


# Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila

Ljubljana 2020





# **Priporočila** za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila

Ljubljana 2020

## Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila

Urednika:

**asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.**

Avtorji:

**asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**asist. dr. Nina Kovačević, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.**, specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

**Tine Arnez, dr. med.**, specialist plastične in rekonstrukcijske kirurgije, KO za plastično in rekonstrukcijsko kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Sonja Bebar, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**dr. Barbara Gazić, dr. med.**, specialistka patologije, Onkološki inštitut Ljubljana

**Andreja Gornjec, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Onkološki inštitut Ljubljana

**prof. dr. Borut Kobal, dr. med.**, specialist ginekologije in porodništva, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Manja Kobav, dr. med.**, specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

**doc. dr. Maja Pakiž, dr. med.**, specialistka ginekologije in porodništva, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**doc. dr. Erik Škof, dr. med.**, specialist internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

**prof. dr. Iztok Takač, dr. med.**, višji svetnik, specialist ginekologije in porodništva, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

**izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.**, specialistka javnega zdravja, Onkološki inštitut Ljubljana

**dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.**, specialistka onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Recenzenti:

**prof. dr. Marko Hočevnar, dr. med.**, specialist kirurgije, Onkološki inštitut Ljubljana

**doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.**, specialist internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

**izr. prof. dr. Viljem Kovač, dr. med.**, specialist onkologije in radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Izdajatelja:

**Onkološki inštitut Ljubljana, Združenje za radioterapijo in onkologijo Slovenskega zdravniškega društva**

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana

Lektor: Jezikovna ordinacija, Marko Janša, s. p.

Oblikovanje: Barbara Bogataj Kokalj

Tisk: Grafex d.o.o., Izlake

Naklada: 100 izvodov

Ljubljana, 2020

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.16-006(082)

PRIPOROČILA za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila / [avtorji Sebastjan Merlo ... [et al.] ; urednika Sebastjan Merlo, Nina Kovačević]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2020

ISBN 978-961-7029-23-9

1. Merlo, Sebastjan

COBISS.SI-ID 303171072

---

## Vsebina

Avtorji in recenzenti .....	4
<b>I. del algoritmov: Začetna obravnava .....</b>	<b>7</b>
<b>II. del algoritmov: Prvo zdravljenje.....</b>	<b>9</b>
<b>III. del algoritmov: Spremljanje po končanem zdravljenju.....</b>	<b>15</b>
<b>IV. del algoritmov: Zdravljenje ponovitve bolezni.....</b>	<b>17</b>
<b>Pojasnilo k priporočilom .....</b>	<b>20</b>
Predgovor.....	20
<b>Epidemiologija raka zunanjega spolovila .....</b>	<b>22</b>
<b>Osnove histopatološke preiskave in določanje stadija.....</b>	<b>24</b>
<b>Postavitev diagnoze raka zunanjega spolovila .....</b>	<b>28</b>
<b>Kirurško zdravljenje raka zunanjega spolovila.....</b>	<b>30</b>
<b>Obsevanje pri raku zunanjega spolovila .....</b>	<b>34</b>
Dopolnilno obsevanje .....	34
Dopolnilno obsevanje in sočasna kemoterapija.....	37
Radikalno obsevanje .....	38
<b>Sistemsko zdravljenje raka zunanjega spolovila .....</b>	<b>40</b>
<b>Zdravljenje ponovitve bolezni .....</b>	<b>42</b>
<b>Spremljanje bolnic .....</b>	<b>44</b>
<b>Kategorije TNM in stadiji FIGO .....</b>	<b>45</b>
<b>Literatura .....</b>	<b>46</b>
<b>Seznam okrajšav .....</b>	<b>49</b>

Priporočila temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic z rakom zunanjega spolovila v Sloveniji. Zapisana priporočila so zgolj usmeritev, o nadaljnjih ukrepih odloča lečeča zdravnica oziroma zdravnik v skladu s kliničnimi anamnestičnimi podatki, v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnimi načeli obravnave. Odločitev, kako obravnavati posamezno bolnico, je pravica in odgovornost zdravnice oziroma zdravnika, ki jo spremlja in zdravi.

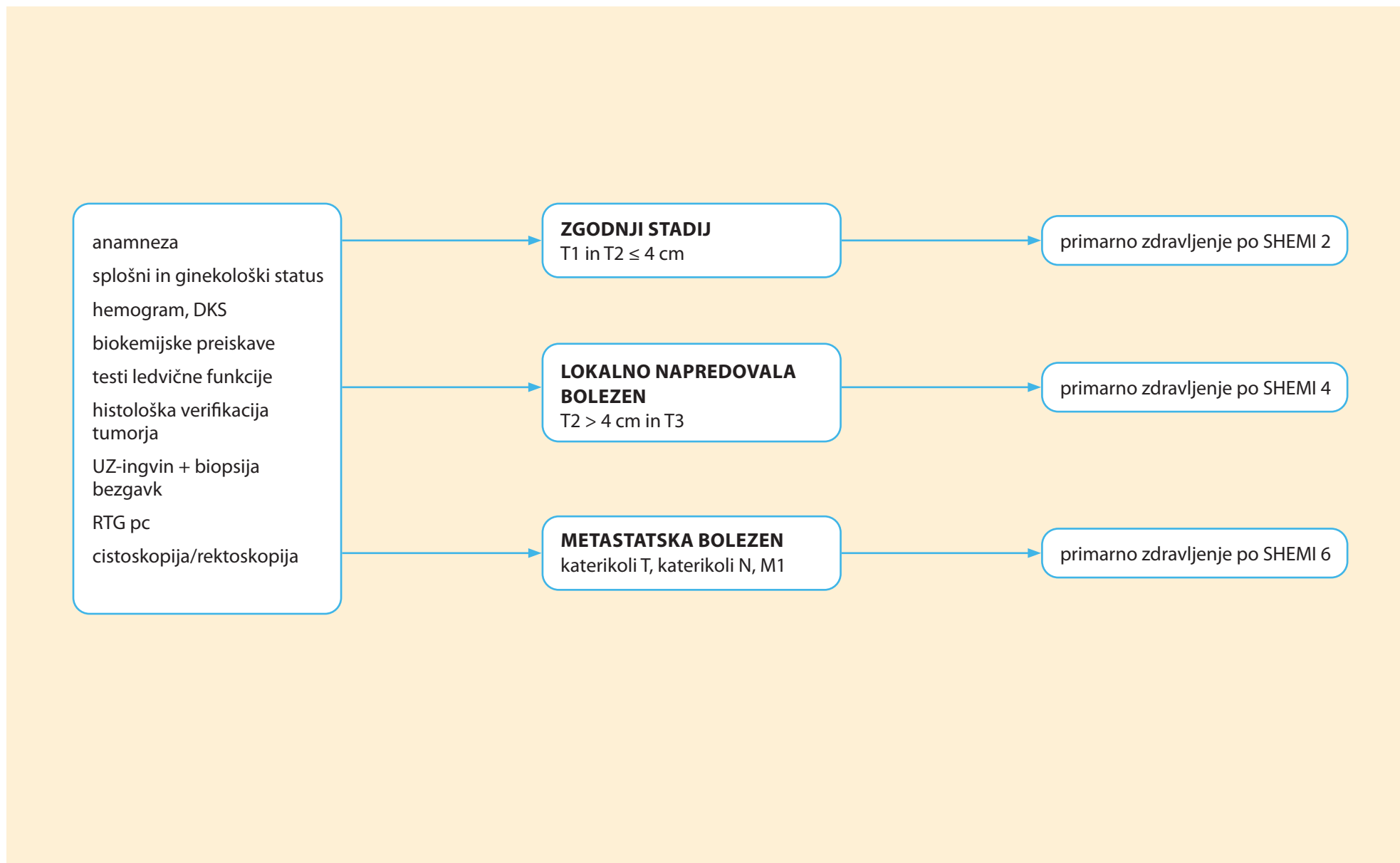


## I. DEL ALGORITMOV: Začetna obravnava

- **SHEMA 1: Osnovne preiskave, določitev stadija in odločitev o prvem zdravljenju**

