

Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila

Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with vulvar cancer

Merlo Sebastjan¹, Kovačević Nina¹, Šegedin Barbara¹, Arnež Tina², Bebar Sonja¹, Gazić Barbara¹, Gornjec Andreja¹, Kobal Borut², Kobav Manja¹, Pakiž Maja³, Škof Erik¹, Takač Izток³, Zadnik Vesna¹, Zobec Logar Helena Barbara¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: asist. dr. Sebastjan Merlo, dr.med

E-mail: smerlo@onko-i.si

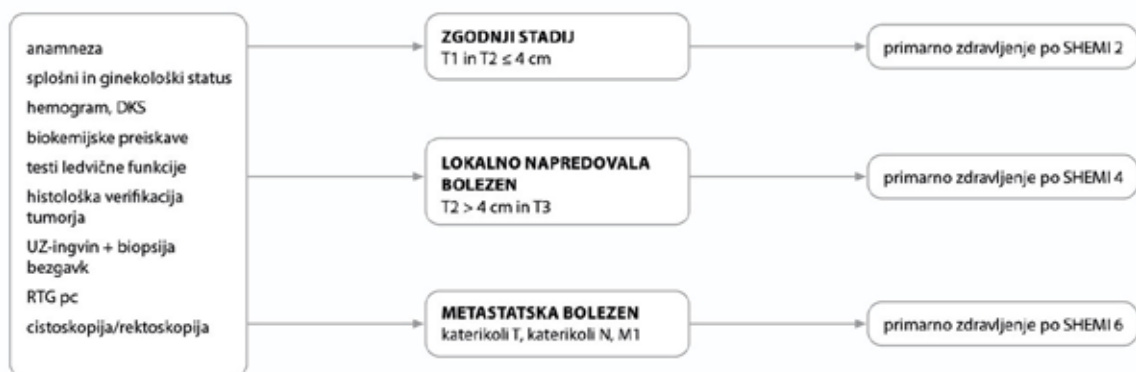
Prejeto / Received: 15.9.2020

Sprejeto / Accepted: 15.10.2020

doi:10.25670/oi2020-011on

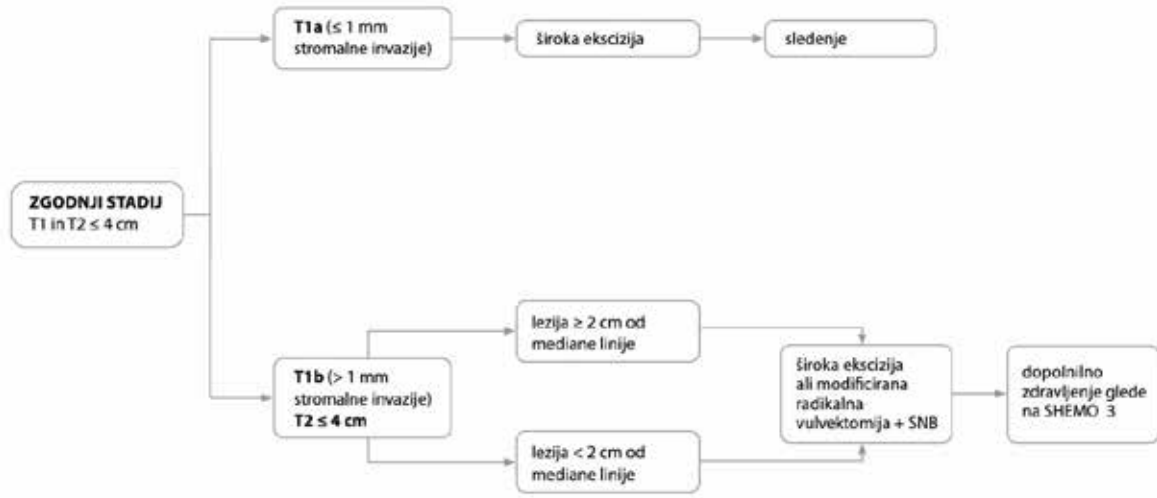
I. DEL ALGORITMOV: Začetna obravnava

Shema 1: Osnovne preiskave, določitev stadija in odločitev o prvem zdravljenju

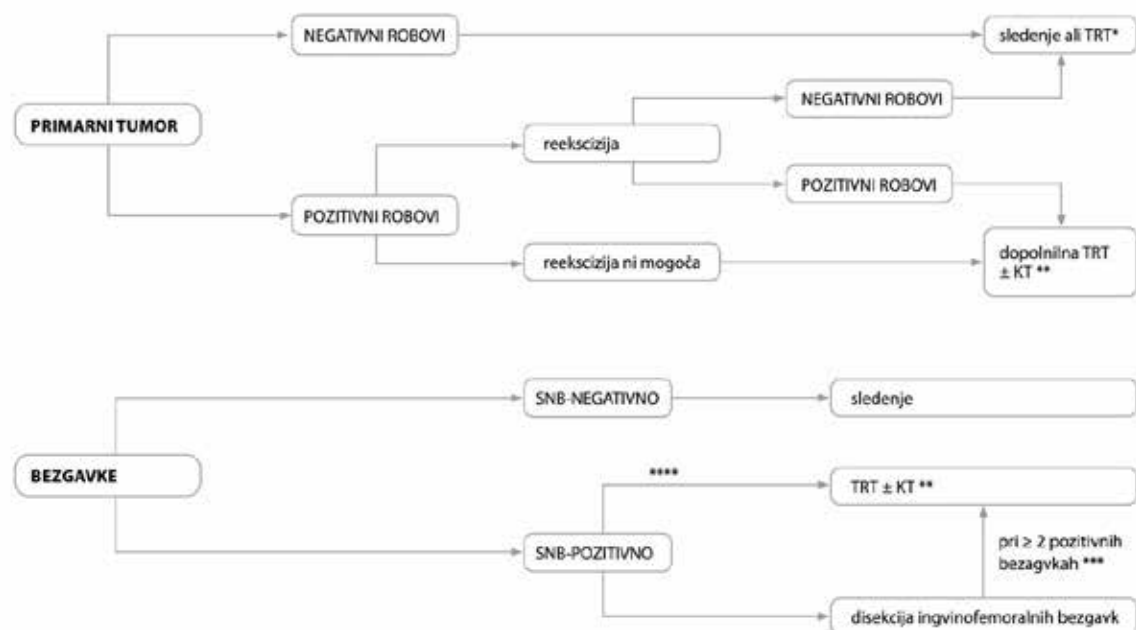


II. DEL ALGORITMOV: Prvo zdravljenje

Shema 2: Zgodnji stadij

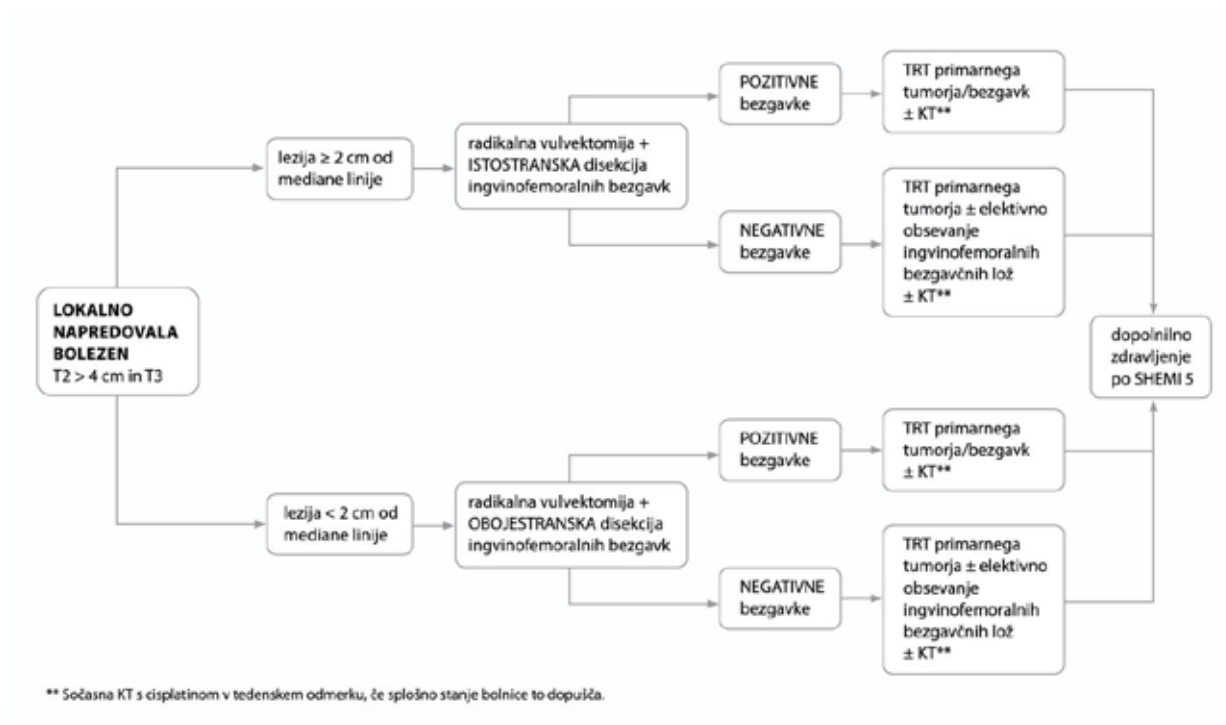


Shema 3: Dopolnilno zdravljenje

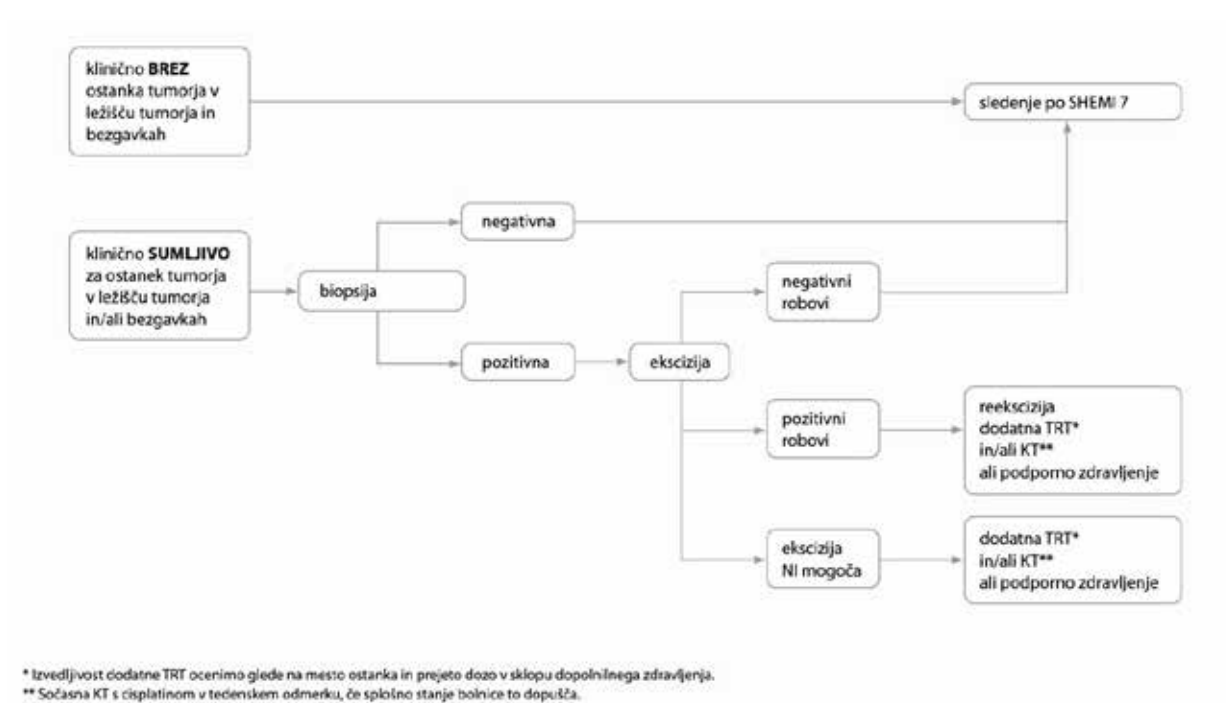


* V primeru drugih dejavnikov tveganja.
 ** Sočasna KT s cisplatinom v tedenskem odmerku, če splošno stanje bolnice to dopušta.
 *** Dokazi za dobiti dopolnilnega obsevanja pri le eni pozitivni bezgavki niso zanesljivi.
 **** V kolikor disekcija ingvino-femoralnih bezgavk ni izvedljiva.

