



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Gynekologicko-porodnická klinika FNKV

Jaroslava Pavlíčková

**Onemocnění zevních rodidel, prekancerózy a
zhoubné nádory**

*The disorders of the external female genitals,
precancerous lesions and malignant tumours*

Diplomová práce

Praha, 2007

Autor práce: Jaroslava Pavlíčková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Anna Havránková**

Pracoviště vedoucího práce: **Gynekologicko-porodnická klinika FNKV**

Datum a rok obhajoby: 5. 6. 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 8. 5. 2007

Jaroslava Pavlíčková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala paní MUDr. Anně Havránkové z Gynekologicko-porodnické kliniky FNKV za odborné vedení a konzultace při zpracování mé diplomové práce.

Obsah

ÚVOD.....	7
1. NOMENKLATURA VULVÁRNÍCH LÉZÍ.....	8
2. ZN VULVY.....	9
2.1 VULVÁRNÍ INTRAEPITELIÁLNÍ NEOPLAZIE (VIN).....	9
2.2 LICHEN SCLEROSUS.....	11
2.3 KLASIFIKACE ZN VULVY PODLE STADIÍ FIGO A TNM.....	12
2.4 PŘÍZNAKY.....	13
2.5 DIAGNOSTIKA.....	13
2.6 PROGNOTICKÉ FAKTORY.....	14
2.7 TERAPIE.....	14
2.7.1 Operační léčba.....	15
2.7.2 Radioterapie.....	16
2.7.3 Chemoterapie.....	16
2.8 SLEDOVÁNÍ PO LÉČBĚ.....	17
3. PRAKTICKÁ ČÁST.....	18
ZÁVĚR.....	22
SOUHRN.....	23
SUMMARY.....	25
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	27
SEZNAM TABULEK.....	28
SEZNAM PŘÍLOH.....	29
PŘÍLOHY.....	30

Použité zkratky

ZN	zhoubné nádory
VIN	vulvární intraepiteliální neoplazie
HPV	human papillomavirus
CIN	cervikální intraepiteliální neoplazie
VaIN	vaginální intraepiteliální neoplazie

Úvod

Téma své diplomové práce Onemocnění zevních rodidel, prekancerózy a zhoubné nádory jsem si vybrala na základě svého zájmu o gynekologickou problematiku.

Zhoubné nádory patří mezi nejzávažnější léze vulvy. Jde o poměrně „vzácná“ onemocnění, ročně je diagnostikováno 165 – 180 případů. Incidence ZN vulvy je po léta v ČR stacionární a pohybuje se mezi 3 – 4/100 000.

Nízká morbidita je však následována vysokou mortalitou (1,5 – 2), což souvisí s řadou faktorů. Jedním z nich je vysoký průměrný věk patientek, u nichž se tyto nádory vyskytují. U těchto žen často není možné provést odpovídající radikální léčbu. Dalším důvodem je zjištění nádoru až v pokročilém stadiu, kdy je možná pouze léčba paliativní. Tento stav bývá způsoben tím, že se pacientky dostaví na gynekologické vyšetření příliš pozdě.

Více než 90% zhoubných nádorů vychází z dlaždicového epitelu. Následují melanomy, které se vyskytují ve 4-8% případů a 1-2% tvoří adenokarcinomy.

1. Nomenklatura vulvárních lézí

Klasifikace vulvárních lézí se v průběhu let měnila. Dnes používaná nomenklatura vznikla v roce 1986 spoluprací Mezinárodní společnosti pro studium onemocnění vulvy (ISSVD) a Mezinárodní společnosti gynekologických patologů (ISSGP) a vychází ze stupně diferenciacce dlaždicového epitelu.

Nomenklatura vulvárních onemocnění:

- A. *Nenádorové epiteliální léze vulvy*
 - 1. lichen sclerosus
 - 2. squamózní hyperplazie (může se vyskytovat v kombinaci s VIN)
 - 3. ostatní dermatózy
- B. *Vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN)*
 - 1. Dlaždicové (squamózní) intraepiteliální neoplazie vznikající ze squamózních buněk
 - VIN, OBVYKLÝ TYP
 - a. bradavičnatý typ
 - b. bazaloidní typ
 - c. smíšený typ
 - VIN, DIFERENCOVANÝ TYP
 - 2. Nedlaždicové (non-squamózní) intraepiteliální neoplazie
 - Pagetova choroba
 - Melanoma in situ
- C. *ZN vulvy*

Dlaždicový karcinom, verukózní karcinom, bazaliom, adenokarcinom, kloakogenní bazaloidní karcinom, invazivní melanom, karcinom z Merkelových buněk, mezenchymální nádory (leiomyosarkom, rhabdomyosarkom, angiosarkom) ⁽⁵⁾.

2. ZN vulvy

Dlaždicobuněčné karcinomy vulvy tvoří přes 90% maligních nádorů vulvy a jsou řazeny do dvou skupin:

1. První skupinu tvoří nádory související s HPV infekcí, vznikají v terénu klasického VIN, bývají multifokální, rostou pomaleji a vyskytují se u mladších žen.

2. Druhou skupinu představují nádory, které nesouvisí s HPV infekcí, vznikají na podkladě mutací, obvykle v terénu lichenoidních změn, rostou agresivněji a najdeme je nejčastěji u žen nad 70 let.

Vulva je dobře přístupným orgánem, proto jsou nádory na ní poměrně snadno diagnostikovatelné, a to již ve velmi časných stádiích. V současné době stoupá výskyt prekanceróz vulvy související s HPV infekcí. Prekancerózní změny mohou být multifokální, a protože se vyskytují nejčastěji u žen kolem 35 – 50 let, je jejich ošetření problematické. Tyto léze mohou být zaměněny za benigní kondylomata. Cílem prevence je tedy odhalit prekancerózy a zamezit vzniku ZN⁽¹⁾.

