

# Důvody změn ve stagingu karcinomu vulvy

## The Reasons of Changes in Revised Staging for Carcinoma of the Vulva

Sehnal B.<sup>1</sup>, Kmoníčková E.<sup>2</sup>, Maxová K.<sup>1</sup>, Koutníková H.<sup>3</sup>, Driák D.<sup>1</sup>, Neumannová H.<sup>1</sup>, Bolehovská P.<sup>1</sup>, Sláma J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>2</sup>Ústav radiační onkologie, Komplexní onkologické centrum 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>3</sup>Patologicko-anatomické oddělení 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

<sup>4</sup>Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

### Souhrn

**Východiska:** Přehled změněného stagingu karcinomu vulvy, vysvětlení změn a jejich vlivu na prognózu onemocnění. **Cíl:** Spolehlivý stagingový systém by měl umožnit odhad prognózy onemocnění, plánovat léčbu a informovat o jejím výsledku. Dobrý stagingový systém by měl mít tři základní charakteristiky – odůvodněnost na základě poznatků medicíny založené na důkazech, důvěryhodnost a praktičnost. Na základě nových poznatků byly výborem Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví – FIGO (FIGO Committee on Gynecologic Oncology) v září 2008 navrženy, odsouhlaseny a o rok později i publikovány změny ve stagingu karcinomu vulvy. Stadium 0 bylo zrušeno, protože odpovídá prekanceróze. Stadium IA zůstalo beze změny a stadia I a II byla sloučena. Do stagingu byl zahrnut počet a morfologie postižených lymfatických uzlin, nikoliv však jejich bilaterální postižení. **Závěr:** Účelem dobrého stagingového systému je poskytnout klasifikaci šíření zhoubného nádoru vycházející z klinické zkušenosti, aby bylo možno srovnat účinnost různých modalit léčby. Výsledkem lékařského výzkumu na poli onkologie bylo zastarání některých klasifikačních systémů v onkogynekologii, které přestaly shrnovat skupiny onemocnění se stejnou prognózou. Přepracovaný staging karcinomu vulvy rozděluje pacienty do skupin s podobnou prognózou. Tím umožňuje relevantní výměnu informací mezi onkologickými centry a přispívá k poznávání a výzkumu malignit v rozličných částech světa.

### Klíčová slova

staging nádorů – rakovina vulvy – TNM staging – FIGO staging – gynekologický nádor (rakovina)

### Summary

**Background:** Review of revised staging system for vulva, explaining the changes of staging and their impact on the prognosis of disease is presented. **Aim:** The main objectives of a reliable staging system include an assessment of prognosis, planning treatment, and the evaluation of their outcomes. A good staging system must meet three basic characteristics: validity, reliability and practicality. Since medical research and practice in the field of oncology have shown explosive growth, the staging of vulvar cancer and some other cancers did not give a good spread of prognostic groupings. Changes based on new findings were proposed in 2008 by the FIGO Committee on Gynecologic Oncology, approved, and published a year later the changes in the staging system for carcinoma of the vulva. Stage 0 was deleted, since it represents pre-invasive lesion. Stage IA remained unchanged and stage I and II were combined. The number and morphology of the involved nodes were taken into account, and the bilaterality of positive nodes has been discounted. **Conclusion:** The purpose of a good staging system is to offer a classification of the extent of gynecological cancer, in order to provide a method of conveying one's clinical experience to others for the comparison of different treatment methods. As a result of the explosion of medical research in the field of oncology, the staging of some of the gynecological cancers became outdated and did not give a good spread of prognostic groupings. According to the revised staging for carcinoma of the vulva, patients are divided to groups with similar prognosis. Therefore, exchange of relevant information between oncological centers is facilitated, thus disseminating knowledge and stimulating research in other parts of the world.