Shema 4: Lokalno napredovala bolezen



Shema 5: Ocena odziva na dopolnilno zdravljenje



Shema 6: Metastatska bolezen



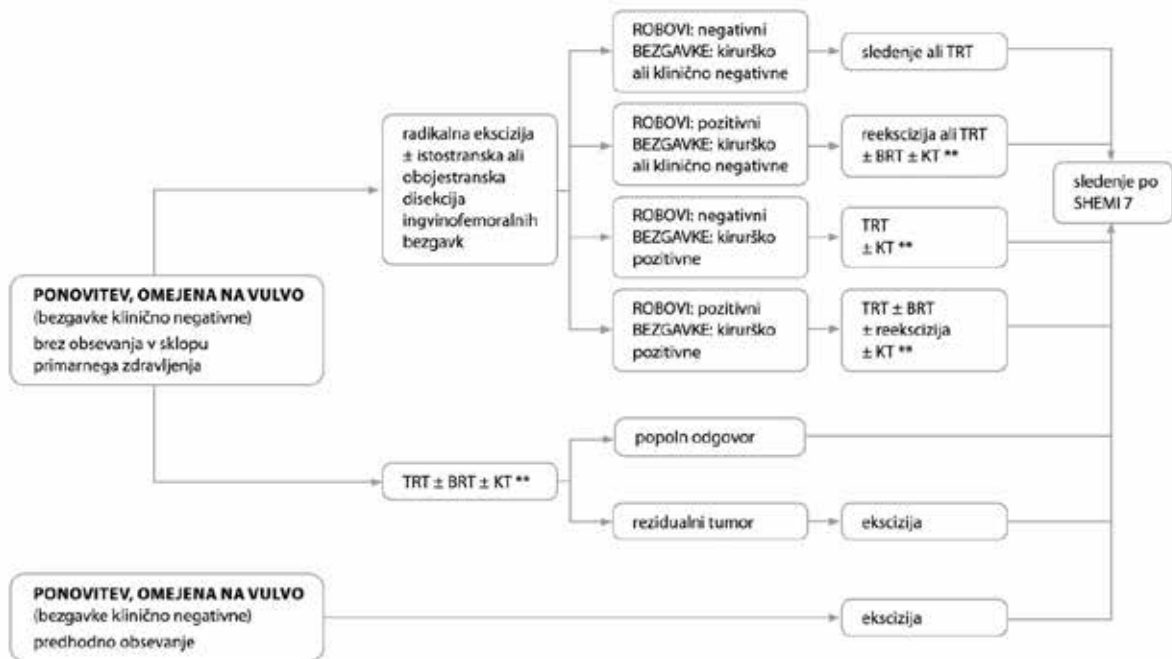
III. DEL ALGORITMOV: Spremljanje po končanem zdravljenju

Shema 7: Spremljanje po končanem zdravljenju



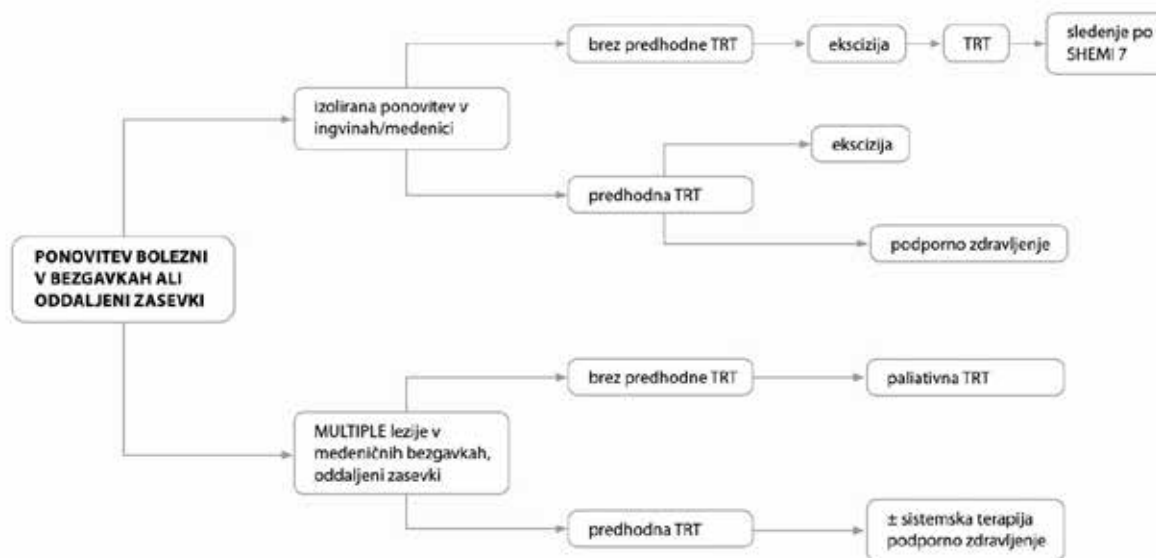
IV. DEL ALGORITMOV: Zdravljenje ponovitve bolezni

Shema 8: Ponovitev bolezni omejena na zunanje spolovilo



** Sočasna KT s cisplatinom v tedenskem odmerku, če splošno starje bolnice to dopušta.

Shema 9: Ponovitev bolezni v bezgavkah ali oddaljenem mestu



POJASNILO K PRIPOROČILOM

PREGOVOR

V Sloveniji približno 4 do 5 odstotkov vseh ginekoloških rakov prejme diagnozo raka zunanjega spolovila. Med letoma 2010 in 2014 je v Sloveniji za rakom zunanjega spolovila na leto povprečno zbolelo 44, umrlo pa 23 žensk. Bolezen je najpogostejša pri starejših od 80 let, manjši vrh pojavljanja beležimo še pri ženskah, starih okoli 50 let. Preživetje bolnic z rakom zunanjega spolovila se v zadnjih letih nekoliko izboljšuje. Opazovano petletno preživetje zbolelih med letoma 2010 in 2014 je bilo 48-odstotno.

Postavitev diagnoze raka zunanjega spolovila temelji na natančnem pregledu zunanjega spolovila z biopsijo ter dokončnim histopatološkim pregledom. Več kot 85 odstotkov vseh malignih tumorjev zunanjega spolovila je ploščatoceličnih karcinomov oziroma njihovih predstopenj. Ključno vlogo pri njihovem nastanku ima okužba z onkogenim humanim papiloma virusom (HPV), najpogosteje s sevoma HPV 16 in 18. Večje tveganje za raka imajo ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj začele spolno življenje.

Zdravljenje raka zunanjega spolovila pogosto obsega kombinacijo kirurškega in radioterapevtskega, redko tudi sistemskega zdravljenja. Zato lahko dolgotrajno in močno vpliva na kakovost življenja.

V poglavjih, ki sledijo, pojasnjujemo postopke v diagnostiki, zdravljenju in sledenju bolnic z rakom zunanjega spolovila. Na koncu je podrobno navedena tudi strokovna literatura, na katero smo se oprli pri pripravi priporočil. Ta temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi, ob soglasju avtorjev. Pri pripravi priporočil so sodelovali zdravniki specialisti, člani multidisciplinarnega ginekološko-onkološkega konzilija z Onkološkega inštituta Ljubljana, KO za ginekologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor ter KO za plastično in rekonstrukcijsko kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Pri pripravi smo se v veliki meri naslonili na priporočila treh evropskih združenj za obravnavo bolnic z rakom zunanjega

spolovila: Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (*angl. European Society of Gynecological Oncology – ESGO*), Evropskega združenja za radioterapijo in onkologijo (*angl. European Society for Radiation Oncology – ESTRO*) in Evropskega združenja za patologijo (*angl. European Society for Pathology – ESP*). Stopnje priporočil, navedene v slovenskih priporočilih, so usklajene z evropskimi priporočili.

Stopnja priporočila je povzeta po skupnih priporočilih ustanov ESGO, ESTRO in ESP:

Stopnja A: vsaj ena metaanaliza, sistematičen pregled ali randomizirana raziskava, ocenjena z 1⁺⁺, ki se neposredno nanaša na ciljno populacijo ali skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 1⁺, s konsistentnimi rezultati, ki se neposredno nanašajo na ciljno populacijo.

Stopnja B: skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 2⁺⁺, s konsistentnimi rezultati, ki se neposredno nanašajo na ciljno populacijo, ali ekstrapolirani dokazi iz raziskav, ocenjenih z 1⁺⁺ ali 1⁺.

Stopnja C: skupek dokazov v obliki raziskav, ocenjenih z 2⁺, s konsistentnimi rezultati, ki se neposredno nanašajo na ciljno populacijo, ali ekstrapolirani dokazi iz raziskav, ocenjenih z 2⁺⁺.

Stopnja D: dokazi ravni 3 ali 4 ali rezultati, ekstrapolirani iz raziskav, ocenjenih z 2⁺ : najboljša priporočena praksa na podlagi klinične prakse avtorjev priporočil.

EPIDEMIOLOGIJA RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA

Rak zunanjega spolovila je redka bolezen. Največja incidenca je v Evropi in Južni ter Severni Ameriki, medtem ko se ta rak v Aziji in Afriki pojavi le izjemoma. Slovenija se po podatkih, zbranih v 10. različici raziskave Rak na petih kontinentih, po incidenci uvršča v zgornjo desetino držav. V svetu rak zunanjega spolovila obsega 4 do 5 % vseh ginekoloških rakov. Strokovnjaki ocenjujejo, da za njim na leto zbolijo okoli 27 tisoč žensk.

V Sloveniji je v letih 2010 do 2014 na leto za rakom zunanjega spolovila povprečno zbolelo 44 žensk (4,2 na 100.000 žensk), umrlo pa 23 (2,2 na

100.000 žensk). V analizi opazamo značilen porast incidence okoli leta 2003, umrljivost zadnja leta stagnira. Omenjeni porast incidence časovno sovpadajo z uvedbo Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. Ali sta dogodka zares povezana, pa bo treba proučiti v nadaljnjih raziskavah. Ob koncu leta 2014 je med nami živelo 383 bolnic, ki jim je bila kadarkoli v življenju postavljena diagnoza raka zunanjega spolovila; 40 jih je zbolelo v zadnjem letu, 101 pa v zadnjih petih letih.

Za rakom zunanjega spolovila zboleljajo starejše ženske, najpogostejši je pri starejših od 80 let. Manjši vrh pojavljanja je zaznati še pri ženskah, starih okoli 50 let. V zelo podobnih deležih imajo bolnice ob diagnozi omejeno ali lokalno razširjeno bolezen, le izjemoma je postavljena v razsejanem stadiju. Deleži posameznih stadijev se v zadnjih desetih letih niso pomembno spreminjali. Samo pri 40 odstotkih bolnic je oboleli del zunanjega spolovila natančneje opredeljen: v 18 odstotkih gre za raka velikih sramnih ustnicah, v 12 odstotkih je lezija preraščajoča, v 7 odstotkih se pojavi rak malih sramnih ustnic in v 4 odstotkih rak ščegetavčka. Večina bolnic (83 %) ima ploščatocelični karcinom, ki je v polovici primerov opredeljen kot kercinoidni, pri ostalih pa natančnejšega opisa ni. Sledijo bolnice z bazalnoceličnim karcinomom (9 %) in melanomom (3 %). Preostale histološke vrste so opredeljene le izjemoma. Razmerje med ploščato- in bazalnoceličnimi karcinomi se s starostjo v naši populaciji ne spreminja.

Preživetje bolnic z rakom zunanjega spolovila se v zadnjih letih nekoliko izboljšuje. Opazovano petletno preživetje zbolelih med letoma 2004 in 2009 je bilo 43-odstotno, medtem ko je skupina tistih, ki je za rakom zunanjega spolovila zbolela med letoma 2010 in 2014, preživela pet let v 48 odstotkih. Preživetje pri bolnicah z lokalizirano boleznijo je značilno boljše od tistih, ki imajo ob diagnozi lokalno razširjeno bolezen. Za zbolele med letoma 2010 in 2014 je bilo opazovano petletno preživetje zbolelih z lokalizirano obliko bolezni 64-odstotno, z razsejano pa 35-odstotno. Nobena od osmih bolnic iz tega obdobja, ki so imele ob diagnozi sistemsko razširjeno bolezen oziroma stadij ni bil določen, ni preživela pet let po diagnozi.

