

## **Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard – Komplexní léčba**

### **operabilních stádií zhoubných nádorů vulvy**

## **Guideline of gynaecological malignancies: Standard of comprehensive care of vulvar**

### **primary operable tumors.**

Pluta M.<sup>1</sup>, Robová H.<sup>1</sup>, Rob L.<sup>1</sup>, Cibula D.<sup>2</sup>, Ševčík L.<sup>3</sup>, Sláma J.<sup>2</sup>, Stankušová H.<sup>4</sup>, Melichar B.<sup>5</sup>, Svoboda T.<sup>6</sup>, Soumarová R.<sup>7</sup>, Bartoš P.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Gynekologicko-porodnická klinika UK 2.LF a FN v Motole, přednosta prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

<sup>2</sup> Gynekologicko-porodnická klinika UK 1. LF a VFN, přednosta prof. MUDr. Alois Martan, CSc.

<sup>3</sup> Porodnicko-gynekologická klinika Ostrava, přednosta doc. MUDr. Vít Unzeitig, CSc.

<sup>4</sup> Onkologická klinika UK 2.LF a FN v Motole, přednosta doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D.

<sup>5</sup> Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

<sup>6</sup> Onkologické a radioterapeutické oddělení, přednosta prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

<sup>7</sup> Oddělení radioterapie a klinické onkologie Nemocnice Nový Jičín a.s., primář doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA

<sup>8</sup> Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice Nový Jičín a.s., primář MUDr. Pavel Bartoš, PhD., MMED

### **Kontaktní adresa:**

as. MUDr. Marek Pluta, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika UK 2.LF a FN v Motole

V Úvalu 84

150 00 Praha 5

tel. 22443 4201

e-mail: marek.pluta@seznam.cz

## **Abstrakt**

**Cíl studie:** Vypracování doporučeného postupu (guideline) pro primární léčbu operabilních zhoubných nádorů vulvy.

**Typ studie:** souhrnný přehled literatury, konsensus předkladatel versus oponenti.

**Metodika:** Proveden literární rozbor, analýza statistických údajů z České republiky a předkladatelem vypracován návrh, který byl oponován skupinou expertů. Výsledná předloha je konsensus vzniklý hlasováním expertní skupiny.

**Výsledky:** Guideline se zabývá jednotlivými kroky od diagnostiky po dispensarizaci.. Široká excize nebo simplexní vulvektomie je akceptovatelná pouze u stádia 1a (invaze do 1 mm) bez angioinvaze, nepostížený okraj musí být nejméně 8 mm na fixovaném preparátu. Standardním výkonem u karcinomu vulvy stádia 1a s angioinvazí, 1b a 2 je radikální vulvektomie s bilaterální inguinofemorální lymfadenektomií. U lateralizovaných lézí je možné provést pouze radikální hemivulvektomii nebo radikální excizi s inguinofemorální lymfadenektomií. Volný okraj na vulvě musí být nejméně 8mm. V současné době je v onkogynekologických centrech v indikovaných případech alternativou inguinofemorální lymfadenektomie, extirpace sentinelové uzliny, která je označena patentovou modří a radiokoloidem Tc 99 zároveň. V případě positivity sentinelové uzliny je indikována inguinofemorální lymfadenektomie oboustranná. Vyšší stádia karcinomu jsou indikována k primární radioterapii event. je možné provést exenteraci.

**Závěr:** Guideline pro léčbu zhoubných nádorů vulvy by měl být vodítkem základní péče pro kliniky a ostatní subjekty, které vstupují do procesu zdravotní péče o zhoubné nádory vulvy. Jedná se o konsenzus mezi předkladateli a oponenty. O každém bodu tohoto guidelineu bylo hlasováno.

**Klíčová slova:** karcinom vulvy, guideline, radikální vulvektomie, sentinelové uzliny, inguinofemorální lymfadenektomie

## **Structured Abstract**

**Objective:** Elaboration of guideline for primary surgical treatment operable vulvar tumors.

**Design:** Review, consensus between proposers and opponents.

**Method:** A retrospective review of published data, analysis of Czech statistics and consensus between proposers and opponents.