### Key words

cancer staging – cancer of the vulva – TNM staging – FIGO staging – gynecological cancer

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prim. as. MUDr. Borek Sehnal  
Gynekologicko-porodnická klinika  
Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2  
180 00 Praha 8  
e-mail: boreksehnal@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 4. 2013

Přijato/Accepted: 30. 4. 2013

## Úvod

Incidence karcinomu vulvy se v ČR dlouhodobě pohybuje kolem 3–4 případů na 100 000 žen a rok, v absolutních číslech to znamená asi 200 onemocnění ročně [1]. Většina z nich je léčena v jednom ze 17 onkogynekologických center České republiky [2]. Karcinom vulvy postihuje převážně starší ženy. Průměrný věk v době stanovení diagnózy je 65–75 let, před 35. rokem života se karcinom vulvy objevuje sporadicky [3]. Nejčastějším histotypem je dlaždicobuněčný karcinom, který představuje asi 90 % všech maligních nádorů vulvy [3].

Správné určení stadia maligního onemocnění má zásadní význam pro prognózu a léčbu malignity [4]. Stagingový systém musí být snadno aplikovatelný i v zemích s rozdílnou úrovní zdravotní péče, aby identickým případům onemocnění byla vždy přiřazena stejná stadia [5]. Určení stadia tedy nesmí vyžadovat složitá nebo vysoce specializovaná diagnostická vyšetření. V onkogynekologii existují dva vzájemně si odpovídající stagingové systémy – FIGO a TNM.

Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, The International Federation of Gynecology and Obstetrics) byla založena v roce 1954 v Ženevě. Jedna z hlavních komisí FIGO se zabývá onkogynekologií a mezi její stěžejní úkoly patří realizování změn ve stagingových systémech gynekologických zhoubných nádorů tak, aby odpovídaly současným poznatkům vědy [6]. Paralelně existující systém TNM systém je podporován dvěma onkologickými organizacemi – UICC (International Union Against Cancer – Mezinárodní unie proti rakovině) a AJCC (The American Joint Committee for Cancer Staging – Americký společný výbor pro staging malignit) [7]. Původně TNM systém vypracoval Francouz Pierre Denoix v letech 1943–1952 [8]. Mezinárodní organizace UICC následně založila v roce 1950 výbor, který od roku 1994 nese označení Výbor pro projekt – TNM prognostické faktory (TNM Prognostic Factor Project Committee), jehož cílem je pravidelně revidovat klasifikaci TNM zhoubných nádorů. Od roku 1954 UICC

na tomto poli úzce spolupracuje s FIGO. Také americký AJCC začal v roce 1959 vyvíjet klinický stagingový systém nádorů určený pro lékaře praktikující v USA. Byl navržen systém založený na TNM klasifikaci a v roce 1976 AJCC přijal také stadia malignit podle FIGO [9].

## Poslední revize stagingových systémů v onkogynekologii

Kvalitní stagingový systém by měl být sestaven a pravidelně revidován na základě nejnovějších poznatků vědy [4,10]. V letech 2006–2008 bylo věnováno mnoho času a pozornosti revizi stagingu zhoubného onemocnění vulvy, cervixu a endometria. Proces revize řídil předseda Výboru FIGO pro onkogynekologii (FIGO Committee on Gynecologic Oncology) prof. Sergio Pecorelli z Milána. V závěrečné fázi procesu přizval prof. Pecorelli další mezinárodní vědecké společnosti a instituce zabývající se výzkumem a léčbou ženských malignit [11]. Vzniklý konsenzus byl představen na Ročním setkání TNM UICC Core Group v Ženevě na začátku května 2008, kde byl s minimálními změnami schválen i odbornými společnostmi UICC a AJCC. V září 2008 tento dokument obsahující zrevidované stagingové systémy pro karcinom vulvy, děložního hrdla a endometria oficiálně přijal Výkonný výbor FIGO (FIGO Executive Board). Další doplnění, která vyplynula z diskuzí mezinárodních expertů, byla publikována jako Special Communication v květnu 2009 [11].

## Revidovaný stagingový systém vulvy

Předposlední revize stagingu karcinomu vulvy proběhla v roce 1988. Výbor FIGO pro onkogynekologii v té době přijal staging založený na chirurgickém (patologicko-anatomickém) základě, což byla změna oproti předchozímu stagingu klinickému. Nově bylo také zohledněno postižení regionálních lymfatických uzlin jako velmi důležitý prognostický faktor [12–14], avšak s dodatkem, že klinické vyšetření lymfatických uzlin je krajně nespolehlivé [15,16].

