grubość – inaczej *ca in situ*, dawniej nazywany „chorobą Bowena” lub „erytroplazją Queyrata”.

Największe znaczenie kliniczne ma rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma, SCC*), który rozpoznawany jest najczęściej. W swej historii naturalnej rak płaskonabłonkowy sromu poprzedzony jest stanami przedrakowymi określanymi mianem „śródnabłonkowej neoplazji sromu” (*vulvar intraepithelial neoplasia, VIN*)⁽³⁾, które szczegółowo opisano powyżej.

EPIDEMIOLOGIA RAKA SROMU

DANE OGÓLNE: ŚWIAT – USA – POLSKA

Rak sromu stanowi 2,5-5% wszystkich nowotworów złośliwych dróg rodnych oraz 1% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet⁽⁴⁾. Współczynnik zachorowalności waha się w granicach 0,1-2,6/100 000 w różnych populacjach i regionach

Diseases (ISSVD) suggested calling these lesions “vulvar dystrophies”, and distinguishing three categories thereof: hyperplastic dystrophy, sclerodermic lichen and mixed dystrophy.

This classification has not won general acceptance, particularly among dermatologists, who did not recognize hyperplastic nor mixed dystrophy. Ultimately, in 1987, two international societies (International Society of Gynecological Pathologists – ISGYP, and ISSVD) proposed a novel classification of diseases of the vulva, introducing the concept of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and separating non-neoplastic epithelial diseases of the vulva from precancerous conditions, i.e. VIN. The term “hyperplastic dystrophy” was replaced by “planoepithelial hyperplasia” and “mixed dystrophy” – by “sclerodermic lichen with planoepithelial hyperplasia”⁽²⁾.

An important role in our understanding of pathogenesis of vulvar cancer is the classification of intraepithelial lesions (VIN) according to World Health Organization⁽³⁾:

- VIN 1 – lesions limited to superficial 1/3 of the epithelium;
- VIN 2 – lesions encompass superficial 2/3 of the epithelium;
- VIN 3 – lesions encompass the entire thickness of epithelium or its deep 1/3 (*carcinoma in situ*, previously known as Bowen disease or Queyrat’s erythroplasia).

From the clinical point of view, most important is squamous cell carcinoma (SCC), which is also the most frequent finding. In its natural course, SCC is preceded by precancerous conditions, known as vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)⁽³⁾, described above in detail.

EPIDEMIOLOGY OF VULVAR CANCER

GENERAL DATA – WORLD, USA, POLAND

Vulvar cancer constitutes 2.5-5% of all female genital malignancies and 1% of all malignant neoplasms in the females⁽⁴⁾. Incidence is estimated at 0.1-2.6 per 100 000, depending on population and location. Mean worldwide incidence is 1.2 per 100 000⁽⁵⁾. In the USA, this is the fourth most frequent gynecological tumor, preceded only by endometrial cancer, ovarian cancer and cervical cancer. Each year, about 90 000 new cases of female genital neoplasms are diagnosed each year, thereof

A. Zmiany śródnabłonkowe dotyczące nabłonka wielowarstwowego płaskiego <i>Intraepithelial lesions within stratified squamous epithelium</i>	
1. Dysplazja małego stopnia <i>Mild dysplasia</i>	Śródnabłonkowa neoplazja VIN 1 <i>VIN 1</i>
2. Dysplazja średniego stopnia <i>Moderate dysplasia</i>	Śródnabłonkowa neoplazja VIN 2 <i>VIN 2</i>
3. Dysplazja dużego stopnia <i>Severe dysplasia</i>	Śródnabłonkowa neoplazja VIN 3 <i>VIN 3</i>
4. Rak <i>in situ</i> (rak nieinwazyjny prosty, erytroplazja Queyrata) <i>In situ carcinoma (noninvasive cancer, Queyrat’s erythroplasia)</i>	Śródnabłonkowa neoplazja VIN 3 <i>VIN 3</i>
B. Zmiany śródnabłonkowe niedotyczące nabłonka wielowarstwowego płaskiego <i>Intraepithelial lesions not concerning stratified squamous epithelium</i>	
1. Choroba Pageta <i>Paget’s disease</i>	Choroba Pageta oraz melanoma <i>in situ</i> <i>Paget’s disease and melanoma in situ</i>

Tabela 1. Klasyfikacje zmian śródnabłonkowych sromu (VIN) wg ISSVD⁽²⁾
Table 1. Classification of intraepithelial vulvar lesions acc. to ISSVD⁽²⁾

świata. Przeciętna światowa wynosi 1,2/100 000⁽⁵⁾. W Stanach Zjednoczonych jest czwartym po względem częstości występowania nowotworem ginekologicznym po raku *endometrium*, raku jajnika i szyjki macicy. Każdego roku w USA rozpoznaje się 90 000 nowych przypadków zachorowań na złośliwe nowotwory narządu rodowego, wśród których 2500 stanowią raki sromu⁽⁴⁾. Corocznie z powodu raka sromu umiera w USA 800 kobiet^(4,6).