Mednarodnih primerjav preživetja bolnic z rakom zunanjega spolovila do sedaj ni bilo izvedenih. Mednarodna raziskava EURO-CARE-5 prikazuje relativna petletna preživetja za združeno skupino bolnic z rakom zunanjega spolovila in nožnice. Povprečno evropsko relativno petletno preživetje je bilo tako v tej raziskavi za zbolele med letoma 2000 in 2007 56-odstotno, v Sloveniji 60-odstotno. Najboljše preživetje je bilo na Nizozemskem, kjer je preživelo 65 odstotkov bolnic.

Ključno vlogo pri nastanku ploščatoceličnih karcinomov zunanjega spolovila ima okužba z onkogenim humanim papiloma virusom (HPV), najpogosteje s sevoma 16 in 18. Večje tveganje za raka imajo ženske z večjim številom spolnih partnerjev in tiste, ki so zgodaj spolno aktivne. Podobno kot pri raku materničnega vratu so bolj ogrožene tudi kadilke in imunokompromitirane bolnice. Večje tveganje imajo tudi ženske, ki so že prebolele enega od anogenitalnih rakov in ženske z in situ karcinomom vulve.

OSNOVE HISTOPATOLOŠKE PREISKAVE IN DOLOČANJE STADIJA

Klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization – WHO) deli tumorje zunanjega spolovila na epiteljske, nevroektodermalne, mezenhimske, melanocitne, germinativne, limfoidne in sekundarne tumorje. Več kot 85 odstotkov vseh malignih tumorjev vulve so ploščatocelični karcinomi oziroma njihove predstopnje. V skupino epiteljskih tumorjev poleg ploščatoceličnega karcinoma in njegovih predsto-

penj uvrščamo tudi benigne ploščatocelične lezije, bazalnocelični karcinom, žlezne benigne in maligne tumorje ter nevroendokrine tumorje. Zadnji so podobno kot maligni melanom, mezenhimski tumorji in tumorji drugih skupin veliko redkejši od ploščatoceličnega karcinoma.

Ploščatocelični tumorji in njihove predstopnje

Patogeneza ploščatoceličnega karcinoma zunanjega spolovila lahko poteka po dveh različnih poteh. Prva je posledica okužbe s HPV in ta povzroči nastanek ploščatocelične ali skvamozne intraepiteljske lezije (SIL), praviloma visoke in le redko nizke stopnje malignosti (HSIL oziroma LSIL). Spremembe so običajno multifokalne, pogostejše pri mlajših ženskah. Druga pot vključuje diferencirano vulvarno intraepiteljsko neoplazijo (diferencirani VIN). Diferencirani VIN ni povezan z okužbo s HPV, temveč s sklerotičnim ali ploščatim 'lišajem' (lichen sclerosus oziroma lichen planus). Invazivni karcinom se običajno razvije pri starejših ženskah. Možno je tudi prepletanje obeh patogenetskih poti.

Predstopnje ploščatoceličnega karcinoma zunanjega spolovila so torej SIL nizke stopnje malignosti (zelo redko), SIL visoke stopnje malignosti in diferencirani tip vulvarne intraepiteljske neoplazije.

SIL nizke stopnje malignosti ali LSIL (sopomenke iz starejših klasifikacij so klasični VIN1, blaga ploščatocelična displazija, ploščati kondilom) je intraepiteljska ploščatocelična lezija, ki je posledica produktivne okužbe s HPV. Izraz 'low grade' oziroma nizka stopnja malignosti se v tem primeru nanaša na nizko tveganje za razvoj v invazivni karcinom. Najpogostejši je v re-produktivnem obdobju žensk, povezan je z okužbo z nizko in/ali visokorizičnimi humanimi papiloma virusi (HPV-LR, HPV-HR). Značilne histološke spremembe so hiperplazija ploščatega epitelija, blaga jedrna atipija parabazalnih celic, parakeratoza in hiperkeratoza, običajno je prisotna tudi koilocitoza. Tveganje, da napreduje v invazivni karcinom, je zelo majhno in večina lezij spontano izgine.

SIL visoke stopnje malignosti ali HSIL (sopomenke iz starejših klasifikacij so klasični VIN2 ali VIN3, Bowenoidni VIN, zmerna ali huda ploščatocelična displazija, karcinom in situ) je intraepiteljska ploščatocelična lezija z visokim tveganjem za razvoj v invazivni karcinom, če je pravočasno ne zdravimo. Povezan je z okužbo z visoko rizičnimi humanimi papiloma virusi (HPV-HR), najpogosteje s HPV 16 in redkeje s HPV 18. HSIL je pogosto multifokalen in se lahko pojavi skupaj z bradavicami zunanjega spolovila ter cervikalno, vaginalno in/ali analno ploščatocelično intraepiteljsko lezijo. Pogostejši je pri mlajših oziroma predmenopavznih ženskah. Histološko ga tvori gostocelična populacija nediferenciranih celic z visokim jedrnocitoplazmatskim razmerjem s pridruženo akantozo, parakeratozo in hiperkeratozo, lahko so prisotni koilociti. Imunohistokemična reakcija na p16 je difuzno močno pozitivna, reakcija na p53 pa negativna. Približno 15 odstotkov lezij se ponovi kljub popolni kirurški odstranitvi. Če spremembe segajo v robove, pa se lezija ponovi v kar polovici primerov.

Diferencirani tip vulvarne intraepiteljske neoplazije (diferencirani VIN) je HPV-negativna intraepiteljska ploščatocelična proliferacija z atipijo celic bazalnega sloja in patološko diferenciacijo keratinocitov (sinonima iz prejšnjih klasifikacij sta VIN-simplex in karcinom in situ, 'simplex type'). Diferencirani VIN ni povezan z okužbo s HPV, temveč pogosto vznikne na predelu sklerotičnega ali ploščatega lišaja oziroma lihna (lichen sclerosus oziroma lichen planus). Pogostejši je pri starejših

ženskah. Verjetnost, da se razvije v invazivni karcinom, se veča s starostjo oziroma trajanjem kroničnih kožnih vnetnih bolezni na anogenitalnem območju. Diferencirani VIN redko diagnosticiramo kot samostojno lezijo zunanjskega spolovila. Običajno se pojavi hkrati z invazivnim ploščatoceličnim karcinomom zunanjskega spolovila, najpogosteje ob robu začetne invazije v stromo. Morfološke spremembe so lahko zelo subtilne, značilne pa so atipije celic bazalnega sloja s hiperkromazijo jeder, izstopajočimi nukleoli in atipičnimi mitozami ter epidermalni podaljški (rete ridges), ki segajo globoko v dermis in lahko med seboj anastomozirajo. Poroženevanje je ohranjeno, prisotni pa sta diskeratoza in hiperkeratoza. Imunohistokemična reakcija na p16 je negativna. Čeprav je na p53 lahko pozitivna, pa v diagnostiki diferencirane tipa VIN načeloma ni uporabna. V nekaterih primerih so z molekularnimi preiskavami potrdili mutacijo p53.

Ploščatocelični ali skvamozni karcinom

Ploščatocelični ali skvamozni karcinom zunanjskega spolovila je invazivni epiteljski tumor, ki ga sestavljajo različno diferencirane ploščate celice. Je najpogostejši maligni tumor vulve, njegova incidenca pa se povečuje s starostjo. Del karcinomov zunanjskega spolovila je povezanih z okužbo z visoko rizičnimi HPV, kajenjem in SIL visoke stopnje (HSIL), del karcinomov vulve pa s kroničnimi vnetnimi spremembami kože vulve (lichen sclerosus, lichen planus) in diferencirano obliko VIN, ki praviloma ni posledica okužbe s HPV. Karcinomi, ki so posledica okužbe s HPV, so običajno bazaloidnega tipa. Tvorijo jih kohezivni skupki nezrelih epiteljskih celic, ki morfološko spominjajo na HSIL. Za bradavičaste (*angl. warty oziroma condylomatous*) tumorje so značilne izrazite atipije celic povrhnjega sloja, podobne spremembam ob okužbi s HPV, lahko je prisotno tudi poroženevanje. V večini primerov sta reakciji na HPV 16 in p16 pozitivni. Poroženevajoči karcinomi so večinoma dobro diferencirani in citološke atipije povrhnjega sloja so minimalne. Običajno so HPV- in p16-negativni, v okolici karcinoma pa je na koži zunanjskega spolovila lahko prisoten diferencirani tip VIN, neredko tudi lichen sclerosus ali lichen planus. Verukozni karcinom je popolnoma diferenciran, neenakomerno poroženevajoči ploščatocelični tumor, ki raste ekspanzivno in infiltrira stromo v obliki širokih betičastih poganjkov. Atipija celic je minimalna, citoplazma obilna in izrazito eozinofilna. Reakciji na p16 in p53 sta negativni. Tveganje za ponovitev bolezni je odvisno od velikosti tumorja, multifokalnosti, prisotnosti HSIL in statusa ekscizijskih robov. Najpomembnejši napovedni dejavnik prizadetosti regionalnih bezgavk je globina invazije, status bezgavk pa je najpomembnejši napovedni dejavnik poteka bolezni.

Bazalnocelični karcinom

Bazalnocelični karcinom zunanjskega spolovila je infiltrativen tumor, ki ga tvorijo celice, podobne celicam bazalnega sloja epidermisa, z značilnim stopničastim vzorcem na robu lezije. Ploščatocelična diferenciacija je lahko prisotna, običajno v središču gnezd tumorskih celic. Bazalnocelični karcinom moramo razlikovati od bazaloidnega tipa skvamoznega karcinoma. Tumor običajno raste počasi in le redko zaseva v področne bezgavke.

Žlezni tumorji

Pagetova bolezen je intraepiteljska neoplazma zunanjskega spolovila z lastnostmi, podobnimi apokrinim ali ekrinim žlezam. Histološko so zanjo značilne velike celice z obilno citoplazmo, ki jih imenujemo Pagetove celice. Vznikne iz pluripotentnih zarodnih celic epidermisa. Invazija v dermis in njena globina sta

napovedna dejavnika prizadetosti regionalnih bezgavk. Pagetova bolezen je lahko tudi posledica neposrednega širjenja adenokarcinoma kožnih adneksov, anorektalnega ali urotelijskega karcinoma v epidermis kože zunanjskega spolovila. Pomembno je, da jo prepoznamo, pomislimo na možnost širjenja karcinoma iz okolice in jo razlikujemo od malignega melanoma in situ, ki je Pagetovi bolezni morfološko zelo podoben.

Drugi žlezni tumorji zunanjskega spolovila, tako benigni kot maligni, so zelo redki in lahko vzniknejo v Bartolinovih ali drugih specializiranih anogenitalnih žlezah (mammary-like glands oziroma periurethral glands of Skene) in žlezah znojnicah (ekrini karcinomi).

Melanocitni tumorji

Maligni melanom je maligni tumor, ki vznikne iz melanocitov v epidermisu. Histološko so melanomi lahko vretenastocelični ali epiteloidnocelični. Tumorske celice imajo praviloma velika jedra in številne izstopajoče nukleole. V posameznih celicah je v citoplazmi lahko prisoten prašnat melaninski pigment. Standardiziran histološki izvid za maligni melanom zunanjskega spolovila ali nožnice mora biti enak izvidu za maligni melanom kože na drugih lokacijah in mora vsebovati podatke o tipu rasti, debelini tumorja (Breslow), globini invazije (Clark), prisotnosti ulceracije, limfovaskularne in perinevralne invazije, satelitskih infiltratov, regresiji, infiltrirajočih limfocitov ter mitotski indeks in status kirurških robov. Klinični stadij, debelina tumorja (Breslow), večja od 1 mm, vertikalna rast tumorja, ulceracija in mitotski indeks večji od 1/mm², so znani negativni napovedni dejavniki preživetja.