2.1 Vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN)

Ještě před třiceti lety byla vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN) nepříliš častým onemocněním žen středního a vyššího věku. Dnes stoupá incidence tohoto onemocnění především u mladších žen. Nejčastější výskyt je mezi 30.-50. rokem života. Incidence VIN stoupá paralelně s incidencí CIN a je částečně závislá na změnách sexuálního chování. Rizikovými faktory jsou HPV, HIV a kouření cigaret⁽³⁾.

V minulosti byly k označení vulvárních prekanceróz používány různé termíny. Mezinárodní společnost zabývající se vulvárními chorobami (ISSVD, The International Society of Vulvar Disease), založena v roce 1970, přijala v roce 1986 termín VIN a zavrhlá předchozí pojmy. Třístupňový systém VIN byl převzat z cervikální intraepiteliální neoplazie, ale pojetí vzájemně přecházejícího spektra léze není podpořeno důkazem klinicko - patologických dat⁽¹³⁾.

Pojmy dříve používané pro VIN:

- 1) Atypická hyperplastická dystrofie (atypická hyperplazie)
- 2) Bowenova choroba (plaky bradavičnaté nebo papilomatózní tkáně)

Bowen popsal squamózní intraepiteliální lézi v roce 1912. Usoudil, že tyto léze nevedou k malignímu tumoru, s výjimkou starších pacientek s izolovanými plakovitými lézemi.

- 3) Bowenoidní atypie
- 4) Bowenoidní papulóza (pigmentované bradavice)

Bowenoidní papulóza (BP) se spíše objevuje u mladších žen. Téměř vždy je postižena perianální oblast. Vagina obvykle postižena není. BP většinou obsahuje odlišné HPV druhy než condyloma accuminata (HPV typ 16, 18, 31, 33 versus HPV typ 6, 11). Případy BP, které invadují, jsou obvykle rozsáhlé léze a vyskytují se u imunokompromitovaných jedinců.

- 5) Carcinoma in situ, prostý Carcinoma in situ, Intraepiteliální karcinom
- 6) Erythroplasia Queyrat
- 7) Leukoplakie
- 8) Lehká až těžká dysplazie
- 9) Bowenoidní dysplazie
- 10) Subklinické papilomavirové infekce (SPI)

SPI jsou ploché nebo lehce vyvýšené makuly nebo plaky objevující se po aplikaci kyseliny octové na vulvu. Tyto bílé léze mohou splývat na mukózní membráně vestibula, ale často tvoří malé klenuté satelitní tumory v keratinizovaném epitelu podél Hartovy linie⁽⁸⁾.

Nová terminologie a klinika

VIN 1 je vzácný histologický nález popisující bazálně uložené buněčné změny nebo minimální atypie, které jsou obvykle reaktivní nebo následek HPV infekce. Neexistuje důkaz o tom, že VIN 1 je prekancerózou a proto není diagnostická kategorie VIN 1 reprodukovatelná.

VIN 2 a VIN 3 jsou sjednoceny do jediné diagnostické kategorie “HIGH GRADE“ VIN. Nicméně HIGH GRADE VIN kategorie zahrnuje dva typy lézí, odlišných v morfologii, biologii a klinických znacích: *VIN, OBVYKLÝ TYP*, většinou související s HPV a méně běžný *VIN, DIFERENCOVANÝ TYP*, který je primárně viděn u starších žen, často ve spojení

s keratinizujícím squamózním karcinomem, lichen sclerosus a/nebo v některých případech se squamózní hyperplazií.

Podle těchto údajů, pouze na základě morfologických kritérií a ne na základě typizace HPV nebo klinického vzhledu, bylo navrženo pozměnit terminologii squamózní VIN (tab. 1) a také :

1. zrušit pojem VIN 1
2. použít termín VIN pouze k označení histologicky HIGH GRADE squamózních lézí (staré pojmy VIN 2, VIN 3 a diferencovaný VIN 3)
3. rozdělit VIN (VIN 2 nebo VIN 3) do dvou histologických diagnostických kategorií:
 - a) VIN, OBVYKLÝ TYP (VIN 2-3, zahrnující bradavičnaté, bazaloidní a smíšené typy)
 - b) VIN, DIFERENCOVANÝ TYP (VIN 3, diferencovaný typ)

Tab. 1: Squamózní VIN terminologie (ISSVD 2004)

VIN, OBVYKLÝ TYP
<ol style="list-style-type: none"> a. VIN, bradavičnatý typ VIN b. bazaloidní typ c. VIN, smíšený (bradavičnatý/bazaloidní) typ
VIN, DIFERENCOVANÝ TYP
<p><u>Poznámka:</u> vzácný případ VIN, který nemůže být zařazen do předchozích kategorií (obvyklý typ a diferencovaný typ), může být označen jako VIN nezařazený typ. Vzácný VIN pagetoidního typu může být klasifikován jako takový nebo umístěn v této kategorii.</p>

2.2 Lichen sclerosus

Lichen sclerosus je chronická dermatóza neznámé etiologie, často se vyskytuje familiárně. Je charakterizována ztenčením epitelu, úbytkem kapilár, ukládáním fibrinu subepiteliálně se známkami chronického zánětu v dermis (pás kulatobuněčné zánětlivé infiltrace). Makroskopicky vytváří na vulvě mapovitá nevyvýšená bělavá ložiska, která jsou často symetricky na obou stranách, vyskytuje se i perianálně. Lichen sclerosus obtěžuje ženu svěděním, ztráta elasticity je příčinou dyspareunie. Na ztenčeném epitelu snadno vznikají bolestivé ragády a povrchové ulcerace. Onemocnění je nejčastější v postmenopauze. Je

progreďentní a mŕže vést ke sklerotické stenóze vulvy resp. introitu vaginy. Asi ve 4% pŕípadŕ se u starších ŕen v mĕstě lichen sclerosus vytvoŕí dlaŕdicobuněčné ZN vulvy.

2.3 Klasifikace ZN vulvy podle stadií FIGO a TNM

TIS, Stadium 0

Carcinoma in situ, intraepiteliální karcinom

Stadium I, T1

Nádor omezen na vulvu a/nebo perineum, ≤ 2 cm v největším pŕŕměru.