**Shema 1**

**ZAČETNA OBRAVNAVA: PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM ZUNANJEGA SPOLOVILA**



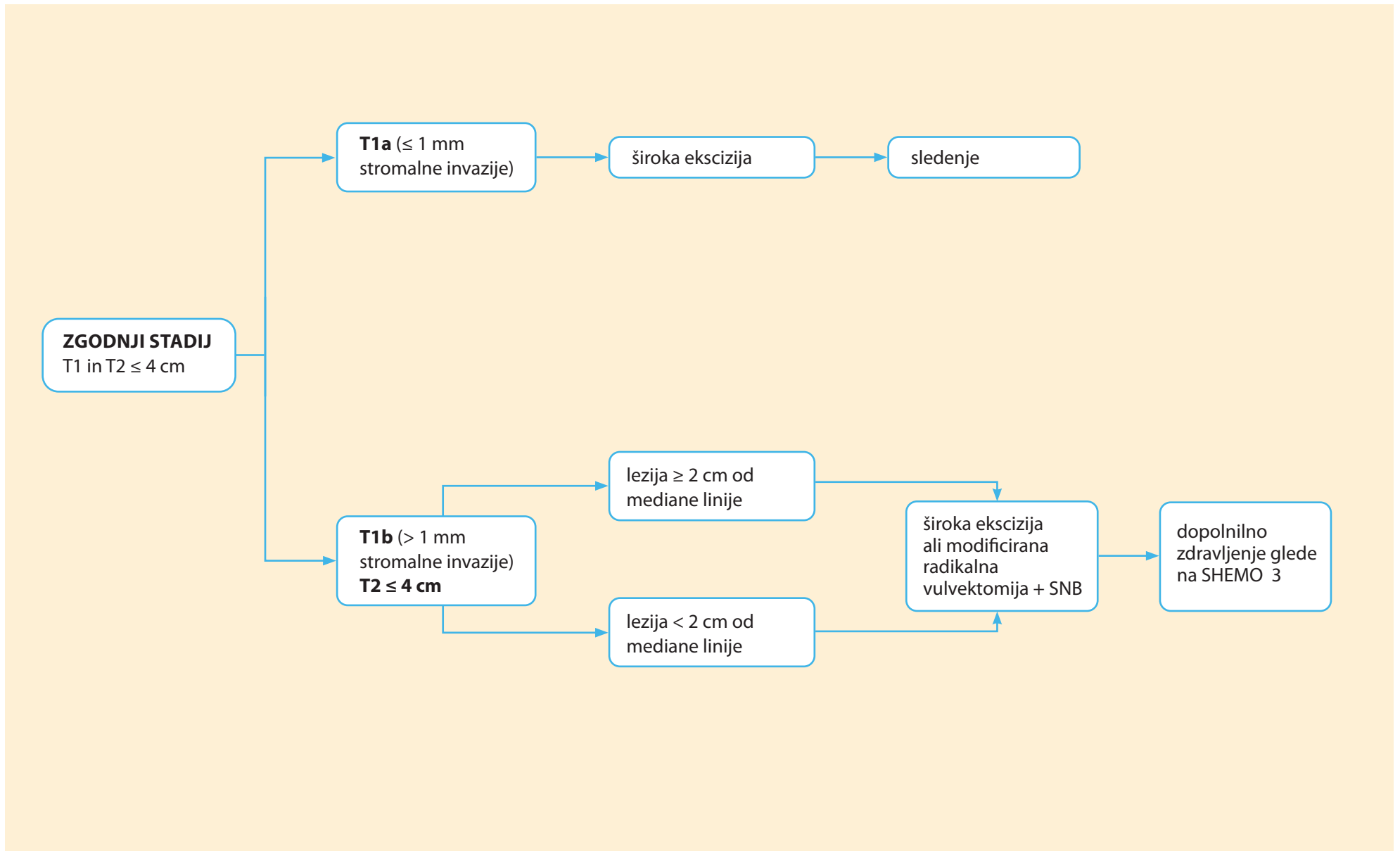


## II. DEL ALGORITMOV: Prvo zdravljenje

- **SHEMA 2: Zgodnji stadij**
- **SHEMA 3: Dopolnilno zdravljenje**
- **SHEMA 4: Lokalno napreduvala bolezen**
- **SHEMA 5: Ocena odziva na dopolnilno zdravljenje**
- **SHEMA 6: Metastatska bolezen**

