

Odjel za ginekologiju i porodiljstvo i Odjel za patologiju* Kliničke bolnice Osijek

PROSUDBA NEKIH FAKTORA RIZIKA KAO BILJEGA ZA OTKRIVANJE BOLESNICA U KOJIH ĆE SE RAZVITI RECIDIVNI RAK VULVE

RISK FACTOR EVALUATION USED AS INDICATORS IN EARLY DETECTION OF RECURRENT VULVAR CANCER

*Miodrag Milojković, Mirjana Rubin, Milanka Mrčela**

Stručni članak

Ključne riječi: rak vulve, povrat bolesti, faktori rizika, predviđanje

SAŽETAK. *Cilj rada.* Procijeniti je li analizirani faktori rizika, koji postoje u vrijeme primarnoga liječenja skvamoznog raka vulve, mogu poslužiti kao markeri za otkrivanje onih pacijentica u kojih će se razviti rekurentni rak vulve. **Bolesnice i način istraživanja.** Retrospektivna analiza podataka o 32 pacijentice s rakom vulve koje su liječene u Odjelu za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Osijek od 01. 01. 1993 do 31. 12. 2000 godine. **Rezultati.** Samo su se debljina tumora $\geq 3,4$ mm i dubina stromalne invazije $\geq 3,0$ mm pokazali korisnim za otkrivanje pacijentica u kojih će se razviti rekurentni rak vulve. Postojanje oba faktora registrirano je prilikom primarnoga liječenja skvamoznog raka vulve u 87,5% pacijentica u kojih se za vrijeme praćenja razvio rekurentni rak vulve. Međutim, oba faktora su isto tako bila i u 55,0% pacijentica u kojih se za vrijeme praćenja nije razvio rekurentni rak vulve. Osjetljivost zajedničke primjene oba faktora za otkrivanje pacijentica u kojih će se razviti rekurentni rak vulve iznosila je 87,5%, specifičnost 45,0%, a prediktivna vrijednost 48,8%. **Zaključak.** Procjena debljine tumora i dubine stromalne invazije pri primarnom liječenju skvamoznog raka vulve mogli bi se koristiti za selekcioniranje pacijentica u kojih će se kroz duže vrijeme provoditi intenzivniji nadzor radi što ranijeg otkrivanja i liječenja rekurentnog raka vulve.

Professional paper

Key words: squamous cell carcinoma of the vulva, recurrent vulvar cancer, risk factors, prediction

SUMMARY. *Objective.* To evaluate risk factors, already present during the primary treatment of squamous cell carcinoma of the vulva, which can be used as indicators in detection of recurrent vulvar cancer cases. **Material and Methods.** The retrospective data analysis consists of 32 patients with squamous cell carcinoma of the vulva, who were treated at the Department of Gynaecology and Obstetrics of Clinical hospital Osijek in the period from January 1 1993 till December 31 2000. **Results.** Of the risk factors, only two have been useful in detection of recurrent vulvar cancer cases: the tumor thickness ≥ 3.4 mm and the depth of stroma invasion ≥ 3.0 mm. Both risk factors have been noticed in the primary treatment of squamous cell carcinoma of the vulva and in 87.5% of the patients who during follow-up period developed recurrent vulvar cancer; both factors were present in 55.0% patients who did not develop recurrent vulvar cancer during follow-up period. Therefore, we can say that the sensitivity of both factors, used in early detection of recurrent vulvar cancer is 87.5%, specificity 45.0% and predictive value 48.8%. **Conclusion.** The estimation of tumor thickness and the level of stroma invasion during primary treatment of squamous cell carcinoma of the vulva can be used to select patients who would require a closer follow-up for a longer period in order to detect and treat recurrent vulvar cancer on time.