Ia tumor je ohraničen na vulvu nebo na vulvu a perineum, ≤ 2 cm a se stromální invazí < 1 mm

Ib tumor je ohraničen na vulvu nebo na vulvu a perineum, ≤ 2 cm a se stromální invazí > 1 mm

Stadium II, T2

Nádor omezen na vulvu a/nebo perineum, > 2 cm v největším pŕŕměru.

Stadium III, T3N0,1

Nádor se šĕí na dolní část uretry a/nebo pochvy, nebo anus (T1,2 N1) a/nebo unilaterální postiŕení regionálních uzlin.

Stadium IVa, T1-4

Nádor se šĕí na horní část uretry, močovŕ mĕchŕř, sliznici rekta nebo je fixován ke kostem pánevním a/nebo bilaterální postiŕení regionálních uzlin.

Stadium IVb, T1-4M1

Vzdálené metastázy

Regionální lymfatické uzliny: inĕuinální, femorální, externí ilické, hypogastrické⁽¹⁾

Tab. 2: Rozdělení do stadií (TNM klasifikace, 5.vydání)

Stadium 0	TIS	N0	M0
Stadium I	T1a	N0	M0
Stadium IA	T1b	N0	M0
Stadium IB	T1b	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1	N1	M0

	T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Stadium IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	jakékoliv N	M0
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

2.4 Příznaky

Zpočátku může být průběh asymptomatický, i když více než 75% žen udává svědění, pálení a bolestivost. Dlouhodobý pruritus se však vyskytuje i u nenádorových onemocnění vulvy a prekanceróz. Krvácení, výtoky bývají přítomné především u pokročilých onemocnění. V inquinách můžeme palpatovat zvětšené uzliny.

2.5 Diagnostika

Diagnostika u pokročilých nádorů je možná i pouhým pohledem. Jindy, zejména u nejasných nálezů, je nutná vulvoskopie s použitím aplikace 5% kyseliny octové. Hodnotí se vyvýšení epitelu, změna barvy, stupeň bělosti a cévní změny. Dále je možné při vulvoskopii použít Collinsův test toluidinovou modří nebo Schillerův test Lugolovým roztokem.

Pro stanovení dalšího postupu je nutný přesný popis léze se zhodnocením velikosti, lokalizace a vztahu k okolním strukturám. Rovněž je nutné palpační posouzení regionálních inquitálních uzlin. Nádory lokalizované centrálně a v oblasti klitorisu mají horší prognózu než nádory lateralizované.

Nezastupitelné místo v diagnostice má biopsie. Materiál je vhodné odebírat za kontroly kolposkopem, případně s použitím kyseliny octové či Collinsova testu. Většinou lze i mnohočetné biopsie provést v lokální anestezii. U nádorů T1a, tzn. nádorů s velikostí 2 cm nebo menší a hloubkou stromální invaze menší než 1 mm, může mít široká excize diagnostický i terapeutický význam.

Samozřejmostí je komplexní gynekologické vyšetření, kompletní interní předoperační vyšetření včetně EKG. Předozadní RTG snímek plic je nutné doplnit vzhledem k chronickým

onemocněním pacientek, v tomto věku obvyklým, a k eventuelnímu vyloučení metastatického procesu.

K posouzení operability a případné diseminace nádoru u pokročilých tumorů se doplňují selektivní vyšetření, mezi která patří rektoskopie, uretrocystoskopie, CT malé pánve a retroperitonea, hlavně se zaměřením na lymfatické uzliny, dále UZ inquitálních uzlin, lymfografie a intravenózní vylučovací urografie⁽⁴⁾.

2.6 Prognostické faktory

Prognóza invazivních karcinomů vulvy je stále nejasná.

Skupina nádorů T1a s hloubkou stromální invaze 1 mm nebo menší má velmi dobrou prognózu. U vyšších stadií závisí na tzv. prognostických faktorech, kterými jsou velikost a lokalizace léze, hloubka invaze, angioinvaze, lymfangioinvaze, histologický typ nádoru a grading. Dále postižení inquitofemorálních uzlin a v neposlední řadě celkový zdravotní stav pacientky, věk a interkurence limitující terapeutické možnosti⁽⁴⁾.

2.7 Terapie

Léčebné možnosti a výsledky závisí na stadiu onemocnění, histologickém typu, věku a klinickém stavu pacientky. Základní léčebnou modalitou pro většinu vulvárních karcinomů stále zůstává chirurgický výkon. Radikalita provedeného výkonu záleží na stadiu onemocnění, histologickém typu, lokalizaci a velikosti ložisek, věku a stavu pacientky. I přes pokrok operační techniky je stále zatížen vysokým procentem morbidit a mortalit. V současné době je trendem individualizace rozsahu operačního výkonu na základě předoperačního a peroperačního vyhodnocení skutečného rozsahu onemocnění. Hlavní podmínkou konzervativního postupu při operačním výkonu je detekce a vyhodnocení stavu sentinelových uzlin⁽⁷⁾. Není jednota ve způsobu vedení řezů a počtu řezů při provádění radikální vulvektomie. Dle literárních údajů nemá typ řezu zajišťující přístup do lymfatické spádové oblasti zásadní význam na zlepšení léčebných výsledků. U objemných nádorů je možno zvláště u mladších pacientek provést operační výkon po zmenšení nádorové masy neoadjuvantní chemo- nebo radioterapií.

U recidivujících onemocnění se uplatňuje individuální postup založený na kombinaci všech léčebných modalit (operace, chemoterapie, radioterapie) v závislosti na věku pacientky, rozsahu a charakteru recidivy a předchozí léčbě⁽¹⁾.

2.7.1 Operační léčba

Stadium 0: široká excize

Stadium T1a bez angioinvaze : je indikována radikální excize nebo hemivulvektomie u lateralizovaných lézí nebo lézí lokalizovaných na zadní komisuře. Volný okraj musí být nejméně 10 mm. U multifokálního postižení vulvy, u pacientek se současným výskytem multifokální VIN nebo u pacientek se současným výskytem benigních dystrofických změn je indikována simplexní vulvektomie. Volný okraj musí být nejméně 10 mm.