Mezenhimski tumorji

Številne mezenhimske lezije, ki vzniknejo na predelu zunanjskega spolovila, so težava za patologa. Predvsem zato, ker so redke in jih patolog vidi le redko ter so si morfološko in imunofenotipsko zelo podobne. Nekatero mezenhimske lezije so specifične za vulvo-vaginalno območje, v zunanjem spolovilu pa lahko vzniknejo tudi mezenhimski tumorji, ki se pogosto pojavljajo na drugih anatomskih lokacijah in le redko na vulvi. Specifični benigni mezenhimski tumorji so agresivni angiomksom, angiomiofibroblastom, superficialni miofibroblastom, celularni angiofibrom, fibroepiteljski stromalni polip, leiomiom in predpubertetni vulvarni fibrom, vzniknejo pa lahko tudi tumorji, kot so lipom, granulocelični tumor, rabdomiom, nevrofibrom, hemangiom in drugi. Številni od naštetih specifičnih tumorjev vzniknejo iz celic specializirane subepiteljske strome spodnjega genitalnega trakta, ki sega od materničnega vratu do zunanjskega spolovila, in so hormonsko odzivni. Najpogostejši maligni mezenhimski tumorji so embrionalni rabdomiosarkom, alveolarni rabdomiosarkom, leiomiosarkom in epiteloidni sarkom, vzniknejo pa lahko številni drugi sarkomi, ki pa so na predelu zunanjskega spolovila zelo redki.

Navodila za patologa

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo poenotenje patoloških izvidov za karcinom zunanjskega spolovila, ti pa zagotavljajo standardizirano kirurško in sistemsko zdravljenje. Osnovni podatki v histološkem izvidu zagotavljajo ključne informacije, ki skupaj s kliničnimi določajo prognozo in omogočajo zanesljive epidemiološke in klinične raziskave.

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA

Opis vrste vzorca	<ul style="list-style-type: none"> • lokalna/široka ekscizija • parcialna/totalna/radikalna vulvektomija • drugo (označi kirurg na napotnico)
Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij	<ul style="list-style-type: none"> • fiksiran/nefiksiran • vrsta uporabljenega fiksativa • nepoškodovan/prerezan • orientiran/neorientiran
Določitev teže in velikosti vzorca	<ul style="list-style-type: none"> • teža v gramih • velikost vzorca merimo v treh dimenzijah
Opis tumorja	<ul style="list-style-type: none"> • velikost (določimo vsaj v največji meri) • makroskopska oddaljenost od robov • opis rezne ploskve • največja debelina tumorja na prerezu • mesto tumorja (veliki/mali labij, klitoris, drugo) • multifokalnost tumorja
Opis kože zunaj tumorja	
Opis drugih organov ali tkiv, ki so pridruženi v vzorcu	
Bezgavke	<ul style="list-style-type: none"> • varovalna bezgavka • ingvinofermalne bezgavke • pelvične bezgavke

Vzorčimo reprezentativne rezine tumorja, mesto najgloblje invazije in mesto prehoda tumorja v področje kože brez makroskopsko vidne tumorske infiltracije, kirurške robove (zgornji, spodnji, stranski, globoki), rezine s spremenjeno kožo, markirana mesta (ki jih označi kirurg) in mesto morebitnih predhodnih ekscizij.

MIKROSKOPSKI PREGLED VZORCA**Histološki tip tumorja (skladno s klasifikacijo WHO)**

Histološki gradus	<ul style="list-style-type: none"> • G1 – dobro diferenciran • G2 – zmerno diferenciran • G3 – slabo diferenciran • G4 – nediferenciran
Debelina tumorja	debelino tumorja merimo v mm od njegove površine do najgloblje točke invazije, v primeru poroženevanja na površini pa od granularnega sloja epidermisa do najgloblje točke invazije
Globina invazije	globino invazije merimo v mm od dermalno-epidermalne najbolj površinske dermalne papile do točke najgloblje invazije
Tip infiltracije	• infiltrativni/ekspanzivni
Prisotnost limfovaskularne invazije	
Patološke spremembe na predelu zunaj tumorja	<ul style="list-style-type: none"> • LSIL/HSIL • diferencirani VIN • lichen sclerosus/planus
Kirurški robovi	<ul style="list-style-type: none"> • invazivni karcinom sega v rob • oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba • HSIL sega v rob • oddaljenost HSIL od najbližjega roba • diferencirani VIN sega v rob • oddaljenost diferenciranega VIN od najbližjega roba
Status regionalnih, varovalnih ali drugih bezgavk (razmerje med številom metastatskih in vseh pregledanih bezgavk)	<ul style="list-style-type: none"> • število bezgavk z zasevki, manjšimi od 5 mm • število bezgavk z zasevki, večjimi od 5 mm • število bezgavk z mikrozasevki • število bezgavk z izoliranimi tumorskimi celicami • širjenje tumorja v perinodalno maščevje

POSTAVITEV DIAGNOZE RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA

Postavitev diagnoze raka zunanega spolovila temelji na natančnem pregledu zunanega spolovila z biopsijo ter dokončnim histopatološkim pregledom. Obravnava bolnice se začne z natančno anamnezo, ki naj bo usmerjena ne samo v simptome in dejavnike tveganja, ampak tudi v pridružene bolezni ter stanja, ki vplivajo na specifično onkološko zdravljenje.

Pregled zunanega spolovila je nujni del postavitve diagnoze. Pomemben je natančen opis sumljivih sprememb, njihova velikost, število, položaj (centralni, periferni del zunanega spolovila, prehajanje mediane linije, oddaljenost od linije mediane), premakljivost, palpatorna ocena infiltracije globljih struktur, zajetost sosednjih organov (sečnica, zadnjik, sečni mehur, danka) ter ocena možne ekscizije z makroskopskim varnostnim robom. Bimanualni in rektalni pregled sta potrebna za oceno prehajanja tumorja v nožnico in danko. Pregled naj zajema tudi kolposkopski pregled nožnice in materničnega vratu, saj se HPV pojavlja v 86 odstotkih predrakavih sprememb zunanega spolovila in v 28,6 odstotka rakov zunanega spolovila. Pomembna sta pregled ingvinalne lože z oceno velikosti, premakljivosti, konsistence bezgavk in kože nad mestom ingvinalnih bezgavk ter palpacija supraklavikularnih bezgavk.

Klinični pregled

Pri bolnicah, pri katerih je prisoten sum na maligno bolezen zunanega spolovila ob že prej prisotni patologiji (atrofični sklerozni lihen, patološki citološki bris zunanega spolovila), svetujemo vulvoskopijo. Gre za sistematičen pregled zunanega spolovila z uporabo povečave (običajno najmanjša povečava na kolposkopu z belo svetlobo), ki zajame celotno zunanje spolovilo. Uporabo 3- do 5-odstotne oetne kisline prilagodimo pretežno poroženevajočemu epitelu, kar pomeni, da uporabimo obilno količino na zložencu in počakamo vsaj 5 minut, preden začnemo pregledovati spolovilo. Uporaba oetne kisline na zunanjem spolovilu je sicer nizko specifična, saj je oetno bel epitel značilen za vse HPV-spremembe na spolovilu.

Odvzem vzorca za histološko preiskavo

Postavitev diagnoze je histološka po ciljni biopsiji. Pomembno je, da vzorec odvezamo tam, kjer je tkivo vitalno. V sredini sprememb, ki so v obliki razjed, mehurčkov, ob atrofiji in brazgotinah, je pogosto nekroza, granulacijsko tkivo, fibrin, vnetje. Takšen vzorec ni primeren, zato svetujemo odvzem biopsije blizu roba, s čimer zajamemo tudi vitalen površinski epitelij. Velikost bioptičnega materiala naj bo vsaj 4 mm. Pred biopsijo poskrbimo za lokalno analgezijo.

Ocena zajetosti bezgavk

Oceno zajetosti bezgavk lahko opravimo z ultrazvočnim (UZ) pregledom ingvinalnih lož. Občutljivost in specifičnost ultrazvočne preiskave bezgavk pri raku zunanega spolovila sta po nekaterih podatkih 76-odstotni in 91-odstotni, s pozitivno in negativno napovedno vrednostjo 83 in 87 odstotka. Ob sumu na zajetost bezgavk po slikovni diagnostiki lahko opravimo biopsijo s tanko ali debeloigelnno metodo. Ultrazvočno vodena tankoigelnna biopsija omogoča citološki pregled bezgavke in ima ocenjeno občutljivost, specifičnost, negativno in pozitivno napovedno vrednost 80, 100, 93 in 100 odstotkov ter je po nekaterih objavah v teh lastnostih boljša od magnetnoresonančne (MR) ocene ingvinalnih bezgavk. Ultrazvočno vodena debeloigelnna biopsija omogoča histološki pregled tkiva. Podatkov o uspešnosti te metode za bolnice z rakom zunanega spolovila v literaturi ni, čeprav se debeloigelnna biopsija ingvinalnih bezgavk uporablja v vsakdanji praksi pri drugih tumorjih bezgavk. Ultrazvočni pregled ingvinalnih bezgavk z ultrazvočno vodeno tanko- ali debeloigelnno biopsijo je razmeroma preprosta, dostopna in poceni preiskava, ki jo lahko opravimo ambulantno. Predoperativna ocena zajetosti ingvinalnih bezgavk vpliva na odločitev o kirurškem pristopu.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA

Na izbiro kirurškega posega vpliva velikost primarnega tumorja, njegova lokacija, status ingvinalnih in medeničnih bezgavk ter prizadetost okoliških struktur.

Vrste kirurških posegov

Med kirurškimi posegi primarnega tumorja se odločamo med široko ekscizijo zunanega spolovila, vulvektomijo simplex ter radikalno vulvektomijo (odstranitev primarnega tumorja s povrhnjo ingvinalno limfadenektomijo). Glede na status bezgavk in velikost primarnega tumorja pa se odločamo še med biopsijo varovalne bezgavke (SNB) in radikalno ingvinalno limfadenektomijo.

Če je bolezen razširjena lokalno in so prizadete okoliške strukture (sečnica, nožnica, dank), pridejo v poštev izjemno radikalni posegi, vključno z zadnjo, sprednjo ali popolno eksentericno medenico ter abdominoperinealno ekscizijo.

Varnostni rob

Pri kirurški odstranitvi želimo zagotoviti vsaj 1 cm zdravega tkiva (varnostnega roba) okoli primarnega tumorja. Zadosten varnostni rob pomembno zmanjša verjetnost lokalne ponovitve bolezni, vendar ga je v določenih anatomskih predelih težko doseči. Pomembno je, da je bilo v opravljenih raziskavah opisano približno 20-odstotno krčenje preparata. To pomeni, da je bil pred posegom vrisan 10-milimetrski varnostni rob pri mikroskopskem pregledu velik le 8 mm.

Ocena prizadetosti bezgavk

Poti širjenja ploščatoceličnega raka so tri. Najpogosteje zaseva limfogeno v ingvino-femoralne bezgavke, hematogeni razsoj je zelo redek, tudi neposredno razraščanje je redko.

Standardno kirurško zdravljenje zgodnjih stadijev raka zunanega spolovila (T1, T2) brez tipljivo povečanih ingvinalnih bezgavk je bila široka lokalna ekscizija tumorja z varnostnim robom 1 cm in enostranska ali obojestranska ingvino-femoralna limfadenektomija skozi ločene reze.

Pri zgodnjih stadijih bolezni najdemo zasevke v ingvino-femoralnih bezgavkah le pri 20 do 30 odstotkih bolnic. Vse druge (70 % ali več) od posega nimajo koristi, močno pa se poveča obolevnost. Od uvedbe ločenih incizijskih mest se je število zapletov sicer zmanjšalo, še vedno pa pogosto nastanejo limfedemi (25–70 %), limfociste ali dehiscence rane (20–40 %).

Zanesljive diagnostične metode za določitev predoperativnega statusa ingvino-femoralnih bezgavk ni. S palpacijo najdemo le 25 odstotkov metastatskih bezgavk. Senzitivnost magnetne resonance (MR) naj bi bila glede na literaturo le 40- do 50-odstotna. Dobra metoda za potrditev zasevkov v področnih bezgavkah je ultrazvočno vodena tankoigelná biopsija, vendar je uspešnost te metode močno odvisna od izkušenosti preiskovalca.