Učestalost rekurentnog raka vulve kreće se prema različitim autorima od 15–33% u odnosu na ukupan broj liječenog skvamoznog raka vulve.^{1,2} Liječenje i ishod zavisi od lokalizacije i veličine rekurentnog raka vulve.^{1,3} Liječenje se provodi radikalnom ekscizijom, zračenjem, kemoterapijom ili bez nje, kombinacijom zračenja i kirurgije.⁴⁻⁷

Mnogobrojni su dokazi o visokoj učestalosti povrata bolesti u pacijentica s uznapredovalim stadijem bolesti te pozitivnim limfnim čvorovima u vrijeme operacije.⁷⁻⁹ Kao jaki rizični faktori za povrat bolesti opisuju se udaljenost tumora manja od 8 mm od resekcijskog ruba preparata, najveći promjer tumora veći od 3 cm, limfokapilarna invazija, način urastanja tumora u stromu, dubina invazije u stromu, debljina tumora te sadržaj keratina u tumoru.^{10,11}

Cilj rada bio je procijeniti vrijednost nekih faktora rizika kao mogućih pokazatelja povrata bolesti nakon primarnoga liječenja skvamoznog raka vulve, radi što ranijeg otkrivanja i liječenja rekurentnog raka vulve.

Ispitanice i metode

Prospektivno smo obradili podatke o 32 žene sa skvamoznim rakom vulve koje su bile liječene u Odjelu za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Osijek od 01. 01. 1993. do 31. 12. 2000. godine. Način liječenja je zavisio o uznapredovalosti bolesti, dobi, općem stanju i želji pacijentice. Bolesnice su bile praćene nakon završenog liječenja u ambulanti za genitalne tumore Ginekološkog odjela Kliničke bolnice Osijek, najmanje 36 mjeseci i najduže 128 mjeseci. Pri svakoj posjeti osim kli-

ničkog pregleda uziman je i citološki obrisak vulve, a po potrebi je učinjen i kolposkopski pregled. Ukoliko je postojala klinička, citološka i/ili kolposkopska sumnja na povrat bolesti, sa sumnjivog mjesta je uziman uzorak za histopatološki pregled. Dijagnoza povrata bolesti postavljena je samo na temelju histopatološkog pregleda uzorka tkiva.

Prigodom primarne dijagnoze skvamoznog raka vulve patolog je na preparatu analizirao sljedeće faktore kao moguće pokazatelje kasnijeg razvoja rekurentnog raka vulve: 1. *Najveći promjer tumora*, 2. *Invaziju tumora u limfne i krvne žile*, 3. *Debljinu tumora*, 4. *Dubinu invazije tumora u stromu*, 5. *Način urastanja tumora u stromu*: a) solidne nakupine, b) tračci, c) pupoljci, d) solidne nakupine i tračci, e) solidne nakupine i pupoljci, f) pupoljci i tračci, 6. *Sadržaj keratina u tumoru*: a) nema, b) mali, c) srednji i d) obilan, 7. *Stupanj diferenciranosti tumora*: G1-dobro, G2-srednje i G3-slabo diferenciran.

Za obradu smo koristili podatke dobivene iz povijesti bolesti pacijentica Odjela za ginekologiju i porodništvo i iz patohistoloških nalaza Odjela za patologiju.

Rezultati

Rekurentni rak vulve razvio se za vrijeme praćenja u 12 od 32 (37,5%) bolesnice primarno liječene zbog skvamoznog raka vulve. Od završetka liječenja do dijagnoze rekurentnog raka vulve u prosjeku je prošlo 35,8 mjeseci (od 2 do 123 mjeseca).

Pri primarnom liječenju skvamoznog raka vulve 26 (81,3%) bolesnica je imalo rani stadij bolesti (I. i II. stadij), a uznapredovali stadij (III. i IV. stadij) je imalo samo 6 (18,7%). Rekurentni rak vulve razvio se u 8 od 26 (30,8%) pacijentica s ranim stadijem i u 4 od 6 (66,7%) pacijentica s uznapredovalim stadijem bolesti (tablica 1.).

Dvadeset dvije (68,8%) pacijentice primarno su liječene radikalnom vulvektomijom s bilateralnom ingvinalnom limfadenektomijom (metoda triju separativnih incizija) te s ili bez naknadnog zračenja. Ostale pacijentice liječene su vulvektomijom simpleks, širokom ekscizijom tumora s ili bez ingvinalne limfadenektomije i također s ili bez naknadnog zračenja, ili su liječene samo zračenjem (tablica 2.).