**Results:** Wide excision or simplex vulvectomy is adequate only in stage 1a (invasion to 1mm) without angioinvasion, free margins has to be 8mm in fixed specimen. Standard surgical procedure is radical vulvectomy with inguinofemoral lymphadenectomy in stage 1a with angioinvasion, 1b and 2. There is possible to perform hemivulvectomy or radical excision with inguinofemoral lymphadenectomy in case of lateral lesions. Free margins have to be minimal 8 mm. The alternative procedure in oncogynecology centers is sentinel lymph-node detection with radical vulvectomy (hemivulvectomy). Sentinel nodes have to be stained by blue dye and radiocolloid Tc 99 simultaneously. Bilateral inguinofemoral lymphadenectomy is indicated in cases of positive sentinel node. Primary radiotherapy is indicated in higher stages, exenteration is alternative treatment with agreement of patient.

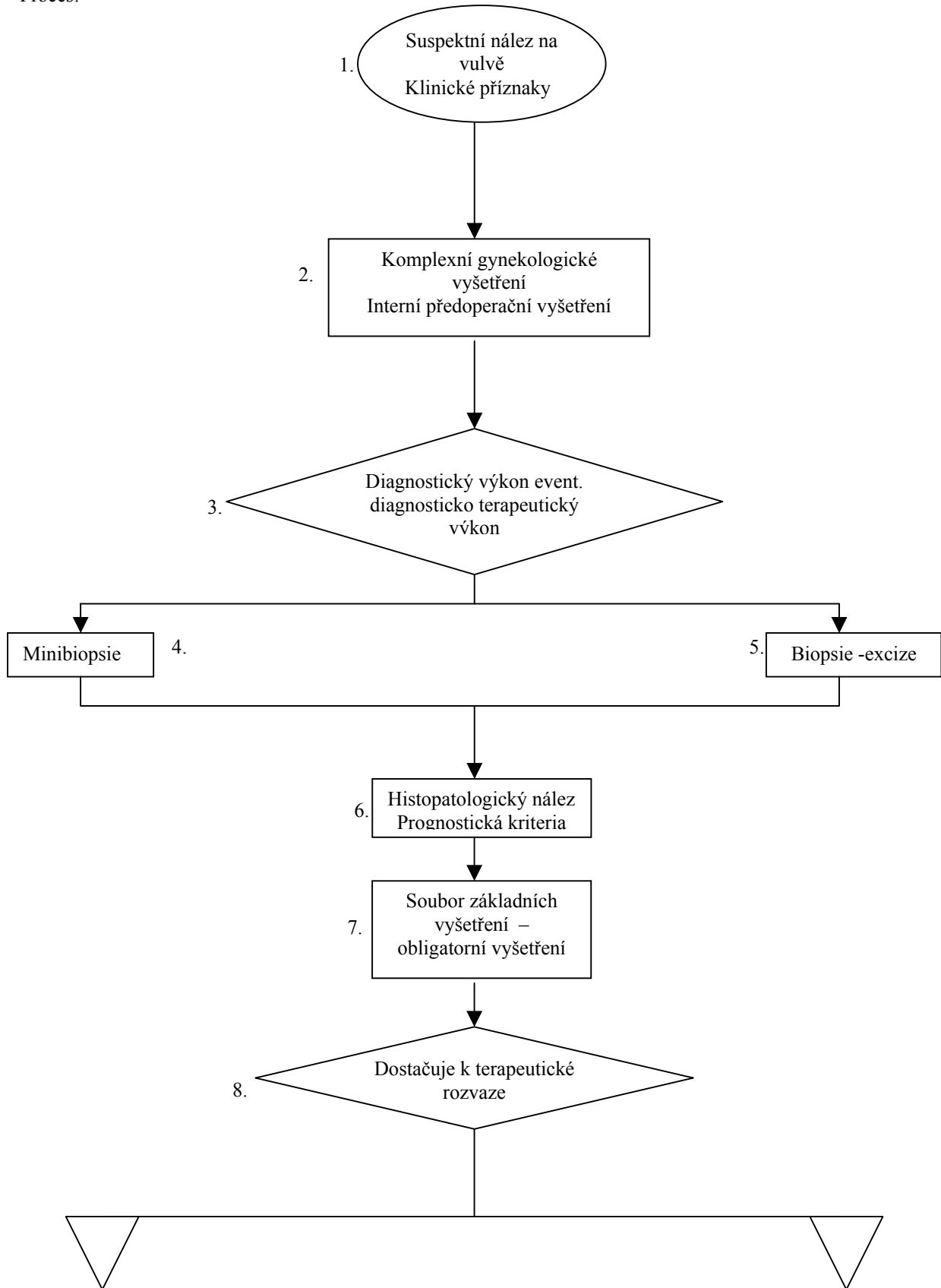
**Conclusion:** Guideline of vulva cancer treatment should be directions for clinicians and others, who participate in the process of the vulva cancer treatment. Guideline includes all parts of the process (from diagnosis to follow up). It originated from the consensus between proposing and opponents, we voted about all parts of guideline.