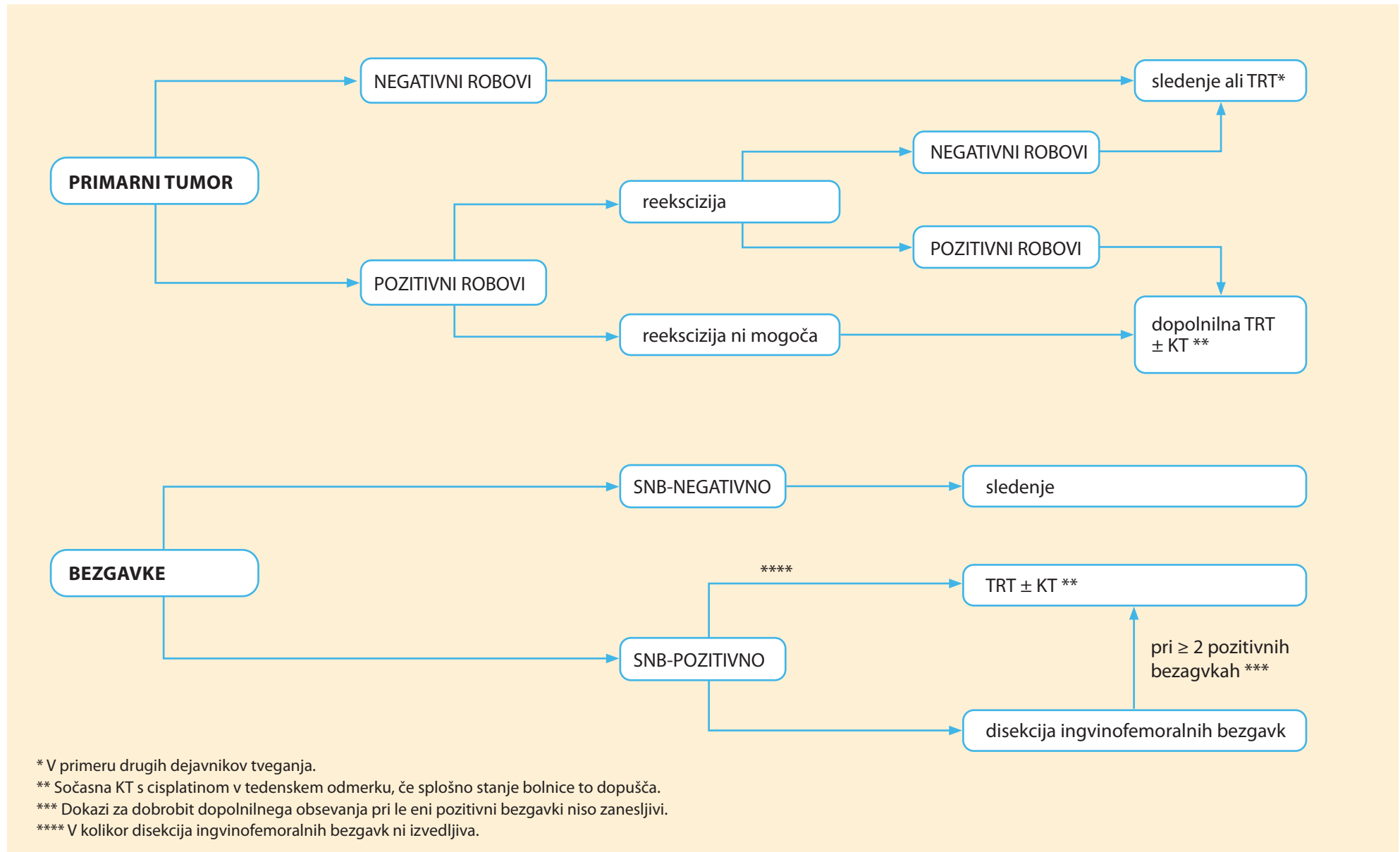
Shema 2

PRVO ZDRAVLJENJE: ZGODNJI STADIJ



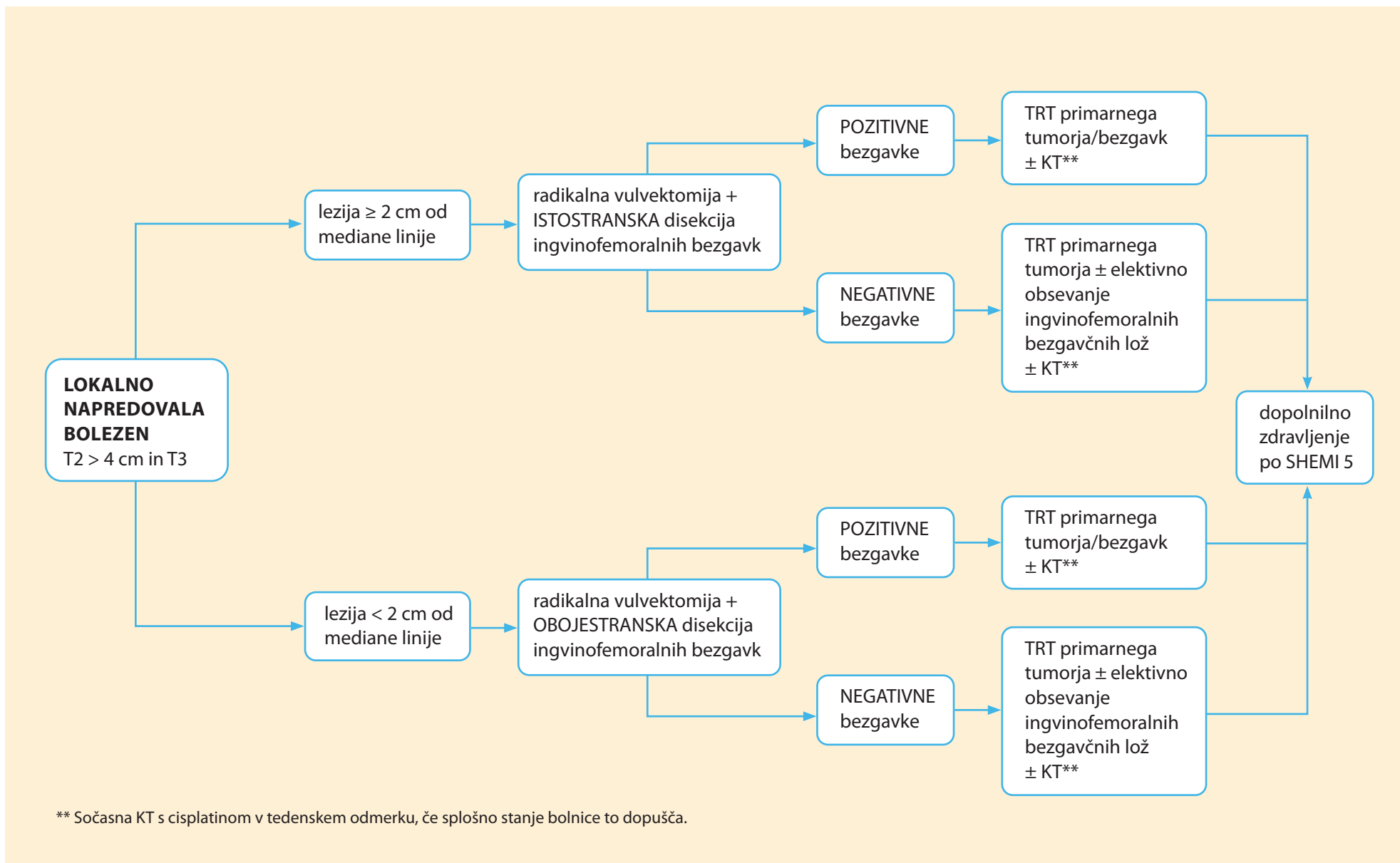
**PRVO ZDRAVLJENJE: DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE**

**Shema 3**



**Shema 4**

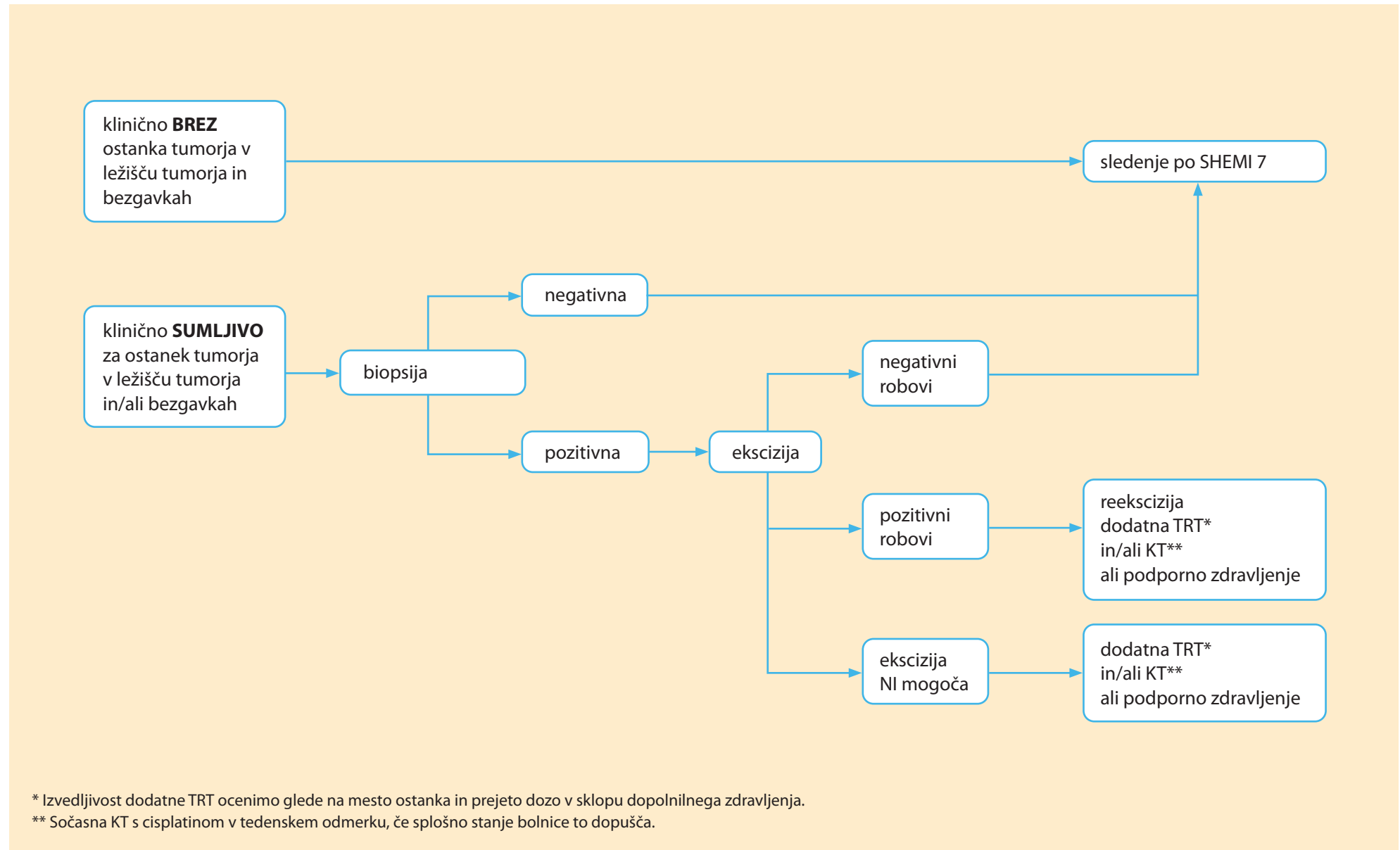
**PRVO ZDRAVLJENJE: LOKALNO NAPREDOVALA BOLEZEN**



\*\* Sočasna KT s cisplatinom v tedenskem odmerku, če splošno stanje bolnice to dopušča.

