

KARCINOM VULVE

REVIZIJA FIGO KLASIFIKACIJE 2021

Pripremili: dr Aleksandar Šipka, Prof dr Aljoša Mandić, IOV

Karcinom vulve predstavlja maligno oboljenje predela kože vulve i perineuma. To je redak maligni tumor i čini svega 4% od svih ginekoloških maligniteta, sa predominantnim javljanjem u ekonomski razvijenim delovima sveta [1]. Prema GLOBOCAN 2018, procenjeno je da se u svetu godišnje javlja 44235 novih slučajeva, a umre oko 15222 žena sa karcinomom vulve [2].

Histološki, čak 90% karcinoma vulve je porekla pločastoslojevitog epitela, među kojima je opisano nekoliko morfoloških varijanti, uključujući: keratinizirajući, bazaloidni, papilomatozni i verukozni. Bazaloidni i papilomatozni podtipovi predstavljaju jednu trećinu svih planocelularnih karcinoma, javljaju se češće kod mlađih žena i obično su udružene sa dokazanom HPV infekcijom. Faktori rizika za ove tumore su slični onima za karcinom grlića materice.

Nasuprot njima, keratinizirajući podtip nastaje iz hroničnih vulvarnih dermatoza, kao što je lihen sklerozus, javlja se kod starijih žena i nije udružen sa HPV infekcijom [3].

Internacionalna federacija ginekologa i opstetričara (FIGO) je 1988. godine modifikovala sistem stadiranja karcinoma vulve uzimajući u obzir hirurško-patološke faktore. Takav hirurški sistem stadiranja se pokazao mnogo tačnijim u grupisanju pacijenata prema stadijumu i što je još važnije, prognostička mogućnost ovakvog sistema stadiranja je bila bolja u poređenju sa prethodnim kliničkim stejdžing sistemom [4].

Poslednja revizija sistema stadiranja karcinoma vulve je načinjena 2009. godine [5]. Ona je podrazumevala značajne promene u određivanju stadijuma. Širenje tumora na donju uretru, donji deo vagine i na anus podrazumevalo je II stadijum bolesti. Broj i veličina metastaza u limfnim čvorovima je posebno definisana podstadijumima u okviru stadijuma III [6]. Podaci na osnovu kojih je načinjena ova revizija su dobijeni pregledom objavljene literature i to najviše multicentričnim retrospektivnim studijama. Studije procene prognostičkog potencijala ovog sistema stadiranja, koje su kasnije usledile, dale su nedosledne i protivrečne zaključke. Ovakav primer predstavlja i retrospektivno istraživanje na 468 pacijentkinja, gde je bolest stadirana prema gore navedenom sistemu stadiranja, kojim je pokazano da je 10-godišnje uzrok-specifično preživljavanje bilo slično u stadijumu I i II, dok kod stadijuma IIIA, IIIB i IIIC nije pronađena statistički značajna razlika [7]. Ovakav nedostatak prognostičke sposobnosti je potvrđen i drugim studijama, zbog čega je postojala osnovana potreba da se sistem stadiranja revidira i usavrši [8, 9].

U reviziji pred Vama (FIGO Vulvar cancer 2021) analizirani su prospektivno dobijeni podaci kako bi se najbolje definisale granice između stadijuma i podstadijuma i time postigao najbolji *evidence-based* sistem stadiranja do sada [10].

Revizija FIGO klasifikacije karcinoma vulve 2021

STADIJUM	OPIS
I	Tumor ograničen na vulvu
	<p>IA Tumor veličine $\leq 2\text{cm}$ uz stromalnu invaziju $\leq 1\text{ mm}^a$</p> <p>IB Tumor veličine $\geq 2\text{ cm}$ ili stromalna invazija $> 1\text{ mm}^a$</p>
II	Tumor bilo koje veličine sa širenjem na donju trećinu uretre, vagine i anus, sa negativnim limfnim čvorovima (LN -)
III	Tumor bilo koje veličine sa širenjem na gornji deo okolnih perinealnih struktura ili sa zahvatanjem bilo kog broja limfnih čvorova, koji nisu fiksirani niti ulcerisani
	<p>IIIA Tumor bilo koje veličine sa širenjem na gornje dve trećine uretre, vagine, na mukozu bešike ili rektuma, ili sa pozitivnim regionalnim^b LN $\leq 5\text{mm}$</p> <p>IIIB Pozitivni regionalni^b LN $\geq 5\text{ mm}$</p> <p>IIIC Pozitivni regionalni^b LN sa ekstrakapsularnim širenjem</p>
IV	Tumor bilo koje veličine fiksiran za kost, ili fiksirani, ulcerirani metastatski limfni čvorovi ili udaljene metastaze
	<p>IVA Tumor fiksiran za karlične kosti ili fiksirani ili ulcerirani regionalni^b LN</p> <p>IVB Udaljene metastaze</p>

^a Dubina invazije se meri od bazalne membrane susednog najdubljeg displastičnog (ali bez tumora) epidermalnog grebena (*rete ridge*), do najdublje tačke invazije tumora.