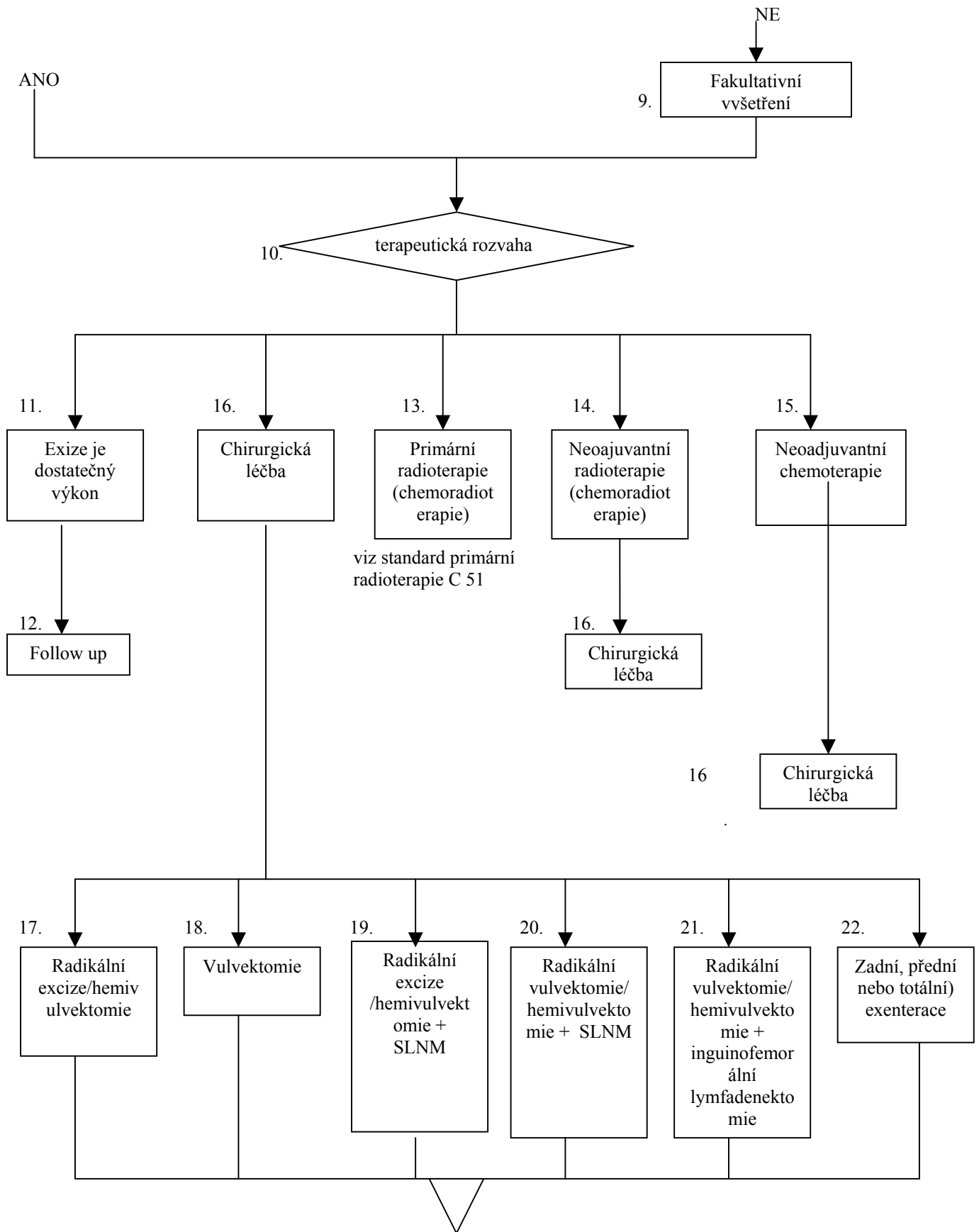
**Key words:** Vulvar cancer, guideline, radical vulvectomy, inguinofemoral lymphadenectomy, sentinel lymph nodes