Stadium T1a s angioinvazí, T1b a T2: standardní léčbou je radikální vulvektomie s oboustrannou lymfadenektomií inquitofemorální. Alternativou u nádorů T1b lateralizovaných může být radikální hemivulvektomie s oboustrannou lymfadenektomií inquitofemorální, pokud není zároveň přítomna multifokální VIN nebo benigní dystrofické změny na vulvě. Volný okraj musí být nejméně 10 mm. Tato stadia mají být léčena pouze v onkogynekologických centrech.

Stadium T3: u těchto stadií je nutné léčbu individualizovat dle interního stavu pacientky, věku, interkurentních onemocnění a také na základě přání pacientky. Adekvátní chirurgickou léčbou v tomto stadiu může být exenterace totální, přední nebo zadní.

Zadní exenterace je indikována v případě T3, pokud nádor infiltruje anus a sfínter ani. Zároveň je indikována oboustranná inquitofemorální lymfadenektomie.

Přední exenterace je indikována v případě T3, pokud nádor infiltruje uretru. Zároveň je indikována oboustranná inquitofemorální lymfadenektomie.

Totální exenterace je indikována v případě T3, pokud nádor infiltruje anus a zároveň uretru. Zároveň je indikována oboustranná inquitofemorální lymfadenektomie.

Operace je dostatečným výkonem, pokud je operace adekvátní, je maximálně v jedné uzlině mikrometastáza a je M0. V současných doporučených postupech je tedy detekce a peroperační identifikace a histopatologické vyhodnocení sentinelových uzlin cestou k bezpečnější a individualizované chirurgické léčbě⁽¹⁾.

2.7.2 Radioterapie

Radioterapie je indikována u pokročilejších a neoperabilních stadií onemocnění. Je však spojena s výraznými postaktinickými lokálními komplikacemi. Používá se kombinace brachy- a teleterapie, obvykle s ozářením inquilálních a ilických uzlin⁽¹⁾.

2.7.3 Chemoterapie

Chemoterapie nepatří k základním léčebným modalitám. Využívá se k potenciaci účinku radioterapie nebo u pokročilých a recidivujících onemocnění.

Indikace:

- Stádium III a IV v kombinaci s ostatními léčebnými způsoby
- Recidiva onemocnění

Užívané chemoterapeutické režimy:

Léčba indikována ve vybraných případech u pacientek s pokročilým onemocněním v kombinaci s RT.

Spinocelulární karcinom: **cisplatina**.....cisplatina 50-100 mg/m² D1 nebo
20 mg/ m² D1,2,3,4,5
interval 21 dní

cisplatina konkomitantně s RT 40-50 mg/m² 1x týdně

ifosfamid.....ifosfamid 1,2 g/m² D1
+ mesna 200-240 mg/m²
interval 21-28 dní

IP.....cisplatina 60 mg/ m² D2
ifosfamid 4 g/m² infuze 24 hod D2
+ mesna 200-240 mg/m²
interval 28 dní

Adenokarcinom: **CAP**..... cisplatina 80 mg/m² D1
doxorubicin 50 mg/m² D1
cyklofosfamid 300 mg/ m² D2,3,4,5
interval 28 dní⁽¹⁾

2.8 Sledování po léčbě

Všechny pacientky by měly být po léčbě pravidelně kontrolovány na gynekologické a radioterapeutické ambulanci:

- 1. kontrola za měsíc po ukončení léčby
- 2. a další kontroly po třech měsících do konce 1. roku
- kontroly po 6 měsících do konce 5. roku
- dále kontroly 1x ročně

Prováděná vyšetření:

- gynekologické palpační vyšetření + prebioptické metody (kolposkopie, OC)
- RTG plic + RIN 1x ročně
- základní laboratorní vyšetření dle klinické potřeby
- ostatní vyšetření – cystoskopie, rektoskopie, CT,...dle klinické potřeby
- TM pouze výjimečně u mladých pacientek v případě diagnostické nejasnosti⁽¹⁾

3. Praktická část

Cíl práce:

V první části práce jsem se věnovala popisu a rozboru teoretických poznatků o vulvárních onemocněních. V praktické části mě zajímalo spektrum vulvárních onemocnění na Gynekologicko-porodnické klinice FNKV a podklad jejich vzniku k ověření hypotéz o existenci dvou skupin vzniku maligních onemocnění vulvy. V závěru jsem popsala možnosti prevence vulvárních maligních onemocnění.

Metodika:

Protože vulvární změny nejsou časté léze, nelze získat dostatečné množství dat pro validní studii. Zaměřila jsem se tedy na zjištění skladby vulvárních lézí na klinice a poté na původ maligních lézí během jednoho roku.

Za rok 2006 jsem z dokumentace a onkologických karet vyhledala pacientky s vulvárními lézemi. Tyto afekce jsem rozdělila do tří skupin (tab.3): léze benigní, z nichž jsem ještě vyčlenila skupinu pacientek s lichen sclerosus, dále vulvární intraepiteliální neoplazie a maligní léze. U maligních lézí mě zajímalo, zda vznikly na podkladě VIN nebo lichen sclerosus a věkový průměr obou skupin (tab.4).

Výsledky:

Za rok 2006 bylo na Gynekologicko-porodnické klinice FNKV ošetřeno celkem 36 pacientek s vulvárním onemocněním. 18 pacientek pro benigní afekce, z nichž u 7 byl prokázán lichen sclerosus. Jinými benigními lézemi byla například dermoidní cysta, keratóza, squamózní hyperplazie, hemangiom, dystrofie vulvy, pigmentový névus nebo hidradenitis. Ze souboru trpělo 8 pacientek vulvární intraepiteliální neoplazií a 10 pacientek podstoupilo vulvektomii pro maligní onemocnění. Z těchto 10 karcinomů jich vzniklo 6 na podkladě VIN a 4 na podkladě lichen sclerosus. Věkový průměr u afekcí vzniklých na podkladě VIN je 60 let, na podkladě lichen sclerosus 74 let.