U 6 od 22 (27,2%) bolesnice u kojih je rađena limfadenektomija nađene su metastaze u ingvinalnim limfnim

Tablica 1. Raspodjela raka vulve po FIGO stadijima u vrijeme primarnog liječenja i povrat raka u odnosu na njih

Table 1. The vulvar cancer distribution according to the FIGO stages during primary treatment and recurrent vulvar cancer interdependence of the stages

FIGO Stupanj Stage	N (%)	Preživljenje Survival N (%)	Povrat Recurrence N (%)
I	11 (34,4)	10 (90,9)	8/26 – (30,8)
II	15 (46,9)	12 (80,0)	
III	5 (15,6)	3 (40,0)	4/6 – (66,7)
IV	1 (3,1)	0 (0,0)	
Ukupno Total	32 (100,0)	25/32 – (78,1)	12/32 – (37,5)

Tablica 2. Način primarnog liječenja raka vulve i povrat raka u odnosu na način liječenja

Table 2. The vulvar cancer distribution according to the stages during primary treatment and recurrent vulvar cancer interdependence of the stages

Način liječenja Treatment choice	N (%)	Povrat Recurrence N (%)
Radikalna vulvektomija Radical vulvectomy	22 – (68,8)	9/22 – (40,9)
Simpleks vulvektomija Simple vulvectomy	4 – (12,5)	–
Ekscizija u cjelosti Complete excision	5 – (15,6)	2/5 – (40,0)
Biopsija + zračenje Biopsy + Radiation	1 – (3,1)	1/1
Ukupno Total	32 – (100,0)	12/32 – (37,5)

Tablica 3. Učestalost rizičnih faktora u vrijeme primarnog liječenja raka bolesnica s rekurentnim rakom vulve i bez njega

Table 3. Risk factor frequency during primary treatment of patients with and without recurrent vulvar cancer

Rizični faktori Risk factors	Bez povrata Without recurrence		S povratom With recurrence	
	N	%	N	%
A Veličina tumora Tumor diameter $\geq 3,0$ mm	8	36,4	6	60,0
B Debljina tumora Tumor thickness $\geq 3,4$ mm	11	55,0	10	81,3
C Dubina stromalne invazije Level of stromal invasion $\geq 3,0$ mm	11	55,0	11	91,6
D Urastanje solidnim nakupinama i tračcima Invasion in solid clusters and cords	6	27,3	5	50,0
E Nađena limfokapilarna invazija Established lymphocapillar invasion	3	13,6	3	30,0
F Sadržaj keratina obilan Keratin content abundant	14	63,6	8	75,0
G Stupanj diferenciranosti Differentiating grade $\geq II^a$	6	27,3	2	20,0
Ukupno Total	20	100,0	12	100,0

čvorovima. Rekurentni rak vulve razvio se u 4 od 6 (66,7%) pacijentica s metastazama u limfnim čvorovima i u 8 od 17 (47,1%) pacijentica bez metastaza. Metastaze u limfnim čvorovima nisu nađene u bolesnica s tumorom čiji je najveći promjer bio < 3 cm, a nađene su u 7 od 13 (53,8%) pacijentica s tumorom > 3 cm.

Iz tablice 3. se vidi da je debljina tumora \geq od 3,4 mm nađena u 10 od 12 (83,3%) pacijentica, a dubina stromalne invazije \geq od 3,0 mm u 11 od 12 (91,6%) pacijentica u kojih se za vrijeme praćenja razvio rekurentni rak vulve, ali i u 11 od 20 (55,0%) pacijentica u kojih se za vrijeme praćenja nije razvio rekurentni rak vulve. Ukoliko bi se oba rizična faktora primijenila za otkrivanje pacijentica u kojih će se razviti rekurentni rak vulve, tada bi njihova osjetljivost iznosila 87,5%, specifičnost 45,0% i prediktivna vrijednost 48,8%.

Tablica 4. Učestalost rizičnih faktora u vrijeme primarnog liječenja raka vulve u žena s rekurentnim rakom vulve

Table 4. Risk factors frequency in patients with recurrent vulvar cancer

Pacijentice Patients	Rizični faktori za rekurentni rak vulve Risk factors in recurrent vulvar cancer						G
	A	B	C	D	E	F	
1.	1,5	4,7	4,6	SN/P	(-)	srednji	G 1
2.	2,0	3,4	3,0	SN	(+)	mali	G 2
3.	6,0	14,0	13,9	SN/T	(+)	mali	G 2
4.	2,0	2,0	1,9	P	(-)	small	G 1
5.	4,0	13,4	13,1	SN/T	(-)	obilan	G 1
6.	5,0	15,6	15,4	SN/T	(-)	large	G 1
7.	6,0	4,8	4,5	SN/T	(+)	obilan	G 1
8.	9,0	10,4	9,3	SN	(-)	large	G 1
9.	5,0	3,7	3,4	SN/T	(+)	obilan	G 1
10.	3,0	9,5	9,0	SN/P	(-)	large	G 1
11.	2,0	4,6	4,5	SN	(+)	obilan	G 1
12.	1,5	3,1	3,0	SN	(-)	large mali small	G 2