**PRVO ZDRAVLJENJE: OCENA ODGOVORA NA DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE**

**Shema 5**

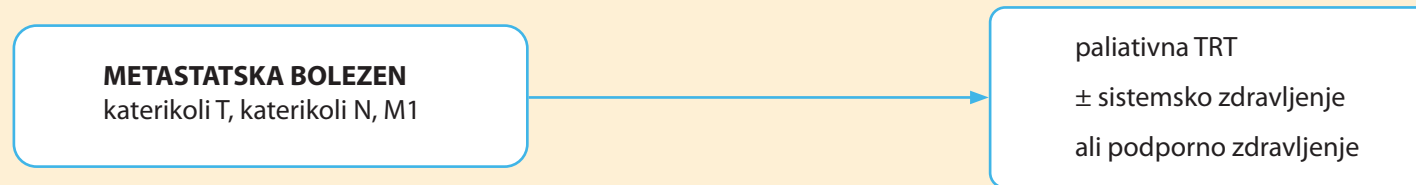


\* Izvedljivost dodatne TRT ocenimo glede na mesto ostanka in prejeto dozo v sklopu dopolnilnega zdravljenja.

\*\* Sočasna KT s cisplatinom v tedenskem odmerku, če splošno stanje bolnice to dopušča.

## Shema 6

## PRVO ZDRAVLJENJE: METASTATSKA BOLEZEN

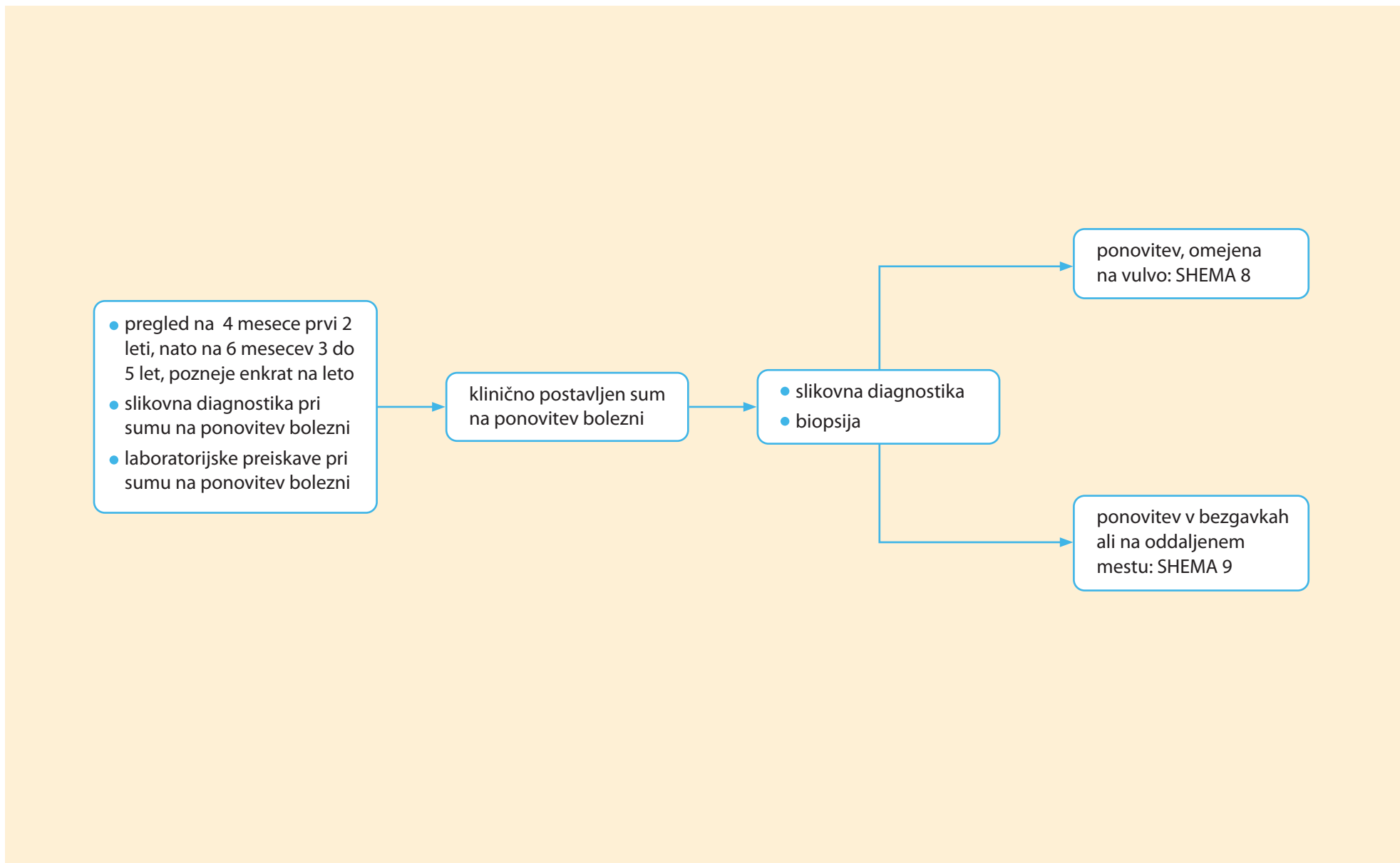


## III. DEL ALGORITMOV

- **SHEMA 7: Spremljanje po končanem zdravljenju**

## Shema 7

## SPREMLJANJE PO ZAKLJUČENEM RADIKALNEM ZDRAVLJENJU



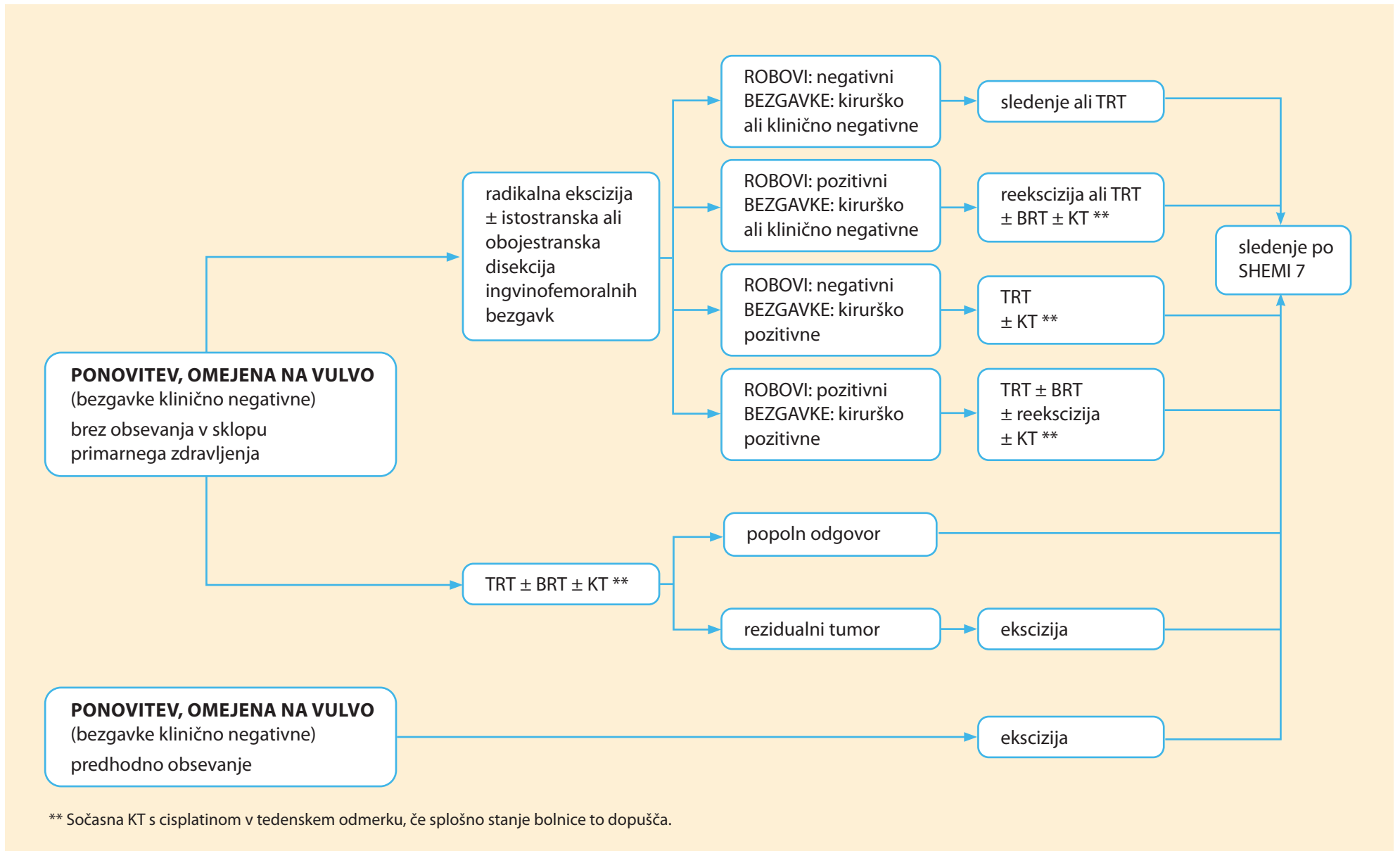


## IV. DEL ALGORITMOV: Zdravljenje ponovitve bolezni

- **SHEMA 8: Ponovitev bolezni omejena na zunanje spolovilo**
- **SHEMA 9: Ponovitev bolezni v bezgavkah ali oddaljenem mestu**

Shema 8

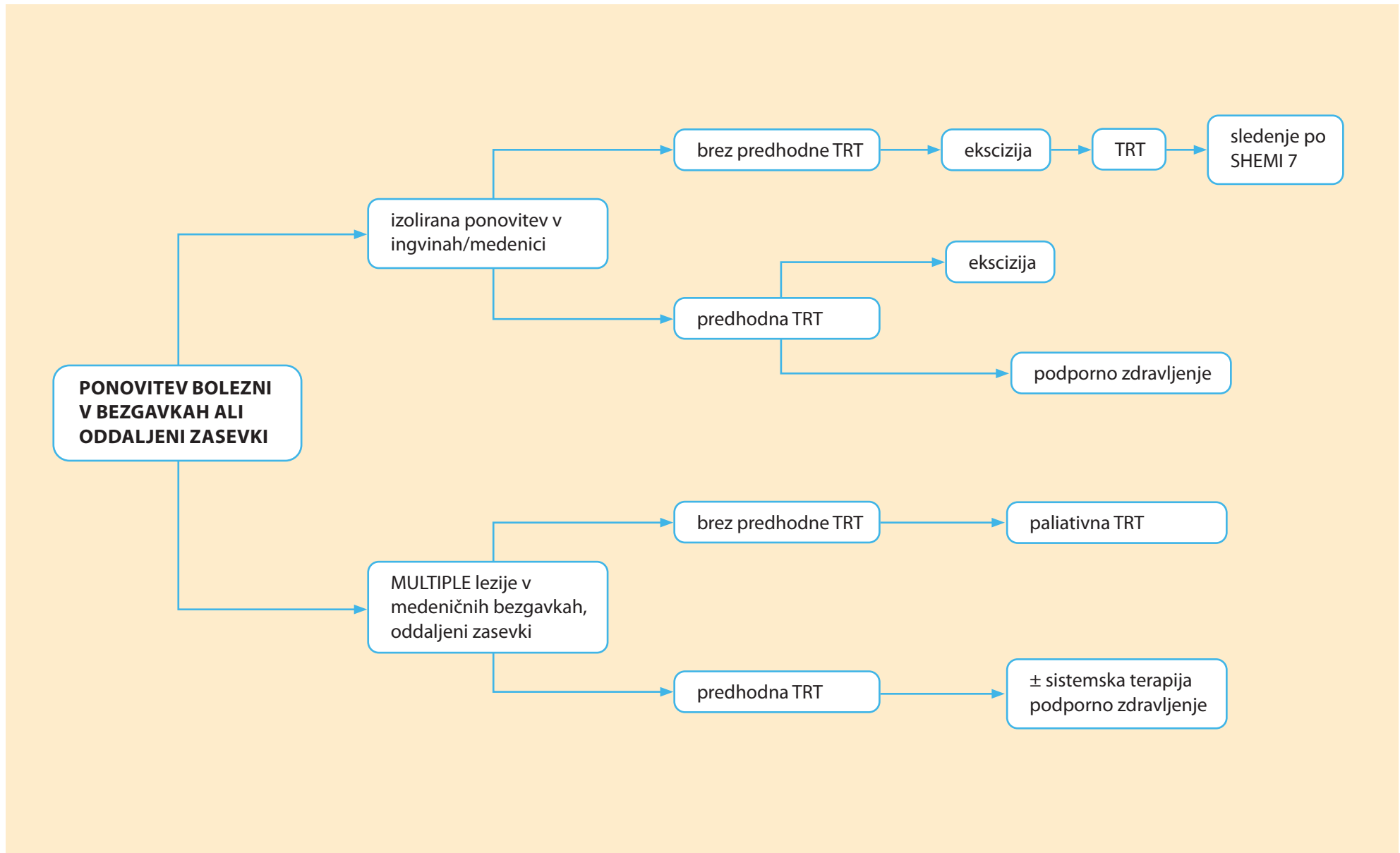
ZDRAVLJENJE PONOVIČNE BOLEZNI OMEJENE NA ZUNANJE SPOLOVILO



\*\* Sočasna KT s cisplatinom v tedenskem odmerku, če splošno stanje bolnice to dopušča.

ZDRAVLJENJE PONOVIČNE BOLEZNI V BEZGAVKAH ALI ODDALJENEM MESTU

Shema 9



## POJASNILO K PRIPOROČILOM

### PREDGOVOR

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, pojasnujemo 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 sovпада 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 zbolevajo 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 ščetavčka. Večina bolnic (83 %) ima ploščatocelični karcinom, ki je v polovici primerov opredeljen kot kartinizirajoči, pri ostalih pa natančnejšega opisa ni. Sledijo bolnice z bazalnoceličnim karcinom (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 preživel 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 epitelijske, 