W Polsce rak sromu zajmuje czwarte miejsce pod względem częstości zachorowalności na nowotwory złośliwe narządu rodowego: po raku szyjki macicy, jajnika i błony śluzowej trzonu macicy. Każdego roku w naszym kraju rozpoznaje się około 350 nowych przypadków tego nowotworu, 200 kobiet z jego powodu umiera (dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów). Przeciętny współczynnik zachorowalności (surowy) w Polsce wynosi 1,4/100 000. Polki stanowią zatem populację o średnim ryzyku zachorowania na raka sromu⁽⁵⁾.

CZYNNIKI RYZYKA (OGÓLNE)

- Wiek: średni wiek chorych wynosi 67,5 roku.
- Immunosupresja: warunki immunosupresyjne predysponujące do raka sromu: cukrzyca, ciąża, choroba autoimmunologiczna, przeszczep nerki.
- Choroby infekcyjne okolicy genitalnej: *chlamydia trachomatis*, wirus opryszczki, HPV.
- Warunki socjodemograficzne: ryzyko jest odwrotnie proporcjonalne do poziomu edukacji.
- Palenie papierosów: ryzyko jest 4-krotnie większe u palaczy.
- Liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus*): zwiększa ryzyko RS 10-100-krotnie.

ETIOPATOGENEZA

Współcześnie wyróżniamy dwie główne grupy raka płaskonabłonkowego sromu (SCC), różniące się zasadniczo etiologią, modelem epidemiologicznym, patogenezą i obrazem morfologiczno-klinicznym^(7,8):

- rak sromu związany z infekcją HPV (*SCC-HPV-linked*);
- rak sromu niezwiązany z infekcją HPV (*SCC-non-HPV-linked*).

RAK SROMU ZWIĄZANY Z INFЕКCJĄ HPV (SCC-HPV-LINKED)

- Rzadsza postać, występuje w około 1/3 przypadków, dotyczy względnie młodych kobiet.
- Postać raka sromu poprzedzona infekcją dolnego odcinka narządu płciowego – głównie HPV 16, HPV 18.
- Histologicznie postać bowenoidalna lub basoidalna.
- Czynniki ryzyka obejmują:
 1. zakażenie dolnego odcinka narządu rodowego przeniesione drogą płciową (*sexually transmitted diseases*, STD), a w szczególności HPV o dużym potencjale onkogennym (16, 18, 45, 56, 66, 69);
 2. wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego i współżycie z wieloma partnerami;

about 2500 cases are vulvar cancers⁽⁴⁾. Every year in the USA, about 800 women die of vulvar cancer^(4,6).

In Poland, vulvar cancer is also the fourth most common female genital malignancy, preceded by cervical cancer, ovarian cancer and endometrial cancer and about 350 new cases are diagnosed each year. Every year, about 200 women die of vulvar cancer (data from National Registry of Neoplasms). Mean raw incidence rate is 1.4 per 100 000. Polish women are therefore a medium risk population with respect to vulvar cancer⁽⁵⁾.

GENERAL RISK FACTORS

- Age: mean age of patients – 67.5 years.
- Immune suppression – conditions predisposing for development of vulvar cancer include: diabetes, pregnancy, autoimmune disease, kidney transplantation.
- Infectious diseases within the genital area – chlamydia, herpes, HPV.
- Sociodemographic strata – the risk is inversely proportional to the level of education.
- Tobacco smoking – risk is 4-fold higher in smokers.
- *Lichen sclerosus* (Haloopau's disease) – risk of vulvar cancer is 10- to 100-fold higher.

ETIOPATOGENESIS

Currently, vulvar SCC is classified into two main groups, essentially different in terms of etiology, epidemiological profile, pathogenesis and morphological-clinical picture^(7,8):

- vulvar SCC associated with HPV infection (*SCC-HPV-linked*);
- vulvar SCC not associated with HPV infection (*SCC-non-HPV-linked*).