Tab. 3: Rozdělení vulvárních onemocnění, ošetřených na Gynekologicko-porodnické klinice v roce 2006

	benigní léze		VIN	maligní léze	celkem
	lichen sclerosus	ostatní			
počet pacientek	7	11	8	10	36
věkový průměr	76	53	57	66	63

Tab. 4: Rozdělení maligních lézí na základě podkladu vzniku

	maligní léze vzniklé na podkladě	
	VIN	lichen sclerosus
počet pacientek	6	4
věkový průměr	60	74

Diskuse:

Afekce vulvy nejsou častá onemocnění, proto nejsou dostupné prospektivní studie a literatura, pouze ojedinělé články a popisy jednotlivých případů na lékařských internetových serverech. Zhoubné nádory vulvy jsou onemocněním závažná, mnohdy bývají diagnostikována již jako nálezy pokročilé a jsou proto provázena vysokou mortalitou. Nejčastější příčinou pozdní diagnostiky bývá pozdní návštěva gynekologa. Nejdůležitější součástí diagnostického procesu je vulvoskopie s následnou biopsií léze.

Radikální terapii představuje vulvektomie, která bývá mutilující a často může, zvláště u mladších pacientek, vést i k psychickým problémům.

Karcinomy vulvy vznikají, zejména u mladších pacientek, v terénu VIN způsobené HPV virem, u starších pacientek na podkladě dystrofických změn – lichen sclerosus. Také výstupy z mé práce potvrdily, že tumory na podkladě VIN vznikly u žen věkového průměru 60 let a změny typu lichen sclerosus byly podkladem pro maligní léze u žen s věkovým průměrem 74 let.

HPV způsobují i některá další nádorová onemocnění, jako např. karcinom děložního čípku, vaginy, penisu atd. V České republice se odhaduje incidence nálezů HPV na 18,7 případů na 100 000 žen ročně. V současnosti je u nás k dispozici čtyřvalentní vakcína (pod názvem Silgard), která obsahuje vysoce čištěné rekombinantní VLP částice (virus like particles = imunogenní částice) s hlavním kapsidovým proteinem L1 (hlavní protein virionu lidského papilomaviru) HPV viru typu 6, 11, 16 a 18. Těmto čtyřem typům se přičítá přibližně 70% kauzalita cervikálního karcinomu, 90% kauzalita genitálních bradavic a 35-50% prekancerózních lézí. V registračním řízení je u nás ještě jedna vakcína pod názvem Cervarix. Ta je bivalentní a obsahuje L1 VLP HPV typu 16 a 18.

Očkování HPV je indikováno ženám ve věku od 9 do 26 let pro prevenci cervikálního karcinomu, condyloma acuminata a prekancerózních nebo dysplastických lézí, tedy i pro: cervikální adenokarcinom in situ, cervikální intraepiteliální neoplazie stupně 1-3, vulvární intraepiteliální neoplazie stupně 2 nebo 3 a vaginální intraepiteliální neoplazie stupně 2 nebo 3, způsobených virem HPV typu 6, 11, 16 a 18. Indikace je založena na prokázané klinické účinnosti tohoto očkování u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě u 9 až 15letých dětí a dospívajících. Účinnost ochrany tohoto očkování byla u mužů zkoumána jen okrajově, proto nelze jednoznačně této skupině očkování doporučit. Podobně je tomu u žen starších 26 let. Vakcína není určena k léčbě cervikálního karcinomu, CIN, VIN, VaIN nebo bradavic zevního genitálu. Vakcína nevyvolává protektivní účinek vůči onemocněním způsobeným nevakcinačními typy HPV. V ideálním případě je vhodné zahájit

toto očkování u dívek a žen ještě před prvním sexuálním kontaktem, tj. před první možnou expozicí HPV nákazy. V současné době nebyl předložen jednoznačný důkaz pro očkování žen ve věku 19 – 26 let. Rozhodnutí o očkování v této věkové skupině je založen na diskuzi mezi ženami a jejich ošetřujícími lékaři zaměřené na prospěch z případného očkování vzhledem k riziku případné HPV expozici. Nebyla prokázána protekce vůči onemocněním způsobeným HPV u osob s již pozitivním PCR (cervikovaginální vzorek) a/nebo u séropozitivních osob před očkováním. U osob, které byly v minulosti nakaženy jedním nebo více vakcinačními typy HPV, vedla následná imunizace k získání protekce vůči ostatním vakcinačním typům HPV⁽⁷⁾.

Americká společnost proti rakovině (The American Cancer Society – ACS) vydala doporučení pro očkování proti HPV, která byla uveřejněna v lednovém/únorovém čísle časopisu *Cancer Journal for Clinicians*.

Doporučení pro očkování podle ACS:

1. Rutinní očkování proti HPV je doporučeno pro dívky 11-12 let staré.
2. Dívky mohou být očkovány vakcínou již od 9. roku života
3. Vakcinace je doporučena pro dívky od 13 do 18 let, pokud dříve očkovány nebyly.
4. Po informovaném dialogu mezi lékařem a ženou lze očkovat i ženy ve věku od 19 do 26 let s ohledem na možné riziko již nakažení virem HPV.
5. V současné době není vakcína doporučena pro ženy starší 26 let a pro muže.
6. Skriningové programy na rakovinu děložního čípku by měly pokračovat v očkované i neočkované skupině žen.

Před očkováním není doporučeno testování na přítomnost HPV. Zvažuje se, zda je vhodné tuto vakcínu zařadit do rutinních očkovacích kalendářů⁽⁶⁾.

Primární imunizace se provádí podáním 3 dávek ve schématu: 0., 2. a 6. měsíc, event. ve zkráceném intervalu 0., 2. a 4. měsíc. Alternativně je možné druhou dávku podat ne dříve než za 1 měsíc po podání první a třetí dávku se nedoporučuje podávat dříve než za 3 měsíce po podání druhé dávky. Všechny tři dávky by měly být podány během jednoho roku. Posilující (booster) očkování nebylo dosud stanoveno. Dosavadní studie prokázaly minimálně 5letou dobu perzistence získané protekce.