Biopsija varovalne bezgavke

Prav pomanjkanje neinvazivnih tehnik za ugotavljanje statusa ingvino-femoralnih bezgavk, odsotnost zasevkov v bezgavkah pri večini bolnic v nižjih stadijih bolezni in pogosta obolevnost po limfadenektomiji je vodila do razvoja minimalno invazivne kirurške tehnike (biopsije varovalne bezgavke) pri raku zunanega spolovila, kar je danes standardno zdravljenje.

Varovalna bezgavka je opredeljena kot prva bezgavka v limfatičnem sistemu, v katerega se drenira limfa iz primarnega

tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke naj bi bila reprezentativna za vse druge bezgavke na tem območju. Histološko negativna varovalna bezgavka naj bi napovedovala odsotnost zasevkov v drugih nevarovalnih bezgavkah. V raziskavi GROINSS-V so po odstranitvi tumorja (velikosti . 4 cm) in varovalnih bezgavk ingvinalno, ki so bile negativne, opažali ponovitev bolezni pri 2,3 odstotka bolnic (spremljali so jih 35 mesecev). Lažno negativna napovedna vrednost je bila 2,9 odstotka. V raziskavi GOG (Gynecologic Oncology Group) skupine, protokol 137, pa je bila lažna negativna napovedna vrednost 3,7 odstotka.

Biopsija varovalne bezgavke se lahko opravi bolnicam, pri katerih je:

- histološko potrjen rak zunanega spolovila z globino invazije več kot 1 mm
- tehnično izvedljivo injiciranje potrebnih substanc v okolico tumorja
- potrjena odsotnost povečanih in fiksiranih bezgavk v ingvinalnih predelih
- Varovalno bezgavko označujemo vedno na dva načina: s ^{99m}Tc (tehnecij) vezanim nanokolidom in patentnim modrilom. Ta način je najzanesljivejši, saj varovalno bezgavko najdemo v 97,7 odstotka (95 % CI, 96–98 %). Samo z vbрызganjem modrila po podatkih iz literature najdemo varovalno bezgavko le v 68,7 odstotka (95 % CI, 63–74 %), samo s tehnecijem (^{Tc} 99m) pa v 94 odstotkih (95 % CI, 90–96 %).

Kolid vbрызgam s tanko iglo intradermalno na štirih mestih tik ob zunanjem robu tumorja. Sledi limfoscintigrafija z gama kamero. Prva aktivna točka je varovalna bezgavka, njen položaj označimo na koži. Včasih se pokaže več mest z visoko aktivnostjo, v takem primeru označimo vsa. Tik pred začetkom operacije ob robu tumorja vbрызgam modrilo (na istih mestih, kot smo predhodno vbрызgali izotop). Na koži na označenem mestu naredimo 3 do 4 cm dolg rez, pazljivo razmikamo tkiva, da preprečimo krvavitev. Tako lažje najdemo modro obarvano bezgavko. Njeno aktivnost preverjam z ročno gama kamero. Bezgavko previdno odstranimo. Če najdemo naslednjo modro obarvano bezgavko z manjšo aktivnostjo, odstranimo tudi to.

Sledi odstranitev tumorja na zunanjem spolovilu s širokim varnostnim robom. Za radikalno vulvektomijo se odločimo le v primeru multifokalne rasti tumorja. Pregled bezgavke po metodi zaledenelega reza ni primeren, ker uniči bezgavko in ni možen njen nadaljnji pregled (ang. ultrastaging). Počakamo na dokončni izvid in po potrebi bolnico ponovno operiramo. Če je v varovalni bezgavki zasevek, naredimo ingvino-femoralno limfadenektomijo, izjemoma se lahko odločimo za pooperativno obsevanje (odločitev sprejmemo za vsako bolnico posebej, tudi glede na druge prognostične dejavnike).

Po odstranitvi varovalne bezgavke ingvinalno pride do ponovitve bolezni v tem predelu v manj kot 3 odstotkih. Po kompletni ingvino-femoralni limfadenektomiji pride do ponovitve bolezni pri 1 odstotku bolnic ali manj. Po superficialni ingvinalni limfadenektomiji pride do ponovitve bolezni ingvinalno pri 5 do 7 odstotkih. Triodstotna verjetnost za ponovitev bolezni ingvinalno je zadovoljivo tveganje glede na zelo zmanjšano obolevnost po odstranitvi varovalne bezgavke v primerjavi z obolevnostjo po kompletni ingvino-femoralni limfadenektomiji (dehiscenca rane, 11,7 % : 34,0 %; limfedem, 1,9 % : 25,2 %).

Izvedba ingvinalne limfadenektomije na preživetje nima vpliva. Preživetje bolnic s ponovitvijo bolezni v ingvinalne bezgavke je majhno.

Ponovna izvedba odstranitve varovalne bezgavke ingvinalno ob lokalni ponovitvi bolezni (velikost tumorja . 4 cm) je po zadnjih raziskavah mogoča. Postopek je tehnično težji, uspešnost odkrivanja varovalne bezgavke pa zato manjša kot ob primarni operaciji (84 %).

DiSaia s sodelavci je bil prvi, ki je že leta 1991 domneval, da površinske ingvinalne bezgavke pri raku zunanjega spolovila verjetno služijo kot varovalne bezgavke za vse globlje ležeče. Prvo raziskavo je 1994 leta objavil Levenback. Varovalne bezgavke je označil s pomočjo modrila in zanesljivost postopka nadziral s poznejšo kompletno ingvino-femoralno limfadenektomijo. Tri leta pozneje je deCesare objavil rezultate raziskave, pri kateri je za iskanje varovalnih bezgavk uporabil intraoperativno gama kamero. Obe metodi je združil Hullu, ki je varovalne bezgavke označil s predoperativno limfoscintigrafijo in intraoperativno z modrilom.

Rekonstrukcijske rešitve po obsežnih kirurških posegih

Mehkotkivne vrzeli v predelu ženskega zunanjega spolovila, nožnice in presredka so lahko posledica prirojenih anomalij ali pridobljenih stanj, ki so posledica poškodb ali resekcij zaradi vnetij in rakavih obolenj. Rak, ki prizadene to območje, lahko izvira iz sečil, rodil, prebavil ali kože. Rekonstrukcije tovrstnih vrzeli so zapletene, saj gre običajno za tkiva, ki so bila večkrat operirana ali zdravljena z radioterapijo. Omenjeni dejavniki slabo vplivajo na prekrvljenost tkiv, podaljšujejo čas celjenja in onemogočajo kritje vrzeli s preprostimi tehnikami, kot so direktni šiv ali kožni presadek. Pogosto so bolnice tudi sistemsko prizadete

zaradi pridruženih bolezni, kot sta sladkorna bolezen in periferna arterijska okluzivna bolezen.

Bolnicam je treba omogočiti normalno odvajanje urina in blata ter neboleče spolne odnose. Občutljivost ter estetski videz rekonstruiranega predela sta manj pomembna.

Zaradi obsežnosti resekcij je včasih treba napraviti kolostomo in derivacijo urina, kar omejuje rekonstruktivne možnosti z režnji s trebuha. Za neboleče spolne odnose moramo zagotoviti ustrezen premer vhoda ter dolžino nožnice, ki ima trpežen mehkotkivni pokrov, ki preprečuje poškodbe in nastajanje kroničnih ran. Pri bolnicah z ohranjeno maternico je treba omogočiti porodno pot. To je sicer redkost, saj maternico pri obsežnih posegih navadno odstranimo. Izjema so mlajše bolnice.

Estetski vidik je pomemben predvsem pri manjših ali delnih ekscizijah na zunanjem spolovilu. V tem primeru je cilj rekonstrukcije simetrično zunanje spolovilo.

Tipi rekonstrukcije

Povrhne vrzeli vulve lahko zaradi ohlapnosti tkiv v okolici bodisi direktno zašijemo ali pa jih prekrijemo z lokalnimi kožno-podkožnimi režnji. Če so vrzeli plitve in obsežne, jih prekrijemo s kožnimi presadki.

Pri prekrivanju večjih vrzeli, ki vključujejo tudi nožnico, si pomagamo s klasifikacijo po Cordeiru, ki tip rekonstrukcije prilagodi anatomske regiji vrzeli nožnice (slika 1).

Slika 1: Klasifikacija vrzeli vagine in njihova rekonstrukcija po Cordeiru



Večje vrzeli torej prekrivamo z mišično-kožnimi ali fascio-kožnimi režnji, ki imajo robustno in predvidljivo prekrvavitev. V vrzel jih všijemo kot napredujoči reženj V-Y ali kot transpozicijski reženj. Reženj v vrzel pripelje dobro prekrvljeno tkivo in tako pripomore k boljšemu in hitrejšemu celjenju. Najpogostejši dajalski mesti sta trebušna stena in stegno.

Singapurski reženj je fascio-kožni reženj, ki temelji na vejah arterije pudende. Leži v medialni stegenski gubi, bazo ima v višini zadnjega roba vhoda v nožnico. Je delno oživčen in se ga lahko uporabi eno- ali obojestransko.

Reženj rectus abdominis je mišično-kožni reženj, ki temelji na globoki spodnji epigastrični arteriji. Kožni otok oblikujemo vertikalno, transverzalno ali poševno, glede na potrebe rekonstrukcije. Primeren je za prekrivanje velikih vrzeli, saj s svojim volumnom zapolni malo medenico po izpraznitvenih operacijah in tako preprečuje enterokutane fistule ter herniacijo črevesja.

Reženj gracilis je mišično-kožni reženj, ki temelji na medialni cirkumfleksni stegenski arteriji. Če uporabimo reženj gracilis obojestransko, lahko rekonstruiramo celotno nožnico, obenem pa ima dovolj volumna, da zapolni medenico po izpraznitveni operaciji. Kožni otoki režnja so manj zanesljivi kot pri režnju rectus abdominis, zlasti pri čezmerno prehranjenih bolnicah.

Režnji iz glutealne gube temeljijo na arteriji pudendi in njenih vejah. So fascio-kožni režnji z zadostnim volumnom. Z obojestranskim režnjem lahko rekonstruiramo celotno nožnico, brazgotina na odvzemnem mestu pa je relativno skrita. V tem predelu lahko uporabimo tudi prebodnične režnje, ki temeljijo na spodnji glutealni arteriji.

Prosti režnji se pri rekonstrukciji anogenitalnega predela uporabljajo zelo redko.

Rekonstruktivni posegi anogenitalnega predela so zapleteni. Poseg je treba skrbno načrtovati in rekonstrukcijo prilagoditi površini in globini vrzeli. Pri tem je treba upoštevati lokalno in splošno stanje bolnice. Cilj rekonstrukcije je čimprejšnja vrnitev bolnice v karseda normalen življenjski tok.

OBSEVANJE PRI RAKU ZUNANJEGA SPOLOVILA

Dopolnilno obsevanje

Namen pooperativnega (dopolnilnega) obsevanja kateregakoli območja je zmanjšanje verjetnosti lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni, podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni in celokupnega preživetja. Ker je rak zunanjskega spolovila redek, je malo tudi randomiziranih raziskav o dopolnilnem zdravljenju. Večina podatkov o učinkovitosti dopolnilnega obsevanja izvira iz majhnih nerandomiziranih, najpogosteje retrospektivnih raziskav, večinoma gre za dokaze nivoja C ali D. Nekatera priporočila slonijo tudi na podatkih, ekstrapoliranih iz učinkovitega dopolnilnega zdravljenja drugih tumorskih lokalizacij, denimo raka zadnjika in raka materničnega vratu.

Obsevanje ležišča tumorja

Najbolje definirana dejavnika tveganja za ponovitev bolezni v ležišču primarnega tumorja sta pozitiven ali bližnji kirurški rob, pri čemer soglasja o definiciji bližnjega kirurškega roba v mednarodnem prostoru ni. Na odločitve

o dopolnilnem obsevanju ležišča tumorja lahko vplivajo tudi drugi dejavniki tveganja, kot so velikost tumorja, globina invazije, prisotnost limfovaskularne invazije (LVI), način rasti ter prisotnost neinvazivne oblike v kirurškem robu. Pri analizi vzorcev oskrbe

(*angl. patterns of care*) bolnic z rakom zunanjskega spolovila v svetu so ugotovili, da je najpogostejši dejavnik tveganja, pri katerem se radioterapevt onkolog ali multidisciplinarni konzilij odloči za dopolnilno obsevanje ležišča tumorja, bližnji ali pozitivni resekciski rob (v 39 % poslanih odgovorov), redkeje pa ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, kot so napredovali stadij (9 %), globoka invazija (9 %) in prisotnost limfovaskularne invazije (7 %).