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 predstopenj 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 reproduktivnem 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 jednocitoplazmatskim 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 intraepitelijske neoplazije** (diferencirani VIN) je HPV-negativna intraepitelijska 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 zunanjega spolovila. Običajno se pojavi hkrati z invazivnim ploščatoceličnim karcinomom zunanjega 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 diferenciranega tipa VIN načeloma ni uporabna. V nekaterih primerih so z molekularnimi preiskavami potrdili mutacijo p53.

### **Ploščatocelični ali skvamozni karcinom**

Ploščatocelični ali skvamozni karcinom zunanjega spolovila je invazivni epitelijski tumor, ki ga sestavljajo različno diferencirane ploščate celice. Je najpogostejši maligni tumor vulve, njegova incidenca pa se povečuje s starostjo. Del karcinomov zunanjega 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 epitelijskih 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 zunanjega 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 zunanjega 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 intraepitelijska neoplazma zunanjega 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 zunanjega spolovila. Pomembno je, da jo prepoznamo, pomislimo na možnost širjenja karcinoma iz okolice in jo razlikujemo od malignega melanoma *in situ*, ki je Pagetovi boleznini morfološko zelo podoben.

Drugi žlezni tumorji zunanjega 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 zunanjega 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/mm<sup>2</sup>, so znani negativni napovedni dejavniki preživetja.