V roce 1988 odpovídala jednotlivá stadia klinického stagingu prognostickým skupinám podle 5letého přežití – 90,4 % pro stadium I, 77,1 % pro stadium II,

51,3 % pro stadium III a 18,0 % pro stadium IV [17]. Takové členění odráželo fakt, že podíl pacientů s postižením lymfatických uzlin se zvyšuje s každým stadiem z 10,7 % ve stadiu I na 26,2 % ve stadiu II, 64,2 % ve stadiu III a 88,9 % ve stadiu IV [17].

V posledním desetiletí minulého století ale analýzy výzkumných skupin GOG (Gynecologic Oncology Group) poukázaly na nedostatek v definici stadia III. To totiž zahrnovalo prognosticky velmi rozdílnou skupinu s přežitím v rozmezí mezi 34 % a 100 % [17]. Například Hacker et al v jedné ze svých prací prezentovali výrazný rozdíl v prognóze u žen s postižením tří a více lymfatických uzlin. U skupiny 82 pacientek s nepostiženými lymfatickými uzlinami prokázali 5leté přežití v 96 %, u 16 žen s jednou postiženou lymfatickou uzlinou v 94 %, se dvěma pozitivními lymfatickými uzlinami přežilo pět let 80 % nemocných, ale se třemi nebo více pozitivními lymfatickými uzlinami jen 12 % pacientek [12]. Navíc i recidivy byly signifikantně častější u pacientek s postižením tří a více uzlin. V této skupině recidivovalo v páni 66 % žen a v inguinofemorálních lymfatických uzlinách 33 % žen. Na rozdíl od této skupiny pacientek byly u žen s postižením méně než tří lymfatických uzlin recidivy zaznamenány pouze u 2,9 % pacientek v páni a u 3,8 % v uzlinách [12].

V roce 1991 uveřejnili Homesley et al svoji retrospektivní analýzu 588 pacientek s vulvárním karcinomem [14]. Pacientky rozřadili podle stagingu FIGO 1988. Do stadia I zařadili 154 pacientek, u kterých zaznamenali 5leté přežití v 98 %. Ve stadiu II (n = 231) bylo 5leté přežití 85 %, ve stadiu III (n = 141) 74 % a ve stadiu IV (n = 62) 31 %. Pokud ale pacientky rozdělili do prognostických skupin zohledňujících velikost primárního tumoru a počet postižených lymfatických uzlin, zjistili, že se ve stadiu III podle FIGO 1988 nacházejí tři podskupiny žen s velmi rozdílnou prognózou, které vykazovaly 5leté přežití 95 %, 74 % a 34 %. Pokud nebyly postiženy lymfatické uzliny, prognóza byla velmi dobrá, a to i u nádorů s velikostí v největším průměru nad 8 cm. Uvedená práce potvrdila zásadní prognostický význam počtu

postižených regionálních lymfatických uzlin [14].

Podobná data přinášejí i Hopkins et al, kteří v roce 1992 ve své retrospektivní studii uvádějí 5leté přežití 90,9 % u 385 pacientek s negativními lymfatickými uzlinami, 75,2 % u 125 pacientek s jednou nebo dvěma pozitivními lymfatickými uzlinami, 36,1 % u 40 pacientek se třemi až čtyřmi postiženými lymfatickými uzlinami a 24,0 % u 19 pacientek s pěti a šesti pozitivními lymfatickými uzlinami. Ve skupině 16 pacientek se sedmi a více pozitivními lymfatickými uzlinami nepřežil nikdo [18].

V jiné studii, do které bylo zařazeno 349 pacientek také s primárním nádorem větším než 8 cm v největším rozměru, ale s negativními lymfatickými uzlinami, bylo referováno 5leté přežití dokonce u 88 % případů [17]. Zajímavé je, že v identické práci z šesti pacientek s tumorem, který již postihoval pochvu a/nebo uretru, všech šest pacientek přežilo pět let. U jiných 28 pacientek, které ale měly dvě pozitivní lymfatické uzliny, dosahovalo 5leté přežití pouze 34 %. Všechny pacientky však byly podle tehdejších kritérií řazeny do stadia III. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem podle autorů nebyla velikost primárního tumoru, ale celkový počet pozitivních lymfatických uzlin a jejich morfologie. Taková informace ale nebyla ve stagingu zahrnuta [17]. Ke stejnému závěru dospěli i Tantipalakorn et al, kteří zahrnuli do své retrospektivní studie 121 pacientek ve stadiu I a II bez postižení uzlin a zjistili minimální rozdíly v délce 5letého přežití (97 % vs 95 %) [19].