VULVAR SCC ASSOCIATED WITH HPV INFECTION (SCC-HPV-LINKED)

- Rare form, present in about 1/3 of cases, affects relatively young women.
- Usually preceded by infection of lower segment of genital system, mainly by HPV-16 and HPV-18.
- Histological appearance: bowenoid-like or basoid-like.
- Risk factors include:
 1. Sexually transmitted infection of lower segment of genital system (HPV with high oncogenic potential – 16, 18, 45, 56, 66, 69);
 2. early initiation of sexual activity with multiple sexual partners;
 3. addictive tobacco smoking;
 4. low socioeconomic status.

HPV-linked vulvar cancer develops as a result of progression of undifferentiated form of VIN (WHO VIN 3)^(7,9). Epidemiological model of this condition includes^(9,10): young women; microscopic appearance consistent with *populosis bowenoidalis*; well defined symptoms; takes the form of sharply circumscribed papules and spots protruding above the level of surrounding

3. nałogowe palenie tytoniu;
4. niski status socjoekonomiczny.

Rak sromu związany z infekcją HPV powstaje w wyniku progresji VIN niezróżnicowanego – *undifferentiated form of VIN* (wg WHO VIN 3)^(7,9). Model epidemiologiczny *undifferentiated form of VIN* obejmuje^(9,10): młode kobiety; typ histologiczny *populosis bowenoidalis*; ma wyraźną symptomatologię; występuje w postaci ostro ograniczonych grudek i plam wystających nad poziom skóry niezmienionej; brak zwiększonej ekspresji p53. Potencjalna progresja VIN 3 do inwazyjnego raka sromu SCC wynosi 10-40%. Wyraźny wzrost częstości przypadków niezróżnicowanego VIN (VIN 3) w ostatnich 3 dekadach przyczynił się do umiarkowanego wzrostu częstości zachorowań na SCC sromu⁽⁷⁾.

RAK SROMU NIEZWIĄZANY Z INFЕКCJĄ HPV (SCC-NON-HPV-LINKED)

- Częstsza postać, występuje w około 2/3 przypadków, rozwija się u starszych kobiet – bardzo rzadko na podłożu VIN 3, głównie VIN 2 i VIN 1 z towarzyszącą hiperplazją płaskonabłonkową i/lub liszajem twardziniowym.
- Nie jest związany z infekcją HPV, natomiast wykazuje mutacje p53 i/lub zwiększenie ekspresji p53 oraz ekspresję genu cytokiny TGF2- α .
- Histologicznie przybiera postać rogowaciejącego raka płaskonabłonkowego – model epidemiologiczny VIN 1 i VIN 2.
- Czynniki ryzyka obejmują:
 1. przewlekłe procesy zapalne w obrębie nabłonka i tkanki podnabłonkowej skóry oraz błony śluzowej sromu, a szczególnie rozrostu płaskonabłonkowego;
 2. zaburzenia endokrynologiczne (hipoestrogenizm);
 3. późna menarche, tj. powyżej 17. roku życia, i wczesna menopauza, tj. poniżej 45. roku życia;
 4. niski status socjoekonomiczny;
 5. zmniejszenie stężenia witaminy A w surowicy krwi;
 6. stany związane z immunosupresją.

Rak sromu niezwiązany z infekcją HPV powstaje w wyniku progresji VIN zróżnicowanego – *differentiated form of VIN* (wg WHO VIN 1, VIN 2)^(7,9).

Model epidemiologiczny VIN 1 i VIN 2 obejmuje: starsze kobiety; typ histologiczny rogowaciejący; słabo wyrażona symptomatologia; ma postać pojedynczych dużych ognisk; komórki bazalne i parabazalne wykazują znaczną ekspresję p53 i aneuploidię DNA; często towarzyszy liszajowi twardziniowemu oraz hiperplazji płaskonabłonkowej. Potencjalna progresja zróżnicowanego VIN (VIN 1, VIN 2) do inwazyjnego raka sromu wynosi 3-8%. Nie jest do końca poznany udział egzogennej i endogennej karcinogenów (szkodliwe warunki pracy, np. ekspozycja na impregnowane olejem odpady u pracowników branży odzieżowej).

DIAGNOSTYKA RAKA SROMU

Postępowanie diagnostyczne obejmuje^(9,11):

- ocenę kliniczną;

healthy skin; lack of increased expression of p53. Potential progression rate of VIN 3 to invasive vulvar SCC is estimated at 10-40%. Significant increase of prevalence of undifferentiated VIN (VIN 3) during the last 3 decades contributed to a moderate increase of incidence of vulvar SCC⁽⁷⁾.