Bližnji ali pozitivni resekciski rob

V retrospektivni raziskavi dejavnikov za ponovitev bolezni po operaciji raka zunanjskega spolovila, objavljeni v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, se je kot pomemben napovedni dejavnik izkazal resekciski rob, enak ali večji od 8 mm. Pri nobeni od bolnic z robom, enakim ali večjim od 8 mm, ni prišlo do lokalne ponovitve bolezni, medtem, ko je v skupini bolnic z robom, manjšim od 8 mm, do ponovitve prišlo pri 48 odstotkih bolnic.

Rezultati nedavno objavljene nemške retrospektivne raziskave AGO-CaRE-1 vpliva oddaljenost tumorja vsaj 8 mm od resekciskega roba na verjetnost lokalne ponovitve niso potrdili. Druga nemška multicentrična retrospektivna analiza 257 bolnic pa je pokazala boljše petletno celokupno preživetje pri bolnicah z negativnim resekciskim robom v primerjavi s tistimi s pozitivnim ali bližnjim (enako ali manj kot 10 mm) resekciskim robom (66,1 % : 49,2 %, $p = 0,005$). Dopolnilno obsevanje ležišča tumorja je pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim resekciskim robom izboljšalo petletno celokupno preživetje z 29 na 67,6 odstotka ($p < 0,0001$), s čimer se je preživetje teh bolnic izenačilo s preživetjem bolnic z negativnim resekciskim robom. V starejši retrospektivni raziskavi je pooperativno obsevanje zmanjšalo verjetnost lokalne ponovitve pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim (manj kot 8 mm) resekciskim robom z 58 na 16 odstotkov ($p = 0,0048$ oziroma 0,036), kar pa se ni odrazilo v izboljšanju celokupnega preživetja. V ameriški retrospektivni analizi operiranih bolnic z rakom zunanjskega spolovila so Viswanathanova in sodelavci ugotovili bližnji resekciski rob (manj kot 10 mm) pri 56 odstotkih, pozitivni rob pa pri 10 odstotkih bolnic. Štiri leta po zdravljenju je bilo brez lokalne ponovitve bolezni 82, 63 oziroma 37 odstotkov bolnic z negativnim, bližnjim in pozitivnim resekciskim robom. Pri bolnicah z bližnjim in pozitivnim robom je obsevanje z dozo, enako ali večjo od 56 Gy pomembno zmanjšalo verjetnost ponovitve bolezni v ležišču tumorja. Največjo verjetnost ponovitve bolezni so imele bolnice z resekciskim robom, manjšim od 5 mm.

V priporočilih ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), objavljenih leta 2017, so dopolnilnemu obsevanju pri bolnicah z bližnjim ali pozitivnim resekciskim robom podelili stopnjo priporočila „, kar pomeni, da gre za načelo dobre prakse, in ne za odločitev, ki temelji na dokazih. Kot prednostni ukrep pri bolnicah s pozitivnim resekciskim robom, če je to mogoče, priporočajo ponovno ekscizijo, vendar tudi to priporočilo nosi stopnjo.

Obsevanje bezgavčnih lož

Pri bolnicah s klinično negativnimi ingvinalnimi bezgavkami je pri preprečitvi regionalne ponovitve bolezni operacija (limfadenektomija) z dopolnilnim obsevanjem v primeru pozitivnih bezgavk učinkovitejša kot le obsevanje ingvinalnih bezgavčnih lož. Edina randomizirana raziskava, ki je primerjala oba načina zdravljenja, je bila predčasno zaključena zaradi velikega števila ponovitev bolezni po obsevanju v primerjavi z operativnim zdravljenjem (18,5 % : 0 %). Pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami po vulvektomiji in ingvinalni limfadenektomiji je obsevanje medeničnih bezgavk učinkovitejše zdravljenje kot njihova odstranitev. V randomizirani raziskavi GOG-37 je bilo

po operaciji več regionalnih ponovitev bolezni (23,6 % : 5,1 %), celokupno preživetje je bilo slabše (54 % : 68 %) v primerjavi z obsevanimi bolnicami. Tudi po dolgotrajnem sledenju (mediano sledenje 74 mesecev) je razlika v celokupnem preživetju in preživetju brez napredovanja bolezni ostala statistično značilna, poznejše posledice zdravljenja (kronični limfedem, deskvamacija kože) so bile enako pogoste v obeh skupinah bolnic.

Vloga dopolnilnega obsevanja glede na število pozitivnih bezgavk

Nedvoumna prednost dopolnilnega obsevanja je bila dokazana za bolnice z dvema ali več pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami (stopnja priporočila B), medtem ko obsevanje bolnic z le eno pozitivno bezgavko ostaja nedorečeno. Pozitivne ingvinalne bezgavke so najpogostejša indikacija za odločitev o dopolnilnem obsevanju regionalnih bezgavčnih lož, saj se zanj v tem primeru odloči več kot polovica centrov, ki so sodelovali v analizi vzorcev oskrbe teh bolnic.

V randomizirani raziskavi GOG-37 je bila prednost obsevanja medeničnih bezgavk pri celokupnem preživetju najbolj izražena pri bolnicah z dvema ali več pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami in pri bolnicah s fiksiranimi ingvinalnimi bezgavkami. V retrospektivni raziskavi AGO-CaRE 1 je dopolnilno obsevanje pri bolnicah z dvema ali tremi pozitivnimi bezgavkami značilno izboljšalo triletno preživetje brez napredovanja bolezni (39,6 % : 25,9 %, $p = 0,004$), medtem ko pri bolnicah z eno ali več kot tremi pozitivnimi bezgavkami razlika ni bila statistično značilna. V nobeni od skupin bolnic dopolnilno obsevanje ni vplivalo na celokupno preživetje.

Več retrospektivnih raziskav ni pokazalo izboljšanja preživetja brez ponovitve bolezni in bolezensko specifičnega preživetja po obsevanju bolnic z eno pozitivno bezgavko. Nasprotno pa je raziskava SEER pokazala izboljšanje petletnega bolezensko specifičnega preživetja po dopolnilnem obsevanju tudi pri bolnicah z eno pozitivno bezgavko. Dopolnilno obsevanje v isti skupini bolnic ni vplivalo na izboljšanje preživetja, če je bilo odstranjenih več kot 12 bezgavk.

Vloga dopolnilnega obsevanja pri ekstrakapsularni ekstenziji

Samostojni napovedni dejavnik za celokupno preživetje in regionalno ponovitev bolezni je ekstrakapsularna ekstenzija (ECE), ne glede na število pozitivnih bezgavk. V analizi vzorcev oskrbe bolnic z rakom zunanega spolovila so se le v 14 odstotkih sodelujočih centrov odločili za obsevanje bezgavčnih lož na podlagi prisotnosti ekstrakapsularne ekstenzije. Priporočila ESGO iz leta 2017 priporočajo dopolnilno obsevanje pri bolnicah z ekstrakapsularno ekstenzijo (stopnja priporočila B), priporočila NCCN (National Comprehensive Cancer Network) pa tega stanja ne omenjajo kot samostojne indikacije za dopolnilno obsevanje, priporočajo pa povečanje doze s 50 do 55 Gy na 54 do 64 Gy.

Principi radioterapije

Pripravo na obsevanje opravimo na simulatorju računalniške tomografije (CT). Če bolnično stanje in zmožnost to dopušča, ob pripravi in obsevanju leži v položaju žabe (*angl. frog leg*), kar omogoča zmanjšanje doze na kožo notranjega dela stegen. Pripravo opravimo s polnim mehurjem in praznim črevesom ob uporabi standardnega protokola. Če je treba, ob pripravi uporabimo bolus, ki omogoča povečanje doze na koži in v podkožju. Pooperativno brazgotino in morebiten makroskopski ostanek tumorja označimo z žičko ali drugim radioplačnim materialom. V obsevalno polje glede na histopatološki izvid vključimo ležišče tumorja, ki mu pri bližnjem ali pozitivnem resekcijem

robu dodamo do 2 cm varnostnega roba. Pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami v obsevalno polje vključimo ingvino-femoralne in medenične bezgavčne lože do višine razcepišča iliakalnega žilja. V obsevalno polje praviloma vključimo bezgavke obojestransko, lahko pa se samostojno odločimo tudi za enostransko vključitev ingvinalnih in/ali medeničnih bezgavk, upošteva se stanje zmogljivosti bolnice in mesto primarnega tumorja. Pri bolnicah s pozitivnimi medeničnimi bezgavkami, kar pri raku zunanega spolovila sicer že velja za metastatsko bolezen, zgornjo mejo ustrezno prilagodimo, najpogosteje tako, da sega en bezgavčni nivo nad nivo prizadetih bezgavk.

Dopolnilno obsevanje je priporočljivo izvesti v 6 tednih po operaciji (stopnja priporočila), najpozneje pa v 8 tednih po operaciji.

Ležišče tumorja pri negativnih resekcijских robovih praviloma obsevamo s skupno dozo 50 Gy v dnevni frakciji po 2 Gy petkrat tedensko, regionalne bezgavčne lože pa z dozo 45 do 50 Gy v dnevni frakciji po 1,8 do 2 Gy. Za povečanje doze na ležišče tumorja se lahko odločimo v primeru pozitivnih resekcijских robov, za povečanje doze na bezgavčne lože pa pri ekstrakapsularni ekstenziji ali ostanku patoloških bezgavk.

Dopolnilno obsevanje in sočasna kemoterapija

Podatkov o sočasni kemoterapiji pri obsevanju raka zunanega spolovila je malo. Odločitev o dodatku citostatikov ob obsevanju zato temelji na rezultatih raziskav o zdravljenju drugih ploščatoceličnih rakov, kot je rak materničnega vratu (RMV), kjer je v randomiziranih raziskavah in metaanalizah dokazana učinkovitost tovrstnega zdravljenja. Sočasna kemoterapija s cisplatinom je priporočena pri bolnicah z dvema ali več pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami (stopnja priporočila C), lahko pa se zanj odločimo tudi pri bolnicah s pozitivnim kirurškim robom in bolnicah s preraščanjem tumorja čez kapsule bezgavke, ne glede na število prizadetih bezgavk.

Na področju raka zunanega spolovila je objavljena le ena večja retrospektivna raziskava, ki je primerjala učinek dopolnilne kemoterapije pri bolnicah s pozitivnimi ingvinalnimi bezgavkami, ki so bile zdravljenje tudi z dopolnilnim obsevanjem. Dopolnilna kemoterapija je v primerjavi le z dopolnilnim obsevanjem pri teh bolnicah značilno podaljšala srednje preživetje (z 29,7 na 44 mesecev, $p = 0,001$). V isti raziskavi so ugotavljali tudi, da se je v Združenih državah Amerike delež bolnic z regionalno napredovalim rakom zunanega spolovila, ki prejmejo dopolnilno kemoterapijo, pomembno povečal, in sicer z 10,6 v letu 1998 na 41 odstotkov v letu 2006.

Radikalno obsevanje

Radikalno obsevanje pride v poštev, ko kirurško zdravljenje ni izvedljivo zaradi napredovale bolezni ali zaradi pridruženih bolezni in/ali slabega stanja zmogljivosti bolnice.

Primarno zdravljenje z radikalnim obsevanjem

Z zamejitvenimi preiskavami, kot so računalniška tomografija prsnega koša in trebuha ali PET CT, izključimo razsoj bolezni. Senzitivnost in specifičnost takšne preiskave za ugotavljanje zasevkov v bezgavkah je primerljiva z računalniško tomografijo ali magnetno resonanco s kontrastom (prek 90 %), je pa pri PET CT več lažno pozitivnih rezultatov. Magnetnoresonančno slikanje opravimo v sklopu zamejitvenih preiskav za boljši prikaz tumorja in zasevkov v bezgavkah. Če bolnično stanje dopušča, obsevanje kombiniramo s tedenskimi aplikacijami cisplatina v dozi 40 mg/m².