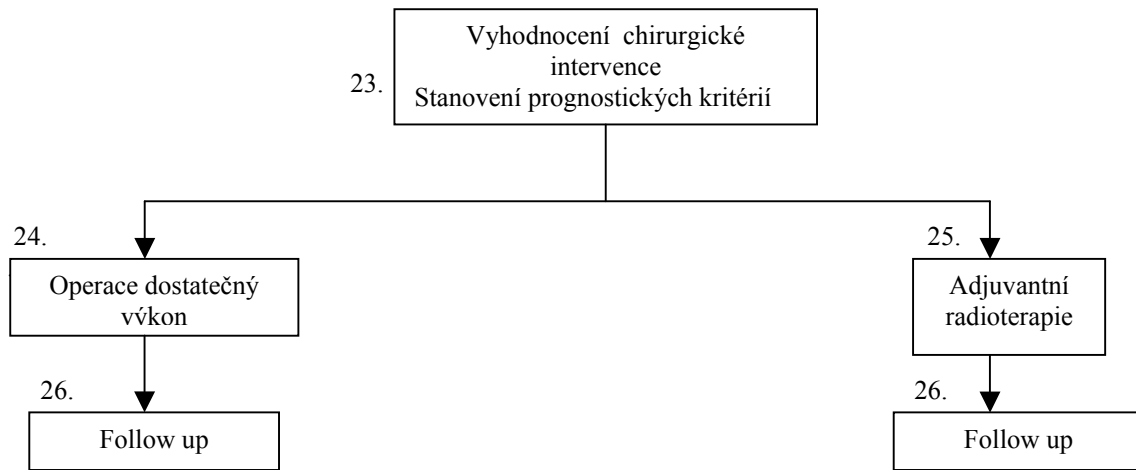
## Úvod

V listopadu 2012 se z podnětu Onkogynekologické sekce ČGPS aktualizovaly guideliney z roku 2005. Jednání probíhala formou oponentury předloženého návrhu a každý sporný bod byl řešen hlasováním, po kterém bylo dosaženo konsensu. Tento doporučený postup - guideline měl být vodítkem základní péče pro kliniky, pojišťovny a ostatní subjekty vstupující do procesu zdravotní léčby daného onemocnění. Snahou autora, spoluautorů i oponentů bylo předložit standard tak aby odpovídal současnému poznání. Při jeho tvorbě se vycházelo z osnovy standardů.

Proces:







## **Komentář k jednotlivým bodům procesu**

### **1.Vstup**

Pacientky se záchytem suspektní léze na vulvě při gynekologickém vyšetření

Klinické projevy – pruritus, bolestivost, dyspareunie, krvácení, zvětšené uzliny v inguině. Pacientka si sama najde tumor na vulvě.

### **2. Komplexní vyšetření před diagnózou karcinomu vulvy**

Na základě makroskopického a vulvoskopického nálezu je provedeno komplexní gynekologické vyšetření, včetně odběru cytologie a kolposkopie (pokud je to technicky možné) a palpační vyšetření inguin.

V případech, že diagnostický event. diagnostickoterapeutický výkon bude proveden v celkové anestezii provádí se komplexní předoperační interní vyšetření.