VULVAR SCC NOT ASSOCIATED WITH HPV INFECTION (SCC-NON-HPV-LINKED)

- A more frequent form, seen in about 2/3 of cases, develops in older women, very rarely as a sequel of VIN 3, mainly VIN 2 and VIN 1 with coexisting planoepithelial hyperplasia and/or *lichen sclerosis*.
- Not associated with HPV infection, while presenting mutation of p53 and/or enhanced expression of p53 and of the gene for cytokine TGF2- α ;
- Histologically takes the form of cornifying squamous cell cancer; epidemiological profile VIN 1 and VIN 2.
- Risk factors include:
 1. Chronic inflammatory processes of epithelium and subepithelial tissue of skin and mucous membranes of the vulva, in particular planoepithelial proliferation;
 2. endocrine disorders (particularly hypoestrogenism);
 3. delayed menarche (after 17 years) and early menopause (before 45 years);
 4. low socioeconomic status;
 5. low serum vitamin A level;
 6. immune suppression.

Non-HPV-linked vulvar cancer develops as a result of progression of differentiated VIN (WHO VIN 1 and WHO VIN 2)^(7,9). Epidemiological profile of VIN 1 and VIN 2 includes: older women, cornifying histological type; ill-defined symptoms; takes the form of isolated large foci; basal and parabasal cells demonstrate strong expression of p53 and DNA aneuploidy; frequently coexist with *lichen sclerosis* and planoepithelial hyperplasia. Potential rate of progression of differentiated VIN (VIN 1 and VIN 2) to invasive vulvar cancer is estimated at 3-8%. The role of exo- and endogenous carcinogens (harmful working conditions, e.g. exposure to oil-impregnated waste in workers of clothing industry) is not clear.

DIAGNOSIS OF VULVAR CANCER

Diagnostic work-up includes^(9,11):

- clinical examination;
- colposcopic examination (vulvoscopy);
- photodynamic diagnosis (PDD);
- cytologic study of vulvar smear;
- microscopic study of tissue samples;
- other studies (aspiration biopsy of lymph nodes; PET)

CLINICAL EXAMINATION

Clinical examination includes:

- macroscopic visual examination of superficial lesions, whereby observation and symptomatic treatment of suspicious-

- badanie kolposkopowe (wulwoskopia);
- metodę fotodynamiczną (*photodynamic diagnosis*, PDD);
- badanie cytologiczne komórek pobranych z powierzchni sromu;
- badanie histologiczne wycinków;
- inne badania (biopsja aspiracyjna węzłów chłonnych, PET).

OCENA KLINICZNA

Ocena kliniczna obejmuje:

- Makroskopową ocenę zmian na powierzchni sromu, przy czym należy do minimum ograniczyć obserwację i leczenie objawowe zmian podejrzanych. Po konsultacji dermatologicznej lub bez pacjentka powinna zostać skierowana na dalsze postępowanie diagnostyczne (wulwoskopia lub pobranie wycinków). Odsetek opóźnień w leczeniu spowodowanych przez samych chorych wynosi 58,4%, natomiast będących efektem błędnego postępowania lekarskiego – aż 14%.
- Makroskopową i palpacyjną ocenę węzłów chłonnych pachwinowych.
- Ocenę dolegliwości subiektywnych.
- Wywiad z uwzględnieniem czynników ryzyka.

BADANIE KOLPOSKOPOWE (WULWOSKOPIA)

Badanie to jest trudne ze względu na grubość nabłonka skóry oraz częste współistnienie z VIN rozrostu płaskonabłonkowego w obrębie sromu – utrudnia lub uniemożliwia ocenę podnabłonkowego łożyska naczyniowego. Wulwoskopia pozwala na wykrycie i wybór najbardziej odpowiedniego miejsca pobrania wycinka do badania histopatologicznego (niezwykle ważne w przypadku wieloogniskowego umiejscowienia zmian na sromie). Zgodność wyników badania kolposkopowego z histologicznym wynosi 80-85%.

METODA FOTODYNAMICZNA (PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS, PDD)

Przy naświetlaniu fotouczulacza, który selektywnie kumuluje się w tkance nowotworowej, światłem o długości fali ok. 400 nm długość wypromieniowanej wiązki energii odpowiada czerwonomu światłu, co daje efekt czerwonej fluorescencji ognisk nowotworowych.