A = veličina tumora – tumor diameter in mm; B = debljina tumora – tumor thickness in mm; C = dubina stromalne invazije – deepness of stromal invasion in mm; D = način urastanja – type of invasion; SN = solidne nakupine – solid clusters; T = tračci – cords; P = pupoljci – buds; SN/T = solidne nakupine i tračci – solid clusters and cords; SN/P = solidne nakupine i pupoljci – solid clusters and buds; P/T = pupoljci i tračci – buds and cords; E = limfokapilarna invazija – lymphocapillar invasion; (-) = ne – no; (+) = da – yes; F = sadržaj keratina u stanicama – keratin content in cells; G = stupanj diferenciranosti – differentiation grade

U tablici 4. vidi se raspodjela učestalosti rizičnih faktora (masnim slovima) za rekurentni rak vulve u vrijeme primarnog liječenja skvamoznog raka vulve.

Rasprava

Učestalost rekurentnog raka vulve u nas je iznosila 37,5%, što je slično zbirnim rezultatima navedenim u literaturi.¹ Primijenjene su različite metode primarnog liječenja skvamoznog raka vulve, a način liječenja je zavisio od proširenosti bolesti, dobi pacijentice, općem stanju i želji pacijentice. Međutim, bez obzira na način liječenja skvamoznog raka vulve, rizik od razvoja rekurentnog raka vulve je dosta velik.

Rekurentni rak vulve najčešće je bio otkriven tijekom prve tri godine po završetku primarnog liječenja. Dok neki autori navode najveću učestalost rekurentnog raka vulve u prve dvije godine nakon primarnog liječenja, drugi navode najviše rekurentnog raka nakon dvije godine od primarnog liječenja.^{4,12,13} Prema nekim autorima i prognoza rekurentnog raka vulve je lošija ako se pojavi unutar dvije godine od završetka primarnog liječenja.⁷ Drugi pak smatraju da vrijeme proteklo od primarnog liječenja do pojave recidiva ne utječe bitno na preživljavanje.⁴

Među dokazane visokorizične faktore za povrat i prognozu bolesti spadaju stadij bolesti, veličina tumora, broj regionalnih metastaza, dubina stromalne invazije i udaljenost tumora od rubova preparata.^{14,15} U dvije trećine naših bolesnica s uznapredovalim stadijima bolesti i metastazama u ingvinalnim limfnim čvorovima razvio se rekurentni rak vulve. Rekurentni rak vulve razvio se, međutim, i u gotovo jedne trećine pacijentica s ranim stadijima bolesti i bez metastaza u ingvinalnim limfnim čvorovima. Slično navode i drugi autori.¹⁶

Budući da je polovina bolesnica s rekurentnim rakom vulve pri primarnom liječenju imala rane kliničke stadije bolesti (I/II) i nisu imale metastaze u ingvinalnim limfnim čvorovima, pokušali smo pronaći dodatne faktore rizika koji bi ukazali na budući povrat bolesti.

Od potencijalnih faktora rizika koje smo analizirali sljedeći su češće nađeni u pacijentica u kojih se pojavio rekurentni rak vulve: 1) Najveći promjer tumora > 3 cm, 2) Debljina tumora ≥ 3,4 mm, 3) Dubina invazije u stromu ≥ 3 mm, 4) Uraštavanje tumora u stromu u obliku solidnih nakupina i tračaka i 5) Prisutna limfokapilarna invazija.