Vzhledem k tomu, že HPV vakcíny mohou chránit pouze před onemocněním, která způsobují HPV typy odpovídající vakcinačním typům, doporučuje se i nadále používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním⁽⁷⁾.

Závěr

Jako ve všech oblastech onkologie, i u ZN vulvy, je důležitá prevence.

Cílem prevence v onkologii je zredukovat počet nově vzniklých zhoubných nádorů. Důsledkem prevence v gynekologické onkologii je snížení úmrtnosti způsobené těmito nádory.

V primární prevenci ovlivňujeme vše, co může vznik nádoru podpořit. I lékař může ovlivnit styl života svých pacientek, stravování, sexuální návyky či kouření. Důležitější je prevence sekundární, tedy vyhledávání a včasné ošetření předrakovinných stavů. V terciární prevenci (dispenzarizaci) sledujeme jak nově vzniklé, tak „vyléčené“ ZN a snažíme se co nejdříve zachytit progresi či recidivu onemocnění.

U vulvárních ZN neexistuje screening tak, jako například u nádorů cervixu.

V sekundární prevenci prekanceróz či časných stadií dlaždicobuněčných nádorů vulvy se dobře uplatňuje kolposkopie – „vulvoskopie“. Hlavní význam má ale biopsie, kterou je možno často provést i v lokální anestezii.

Pokud se jedná o unilokulární ložisko, je ošetření prekanceróz excizí nenáročné. Mnohočetná ložiska VIN u mladších žen, často i v kombinaci s recidivujícími kondylomaty, vyžadují větší ošetření, mnohdy až skalpovací „skinning“ vulvektomií. Ošetření těchto lézí bývá komplikováno i tím, že tyto tzv. „warty léze“ zasahují i do konečníku a vyžadují při diagnostice či ošetření spolupráci s proktologem.

V prevenci dlaždicobuněčných ZN u starších žen je důležité vyhledávání a konzervativní ošetření vulvárních změn, nejčastěji lichen sclerosus.

V primární prevenci VIN je důležitá znalost rizikových faktorů, které jsou stejné jako u karcinomu čípku (HPV, promiskuita, imunosuprese, kouření).

Důležité je i zlepšení primární prevence zintenzivněním zdravotní výchovy a poskytováním průběžných informací o rizikových faktorech⁽²⁾.

V současné době je vyvinuta vakcína proti ZN vznikajícím na podkladě HPV typu 6, 11, 16 a 18. Rutinní očkování je doporučeno pro dívky mezi 11 až 15 lety, v ideálním případě ještě před prvním sexuálním stykem a možnou expozicí HPV. Mohou však být očkovány dívky již od 9. roku života, dále s ohledem na možné riziko již existujícího nakažení HPV mohou být očkovány ženy až do 26 let věku. V současné době není doporučeno očkování žen starších 26 let a mužů.

Souhrn

Zhoubné nádory patří mezi nejzávažnější léze vulvy. Incidence v ČR je 3 – 4/100 000. Nízká morbidita je však následována vysokou mortalitou. Proto je velice důležité věnovat se důsledné prevenci, včas odhalit a ošetřit předrakovinné stavy.

Většina zhoubných nádorů vychází z dlaždicového epitelu (více než 90%). Na druhém místě v četnosti jsou melanomy (4-8%) a na třetím adenokarcinomy (1-2%).

Karcinomy vulvy jsou řazeny do dvou skupin:

1. První skupinu tvoří nádory související s HPV infekcí, vznikají v terénu klasického VIN, bývají multifokální, rostou pomaleji a vyskytují se u mladších žen.
2. Druhou skupinu představují nádory, které nesouvisí s HPV infekcí, vznikají na podkladě mutací, obvykle v terénu lichenoidních změn, rostou agresivněji a najdeme je u žen nad 70 let.

Diagnostika u pokročilých nádorů je možná i pouhým pohledem. Jindy, zejména u nejasných nálezů, je nutná vulvoskopie s použitím aplikace 5% kyseliny octové. Hodnotí se vyvýšení epitelu, změna barvy, stupeň bělosti a cévní změny. Nezastupitelné místo v diagnostice má biopsie.

Léčebné možnosti a výsledky závisí na stadiu onemocnění, histologickém typu, věku a klinickém stavu pacientky. Základní léčebnou modalitou pro většinu vulvárních karcinomů stále zůstává chirurgický výkon. V současné době je trendem individualizace rozsahu operačního výkonu na základě předoperačního a peroperačního vyhodnocení skutečného rozsahu onemocnění. Hlavní podmínkou konzervativního postupu při operačním výkonu je detekce a vyhodnocení stavu sentinelových uzlin. U objemných nádorů je možno zvláště u mladších pacientek provést operační výkon po zmenšení nádorové masy neoadjuvantní chemo- nebo radioterapií. U recidivujících onemocnění se uplatňuje individuální postup založený na kombinaci všech léčebných modalit (operace, chemoterapie, radioterapie) v závislosti na věku pacientky, rozsahu a charakteru recidivy a předchozí léčbě.

Protože vulvární změny nejsou časté léze, nelze získat dostatečné množství dat pro validní studii. Ve své praktické části jsem se tedy zaměřila na zjištění spektra vulvárních lézí na Gynekologicko-porodnické klinice FNKV a poté na původ maligních lézí k ověření existence, již zmiňovaných, dvou skupin nádorů podle jejich původu.

Jako ve všech oblastech onkologie, i u ZN vulvy, je důležitá prevence. Cílem prevence v onkologii je zredukovat počet nově vzniklých zhoubných nádorů. V primární prevenci VIN je důležitá znalost rizikových faktorů. V současné době je vyvinuta vakcína proti ZN

vznikajícím na podkladě HPV typu 6, 11, 16 a 18. Rutinní očkování je doporučeno pro dívky mezi 11 až 15 lety, v ideálním případě ještě před prvním sexuálním stykem a možnou expozicí HPV. V prevenci dlaždicobuněčných ZN u starších žen je důležité vyhledávání a konzervativní ošetření vulvárních změn, nejčastěji lichen sclerosus. V sekundární prevenci prekanceróz či časných stadií dlaždicobuněčných nádorů vulvy se dobře uplatňuje kolposkopie – „vulvoskopie“. Hlavní význam má ale biopsie.