BADANIE CYTOLOGICZNE KOMÓREK POBRANYCH Z POWIERZCHNI SROMU

- Technika Krupińskiego (narzędzie Krupińskiego).
- Zgodność wyników badania cytologicznego z histologicznym wynosi około 60%.

BADANIE HISTOLOGICZNE WYCINKÓW

- Klasyczna patomorfologia.
- Badania immunohistochemiczne: określenie ekspresji białka p53, MIB-1, MIF-1.

looking lesions should be limited to a minimum. With or without dermatological consultation, the patient should be referred for further diagnostic studies (vulvoscopy or biopsy). Rates of therapeutic delay caused by patients themselves is 58.4% while that resulting from medical error – as much as 14%;

- macroscopic and tactile examination of inguinal lymph nodes;
- assessment of subjective ailments;
- medical history, including risk factors.

COLPOSCOPIC EXAMINATION (VULVOSCOPY)

Increased thickness of skin epithelium and frequent coexistence of VIN and planoepithelial hyperplasia within the vulva makes difficult if not impossible reliable assessment of subepithelial vascular bed. Nevertheless, the study enables detection of cancer and selection of most appropriate place of collecting tissue specimen for microscopic study (this is crucial in the case of multifocal lesions). Concordance of colposcopic findings with results of microscopic study may reach 80-85%.

PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS (PDD)

Irradiation of a photosensitizer selectively cumulated within the cancerous tissue by 400 nm wave-length light, secondary radiation has a wave-length equivalent to red light, resulting in red luminescence of neoplastic foci.

CYTOLOGIC STUDY OF VULVAR SMEAR

- Krupiński's technique (Krupiński's instrument).
- Concordance of results of cytologic and histologic studies is about 60%.

MICROSCOPIC STUDY OF BIOPSY SPECIMENS

- Classic histological study.
- Immunohistochemical studies, defining expression of p53 protein, MIB-1, MIF-1.

The above-mentioned diagnostic work-up results in a histopathological diagnosis.

Apart of histological type of tumor, this should include depth of stromal infiltration (for tumors of less than 2 cm), as this is the basic criterion determining the scope of planned primary excision in surgical treatment of vulvar cancer. The only form of vulvar cancer which may be cured by local excision with sparing of regional lymph nodes is IA, i.e. tumor of less than 2 cm in diameter, limited to vulva or perineum, with stromal infiltration of less than 1 mm⁽¹²⁻¹⁵⁾.

OTHER STUDIES

In general opinion, surgical treatment of non-advanced vulvar cancer may be modified in a more conservative direction. An indispensable condition for limiting the scope of resection

W efekcie postępowania diagnostycznego otrzymujemy wynik histopatologiczny.

Poza typem histologicznym nowotworu powinien on określać głębokość inwazji podścieliska (dla guzów o średnicy nieprzekraczającej 2 cm), gdyż jest to podstawowe kryterium, od którego zależy zakres planowanej operacji pierwotnej w leczeniu chirurgicznym raka sromu. Jedyną postacią raka sromu, którą można usunąć miejscowo bez regionalnych węzłów chłonnych, jest postać IA, czyli guz ≤ 2 cm ograniczony do sromu lub krocza z inwazją podścieliska nieprzekraczającą 1,0 mm⁽¹²⁻¹⁵⁾.

INNE BADANIA

Obecnie uważa się, że postępowanie w leczeniu operacyjnym niezaawansowanego raka sromu może ulec zmianie w kierunku oszczędzającym. Niezbędnym warunkiem ograniczenia zakresu operacji jest możliwość określenia obecności przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych. W tym celu możliwe jest zastosowanie techniki wykrywania i badania węzła wartowniczego. Biopsja aspiracyjna węzłów chłonnych stosowana w przeszłości okazała się metodą nieprzydatną.

LECZENIE ZACHOWAWCZE

Maści, kremy, które: likwidują współistniejącą infekcję, hamują rozrosty nabłonka, poprawiają trofikę, zwłaszcza warstwę podnabłonkową: **Aldara**. Aktywuje cytokiny: interferon α , interleukiny, czynnik nekrozy guza (TNF). Jest immunostymulatorem mechanizmów odporności komórkowej nieswoistej. Wykazuje brak bezpośredniej aktywności antywirusowej. Zastosowanie Aldary:

- brodawki płciowe;
- S-BCL (*superficial basal cell carcinoma*);
- rogowacenie słoneczne.