Priprava na obsevanje poteka na podlagi slikanja z računalniško tomografijo, če je možno, z uporabo kontrastnega sredstva in fuzijo z magnetnoresonančnimi slikami v istem položaju, kot se bo bolnica obsevala. Mesto primarnega tumorja in tipnih oziroma vidnih bezgavk označimo z žicami in/ali drugimi radioopasnimi markerji, priporočljiva je tudi fotodokumentacija. Na mesto primarnega tumorja in zajetih dimeljskih bezgavk z infiltracijo kože in podkožja položimo bolus, ki je lahko individualno prilagojen za bolnico in omogoča povečanje doze v podkožju in koži.

V tarčni volumen CTV (*angl. clinical target volume*) vključimo primarni tumor in zunanje spolovilo. Če sega tumor onkraj meja zunanjšega spolovila, dodamo varnostni rob 1 cm, če je zajeta nožnica, dodamo nad tumorjem 3-centimetrski varnostni rob, če je zajeta danko, sečnica ali mehur, pa 2-centimetrski varnostni rob. Vključimo vse prizadete bezgavke in bezgavčne skupine: ingvinofermoralne, obturatorne bezgavke, bezgavke ob notranjem, zunanjem in skupnem iliakalnem žilju. Če je zajeta zadnja stena zgornje polovice nožnice ali zadnjik in mišica zapiralka, se lahko odločimo za vključitev presakralnih oziroma perirektalnih bezgavk.

Obsevanje poteka z volumetričnim modulirajočim ločnim obsevanjem (*angl. volumetric modulated arc radiotherapy – VMAT*) ali intenzitetno modulirajočim obsevanjem (*angl. intensity modulated radiotherapy – IMRT*). Doza na primarni tumor in bezgavke znaša okoli 60 Gy, lahko tudi več, 1,8 do 2 Gy na frakcijo. Zaradi izrazitih akutnih toksičnih sopojavov na koži in sluznici obsevanega predela so potrebne redne tedenske kontrole bolnic, po potrebi hospitalizacija. Od poznih stranskih učinkov se lahko glede na obsevani predel razvije inkontinenca za blato ali vodo ter kronični limfedem spodnjih okončin.

Radikalno obsevanje ob ponovitvi bolezni po operaciji

Ob ponovitvi bolezni je mogoče uvesti obsevanje, če bolnica še ni prejela takšnega zdravljenja. Načela zdravljenja z obsevanjem so enaka kot pri primarnem radikalnem obsevanju. Prognoza je boljša pri bolnicah s ponovitvijo bolezni v predelu zunanjšega spolovila v primerjavi s ponovitvijo v dimeljskih bezgavkah.

Predoperativna kemoradioterapija pri lokalno napredovalem raku

Pri bolnicah v dobri psihofizični kondiciji z zelo razširjeno boleznijo in zajetimi več organskimi sistemi, kot so mehur, sečnica, danko ali mišica zapiralka, lahko poskusimo uvesti zdravljenje s predoperativnim obsevanjem z namenom zmanjšanja tumorskega volumna in pripravo na radikalen kirurški poseg. Takšen pristop je smiseln, če je z operacijo, ki sledi obsevanju, mogoče odstraniti tumor brez ostanka. Doza obsevanja je 45 do 50 Gy, lahko z dodatkom doze na makroskopski tumor z bezgavkami ali brez njih do skupne doze 57,6 do 64 Gy, 1,8 do 2 Gy na frakcijo, s sočasno kemoterapijo s cisplatinom.

Po potrebi pred operativnim posegom ponovimo diagnostično magnetnoresonančno (MR) slikanje, morebiti tudi druge zamejitvene preiskave (CT prsnega koša in trebuha ali PET CT). Kirurški poseg naj sledi obsevanju znotraj osmih tednov. Ob popolnem kliničnem odgovoru po obsevanju je potrebna histološka potrditev z biopsijami 6 do 8 tednov po koncu obsevanja. Po podatkih iz literature je s takšnim pristopom mogoče doseči tudi do 50-odstoten popoln histopatološki odgovor pri tumorjih T3 in T4.

Preživetje po radikalnem zdravljenju z obsevanjem

Celokupno preživetje je odvisno od številnih dejavnikov, saj gre večinoma za starejše bolnice s številnimi pridruženimi boleznimi. Pomembni dejavniki, ki vplivajo na preživetje, so starost, stadij FIGO, velikost primarnega tumorja in status

bezgavk. V večini raziskav poročajo o medianem preživetju (po 31 mesecih 76 %). Podatkov o dolgotrajnih preživetjih je malo.

Glede na pridobljene podatke iz literature je celokupno petletno preživetje brez bolezni 50-odstotno, lokalna kontrola pa nekaj več kot 55-odstotna. Prisotnost pozitivnih bezgavk zmanjša možnost preživetja za 50 odstotkov, lokoregionalno kontrolo pa za približno 60 odstotkov.

Bolnice s prejeto večjo dozo od 54 Gy imajo boljše možnosti preživetja. Celokupno preživetje bolnic, zdravljenih s predoperativno radiokemoterapijo, je po podatkih iz raziskave GOG 205 z medianim časom spremljanja 24,8 meseca približno 60-odstotno, v primeru doseženega popolnega histopatološkega odgovora pa približno 75-odstotno.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA ZUNANJEGA SPOLOVILA

Podatki o vlogi sistemskega zdravljenja pri zdravljenju raka zunanjšega spolovila so zelo skopi in temeljijo na manjših nerandomiziranih kliničnih raziskavah faze II, v katere je bilo vključenih manj kot 50 bolnic, ki so bile zdravljene z različnimi vrstami kemoterapije. Za zdaj se kemoterapija kot samostojno predoperativno (neoadjuvantno) ali pooperativno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje ne priporoča. Uporabiti jo je mogoče le kot paliativno sistemsko zdravljenje metastatske bolezni, ko drugi načini zdravljenja niso možni.

V raziskavah so uporabljali različne citostatike (cisplatin, paklitaksel, bleomicin, navelbin, 5-FU) v kombinacijah ali v monoterapiji. Delež odgovorov na zdravljenje je bil od 0 do 40 odstotkov, srednje preživetje brez napredovanja bolezni od enega do desetih mesecev, srednje celokupno preživetje do 19 mesecev. Zaradi toksičnosti cisplatina se v zadnjih letih pri zdravljenju metastatskega raka zunanjšega spolovila vse bolj uporablja karboplatin, ki je manj toksičen. Po analogiji z metastatskim rakom materničnega vratu se v zadnjih letih, tudi pri zdravljenju metastatskega raka zunanjšega spolovila, vse bolj uporablja kombinacija karboplatina in paklitaksela, ker je podobno učinkovita in manj toksična izbira od kombinacije cisplatina in paklitaksela.

Zdravljenje s kemoterapijo se lahko uporablja v kombinaciji s sočasnim obsevanjem (kemoradioterapija) bodisi kot samostojno zdravljenje bodisi kot predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje pri bolnicah z lokalno napredovalo boleznijo. Pri kemoradioterapiji uporabljamo različne citostatike (cisplatin, 5-FU, mitomicin-C) z namenom boljšega lokalnega učinka obsevanja (kemosenzibilizacija). Ker je sočasno zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem povezano z večjo toksičnostjo, med obsevanjem uporabljamo manjše odmerke citostatikov, zato gre dejansko za lokalno, in ne za sistemsko zdravljenje.

Vloga in pomen sistemskega zdravljenja s tarčnimi zdravili pri zdravljenju napredovalega raka zunanjšega spolovila ostaja za zdaj neznana. Na voljo imamo podatke manjše klinične raziskave s tarčnim zdravilom erlotinibom (zaviralec epidermalnega rastnega faktorja – EGFR), v katero je bilo vključenih 41 bolnic z napredovalo oziroma metastatsko boleznijo. Delni odgovor je bil dosežen v 27 odstotkih primerov, srednje preživetje brez napredovanja je bilo kratko (mediani čas zdravljenja 3 mesece), zdravljenje pa je bilo povezano z veliko neželenimi učinki.

ZDRAVLJENJE PONOVIŠNE BOLEZNI

Bolnice z rakom zunanjega spolovila imajo po podatkih iz literature od 25- do 50-odstotno petletno preživetje, ki se kljub sodobnejšim načinom kirurškega in obsevalnega zdravljenja v zadnjih desetletjih ni povečalo. Zdravljenje ponovitve raka zunanjega spolovila je težavno, saj gre pogosto za bolnice, ki so starejše od 60 let in imajo številne pridružene bolezni. Zapleti zdravljenja so zato pogostejši.

O zdravljenju ponovitve raka zunanjega spolovila v literaturi najdemo malo podatkov in jasnih napotkov. Objavljenih raziskav ni veliko in v večini so retrospektivne. Prav tako ne najdemo jasne razlage, kdaj opredelimo na novo nastali tumor kot nov primarni tumor ali kot ponovitev bolezni.

Do ponovitve raka zunanjega spolovila pride pri 12 do 37 odstotkih bolnic s planocelularnim karcinomom, ki je najpogostejši. V prvih dveh letih po primarnem zdravljenju se pojavi 40 do 80 odstotkov ponovitev bolezni. Preživetje teh bolnic je slabše kot pri tistih, pri katerih se bolezen ponovi po več kot dveh letih po primarnem zdravljenju. Večina ponovitev bolezni v ingvinalnih bezgavkah se pojavi že v prvem letu po primarnem zdravljenju. Oddaljene metastaze so redkejše, običajno se pojavijo v prvih dveh letih po primarnem zdravljenju.

Tveganje za nastanek lokalnega recidiva se večja s starostjo bolnice, velikostjo tumorja, multifokalnim vznikom rasti tumorja, globino invazije več kot 2 mm, prisotnostjo limfovaskularne invazije in metastazami v bezgavkah. Pojav metastatskih bezgavk v ingvinalnih predelih vedno pomeni ponovitev bolezni z lokalnim recidivom ali brez njega.

Diagnostična obravnava obsega natančno anamnezo in ginekološki pregled. Potrebna je biopsija vseh klinično sumljivih lezij, da potrdimo in zamejimo obseg bolezni. Sumljive ingvinalne bezgavke citološko punktiramo. Pri sumu na prisotnost oddaljenih metastaz te potrdimo ali ovržemo z računalniško tomografijo trebuha in prsnega koša. Pri lokalno napredovali bolezni je potrebna še cistoskopija in/ali rektoskopija.

Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni

Metoda izbora zdravljenja lokalne ponovitve bolezni je kirurgija. Poseg je težavnejši pri večjih tumorjih, zlasti kadar je ta v bližini sečnice ali danke. Težavo pomeni tudi predhodno rekonstruktivni poseg z mišično-kožnimi ali kožnimi režnji. Po prejšnjih kirurških posegih je lokalna anatomija spremenjena, več je fibroznega tkiva po brazgotinjenju, na uspešnost celjenja rane vpliva tudi morebitno obsevanje po prvem zdravljenju, pogostejše so dehiscence in vnetja. Če kirurški poseg zaradi slabega splošnega stanja bolnice s pridruženimi boleznimi ali zaradi obsežnosti ponovitve bolezni ni izvedljiv, pride v poštev obsevanje s sočasno kemoterapijo ali brez nje.

Izbira zdravljenja pri lokalni ponovitvi bolezni je široka lokalna ekscizija tumorja, hemivulvektomija ali radikalna vulvektomija z odstranitvijo bezgavk ali brez nje. Vrsto operacije izberemo glede na lokacijo in velikost recidivnega tumorja. Najpogostejši zapleti po teh posegih so vnetje rane, brazgotinjenje nožnice in urinska inkontinenca.

Ponovna odstranitev varovalne bezgavke je mogoča, a težavna. Pomen take operacije v literaturi ni dokončno opredeljen in bo predmet bodočih raziskav. Po podatkih iz literature pride do druge ponovitve bolezni pri 28 do 50 odstotkih bolnic, njihovo petletno preživetje pa je 20- do 79-odstotno.