### Mezenhimski tumorji

Številne mezenhimske lezije, ki vzniknejo na predelu zunanjega spolovila, so težava za patologa. Predvsem zato, ker so redke in jih patolog vidi le redko ter so si morfološko in imunofenotipsko zelo podobne. Nekatere mezenhimske lezije so specifične za vulvovaginalno 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 angiomiksom, angiomiofibroblastom, superficialni miofibroblastom, celularni angiofibrom, fibroepitelijski stromalni polip, leiomiom in predpubertetni vulvarni fibrom, vzniknejo pa lahko tudi tumorji, kot so lipom, granularnocelični tumor, rabdomiom, nevrofibrom, hemangiom in drugi. Številni od naštetih specifičnih tumorjev vzniknejo iz celic specializirane subepitelijske strome spodnjega genitalnega trakta, ki sega od materničnega vratu do zunanjega 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 zunanjega spolovila zelo redki.

### Navodila za patologa

Opisana so priporočila za delo patologa, ki omogočajo poenotenje patoloških izvidov za karcinom zunanjega 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

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

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)

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

## Postavitev diagnoze raka zunanjega spolovila

Postavitev diagnoze raka zunanjega spolovila temelji na natančnem pregledu zunanjega 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 zunanjega spolovila je nujni del postavitve diagnoze. Pomemben je natančen opis sumljivih sprememb, njihova velikost, število, položaj (centralni, periferni del zunanjega spolovila, prehajanje mediane linije, oddaljenost od linije mediane), premakljivost, palpatorna ocena infiltracije globljih struktur, zajetost sosednjih organov (sečnica, zadnjik, sečni mehur, danko) 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 zunanjega spolovila in v 28,6 odstotka rakov zunanjega 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 zunanjega spolovila ob že prej prisotni patologiji (atrofični sklerozni lihen, patološki citološki bris zunanjega spolovila), svetujemo vulvoskopijo. Gre za sistematičen pregled zunanjega spolovila z uporabo povečave (običajno najmanjša povečava na kolposkopu z belo svetlobo), ki zajame celotno zunanje spolovilo. Uporabo 3- do 5-odstotne očetne kisline prilagodimo pretežno poroženevajočemu epitelu, kar pomeni, da uporabimo obilno količino na zložencu in počakamo vsaj 5 minut, preden začnemo pregledovati spolovilo. Uporaba očetne kisline na zunanjem spolovilu je sicer nizko specifična, saj je očetno 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 odvezamemo 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 zunanjega 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 debeloigelno metodo. Ultrazvočno vodena tankoigelna 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 debeloigelna biopsija omogoča histološki pregled tkiva. Podatkov o uspešnosti te metode za bolnice z rakom zunanjega spolovila v literaturi ni, čeprav se debeloigelna biopsija ingvinalnih bezgavk uporablja v vsakdanji praksi pri drugih tumorjih bezgavk. Ultrazvočni pregled ingvinalnih bezgavk z ultrazvočno vodeno tanko- ali debeloigelno 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 zunanjega 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, danko), pridejo v poštev izjemno radikalni posegi, vključno z zadnjo, sprednjo ali popolno eksenteracijo medenice 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 zunanjega 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 tankoigelnna 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 zunanjega 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  $\leq 4$  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 zunanjega 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  $^{99m}\text{Tc}$  (tehnecij) vezanim nanokoloidom in patentnim modrilom. Ta način je najzanesljivejši, saj varovalno bezgavko najdemo v 97,7 odstotka (95 % CI, 96–98 %). Samo z vbrizgavanjem modrila po podatkih iz literature najdemo varovalno bezgavko

le v 68,7 odstotka (95 % CI, 63–74 %), samo s tehnecijem ( $\text{Tc } 99\text{m}$ ) pa v 94 odstotkih (95 % CI, 90–96 %).

Koloid vbrizgamo 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 vbrizgamo modrilo (na istih mestih, kot smo predhodno vbrizgali 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 preverjamo 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 ingvinofemoralni 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  $\leq 4$  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 ingvinofemoralno 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

Mehkotivne 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 mehkotivni 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.

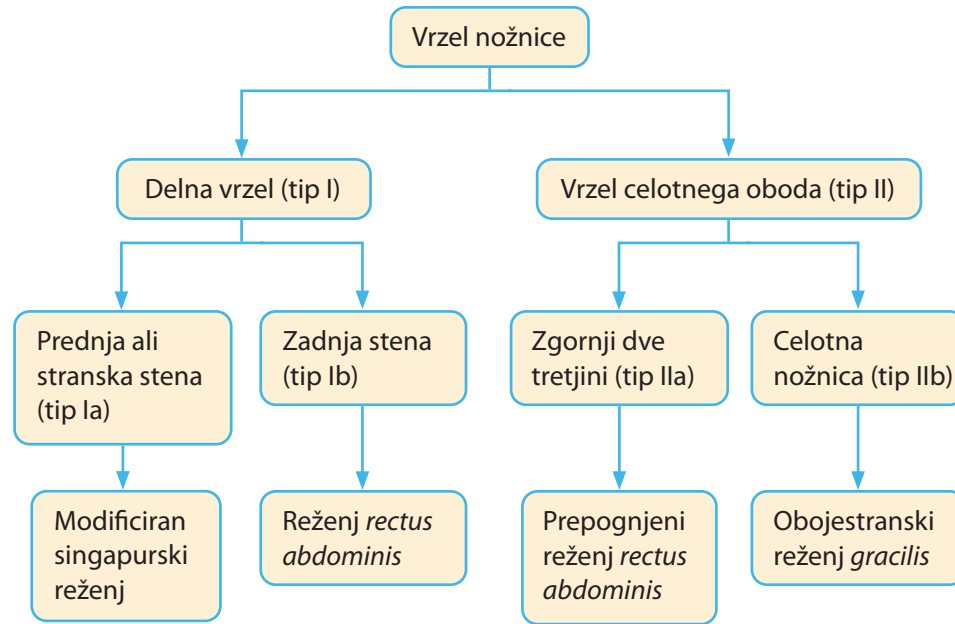
Estetski vidik je pomemben predvsem pri manjših ali delnih ekscizijah na zunanjem spolovilu. V tem primeru je cilj rekonstrukcije simetrično zunanje spolovilo.

### Tipi rekonstrukcije

Povrhnje 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 regije 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 prekravitev. 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 reženja so manj zanesljivi kot pri reženju *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 reženjem 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 zunanjega 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 odločitev 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 zunanjega 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 resekcijski 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 resekcijski rob

V retrospektivni raziskavi dejavnikov za ponovitev bolezni po operaciji raka zunanjega spolovila, objavljeni v devetdesetih letih prejšnjega stoletja, se je kot pomemben napovedni dejavnik izkazal resekcijski 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 resekcijskega 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 resekcijским robom v primerjavi s tistimi s pozitivnim ali bližnjim (enako ali manj kot 10 mm) resekcijским robom (66,1 % : 49,2 %,  $p = 0,005$ ). Dopolnilno obsevanje ležišča tumorja je pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim resekcijским 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 resekcijским robom. V starejši retrospektivni raziskavi je pooperativno obsevanje zmanjšalo verjetnost lokalne ponovitve

pri bolnicah s pozitivnim ali bližnjim (manj kot 8 mm) resekcijskim 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 zunanjega spolovila so Viswanathanova in sodelavci ugotovili bližnji resekcijski 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 resekcijskim 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 resekcijskim 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 resekcijskim robom podelili stopnjo priporočila  $\sqrt$ , kar pomeni, da gre za načelo dobre prakse, in ne za odločitev, ki temelji na dokazih. Kot prednostni ukrep pri bolnicah s pozitivnim resekcijskim robom, če je to mogoče, priporočajo ponovno ekscizijo, vendar tudi to priporočilo nosi stopnjo  $\sqrt$ .

### **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 pozitivnih ingvinalnih bezgavk 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 zunanjega 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 radiopačnim materialom. V obsevalno polje glede na histopatološki izvid vključimo ležišče tumorja, ki mu pri bližnjem ali pozitivnem resekcijskem 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, upoštevaje stanje zmogljivosti bolnice in mesto primarnega tumorja. Pri bolnicah s pozitivnimi medeničnimi bezgavkami, kar pri raku zunanjega 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  $\sqrt{}$ ), najpozneje pa v 8 tednih po operaciji.

Ležišče tumorja pri negativnih resekcijskih 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 resekcijskih 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 zunanjega 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 zanjo 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 zunanjega 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 zunanjega 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/m<sup>2</sup>.