Summary

The ~~malignant tumours~~ malignancies ~~are~~ come under the most serious ~~lesions of the vulva~~ vulva lesions. ~~The incidence in the Czech Republic~~ In the Czech Republic the incidence is 3-4/100 000. Although there is a low morbidity, the mortality is very high. ~~That's why~~ For that reason it is very important to engage ~~in the~~ consistent prevention in order ~~that the~~ to precancerous lesions ~~were could be~~ revealed and treated in time.

The most of the malignant tumours ~~grow out~~ come out f from the squamous cell epithel (more than 90%), ~~On the second place~~ The second position in frequency ~~there is~~ represented by ~~are~~ melanomas (4-8%) and on the third place there are adenocarcinomas (1-2%).

The ~~carcinomas of the vulva~~ vulva carcinomas are divided into two groups:

1. ~~In the first group there are~~ The first group create tumours associated with HPV infection, they ~~form arise~~ from the classic VIN, ~~they~~ are multifocal, ~~they~~ grow slowly and ~~they occur~~ apper by ~~in~~ younger women.
2. ~~In the second group there are~~ The second group is represented by tumours associated with mutations, usually they ~~form arise~~ from the lichenoid changes, ~~they~~ grow more aggressively and we can find them ~~in by~~ women older then 70 years.

The diagnosis of the advanced ~~caners tumors~~ is ~~possible marked only by at the first~~ glancesight. In another case, particularly in ~~confusing finding~~ unclear medical findings, it is necessary to use the vulvoscopy with application of 5% acetic acid. We assess the elevation of epithel, the change of colour, the grade of whiteness and changes of blood vessels. ~~The biopsy is not substitutable in the diagnosis~~ In the diagnosis, the biopsy is irreplaceable.

The ~~therapeutic~~ medical possibilities and results depend on the stage of ~~disorders~~ disease, the histologic type, age and the clinical ~~state~~ condition of patient. The basic therapeutic modality for the most of the vulvar carcinomas is ~~still~~ the ~~operations~~ surgical performance. Nowadays the individualization of the extent of surgery is trend. It is based on preoperative and peroperative evaluation of the real extension of the lesion. The detection and evaluation of the state of sentinel node is the main condition of conservative advance. The neoadjuvant chemo- or radiotherapy can be ~~used~~ applied in order to decrease ~~of~~ the cancer mass in large tumours and ~~then~~ the operation can be accomplished, especially ~~in by the~~ younger women. In recidivate ~~disorders diseases~~ the individual ~~advanee~~ procedure is applied. ~~it~~ It is based on the combination of all therapeutic modalities (~~surgery~~ surgical performance,

chemotherapy, radiotherapy). It depends on the age of patient, extension and character of the relapse and previous treatment.

Because of the fact the vulvar changes are not the frequent lesions, it is not possible to obtain the sufficient ~~amount of~~ data amount for the valid study. Thus, in my practical part I ~~focused aimed my effort on to finding of~~ search the spectrum of the vulvar lesion in the ~~Gynecologic-obstetric clinic~~ Clinic of gynaecology and obstetrics in FNKV and ~~next than~~ I focused on the origin of malignant lesions to verify the existence of the mentioned two groups of tumours according to origin.

~~Prevention is important in all spheres of oncology~~ Both in the whole sphere of oncology and in ZN vulva, the prevence is very important. - The main aim of this prevention is to reduce the number of new cases of tumours ~~is target of prevention~~. The knowledge of the risk factors is very important in the primary prevention. Nowadays the vaccine against the malignant tumours forming from HPV infection type 6, 11, 16 and 18 is developed. The ~~r~~ Routine vaccinating vaccination is recommended for the girls from 11- to 12 years old, ~~in~~ ideally at ~~ease~~ before the first sexual intercourse and the possible exposition to HPV. In prevention of squamous cell cancers b ~~h~~ y the older women, ~~spotting the search~~ and conservative treatment of vulvar changes, the most frequently lichen sclerosis is important. In secondary prevention of precancerous lesions or early stages of squamous cell tumours of vulva in prevention of squamous cell cancers. ~~V~~ the vulvoscopy come in useful well comes very well in useful ~~in secondary prevention of precancerous lesions or early stages of squamous cell tumours of vulva.~~ Nevertheless the biopsy ~~have~~ the main importance belongs to the biopsy.