^b Regionalni LN se odnose na ingvinalne i femoralne limfne čvorove.

VAŽNA OBELEŽJA I IZMENE

Dubina invazije se meri od bazalne membrane susednog najdubljeg displastičnog (ali bez tumora) epidermalnog grebena (*rete ridge*), do najdublje tačke invazije tumora.

1. Pozitivnost limfnih čvorova treba da se posmatra i analizira kao pri stadiranju cervikalnog karcinoma (mikrometastaze i makrometastaze).
2. Pojedinačne tumorske ćelije u limfnim čvorovima se ne smatraju metastazama limfnih čvorova.
3. Omogućiti inkorporaciju cross-sectional imidžinga u stadiranje karcinoma vulve, slično kao kod karcinoma grlića materice.
4. Ovaj system stadiranja treba da se koristi za sve morfološke tipove karcinoma vulve, a ne samo za najčešći planocelularni karcinom. Jedini izuzetak je melanom vulve.
5. Preporučuje se ispitivanje HPV statusa kod karcinoma vulve (na osnovu p16 blok-tip imunoreaktivnosti i/ili pozitivnog molekularnog testiranja na HPV).

Kao što je prikazano u novoj reviziji FIGO sistema stadiranja karcinoma vulve, dubina invazije predstavlja značajan prognostički faktor u stadijumu I. Prethodna definicija dubine invazije, od epitelno-stromalne granice bliske najpovršnije dermalne papile do najdublje tačke invazije tumora, predložena je i usvojena još 1984. godine od strane Internacionalnog društva za proučavanje vulvovaginalnih bolesti (ISSVD) i Internacionalnog društva ginekoloških patologa (ISGYP). Razlozi za implementaciju ovog metoda merenja dubine invazije su bili:

1. okolne dermalne papile se mogu naći na svim mestima u tkivu vulve;
2. na ovakav način merenja nije uticala dubina epidermalnih grebena (*rete ridges*);
3. na merenje nije uticalo postojanje hiperkeratoze, ulceracije na površini tumora ili okolno prisutna hiperplazija epitela.

Ovi razlozi su bili praktični, ali ne i naučno zasnovani. Studije su pokazale da se ginekološki patolozi koristeći navedenu definiciju nisu složili sa postojanjem invazije i nisu mogli da se usaglase oko postojanja superficijalne invazije ili neinvazivne bolesti, kao i invazije dublje od 1 mm [11].

Sprovedena su dva istraživanja koja su ispitivala vrednost merenja dubine invazije od bazalne membrane najdubljeg okolnog displastičnog epidermalnog grebena (bez tumora) do najdublje tačke tumorske invazije. Zaključci ovih studija pokazuju da ovakav, alternativni metod merenja dubine invazije, više korelira sa ishodom lečenja, što je dovelo do njegovog usvajanja i primene u novoj, revidiranoj FIGO 2021 klasifikaciji karcinoma vulve [12, 13].

Ostaje da se u narednim godinama ispita validnost i prognostički potencijal ovako definisanog načina merenja dubine invazije, sve do izrade nove revizije karcinoma vulve, koja se očekuje za deset godina.

REFERENCE

1. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:607-15.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
3. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papilloma virus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49:3450-61.
4. Shanbour KA, Mannel RS, Morris PC, Yadaack A, Walker JL. Comparison of clinical versus surgical staging systems in vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1992;80:927-30.
5. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:103-4.
6. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105:105-6.
7. Tabbaa ZM, Gonzalez J, Sznurkowski JJ, Weaver AL, Mariani A, Cliby WA. Impact of the new FIGO 2009 staging classification for vulvar cancer on prognosis and stage distribution. *Gynecol Oncol.* 2012;127:147-52.
8. Sznurkowski JJ, Milczek T, Emerich J. Prognostic factors and a value of 2009 FIGO staging system in vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:1211-18.
9. Van der Steen S, De Nieuwenhof HP, Massuger L, Bulten J, de Hullu JA. New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis. *Gynecol Oncol.* 2010;119:520-5.
10. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, Bhatla N, Okamoto A, Wilailak S, Purandare CN, Lindeque G, Berek JS, Kehoe S. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(1):43-7.
11. Abdel-Mesih A, Daya D, Onuma K, et al. Interobserver agreement for assessing invasion in stage 1A vulvar squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1336-41.
12. Van den Einden LC, Massuger LF, Jonkman JK, Bult P, de Hullu JA, Bulten J. An alternative way to measure the depth of invasion of vulvar squamous cell carcinoma in relation to prognosis. *Mod Pathol.* 2015;28:295-302.
13. Skala SL, Ebbott JA, Zhao L, Lieberman RW. Predictive value of an alternative strategy for measuring depth and size of Stage 1 vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:265-271.