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 radioopačnimi 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 zunanjega 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: ingvinofemoralne, 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 zunanjega 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 magnetno-rezonančno (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 zunanjega 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 zunanjega 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 zunanjega 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 zunanjega 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 ponovitve 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 veča s starostjo bolnice, velikostjo tumorja, multifokalnim vznikom rasti tumorja, globino invazije več kot 2 mm, prisotnostjo limfovaskularne invazije in metatazami 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 predhoden 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 paraaortnih 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 boljšo 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 zunanjega 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 zunanjega 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 zunanjega 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.

### 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 zunanjega 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 lihenoidnih sprememb na pojav raka zunanjega spolovila.

## Klasifikacija TNM in stadiji FIGO

Primarni tumor (T)		
TNM	FIGO	
Tx		Primarnega tumorja ne moremo določiti.
T0		Brez dokazov primarnega tumorja.
T1	I	Tumor je omejen na vulvo in/ali perinej.
T1a	IA	Tumor ≤ 2 cm, omejen na vulvo in/ali perinej s stromalno invazijo ≤ 1 mm.
T1b	IB	Tumor > 2 cm, omejen na vulvo in/ali perinej s stromalno invazijo > 1 mm.
T2	II	Tumor katerekoli velikosti, ki zajema spodnjo tretjino sečnice, spodnjo tretjino nožnice ali anus.
T3	IVA	Tumor katerekoli velikosti, ki zajema zgornji dve tretjini sečnice ali nožnice, sluznico sečnega mehurja ali rektuma ali je pričvrščen na medenične kosti.
Regionalne bezgavke (N)		
TNM	FIGO	
N x	h	Regionalnih bezgavk ne moremo določiti.
N0		Brez zasevkov v regionalnih bezgavkah.
N1	III	Prisotne metastaze v regionalnih bezgavkah, ena ali dve metastazi < 5 mm ali ena metastaza ≥ 5 mm.
N1a	IIIA	Ena ali dve bezgavki z metastazo < 5 mm.
N1b	IIIA	Ena bezgavka z metastazo ≥ 5 mm.
N2		Prisotne metastaze v regionalnih bezgavkah, tri ali več bezgavk z metastazo < 5 mm, ali dve ali več bezgavk z metastazo ≥ 5 mm, ali metastatska bezgavka s preraščanjem kapsule.
čp	IIIB	Tri ali več bezgavk z metastazo < 5 mm.
N2b	IIIB	Dve ali več bezgavk z metastazo ≥ 5 mm.
N2c	IIIC	Metastatska bezgavka s preraščanjem kapsule.
N3	IVA	Fiksirane ali eksulcerirane regionalne bezgavke.
Oddaljeni zasevki (M)		
TNM	FIGO	
M0		Brez oddaljenih zasevkov.
M1	IVB	Oddaljeni zasevki (vključno z zasevki v pelvičnih bezgavkah).

## Literatura

- Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 305–13.
- Armer K, Berek JS, Russo AL. Squamous cell carcinoma of the vulva: Medical therapy and prognosis. UpToDate. [internet]. [citirano 2017 Jul 14]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/squamous-cell-carcinoma-of-the-vulva-medical-therapy-and-prognosis>.
- Balat Ő, Edwards CL, Verschraegen C, et al. The long term results of radiotherapy with or without surgery in management of advanced vulvar cancer: report of 76 patients. *Eur J Gynecol Oncol*. 2000; 21 (4): 426–9.
- Berek JS, Karam A. Vulvar cancer: Epidemiology, diagnosis, histopathology, and treatment of rare histologies. Dosegljivo na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Accessed on August 2, 2017).
- Beriwal S, Coon D, Heron DE, et al. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 109 (2): 291–5.
- Chan JK, Sugiyama V, Huyen P, et al. Margin distance and other clinicopathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: A multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007; 104: 636–41.
- Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clinical Oncol*. 2008; 26 (35): 5802–12.
- Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ. A classification system and reconstructive algorithm for acquired vaginal defects. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110 (4): 1058–65.
- Cormio G, Loizzi V, Carriero C, et al. Groin recurrence in carcinoma of the vulva: management and outcome. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19 (3): 302–7.
- Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncol*. 2009; 77 (5): 281–4.
- De Gregorino N, Ebner F, Schwentner L, et al. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancies. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(1): 113–7.
- De Hullu JA, Van der Zee AG. Sentinel node techniques in cancer of the vulva. *Curr Womens Health Rep*. 2003; 3 (1): 19–26.
- De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer*. 2002; 95: 2331–8.
- De Sanjose S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013; 49(16):3450–61.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Leitlinienprogramm: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. [internet]. 2015 [citirano 2019 Mar 16]; 138–42. Dosegljivo na: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-059k\\_S2k\\_Vulvakarzinom\\_und\\_Vorstufen\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2016-11.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-059k_S2k_Vulvakarzinom_und_Vorstufen_Diagnostik_Therapie_2016-11.pdf)
- ESGO vulvar cancer guidelines. [internet]. Prague: ESGO; 2017 [citirano 2017 Jun 16]. Dosegljivo na: <https://www.esgo.org/wp-content/uploads/2016/10/ESGO-Vulvar-cancer-Brochure.pdf>.
- EUROCARE Group [internet]. Milano: EUROCARE Group; 2013. [citirano 2017 Jun 12]. Dosegljivo na: <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx>
- European Society of Gynaecological Oncology. Vulvar cancer Guidelines, Complete report. [internet]. 2016 [citirano 2019 Mar 16]; 48. Dosegljivo na: <https://guidelines.esgo.org/vulvar-cancer/guidelines/recommendations/>.
- Fairey RN, MacKay PA, Benedet JL, et al. Radiation treatment of carcinoma of vulva, 1950 – 1980. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151 (5): 591–7.
- Faul CM, Mirmow D, Huang Q, et al. Adjuvant radiation for vulvar carcinoma: improved local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38 (2): 381–9.
- Fons G, Groenen SM, Oonk MH, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intra capsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol*. (2009); 114 (2): 343–5.
- Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer incidence in five continents Vol. X. [internet]. 2013 [citirano 2017 Jun 16]. Dosegljivo na: <http://ci5.iarc.fr>.
- Friedman JD. Reconstruction of the perineum. In: Thorne CH ur. Grabb and Smith's Plastic Surgery 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2007. p. 708–16.
- Gadducci A, Tana R, Barsotti C, et al. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 83 (1): 71–83.
- Gaffney DK, Du Bois A, Narayan K, et al. Patterns of care for radiotherapy in vulvar cancer: A gynecologic cancer intergroup study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19 (1): 163–7.
- Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, et al. Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 95 (4): 1191–200.
- Garzetti GC, Di Lauro RM, Ciavattini A, et al. Tumor markers in the early diagnosis of recurrence in gynecologic neoplasms: combined determination of CA-125, CA 15- 3, CA 72.4, SCC, 90 K. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat*. 1991; 112 (5): 320–3.
- Gill BS, Bernard ME, Lin JF, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol*. 2015; 137 (3): 365–72.
- Green LA. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the vulva. College of American Pathologists. 2016.
- Haefner KH, Mayeaux JE. Vulvar Abnormalities. V:Mayeaux EJ, Cox T. Modern Colposcopy Textbook & Atlas. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 432–71.

Hall TB, Barton DP, Trott PA, et al. The role of ultrasound-guided cytology of groin lymph nodes in the management of squamous cell carcinoma of the vulva: 5-year experience in 44 patients. *Clin Radiol*. 2003; 58(5): 367–71.

Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, et al. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1990; 38 (3): 309–14.

Hefler L, Obermair A, Tempfer C, et al. Serum concentrations of squamous cell carcinoma antigen in patients with vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *Int J Cancer*. 1999; 84 (3): 299–303.

Herzog TJ. Invasive cancer of the vulva. In: Disaia PJ, Creasman WT, Mannel RS et al. *Clinical gynecologic oncology*. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.190–216.

Hoffman MS. Malignancies of the vulva. In: Rock JA, Jones III HW. *Operative Gynecology*. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins; 2008. p.1151–207.

Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol*. 1986; 68 (6): 733–40.

Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2012; 127 (1): 141–6.

Ignatov T, Eggemann H, Burger E, et al. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142 (2): 489–95.

Karam A, Berek JS, Russo LA. Squamous cell carcinoma of the vulva: Staging and surgical treatment. Dosegljivo na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (accessed on August 2, 2017).

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (19): 2129–35.

Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, et al. Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with 18F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI. *Ann Nucl Med*. 2014; 28 (1): 25–32.

Kunos C, Simpkins S, Gibbons H, et al. Radiation Therapy Compared with Pelvic Node Resection for Node-Positive Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol*. 2009; 114 (3): 537–46.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH eds. *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*. IARC, Lyon, 2014.

Land R, Herod J, Moskovic E, et al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(1): 312–7.

Landrum LM, Skaggs V, Gould N, et al. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol*. 2008; 108 (3): 584–90.

Levin W, Goldberg G, Altaras M, et al. The use of concomitant chemotherapy and radiotherapy prior to surgery in locally advanced stage carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1986; 25 (1): 20–5.

Luchini C, Nottegar A, Solmi M, et al. Prognostic implications of extranodal extension in node-positive squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2016; 25 (1): 60–5.

Madeleine MM, Daling JR. *Cancers of the vulva and vagina* In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press; 2006.

Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: The AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107 (3).

Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer*. 2000; 89 (1): 116–22.

Maneo A, Landoni F, Colombo A, et al. Randomised study between neoadjuvant chemoradiotherapy and primary surgery for the treatment of advanced vulval cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13 (1): 6.

Mc Cluggage WG. Recent developments in vulvovaginal pathology. *Histopathology*. 2009; 54 (2): 156–73.

Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48 (4): 1007–13.

Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly Cisplatin chemotherapy for the treatment of locally- advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012; 124 (3): 529–33.

Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42 (1): 79–85.

Mulayim N, Silver DF, Schwartz PE, et al. Chemoradiation with 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004; 93 (3): 659–66.

NCCN Clinical Practice Guidelines Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma) Version 2.2019. [internet]. 2018 [citirano 2017 Jun 16]. Dosegljivo na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vulvar.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf).

Niranjan NS. Perforator flaps for perineal reconstruction. In: Spiegel AU. *Perforator Flaps*. *Semin Plast Surg*. 2006; 20 (2): 133–44.

Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, et al. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 106: 1–13.

Oonk MH, de Hullu JA, Hollema H, et al. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer*. 2003; 98 (12): 2624–9.

Palaia I, Bellati F, Calcagno M, et al. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynecol Obstet*. 2011; 114: 120–3.

Parthasarathy A, Cheung MK, Osann K, et al. The benefit of adjuvant radiation therapy in single-node-positive squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006; 103 (3): 1095–9.

Perez CA, Grigsby PW, Galakatos A, et al. Radiation therapy in management of carcinoma of the vulva with emphasis on conservation therapy. *Cancer*. 1993; 71 (11): 3707–16.

Prieske K, Hoeringer N, Grimm D, et al. Patterns of distant metastases in vulvar cancer: *Gynecol Oncol*. 2016; 142 (3): 427–34.

Puig – Tintore LM, Ordi J, Vidal – Sicart S, et al. Further data on the usefulness of sentinel node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003; 88 (1): 29–34.

Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, et al. Management and outcomes for elderly women with vulvar cancer over time. *BJOG*. 2014; 121 (6): 719-27; discussion 727.

Regauer S. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol*. 2011; 123 (2): 289–94.

Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Guidelines for the Diagnosis and Management of Vulval Carcinoma. [internet]. 2014 [citirano 2019 Mar 16]; 1–35. Dosegljivo na: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/vulvalcancerguideline.pdf>.

Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204 (6): 466–78.

Shylasree TS, Bryant A, Howels RE. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 4: 1–42.

Silverman RP, Singh NK, Goldberg NH. Vaginal reconstruction. In: McCarthy JG, Galiano RD, Boutros SG ur. *Current therapy in plastic surgery*. Philadelphia: Elsevier inc; 2006. p. 441–46.

Sliutz G, Reinthaller A, Lantsch T, et al. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2002; 84 (3): 449–52.

Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138 (2): 472–7.

SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2010. Dosegljivo na: [www.slora.si](http://www.slora.si).

Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 24 (2): 389–96.

Stewart BW, Wild CP, eds. *World Cancer Report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE, et al. Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2009; 113 (4): 895–901.

Te Grootenhius NC, Pouver AW, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Oncol Gynecol*. 2018; 148 (3): 622–31.

Vakselj A. Bolezenske spremembe zunanjega spolovila. In: Takač I, Geršak K, et al. *Ginekologija in perinatologija*. Maribor: Univerza v Mariboru; 2016. p. 231–6.

Van der Sijde R, de Bruijn HW, Krans M, et al. Significance of serum SCC antigen as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1989; 35 (2): 227–32.

Van Doorn HC, van Beekhuizen HJ, Gaarenstroom KN, et al. Repeat sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma is feasible. *Gynecol Oncol*. 2016; 140 (3): 415–9.

Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, et al. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013; 130 (3): 545–9.

Wills A, Obermail A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 131: 467–79.

Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer - a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer*. 2016; 69: 180–8.

Woelber L, Trillsch F, Kock L, et al. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol*. 2013; 5 (3): 183–92.

Yamawaki T, Takeshima N, Shimizu Y, et al. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen as tumor markers of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 1996; 22 (4): 341–6.

Yap J, O'Neill D, Nagenthiran S, et al. Current insights into the aetiology, pathobiology, and management of local disease recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *BJOG*. 2017; 124 (6): 946–54.

Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017; 51 (1): 47–55.

Zobec Logar HB. Long term results of radiotherapy in vulvar cancer patients in Slovenia between 1997–2004. *Radiol Oncol*. 2017; 51 (4): 447–54.



## Seznam okrajšav

<b>BRT</b>	brahiradioterapija
<b>CR</b>	popoln odgovor (ang. <i>complete remission</i> )
<b>CT</b>	računalniška tomografija
<b>CTV</b>	tarčni volumen (angl. <i>clinical target volume</i> )
<b>DKS</b>	diferencialna krvna slika
<b>ECE</b>	ekstrakapsularna ekstezija (angl. <i>extracapsular extension</i> )
<b>EGRF</b>	zaviralec epidermalnega rastnega faktorja
<b>ESGO</b>	European Society of Gynaecological Oncology
<b>FIGO</b>	Federation Internationale de Gynecologie d'Obstetrique
<b>HPV</b>	humani papiloma virusi (angl. <i>human papillomaviruses</i> )
<b>HPV LR</b>	nizko rizični humani papiloma virusi (angl. <i>human papillomaviruses low-risk</i> )
<b>HPV HR</b>	visoko rizični humani papiloma virusi (angl. <i>human papillomaviruses high-risk</i> )
<b>IMRT</b>	intenzitetno modulirajoče obsevanje (angl. <i>intensity modulated radiotherapy</i> )
<b>LVI</b>	limfovaskularna invazija
<b>MR</b>	magnetnoresonančno slikanje

<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>PET CT</b>	pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija
<b>SIL</b>	ploščatocelična intraepitelijska lezija (angl. <i>squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>LSIL</b>	ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (angl. <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>HSIL</b>	ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (angl. <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i> )
<b>RMV</b>	rak materničnega vratu
<b>RTG pc</b>	rentgenogram pljuč in srca
<b>SNB</b>	biopsija varovalne bezgavke (angl. <i>sentinel node biopsy</i> )
<b>TRT</b>	teleradioterapija
<b>UZ</b>	ultrazvok
<b>VIN</b>	vulvarna intraepitelijska neoplazija
<b>VMAT</b>	volumetrično modulirajoče ločno obsevanje (angl. <i>volumetric modulated arc radiotherapy</i> )
<b>WHO</b>	Svetovna zdravstvena organizacija (angl. <i>World Health Organization</i> )

Handwritten notes area on the left side of the page, consisting of 20 horizontal lines for writing.

Handwritten notes area on the right side of the page, consisting of 20 horizontal lines for writing.