### **3.Diagnostický, event. diagnostickoterapeutický výkon**

Na základě gynekologického vyšetření a vulvoskopie je indikován dle klinického rozsahu diagnostický event. diagnostickoterapeutický výkon, viz. body 4,5.

V případě susp. nálezu časného invazivního karcinomu je vhodné k primární biopsii odeslat pacientku do onkogyn. centra k histologické verifikaci

### **4.Minibiopsie**

Diagnostický výkon, který provádíme u klinicky evidentního karcinomu z lokalizace, kde nehrozí větší krvácení (laterální léze), pokud není evidentní nekróza a po souhlasu pacientky k histologické verifikaci prebiopického vyšetření.



## **5. Biopsie – excize**

Diagnostický event. diagnostickoterapeutický výkon, který indikujeme na základě gynekologického vyšetření a vulvoskopie v případě podezření na minimálně invazivní karcinom, v případě rizika krvácení (oblast clitoris), v případě suspektních nekróz na povrchu, v případě nesouhlasu pacientkou s ambulantním zákrokem a pokud k terapeutické rozvaze potřebujeme přesný údaj o rozměrech tumoru a invaze.

## **6. Histopatologický nále z, prognostická kritéria**

Histopatologický nále z má obsahovat makro popis preparátu, histologický typ nádoru, stupeň diferenciac e nádoru (grade), hloubku invaze a přítomnost angionvaze/lymfangioinvaze. V případě diagnostickoterapeutického výkonu i rozměr nádoru a popis okrajů preparátu.

## **7. soubor základních vyšetření – obligatorní vyšetření**

- anamnéza
- somatické vyšetření + komplexní gynekologické vyšetření
- sonografie inguinofemorální oblasti
- základní hematologické vyšetření (krevní obraz a diferenciál, APTT, Quick)
- biochemie s jaterními testy
- KS, HbsAg (HIV se souhlasem pacientky, anti HCV v případě pozitivních jaterních testů)
- RTG – zadopřední snímek plic

Provedení výše uvedených vyšetření považujeme za obligatorní u všech případů karcinomu vulvy.

## **8.Dostačuje k terapeutické rozvaze**

Zhodnocení bodu 6 a 7.

## **9.Nedostačuje k terapeutické rozvaze – fakultativní vyšetření**

- uretrocystoskopie
- rektoskopie
- CT/MRI/PET CT
- SCC
- intravenózní vylučovací urografie

## **10.Terapeutická rozvaha**

Terapeutickou rozvahu provádí konsilium ve složení: ONKOGYNEKOLOGICKÝ TÝM

## **11. Excize je dostatečný výkon**

Excize je dostatečným výkonem:

- T1a (invaze do 1 mm), pokud není přítomna angioinvaze a volný okraj je minimálně 8 mm fixovaného preparátu a není přítomna prekanceróza v jiné lokalizaci na vulvě.

## **12. Follow up**

Komplexní gynekologické vyšetření včetně vulvoskopie

- á 3 měsíce 2 roky
- á 6 měsíců dále
- vyšetření je prováděno lékařem s expertní kolposkopickou licenci F017
- Suspektní nález při gynekologickém vyšetření indikuje diagnostický výkon

### **13. Primární radioterapie (chemoradioterapie)**

- Primární radioterapie je indikována jako metoda volby u všech stádií, je-li kontraindikováno operační řešení pro vysoké operační riziko (věk, interní stav, interkurentní onemocnění)
- Primární radioterapie je indikována jako metoda volby u stádia FIGO IV
- Primární radioterapie je indikována v případě, že pacientka nesouhlasí s operačním řešením u stádia T1, T2 a T3

Viz standard pro primární radioterapii ZN vulvy

### **14. Neoadjuvantní radioterapie (chemoradioterapie)**

Je indikována u stádia T3 za účelem zmenšení nádoru a následně méně rozsáhlého operačního výkonu (radikální vulvektomie místo exenterace).

### **15. Neoadjuvantní chemoterapie**

Je indikována u stádia T3 za účelem zmenšení nádoru a následně méně rozsáhlého operačního výkonu (radikální vulvektomie místo exenterace). Neoadjuvantní chemoterapie obsahuje platinový derivát. Používáme identické režimy jako u neoadjuvantní chemoterapie ZN děložního hrdla.