Seznam použité literatury

1. Masarykův onkologický ústav: Karcinom vulvy [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.mou.cz/mou/upload/rubriky/pro_odborniky/protokoly/051.pdf](http://www.mou.cz/mou/upload/rubriky/pro_odborniky/protokoly/051.pdf)
2. MUDr. Štěpán Budka; MUDr. Anna Havránková; Doc. MUDr. Bohuslav Svoboda: Současný stav prevence gynekologických zhoubných nádorů v České republice [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.sanquis.cz/clanek.php?id_clanek=430](http://www.sanquis.cz/clanek.php?id_clanek=430)
3. Havránková, A.: Vulvární intraepiteliální neoplazie. *Praktická gynekologie* 2004; 6: 34-35
4. Havránková, A., Budka, Š.: Problematika diagnostiky a léčby zhoubných nádorů vulvy. *Prakt Gyn* 2005; 9(3): 26-29
5. Havránková, A.: Diagnostika vulvárních patologií [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.gyne.cz/clanky/2001/501e13.htm](http://www.gyne.cz/clanky/2001/501e13.htm)
6. Doporučení pro očkování proti HPV jako prevence rakoviny děložního čípku [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.vakciny.cz/detail.php?id=1598](http://www.vakciny.cz/detail.php?id=1598)
7. Očkování proti lidským papilomavirům (HPV) [on-line]. Dostupnost z [www:<http>//www.vakciny.net/doporucene_ockovani/HPV.html](http://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/HPV.html)
8. Hope K. Haefner, M.D.: Colposcopy of Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Vulvar Cancer. Dostupnost z [www: <http>//www.asccp.org/](http://www.asccp.org/)
9. Jones, Ronald W.; Sadler, Lynn; Grant, Steven; Whineray, Janet; Exeter, Melissa; Rowan, Darion: Clinically Identifying Women With Vulvar Lichen Sclerosus at Increased Risk of Squamous Cell Carcinoma. *J Reprod Med* 2004;49(10):808–811
10. Jones-RW; Baranyai-J; Stables-S: Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: The influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstetrics-and-Gynecology*. 1997; 90(3): 448-452
11. Herod JJO, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM: Vulvar intraepithelial neoplasia: Long term follow up of treated and untreated women. *Obstet Gynecol* 1996;103 (5): 446-452
12. Smith-YR; Haefner-HK: Vulvar lichen sclerosus: Pathophysiology and treatment. *American-Journal-of-Clinical-Dermatology*. 2004; 5(2): 105-125
13. Haefner-HK; Tate-JE; McLachlin-CM; Crum-CP: Vulvar intraepithelial neoplasia: Age, morphological phenotype, papillomavirus DNA, and coexisting invasive carcinoma. *Human-Pathology*. 1995; 26(2): 147-154
14. Lawhead-Jr-RA; Majmudar-B: Early diagnosis of vulvar neoplasia as a result of vulvar self-examination. *J-Reprod-Med-Obstetr-Gynecol*. 1990; 35(12): 1134-1137
15. De-Cicco,-C; Sideri,-M; Bartolomei,-M; Grana,-C; Cremonesi,-M; Fiorenza,-M; Maggioni,-A; Bocciolone,-L; Mangioni,-C; Colombo,-N; Paganelli,-G: Sentinel node biopsies in early vulvar cancer. *Br-J-Cancer*. 2000 Jan; 82(2): 295-9

Seznam tabulek

Tab. 1: Squamózní VIN terminologie (ISSVD 2004)	11
Tab. 2: Rozdělení do stadií (TNM klasifikace, 5.vydání)	12
Tab. 3: Rozdělení vulvárních onemocnění	19
Tab. 4: Rozdělení maligních lézí	19

Seznam příloh

Příloha č. 1: Lichen sclerosus	30
Příloha č. 2: Karcinom vznikající v terénu lichen sclerosus	31
Příloha č. 3: VIN II	32
Příloha č. 4: Karcinom vznikající na podkladě HPV infekce	333

Přílohy

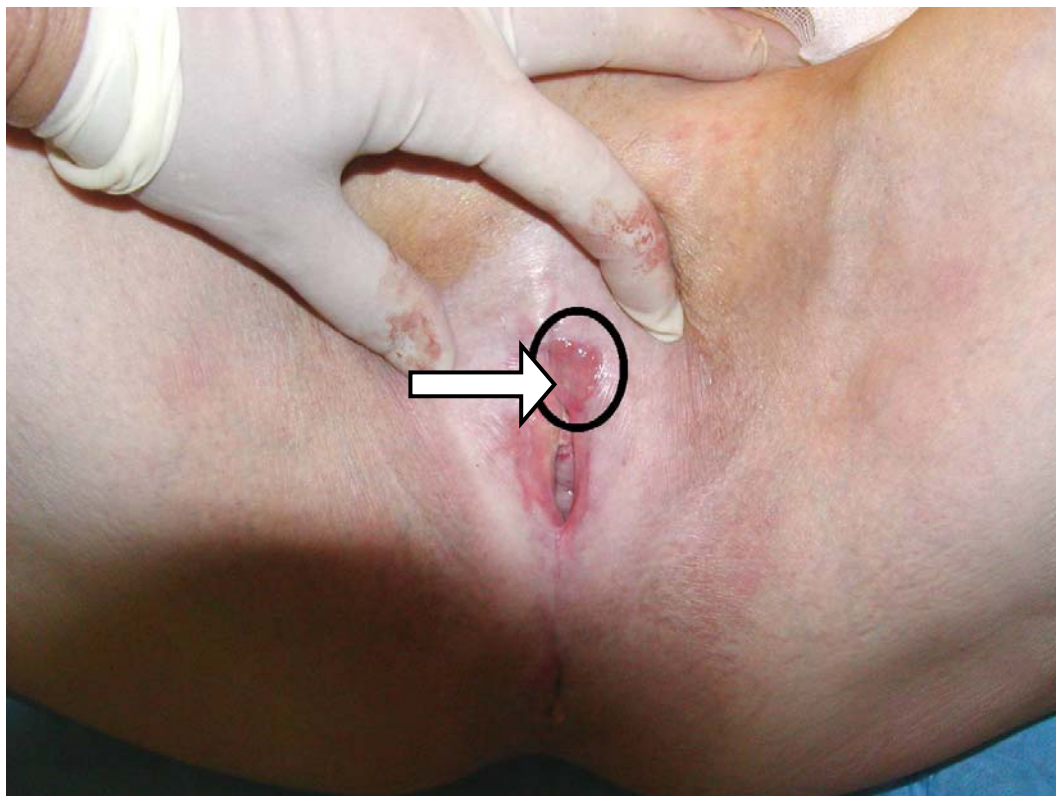
Příloha č. 1: Lichen sclerosus

Pramen : Archiv fotodokumentace MUDr. Anny Havránkové



Příloha č. 2: Karcinom (označeno) vznikající v terénu lichen sclerosus u 75 leté ženy

Pramen : Archiv fotodokumentace MUDr. Anny Havránkové



Příloha č. 3: VIN II

Pramen : Archiv fotodokumentace MUDr. Anny Havránkové



Příloha č. 4: Karcinom u 50 leté ženy, vznikající na podkladě HPV infekce

Pramen : Archiv fotodokumentace MUDr. Anny Havránkové