Význam velikosti a morfologie postižených lymfatických uzlin u karcinomu vulvy nebyl brán v úvahu až do roku 1991, kdy Origoni et al uveřejnili data o signifikantně odlišné prognóze přežití v závislosti na rozměru a přítomnosti extrakapsulárního šíření postižených lymfatických uzlin [20]. U metastáz v lymfatických uzlinách do velikosti 5 mm bylo 5leté přežití 90,0 %, u postižení uzlin rozměru 5–15 mm 41,6 % a u metastáz nad 15 mm 20,6 % ( $p = 0,01$ ). Tato práce také demonstrovala, že pacientky s extrakapsulárním šířením mají výrazně horší prognózu přežití (25 %) ve srovnání s pacientkami, které mají postižení uzlin

Tab. 1. Staging karcinomu vulvy.

FIGO 2008	TNM 2010	
	TX	primární nádor nelze hodnotit
nově nehodnotí	T0	bez známek primárního nádoru
nově nehodnotí	Tis	karcinom <i>in situ</i> (preinvasivní karcinom), VIN III
I	T1	nádor je omezen na vulvu a/nebo perineum
IA	T1a	nádor má v největším rozměru 2 cm nebo méně, stromální invaze ne větší než 1 mm, negativní lymfatické uzliny
IB	T1b	nádor má v největším rozměru více než 2 cm a/nebo stromální invazí větší než 1 mm, negativní lymfatické uzliny
II	T2	nádor jakékoliv velikosti s rozšířením do přilehlých perineálních struktur: dolní třetiny uretry, dolní třetiny pochvy, anu, negativní lymfatické uzliny
IIIA	T1,2 N1a	1–2 metastázy v inguinofemorálních uzlinách, každá < 5 mm v největším rozměru
IIIA	T1,2 N1b	1 metastáza v inguinofemorální lymfatické uzlině => 5 mm v největším rozměru
IIIB	T1,2 N2a	3 a více metastáz v inguinofemorálních uzlinách, každá < 5 mm v největším rozměru
IIIB	T1,2 N2b	2 a více metastáz v inguinofemorální lymfatické uzlině 5 mm nebo větší v největším rozměru
IIIC	T1,2 N2c	extrakapsulární šíření v lymfatických uzlinách
IVA	T1,2 N3	metastázy ve fixovaných nebo ulcerovaných inguinofemorálních uzlinách
IVA	T3 jakékoliv N	nádor jakékoliv velikosti se šířením do následujících struktur: horní 2/3 uretry, horní 2/3 pochvy, sliznice močového měchýře, sliznice rektu nebo je fixován ke kosti pánve
IVB	M1	vzdálené metastázy včetně metastáz v pánevních lymfatických uzlinách

bez extrakapsulárního šíření (85,7 %,  $p < 0,001$ ). Tato data byla poté potvrzena i dalšími autory [21,22].

Kontroverznější je prognostický význam průkazu bilaterálního postižení lymfatických uzlin ve srovnání s celkovým počtem postižených uzlin. Většina prací poukazuje na fakt, že bilaterální zasažení uzlin není nezávislý prognostický faktor [12,18,23,24], případně nepodává jednoznačnou odpověď [25,26]. Fons et al v souboru 134 pacientek s vulvárním karcinodem ve stadiu III a IVA uvádějí, že bilateralita postižení lymfatických uzlin není významným rizikovým fakto-

rem bez zohlednění počtu a morfologie postižených uzlin. Zatímco při extrakapsulárním šíření udávají 5leté přežití ve 31 %, při metastáze v lymfatických uzlinách při jejich neporušeném pouzdru je 5leté přežití 80 % [26].