5-FU (Efudex: 5% krem lub 2% i 5% roztwór) – hamuje syntezę DNA i RNA, co jest szczególnie wyrażone w komórkach intensywnie dzielących się. Zastosowanie preparatu Efudex:

- S-BCL (*superficial basal cell carcinoma*) (3-6 tygodni);
- rogowacenie słoneczne (2-4 tygodni);
- brak badań dla VIN.

TERAPIA FOTODYNAMICZNA (PDT)

Fotouczulacz to substancja, która pochłania kwanty energii przekazanej w formie światła, przechodząc w stan wzbudzenia, a następnie powraca do stanu podstawowego z wypromieniowaniem porcji energii, która uruchamia kaskadę procesów powodujących efekt fototoksyczny na zmienione komórki nabłonka.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Zniszczenie zmiany (metody destrukcyjne):

- krioterapia;
- waporyzacja laserem CO₂, elektrokoagulacja.

Wycięcie zmiany:

is our ability to detect metastases in regional lymph nodes. In this setting, it is possible to use the technique of detection and examination of sentinel node. Aspiration biopsy of lymph nodes used in the past proved of little value.

CONSERVATIVE TREATMENT

Ointments and creams – cure of coexisting infection, inhibition of epithelial proliferation, improvement of metabolic status of subepithelial stratum: **Aldara**. It activates cytokines: interferon α , interleukins, tumor necrosis factor (TNF). It stimulates mechanisms of nonspecific cell-mediated immunity but lacks direct antiviral activity. Aldara is indicated in:

- genital warts;
- superficial basal cell carcinoma;
- solar (actinic) keratosis.

5-FU (Efudex: available as cream 5% or solution 2% and 5%) – inhibits DNA and RNA synthesis, which is particularly important in rapidly dividing cells. Efudex is indicated in:

- superficial basal cell carcinoma;
- solar keratosis;
- lack of studies for VIN.

PHOTODYNAMIC THERAPY (PDD)

Photosensitizer is a substance absorbing quantum of energy transmitted in the form of light, passes into a state of excitation and then return to their baseline state emitting a quantum of energy, which initiates a cascade of events resulting in a phototoxic effect in altered epithelial cells.

SURGICAL TREATMENT

Damage of lesion (destructive methods):

- cryotherapy;
- CO₂ laser vaporization, electrocoagulation.

Excision of lesion:

- excision using a narrow-cutting laser;
- local excision of lesion;
- partial vulvectomy;
- simple vulvectomy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Foster D.C.: Vulvar disease. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100: 145-163.
2. Wilkinson E.J.: The 1989 presidential address. International Society for the Study of Vulvar Disease. *J. Reprod. Med.* 1990; 35: 981-991.
3. Jones R.W., Baranyai J., Stables S.: Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: 448-452.
4. Ghurani G.P., Penalver M.A.: An update on vulvar cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185: 294-299.
5. Markowska J., Pawłęga J.: Epidemiologia i etiopatogeneza. W: Markowska J. (red.): Rak sromu. Wyd. 1, Wydawnictwo

- resekcja laserem o cienkiej linii cięcia;
- miejscowe wycięcie zmiany;
- częściowe wycięcie sromu;
- proste wycięcie sromu.

-
6. Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 11.
 7. Mabuchi K., Bross D.S., Kessler I.I.: Epidemiology of cancer of the vulva. A case-control study. *Cancer* 1985; 55: 1843-1848.
 8. Fox H., Wells M.: Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology* 2003; 42: 209-216.
 9. Okoń K., Basta A., Stachura J.: Morphometry separates squamous cell carcinoma of the vulva into two distinct groups. *Pol. J. Pathol.* 1998; 49: 293-295.
 10. Tyring S.K.: Vulvar squamous cell carcinoma: guidelines for early diagnosis and treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189 (supl.): S17-S23.
 11. Choo Y.C.: Invasive squamous carcinoma of the vulva in young patients. *Gynecol. Oncol.* 1982; 13: 158-164.
 12. Classification and staging of gynecologic malignancies. ACOG Technical Bulletin Number 155 – May 1991 (replaces No. 47, June 1977). *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1992; 38: 319-323.
 13. Vulvar cancer. ACOG Technical Bulletin Number 186 – November 1993. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1994; 44: 79-85.
 14. Shepherd J.H.: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103: 405-406.
 15. FIGO News: Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer. Report of the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1995; 50: 215-216.
 16. Homesley H.D., Bundy B.N., Sedlis A. i wsp.: 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.