Pri obsežnem lokalno napredovalem recidivnem raku zunanjega spolovila je mogoče izvesti tudi pelvično eksenteracijo. Gre za

obsežen kirurški poseg z veliko možnostjo zapletov in neugodnimi posledicami za bolnico, kot so psihične težave zaradi iznakaženosti in izguba seksualne zmožnosti.

Pri ponovitvi bolezni v ingvinalnih bezgavkah je izbira zdravljenja odvisna od velikosti tumorja, primarnega zdravljenja in časa do pojava ponovitve bolezni. V poštev pride ileoingvinalna disekcija bezgavk ali le odstranitev metastatskih bezgavk. Preživetje teh bolnic je praviloma nizko in le nekoliko boljše, če bolnice še pooperativno obsevamo.

Pojav kožnih metastaz je posebna oblika ponovitve raka zunanjega spolovila. Nastale naj bi iz metastatskih tumorskih skupkov v limfatičnih vodih. Ta oblika ponovitve bolezni je razmeroma redka, imajo pa te bolnice izjemno slabo prognozo ne glede na način zdravljenja. Uspešna kirurška odstranitev teh metastaz je mogoča le takrat, ko se te pojavijo na koži mons pubisa in jih je malo.

Bolnice s pojavom oddaljenih metastaz imajo zelo slabo prognozo, najpogosteje se pojavijo zasevki v iliakalnih in paraortnih bezgavkah, jetrih, pljučih in kosteh. Kirurški poseg pride v poštev le ob pojavu izoliranih metastaz na jetrih ali v pljučih. Običajno je zdravljenje paliativno.

Obsevanje pri ponovitvi bolezni

V primeru lokalne ali regionalne ponovitve bolezni lahko bolnice zdravimo z obsevanjem le, če ta predel ni bil v obsevalnem polju pri primarnem zdravljenju bolezni ali pa bolnica primarno sploh ni bila zdravljena z obsevanjem.

Odločitev glede zdravljenja je individualna, upoštevati je treba obseg in mesto ponovitve bolezni, stanje bolnice in morebitno predhodno zdravljenje z obsevanjem.

Če bolnica v primeru ponovitve bolezni ni primerna za ponovno operativno zdravljenje, lahko poskusimo z radikalnim obsevanjem (postopek poteka na enak način, kot je zapisano v poglavju Radikalno obsevanje). V obsevalno polje zajamemo celotno območje ponovitve bolezni, regionalne bezgavčne lože, lahko tudi ležišče primarnega tumorja. Če je mogoče, radikalno obsevanje pri ponovitvi bolezni poteka sočasno s tedenskimi aplikacijami kemoterapije. V primeru ponovitve bolezni le v predelu zunanjega spolovila imajo bolnice boljše prognozo kot ob regionalni ponovitvi bolezni.

Paliativno obsevanje. Če je bolezen izjemno napredovala in zdravljenje z namenom ozdravitve ni možno, občasno lahko izberemo tudi paliativno obsevanje za lajšanje težav. Poteka z majhnim številom obsevanj in z večjo dnevno dozo. Predvsem pa je pri takšnih bolnicah pomembna optimalna podporna in simptomatska terapija.

Predoperativno obsevanje. Pri lokoregionalno napredovali bolezni brez morebitnih oddaljenih zasevkov, pri kateri bi bilo primarno operativno zdravljenje izjemno mutilantno ali tehnično ne bi bilo izvedljivo, lahko zdravljenje začnemo s predoperativno radio(kemo)terapijo. Namen takšnega zdravljenja je zmanjšanje osnovne bolezni, da bi bolezen postala tehnično operabilna in operacija manj mutilantna. Za tak začetek zdravljenja se na multidisciplinarnem konziliju odločimo, kadar bolezen vrašča v sosednja tkiva (sečnica, zadnjik) ali kadar so ingvinalne bezgavke izjemno povečane in fiksirane. Izhodiščni obseg bolezni natančno fotodokumentiramo, obseg primarne bolezni lahko označimo tudi s tetovažo, ki je v pomoč pri morebitnem nadaljevanju zdravljenja. Obsevamo z manjšo dozo kot pri radikalnem obsevanju.

S takšnim zdravljenjem redko dosežemo popoln odgovor (*angl. complete remission - CR*), v tem primeru je svetovana histološka potrditev učinka obsevanja 6 do 12 tednov po končani radio- (kemo)terapiji. V primeru ostanka bolezni je treba rezidualno bolezen zdraviti z operacijo, če je poseg izvedljiv (ocena operabilnosti). Z obsevanjem lahko dosežemo zmanjšanje regionalnega obsega bolezni in s tem mobilizacijo fiksiranih bezgavk ter zmanjšanje primarnega tumorja, kar omogoča popolno kirurško odstranitev z zadostnim varnostnim robom.

SPREMLJANJE BOLNIC

Trenutno ni dovolj zanesljivih dokazov, ki bi potrdili enotno shemo spremljanja po radikalnem zdravljenju raka zunanega spolovila. Lokalni recidivi se lahko pojavijo kadarkoli, zato se v splošnem priporoča doživljenjsko spremljanje.

Evropsko združenje za ginekološko onkologijo predlaga naslednji režim:

- Po primarnem kirurškem zdravljenju opravimo prvi pregled 6 do 8 tednov pooperativno, nato izvajamo klinične preglede zunanega spolovila in dimelj na 4 mesece v obdobju dveh let. Naslednja tri leta sledijo pregledi dvakrat na leto. Po izteku tega obdobja je smiselno še naprej izvajati letne klinične preglede, kar je še posebno pomembno pri bolnicah s povečanim tveganjem, kot so tiste z diagnozo lichen sclerosus oziroma planus.
- Po kemoterapevtskem oziroma radioterapevtskem zdravljenju se 10 do 12 tednov po končanem zdravljenju priporoča računalniška tomografija (CT) oziroma diagnostika PET CT za potrditev remisije. Pozneje se priporočajo klinični pregledi zunanega spolovila in dimelj na 4 mesece prvi dve leti, nato pregledi dvakrat letno tri leta in nato letni pregledi, ki so zlasti zaželeni pri bolnicah s povečanim tveganjem.

Klasifikacija TNM in stadiji FIGO

MAKROSKOPSKI PREGLED VZORCA	
Opis vrste vzorca	<ul style="list-style-type: none"> • lokalna/široka ekscizija • parcialna/totalna/radikalna vulvektomija • drugo (označi kirurg na napotnico)
Podatek o tem, kakšen vzorec je bil sprejet v laboratorij	<ul style="list-style-type: none"> • fiksiran/nefiksiran • vrsta uporabljenega fiksativa • nepoškodovan/prerezan • orientiran/neorientiran
Določitev teže in velikosti vzorca	<ul style="list-style-type: none"> • teža v gramih • velikost vzorca merimo v treh dimenzijah
Opis tumorja	<ul style="list-style-type: none"> • velikost (določimo vsaj v največji meri) • makroskopska oddaljenost od robov • opis rezne ploskve • največja debelina tumorja na prerezu • mesto tumorja (veliki/mali labij, klitoris, drugo) • multifokalnost tumorja
Opis kože zunaj tumorja	
Opis drugih organov ali tkiv, ki so priloženi v vzorcu	
Bezgavke	<ul style="list-style-type: none"> • varovalna bezgavka • ingvino-femoralne bezgavke • pelvične bezgavke

Vzorčimo reprezentativne rezine tumorja, mesto najgloblje invazije in mesto prehoda tumorja v področje kože brez makroskopsko vidne tumorske infiltracije, kirurške robove (zgornji, spodnji, stranski, globoki), rezine s spremenjeno kožo, markirana mesta (ki jih označi kirurg) in mesto morebitnih predhodnih ekscizij.

Vodila pri spremljanju zdravljenja bolnic

Spremljanje bolnic po radikalnem zdravljenju zajema anamnezo, klinični pregled in svetovanje. Ob sumu na lokalni recidiv je treba opraviti biopsijo, ob sumu na bolezen v dimljah oziroma razširjeno bolezen pa ustrezno slikovno diagnostiko. Zgodnje odkrivanje še operabilnih recidivov lahko pomembno izboljša kakovost življenja, vendar trdnih dokazov o vplivu sledenja na obolevnost (morbidity) in umrljivost (mortality) trenutno nimamo.

Znano je, da je lichen sclerosus pomemben dejavnik tveganja za razvoj raka zunanega spolovila, zato je pri teh bolnicah še toliko pomembnejše, da se udeležujejo pregledov na predvidene intervale. Trenutno ni podatkov, ki bi dokazovali pozitivni ali negativni vpliv lokalnega zdravljenja lichenoidnih sprememb na pojav raka zunanega spolovila.

LITERATURA

1. Merlo S., Kovačević N., urednik. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanega spolovila. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2020: str. 46-48.

Dostopno tudi na

<http://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=12612>

MIKROSKOPSKI PREGLED VZORCA	
Histološki tip tumorja (skladno s klasifikacijo WHO)	
Histološki gradus	<ul style="list-style-type: none"> • G1 – dobro diferenciran • G2 – zmerno diferenciran • G3 – slabo diferenciran • G4 – nediferenciran
Debelina tumorja	debelino tumorja merimo v mm od njegove površine do najgloblje točke invazije, v primeru poroženavanja na površini pa od granularnega sloja epidermisa do najgloblje točke invazije
Globina invazije	globino invazije merimo v mm od dermalno-epidermalne najbolj površinske dermalne papile do točke najgloblje invazije
Tip infiltracije	• infiltrativni/ekspanzivni
Prisotnost limfovaskularne invazije	
Patološke spremembe na predelu zunaj tumorja	<ul style="list-style-type: none"> • LSIL/HSIL • diferencirani VIN • lichen sclerosus/planus
Kirurški robovi	<ul style="list-style-type: none"> • invazivni karcinom sega v rob • oddaljenost invazivnega karcinoma od najbližjega roba • HSIL sega v rob • oddaljenost HSIL od najbližjega roba • diferencirani VIN sega v rob • oddaljenost diferenciranega VIN od najbližjega roba
Status regionalnih, varovalnih ali drugih bezgavk (razmerje med številom metastatskih in vseh pregledanih bezgavk)	<ul style="list-style-type: none"> • število bezgavk z zasevki, manjšimi od 5 mm • število bezgavk z zasevki, večjimi od 5 mm • število bezgavk z mikrozasevki • število bezgavk z izoliranimi tumorskimi celicami • širjenje tumorja v perinodalno maščevje

SEZNAM OKRAJŠAV**BRT** brahiradioterapija**CR** popoln odgovor (*ang. complete remission*)**CT** računalniška tomografija**CTV** tarčni volumen (*angl. clinical target volume*)**DKS** diferencialna krvna slika**ECE** ekstrakapsularna ekstezija (*angl. extracapsular extension*)**EGRF** zaviralec epidermalnega ravnega faktorja**ESGO** European Society of Gynaecological Oncology**FIGO** Federation Internationale de Gynecologie d'Obstetrique**HPV** humani papiloma virusi (*angl. human papillomaviruses*)**HPV LR** nizko rizični humani papiloma virusi
(*angl. human papillomaviruses low-risk*)**HPV HR** visoko rizični humani papiloma virusi
(*angl. human papillomaviruses high-risk*)**IMRT** intenzitetno modulirajoče obsevanje
(*angl. intensity modulated radiotherapy*)**LVI** limfovaskularna invazija**MR** magnetnoresonančno slikanje**NCCN** National Comprehensive Cancer Network**PET CT** pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija**SIL** ploščatocelična intraepitelijska lezija
(*angl. squamous intraepithelial lesion*)**LSIL** ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje
(*angl. low-grade squamous intraepithelial lesion*)**HSIL** ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje
(*angl. high-grade squamous intraepithelial lesion*)**RMV** rak materničnega vratu**RTG** pc rentgenogram pljuč in srca**SNB** biopsija varovalne bezgavke
(*angl. sentinel node biopsy*)**TRT** teleradioterapija**UZ** ultrazvok**VIN** vulvarna intraepitelijska neoplazija**VMAT** volumetrično modulirajoče ločno obsevanje
(*angl. volumetric modulated arc radiotherapy*)**WHO** Svetovna zdravstvena organizacija
(*angl. World Health Organization*)

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons
Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution 4.0. International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>