Vzhledem k výše uvedeným faktům prošel FIGO staging karcinomu vulvy pod vedením prof. Nevilla F. Hackera největšími změnami ze všech gynekologických nádorů [27]. Stadium 0 bylo zrušeno, protože odpovídá prekanceróze, nikoliv invazivnímu nádoru. Stadium IA bylo ponecháno beze změny, neboť riziko postižení lymfatických uzlin u této

skupiny je zanedbatelné. Stadia IB a II byla spojena, protože velikost primárního tumoru má menší prognostickou hodnotu než údaj o postižení lymfatických uzlin. Stadium III bylo podle počtu a morfologie postižených uzlin rozděleno do tří substadií a v TNM klasifikaci pak dokonce do šesti substadií tak, aby jednotlivá substadia co nejpřesněji odrážela prognózu pacientek. Do stagingu byl proto nově zahrnut údaj o celkovém počtu zasažených lymfatických uzlin a o přítomnosti extrakapsulárního šíření, a naopak nebyla zohledněna bilaterálnost postižení. Revidovaný stagingový systém pro karcinomy vulvy je zobrazen v tab. 1, změny jsou zvýrazněny.

### Závěr

Změny ve stagingovém systému vulvy jsou strukturovány tak, aby zahrnuly hlavní prognostické faktory ovlivňující délku přežití. Účelem stagingového systému je poskytnout klasifikaci karcinomů vulvy vycházející z klinické zkušenosti tak, aby jednotlivým stadiím odpovídaly určité modality terapie. Změny ve stagingovém systému FIGO byly převzaty v modifikované formě i do stagingového systému TNM, aby oba systémy byly co nejvíce identické. Hlavní změny poslední revize se týkají především zohlednění počtu a morfologie metastaticky postižených tříselných lymfatických uzlin. Nové práce ale ukazují, že

kromě zohlednění postižení lymfatických uzlin získaných ze systematické inguinofemorální lymfadenektomie bude v budoucnu nutné do stagingu zahrnout i výsledky vyšetření sentinelové uzliny.

### Literatura

1. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Systém pro vizualizaci onkologických dat. Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity (IBA MU). Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Rob L. Schůzka vedoucích onkogynekologických center, ústní sdělení. FN Motol, Praha 5, 8. dubna 2013.
3. Cibula D, Petruželka L et al (eds). Onkogynekologie. 1. vyd. Praha: Grada 2009: 343.
4. Benedet JL, Pecorelli S. Why cancer staging? *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1): S3.
5. Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L et al. History of the FIGO cancer staging system. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101(2): 205–210.
6. FIGO.org [homepage on the Internet]. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Available from: <http://www.igo.org>.
7. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekina Ch; UICC. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell 2009, česká verze 2011: 17–29, 159–163.
8. Denoix PF (ed.). Nomenclature des cancers. 1st ed. Paris: Bull Inst Nat Hyg 1944: 69–73.
9. Gospodarowicz M, Benedet L, Hutter RV et al. History and international development in cancer staging. *Cancer Prev Control* 1998; 2(6): 262–268.
10. Benedet JL. Introduction. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: 229.
11. Pettersson F (ed.). Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. FIGO 1988, 20th volume.
12. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD et al. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61(4): 408–412.
13. Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW. Prognostic significance of groin lymph node metastases in squamous carcinoma of vulva. *Obstet Gynecol* 1985; 66(3): 402–405.
14. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecology* 1991; 164(4): 997–1004.
15. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG et al. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995; 57(3): 327–334.
16. Morley GW. Infiltrative carcinoma of the vulva: result of surgical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124(8): 874–888.
17. Hacker NF. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 105–106.
18. Hopkins MP, Reid GC, Johnston CM et al. A comparison of staging systems for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 47(1): 34–37.
19. Tantipalakorn C, Robertson G, Marsden DE et al. Outcome and patterns of recurrence for FIGO stages I and II squamous cell vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113(4): 895–901.
20. Origoni M, Sideri M, Garsia S et al. Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992; 45(3): 313–316.
21. Paladini D, Cross P, Lopes A et al. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1994; 74(9): 2491–2496.
22. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Cancer* 1995; 75(12): 2885–2890.
23. Lataifeh I, Nascimento MN, Nicklin JL et al. Patterns of recurrence and disease-free survival in advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2004; 95(3): 701–705.
24. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A et al. Clinical and pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; 102(2): 333–337.
25. Bösze P. Prognostic factors and staging: the role of molecular markers. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: 232–234.
26. Fons G, Hyde SE, Buist M et al. Prognostic value of bilateral positive nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2009, 19(7): 1276–1280.
27. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 103–104.