Međutim, prema našim rezultatima, samo su debljina tumora ≥ 3,4 mm i dubina invazije tumora u stromu ≥ 3,0 mm bili dovoljno osjetljivi da se mogu primijeniti kao biljezi za otkrivanje pacijentica u kojih će se češće razviti rekurentni rak vulve. Tim pacijenticama trebalo bi u prve tri godine svaka tri mjeseca učiniti klinički pregled, citološki obrisak vulve (obrisak se uzima pomoću predmetnog stakalca, a ne drvenom ili plastičnom spatulom) te kolposkopski pregled i test toluidinskim plavilom. Nakon toga jednaki protokol bi trebalo provoditi svakih šest mjeseci kroz pet godina, a potom doživotno 1 × godišnje. Pri tom bi trebalo intenzivno kroz dulje vrijeme pratiti i dio pacijentica, u kojih su prisutni ovi markeri, a ne će razviti rekurentni rak vulve. Budući da se radi o malom broju pacijentica, jer je rak vulve rijetka bolest, ovo je ipak manji problem od kasne dijagnoze rekurentnog raka, jer je prognoza njegova liječenja izravno povezana s veličinom. Drugi autori navode nešto veće vrijednosti dubine invazije (> 5 mm) kao rizik za razvoj rekurentnog raka vulve.¹⁶

Obilan sadržaj keratina u tumoru i slabija diferenciranost tumora (G II/III) nisu se bitno razlikovali u obje skupine pacijentica.

Svjesni smo da je istraživani uzorak malen, a vrijeme praćenja za neke bolesnice prekratko, ali smo ipak pokušali ukazati na faktore rizika, koji bi mogli pomoći da se otkriju pacijentice u kojih će se češće razviti rekurentni rak vulve. Definitivnu provjeru analiziranih faktora trebalo bi učiniti na statistički značajnom uzorku, koji se može pribaviti kroz multicentričnu studiju (bolest je rijetka pa je teško skupiti statistički značajan uzorak u jednoj ustanovi) te uz vrijeme praćenja od najmanje 5 godina. Otkrivanje pouzdanih pokazatelja koji izdvajaju pacijentice u kojih se češće razvija rekurentni rak vulve važno je jer bi oni omogućili ranije otkrivanje rekurentnog raka vulve. Tako bi se poboljšali i rezultati njegova liječenja kao i prognoza.

Literatura

1. Piura B, Masotina A, Murdoch J et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: A study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993;48:189–95.
2. Cavanagh D, Fiorica JV, Hoffman MS et al. Invasive carcinoma of the vulva: Changing trends in surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1007–15.
3. Prempre T, Amornmarn R. Radiation treatment of recurrent carcinoma of the vulva. *Cancer* 1984;54:1943–9.
4. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW. The surgical management of recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75:1001–5.
5. Russel AH, Mesic JB, Scudder SA et al. Synchronous radiation and cytotoxic chemotherapy for locally advanced or recurrent squamous cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992;47:14–20.
6. Shimm DS, Fuller AF, Orlow EL, Dosoretz DE, Arisitzabal SA. Prognostic variables in the treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1986;24:343–58.
7. Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SCP, Osborne R, DePetrillo AD. Changing concepts in the management of vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42:9–21.
8. Hacker N, Berek J, Lagasse L, Leuchter R, Moore J. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:408–12.
9. Bartholdson L, Eldh J, Eriksson E, Peterson LE. Surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Surg Gynecol Obstet* 1982;105:655–61.
10. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF, Williams TJ. Carcinoma of the vulva: Analysis of treatment and survival. *Obstet Gynecol* 1983;61:63–74.
11. Binder SW, Huang I, Fu Ys, Hacker NF, Berek JS. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;37:9–16.
12. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WF. Carcinoma of the vulva. Analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:340–51.
13. Buchler DA, Kilne JC, Tunca JC, Carr WF. Treatment of recurrent carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1979;8:180–4.
14. Keys H. Gynecologic Oncology Group randomized trials of combined technique therapy for vulvar cancer. *Cancer* 1993;7(suppl.):1691–6.
15. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:997–1004.
16. Malfetano JH, Piver MS, Tsukada Y, Reese P. Univariate and multivariate analyses of 5-year survival, recurrence, and inguinal node metastases in stage I and II vulvar carcinoma. *J Surg Oncol* 1985;30:124–31.

Članak primljen: 9. 06. 2003.; prihvaćen: 26. 07. 2004.

Adresa autora: Prim. dr. Miodrag Milojković, Klinička bolnica Osijek, Odjel za ginekologiju i porodništvo, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek