

Prekancerózy v gynekologii – vulva

Preinvasive Lesions in Gynecology – Vulva

J. Chovanec, L. Mouková, R. Feranec

Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Pro prekancerózy vulvy je užíván společný termín VIN – vulvární intraepiteliální neoplazie. Histologická diagnóza VIN je založena na abnormální proliferaci skvamózního epitelu. Rozlišujeme dva základní typy VIN podle vztahu k lidským papilomavirům. Nediferencovaná (klasická) vulvární intraepiteliální neoplazie je spojována s přítomností onkogenních genotypů HPV, zatímco diferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie je bez vztahu k vysoce rizikovým genotypům HPV. Článek uvádí přehled výskytu a epidemiologie VIN, klasifikační systém a její diagnostiku. Na závěr se zmiňuje o léčebných možnostech. VIN může být léčena chirurgicky (excize, částečná vulvektomie, vulvektomie, laserová ablace) nebo konzervativně (imiquimod).

Klíčová slova

vulvární intraepiteliální neoplazie – VIN – epidemiologie – léčba

Summary

For preinvasive lesions of vulva, a common term VIN – vulval intraepithelial neoplasia is used. VIN is a histological diagnosis based on abnormal squamous epithelial proliferation. There are two types of VIN apart from their association with human papillomavirus (HPV). Undifferentiated (usual) vulval intraepithelial neoplasia is commonly associated with carcinogenic genotypes of HPV, whereas differentiated vulval intraepithelial neoplasia is not associated with high-risk genotypes of HPV. The article presents an overview of VIN occurrence and epidemiology, its classification system and diagnostics. In conclusion, VIN therapeutical possibilities are presented. It can be treated with surgical therapy (local excision, partial vulvectomy, vulvectomy, laser vaporization) or medical therapy (imiquimod).

Key words

vulval intraepithelial neoplasia – VIN – epidemiology – therapy

Práce byla podpořena RECAMO
CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

This study was supported by RECAMO
CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

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.



MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.

vedoucí lékař

Oddělení gynekologické onkologie

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: josef.chovanec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 9. 2013

Přijato/Accepted: 9. 10. 2013

Úvod

Oblast zevních rodidel postihuje několik typů nádorů, z toho nejčastější jsou karcinomy z dlaždicového epitelu, mnohem méně časté jsou adenokarcinomy. Zhoubné nádory mezenchymální a melanocytární jsou vzácné.

Prekanceróza je stav, který předchází vzniku maligního nádoru. Jedná se o morfolologicky definované afekce nesoucí zvýšené riziko přechodu ve zhoubný nádor. Společným znakem všech prekancerózních lézí je zvýšená proliferace buněk. Pokud však dochází ke změnám ve tvaru a velikosti buněk, jejich orientaci, zvětšování buněčného jádra, zmnožení chromatinu a zvýšení mitotické aktivity, jedná se již o dysplazii, která může, ale nemusí být reverzibilní. Tyto změny mohou vést k postupnému malignímu zvratu. Do této kategorie patří především různé dysplastické změny epitelu, jež jsou u gynekologických prekanceróz označovány pojmem intraepiteliální neoplazie – buněčné atypie prostupují v různém rozsahu šířku epitelu výstelky bez porušení bazální membrány. Podle stupně abnormalit se obecně dělí na lehké, střední a těžké.

Prekancerózy dolního genitálního traktu – vulvy, vagíny a cervixu – mají společné rizikové faktory i mechanismus vzniku. Toto vzájemné etiologické propojení vystihuje nově používaný termín „neoplastický syndrom dolního genitálního traktu“.

Hlavní rizikový faktor pro jeho vznik je dlouhodobě přetrvávající infekce rizikovými genotypy lidských papilomavirů (high-risk human papillomavirus – HR HPV). Prekancerózy dolního genitálního traktu, tedy i vulvy, jsou klasifikovány jako změny nízkého stupně závažnosti (low-grade – LG) a změny vysokého stupně závažnosti (high-grade – HG).

Klasifikace a epidemiologie

Spinocelulární karcinom vulvy se vyvíjí na základě dvou různých histopatologických mechanismů. Zhruba jedna třetina těchto tumorů vykazuje jasnou spojitost s infekcí lidskými onkogenními papilomaviry. Většina případů je pozitivní na genotyp HPV 16 a 18. Tento typ karcinomu se vyskytuje u mladších žen. Jeho prekancerózní léze je nedife-

rencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie (undifferentiated vulvar intraepithelial neoplasia – UVIN) jeví jasnou analogii s vaginální nebo cervikální intraepiteliální neoplazií. Mezi hlavní rizikové faktory jejího vzniku náleží persistence infekce rizikovými (high-risk) kmeny HPV, imunosuprese, event. imunodeficientní stavy, kouření a promiskuitní sexuální chování [1]. Většina dlaždicobuněčných nádorů vulvy je však HPV negativní a vzniká pravděpodobně na pozadí chronického zánětlivého procesu a kumulaci spontánních genových mutací. V tomto případě je za prekancerózní lézi považována tzv. diferencovaná vulvární intraepiteliální neoplazie (differentiated vulvar intraepithelial neoplasia – DVIN). Mezi rizikové faktory patří především věk a dlouhodobé chronické dráždění (lichen sclerosus) [2]. Prekancerózní léze adenokarcinomů nejsou definovány. Histologické hodnocení VIN je postaveno na posouzení stratifikace epitelu, velikosti a tvaru buněčných jader, poměru velikosti jádra a cytoplazmy buňky a počtu buněčných mitóz.

Vývoj terminologie pro prekancerózní léze vulvy prodělává dlouhý vývoj, který stále není u konce. První popis preinvasivní léze vulvy je připisován Bowenovi, jenž v roce 1912 použil termín „prekancerózní dermatóza“ [3]. Léze byla sytě červená, šupinatá a histologicky prokazovala výrazné buněčné atypie. Z hlediska klinického se jednalo buď o perzistující, nebo recidivující onemocnění. Sám Bowen byl přesvědčen, že právě toto onemocnění je prekurzorem pro vznik invazivního spinocelulárního karcinomu. Později byla prekancerózní dermatóza přejmenována na Bowenovu nemoc. V průběhu dalších desítek let bylo pro léze s výraznou buněčnou atypii bez přítomnosti invaze užito mnoho jiných termínů – Queyratova erytroplazie, atypická hyperplazie, dysplazie, intraepiteliální karcinom, carcinoma *in situ* simplex. V roce 1976 Mezinárodní společnost pro studium nemocí vulvy (The International Society for Study of Vulvar Disease – ISSVD) navrhla zjednodušení názvosloví. Termín carcinoma *in situ* byl vyčleněn pro varianty intraepiteliálního karcinomu a termín atypie byl vyčleněn pro méně závažné změny

epitelu. V roce 1986 ISSVD a Mezinárodní společnost gynekologických patologů (ISGP) přijaly novou klasifikaci nemocí vulvy a doporučily používat termín vulvární intraepiteliální neoplazie (VIN), která se podle závažnosti změn dělila na stupně I–III podobně jako u prekanceróz děložního hrdla. Klasifikaci v roce 1987 potvrdila i Světová zdravotnická organizace. Velmi nízký maligní potenciál VIN I a vysoká četnost spontánních regresí vedly k vyřazení této kategorie VIN.

V současnosti se používá klasifikace, jež byla doporučena ISSVD v roce 2004 [4]. Klasifikace pro zjednodušení dělí vulvární intraepiteliální neoplazie do dvou skupin podle vztahu ke spinocelulárnímu karcinomu:

- a) klasická: nediferencovaná – UVIN,
 - varianty: kondylomatózní, baziloidní, smíšená.

Jedná se o HPV pozitivní léze, často se současně přítomnou vaginální nebo cervikální neoplazií, výskyt je nejčastěji ve věku 30–60 let. Tato forma prekancerózy může po dlouhou dobu přetrvávat a její progresi do invazivního karcinomu je relativně nízká (3–9 %) [5].

- b) simplexní: diferencovaná – DVIN.

Léze jsou HPV negativní, často pozorujeme přítomnost dermatóz – lichen sclerosus. Vyskytují se v pozdějším věku (55–80 let). Tento typ lézí má mnohem agresivnější chování.

Incidence prekanceróz vulvy se v posledních letech zvyšuje, avšak incidence karcinomu vulvy je stacionární. Vysvětlením může být včasná diagnostika a léčba prekancerózních stavů vulvy. Maximum výskytu prekanceróz vulvy je mezi 30. a 45. rokem života. Prekancerózní léze, především UVIN, může za určitých okolností spontánně regredovat, což ji odlišuje od lézí maligních. Pokud spontánní regrese neproběhne, dochází v průběhu dalších 10–15 let ke vzniku invazivního tumoru.

Symptomy nemoci

Onemocnění může být asymptomatické nebo jsou přítomny projevy nespecifického vulvárního dyskomfortu – pálení a svědění (pruritus), dyspareunie, bolestivost (vulvodynie). Projevy mohou pa-

cientku výrazně obtěžovat, působit nespavost a neurotizaci. Škrábání lézí může vést k zánětlivým komplikacím.

Diagnóza

Základem je pečlivá anamnéza, aspekce a palpce. Klinické vyšetření musí vždy doplňovat nativní a rozšířená (aplikace 5% kyseliny octové) vulvoskopie, jež se provádí pomocí kolposkopu (stereoskopický binokulární přístroj se zvětšením 10–40krát). Detekce lézí vyvolaných HPV infekcí je snadnější po použití 5% roztoku kyseliny octové – postižená místa při kolposkopickém vyšetření zbledí. Dále můžeme kolposkopem pozorovat vyvýšená ložiska bělavého charakteru, cévní atypie, event. hyperpigmentovaná ložiska (červená – erytroplakie, hnědá – melanoplakie) [6]. Někdy se používá i Collinsův test (aplikace 1% roztoku toluidinové modři, následně po 3 min oplach 3% roztokem kyseliny octové) – podezřelá léze zůstane modrá. Cytologické vyšetření má omezený význam. Většina lézí má svou lokalizaci v neochlupených částech zevních rodidel, především na stydkých pyscích. Ložiska mohou být solitární nebo multifokální. Rozhodující metoda vzhledem k obtížnému odhadu charakteru lézí zůstává bioptická verifikace (punch biopsie, event. excize). Histologicky verifikujeme všechny suspektní nálezy a rovněž léze, které po zhruba měsíční konzervativní terapii nereagují na léčbu.

Léčba

V případě pozitivní histologické verifikace prekancerózy je metoda volby léčby chirurgická. Hlavní zásadou je odstranění celé léze s dostatečně širokým zdravým lemem s současně snahou o pokud možno nemutilující operační výkon, a to především u mladších žen [7]. Dle velikosti léze volíme jednu z excizních metod (excize, široká excize, hemivulvektomie, event. simplexní vulvektomie). U multifokálních lézí představuje metodu volby laserová ablace nebo laserová tangenciální skinning vulvektomie. Hloubka destrukce tkáně laserem je rozdílná v ochlupené a neochlupené části vulvy. Kryodestrukční metody se nedoporučují. Alternativa chirurgické léčby je aplikace 5% imiquimodu v krému [8] nebo 5-fluorouracilu v masti. Ojedinele se používá interferon α . Indikací terapeutického výkonu jsou především léze symptomatické, progredující nebo multifokální.

Vzhledem k tomu, že vulvární prekancerózy mají prokazatelně menší tendenci k progresi do invazivních forem než např. prekancerózy na děložním hrdle, je možné izolovanou lézi bez známek podezření na stromální invazi pečlivě v pravidelných intervalech (3–6 měsíců) dispenzarizovat.

Závěr

Drtivá většina prekanceróz vulvy je tvořena různými dysplazemi dlaždi-

covitého epitelu, které označujeme jako vulvární intraepiteliální neoplazie. Pro dobrou srozumitelnost a interpretaci nálezů je vhodné používat současnou klasifikaci VIN, jež rozlišuje dva základní typy: klasická – nediferencovaná UVIN (HPV pozitivní), a simplexní – diferencovaná DVIN (HPV negativní). Metoda volby v jejich diagnostice je histologická verifikace formou biopsie. Hlavní léčebná modalita je chirurgická excize nebo laserová ablace. V případě diagnostických rozpaků ambulantních gynekologů je vhodné pacientky odesílat do onkogynekologických center.

Literatura

1. Kokka F, Singh N, Faruqi A et al. Is differentiated vulvar intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(7): 1297–1305.
2. MacLean AB. Vulvar cancer: prevention and screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20(2): 379–395.
3. Bowen JT. Precancerous dermatosis: a study of two case of chronic atypical apithelial proliferation. *J Cutan Dis* 1912; 30: 241.
4. Sideri M, Jones R, Wilkinson E et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 50(11): 807–810.
5. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6): 1319–1326.
6. Sláma J. Prekancerózy vulvy. In: Cibula D, Petruželka L et al (eds). *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada 2009: 311–313.
7. Mikloš P, Babala P, Kláčko M et al. Vulvární intraepiteliální neoplázie. *Klin Onkol* 2011; 24(1): 50–53.
8. van Seters M, van Beurden, ten Kate FJ et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1465–1473.