### **16. Chirurgická léčba**

Rozsah chirurgické intervence je indikována na základě terapeutické rozvahy, viz body 17, 18, 19, 20, 21 a 22.

### **17. Radikální excize /hemivulvektomie**

Radikální excize nebo hemivulvektomie je indikována u nádorů T1a bez angioinvaze u lateralizovaných lézí nebo lézí T1a bez angioinvaze lokalizovaných na zadní komisuře. Volný okraj musí být nejméně 8 mm fixovaného preparátu.

### **18. Simplexní vulvektomie**

Je indikována u stádia T1a bez angioinvaze, u pacientek se současným výskytem multifokální VIN, u pacientek se současným výskytem benigních změn. Volný okraj musí být nejméně 8 mm.

### **19. Radikální excize/hemivulvektomie + exstirpace sentinelové lymfatické uzliny**

#### **(SLNM)**

Je indikována u lateralizovaných nádorů stádia T1a s angioinvazí, u lateralizovaných nádorů stádia T1b a T2 do maximální velikosti 4 cm. Volný okraj musí být nejméně 8mm fixovaného preparátu. Identifikace a exstirpace sentinelové uzliny je v těchto případech alternativou inguinofemorální lymfadenektomie. Značení sentinelové uzliny musí být prováděno radiokoloidem Technecia ( $Tc^{99}$ ) a zároveň patentovou modří pro zpřesnění identifikace. V případě positivity sentinelové uzliny je indikována oboustranná inguinofemorální lymfadenektomie. Tento výkon musí být prováděn pouze v onkogynekologických centrech, která provádí nejméně 10 radikálních operací pro zhoubný nádor vulvy ročně.

## **20. Radikální vulvektomie/hemivulvektomie + exstirpace sentinelové lymfatické uzliny**

### **(SLNM)**

Je indikována u centralizovaných nádorů stádia T1a s angioinvasí, u centralizovaných nádorů stádia T1b a T2 do maximální velikosti 4 cm. Volný okraj musí být nejméně 8mm.

fixovaného preparátu. Identifikace a exstirpace sentinelové uzliny je v těchto případech

alternativou inguinofemorální lymfadenektomie. Značení sentinelové uzliny musí být

prováděno radiokoloidem Technecia (Tc<sup>99</sup>) a zároveň patentovou modří pro zpřesnění

identifikace. V případě positivity sentinelové uzliny je indikována oboustranná

inguinofemorální lymfadenektomie. Tento výkon musí být prováděn pouze

v onkogynekologických centrech, která provádí nejméně 10 radikálních operací pro zhoubný nádor vulvy ročně.

## **21.Radikální vulvektomie/hemivulvektomie + oboustranná inguinofemorální**

### **lymfadenektomie**

Radikální vulvektomie/hemivulvektomie s oboustrannou inguinofemorální lymfadenektomií je standardní léčbou pro nádory T2 větší než 4 cm nebo u nádorů T1 a T2 se suspektní nebo prokázanou infiltrací spádových uzlin. Volný okraj musí být nejméně 8mm fixovaného preparátu.

Tento výkon musí být prováděn pouze v onkogynekologických centrech

## **22. Zadní (přední nebo totální) exenterace**

- Zadní exenterace je indikována v případě T3, pokud nádor infiltruje anus a sfincter ani, pokud pacientka s výkonem souhlasí a není kontraindikován pro vysoké operační riziko.

Zároveň je indikována oboustranná inguinofemorální lymfadenektomie.

- Přední exenterace je indikována v případě T3, pokud nádor infiltruje uretru, pokud pacientka s výkonem souhlasí a není kontraindikován pro vysoké operační riziko. Zároveň je indikována oboustranná inguinofemorální lymfadenektomie.
- Totální exenterace je indikována v případě T3, pokud nádor infiltruje anus a zároveň uretru, pokud pacientka s výkonem souhlasí a není kontraindikován pro vysoké operační riziko. Zároveň je indikována oboustranná inguinofemorální lymfadenektomie.
- Radioterapie je alternativou léčby těchto pokročilých stádií.

### **23. Vyhodnocení chirurgické intervence. Stanovení prognostických kritérií.**

Zhodnocení histopatologického nálezu a adekvátnosti operačního zákroku. Toto vyhodnocení provádí onkogynekologický tým. Rozsah adekvátní radikality je dán typem operace viz. bod 17, 18, 19, 20, 21 a 22.

Prognostická kritéria:

- adekvátnost chirurgické intervence
- rozsah onemocnění (pTNM klasifikace)
- histologický typ
- angioinvaze, lymfangioinvaze
- rozsah postižení lymfatických uzlin

### **24. Operace je dostatečný výkon**

Operace je adekvátní, N0, M0.

### **25. Adjuvantní radioterapie**

Je indikována:

- u skupiny N1 a N2
- u neadekvátní chirurgické intervence

## **26. Follow up**

Pacientky dispenzarizuje onkogynekologické centrum s konsiliárním využitím radioterapeutického pracoviště.

Komplexní gynekologické vyšetření včetně vulvoskopie

- á 3 měsíce 2 roky
- á 6 měsíců dále
- vyšetření je prováděno lékařem s expertní kolposkopickou licenci F017
- Suspektní nález při gynekologickém vyšetření indikuje diagnostický výkon
- SCC - fakultativně
- Vyšetření dle symptomatologie (CT, NMR, Rtg S+P...)

## **Závěr**

Ročně je v České republice diagnostikováno 180 – 200 nových zhoubných nádorů vulvy, z toho více než 95% karcinomů. Tento guideline platí pouze pro primární spinocelulární karcinomy a adenokarcinomy vulvy. S ohledem na malou frekvenci těchto nádorů by léčba měla být soustředěna do center, provádějících více než 10 operací ročně.

## **Literatura:**

1. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirto NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL.: Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173., *Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):155-9.
2. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirto NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL.: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study., *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3786-91.
3. Novackova M, Halaska MJ, Robova H, Mala I, Pluta M, Chmel R, Rob L.: A prospective study in detection of lower-limb lymphedema and evaluation of quality of life after vulvar cancer surgery, *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Jul;22(6):1081-8.
4. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, Vergote I.: Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions, *Int J Gynecol Cancer.* 2003 Jul-Aug;13(4):522-7.
5. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A et al.: Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (A Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 49(3): 279-83, 1993



6. Hacker NF, Van der Velden J: Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 71(4Suppl): 1673-7,1993
7. de Hullu JA, Hollema H, Piers RH et al.: Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol* 18(15): 2811-6, 2000
8. Ansink AC, Sie-Go DM, van der Velden J et al.: Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with aid of patent blue V injection: multicentric study. *Cancer* 86(4): 652-6, 1999
9. Tyring SK: Vulvar squamous cell carcinoma: guidelines for early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 189(3Suppl): S17-23, 2003
10. de Hullu, van der Zee AG: Groin surgery and sentinel lymph node. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17(4): 571 – 89, 2003
11. Moore RG, Granai CO, Gajewski W et al.: Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients: comparison of immunohistochemical staging versus ultrastaging with hematoxylin and eosin
12. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM et al.: Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 89(3): 475-9, 2003

13. Gordinier ME, Malpica A, Burke TW et al.: Groin recurrence in patients with vulvar cancer with negative nodes on superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 90 (3): 635-8, 2003
14. Blake P: Radiotherapy and chemoradiotherapy for carcinoma of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 17(4): 649-61, 2003
15. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, Coleman R, Solima E, Hertel H, Barranger E, Obermair A, Roy M. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol* 114 (2): 151-6, 2009.
16. Oonk MH, van de Nieuwenhof HP, van der Zee AG, de Hullu JA. Update on the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 10 (1): 61-9, 2010.
17. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26 (6): 884-9, 2008.

18. Rob L, Robova H, Pluta M, Strnad P, Kacirek J, Skapa P, Taborska K. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. Int J Gynecol Cancer 17 (1): 147-53, 2007

as. MUDr. Marek Pluta, Ph.D.

Gynekologicko porodnická klinika

FN Motol, 2. LF UK

V úvalu 84

150 00 Praha 5 - Motol