

\*Iwona Gabriel, Iwona Kozak-Darmas, Anita Olejek

## Stany przednowotworowe sromu – przegląd piśmiennictwa i doświadczenia własne

### Precancer vulvar dysplasia – a literature review and self-experience

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Bytom  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Anita Olejek

#### Streszczenie

**Wstęp.** Stany przednowotworowe sromu podobnie jak zmiany przednowotworowe szyjki macicy początkowo klasyfikowano jako VIN 1, VIN 2 i VIN 3. Obecnie na podstawie zmian histopatologicznych przyjęto podział na uVIN i dVIN. Od wielu lat Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej leczy pacjentki ze zmianami przednowotworowymi sromu i rakiem sromu w różnym stopniu zaawansowania. Ze względu na obniżenie wieku pacjentek, u których zmiany sromu wymagają leczenia operacyjnego, poszukuje się nowych metod leczenia małoinwazyjnego, m.in. laserem CO<sub>2</sub>.

**Cel pracy.** Ocena dokładności pierwotnych rozpoznań stanów przednowotworowych i prawidłowej kwalifikacji do zabiegów operacyjnych przeprowadzanych w Katedrze i Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej SUM w Bytomiu w oparciu o analizę aktualnego piśmiennictwa.

**Materiał i metody.** W poniższym opracowaniu przedstawiamy 12 losowo wybranych pacjentek z rozpoznanymi zmianami sromu, które leczone były operacyjnie w naszym ośrodku. W opisywanej grupie znalazły się 3 pacjentki z VIN 2, 3 pacjentki z VIN 3, 3 pacjentki z chorobą Pageta, 1 pacjentka z rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym, 1 pacjentka z rakiem płaskonabłonkowym nierogowaciejącym i 1 z przewlekłym stanem zapalnym sromu.

**Wyniki.** W grupie wykonano: 3-krotnie proste usunięcie sromu, u 1 pacjentki vulvectomię tylną, u 1 vulvectomię głęboką, u 1 jednostronne usunięcie warg sromowych, u 4 pacjentek usunięcie miejscowe zmiany i u 2 wyłącznie biopsję sromu. Pacjentkom proponowano jak najbardziej oszczędzający zabieg z uwagi na trudne i długotrwałe gojenie ran pooperacyjnych zlokalizowanych w obrębie krocza.

**Wnioski.** W praktyce klinicznej istotne jest wczesne wdrożenie postępowania profilaktycznego, tj. informowanie o niekorzystnym wpływie palenia tytoniu oraz konieczności wzmożonej opieki ginekologicznej u pacjentek z rozpoznaną infekcją HPV.

Słowa kluczowe: VIN, stany przednowotworowe, rak sromu, leczenie

#### Summary

**Introduction.** Precancer vulvar dysplasia similarly to precancer cervical dysplasia was classified as VIN 1, VIN 2 and VIN 3. Nowadays, according to pathological changes it has been divided into uVIN and dVIN. For many years the Chair and Department of Gynecology, Obstetrics and Oncological Gynecology had been treating precancer vulvar dysplasia and vulvar cancer. Less invasive treatment is sought due to a decrease in patient's age e.g. CO<sub>2</sub> laser treatment.

**Aim of the study.** Assessment of the accuracy of the primary diagnosis of precancer vulvar lesions and correctness of qualification to operation performed at the Chair and Department of Gynecology, Obstetrics and Oncological Gynecology MUS in Bytom on the basis of current literature.

**Material and methods.** We present 12 randomly selected patients with diagnosed vulvar pathology. Our group consisted of 3 patients with VIN 2, 3 with VIN 3, 3 with Paget's disease, 2 women with vulvar cancer and 1 with chronic vulvitis.

**Results.** The performed operations included: 3 simple vulvectomies, 1 posterior vulvectomy, 1 deep vulvectomy, 1 unilateral labial resection, 4 tumor excisions and 2 vulvar biopsies. Women were offered as conserving therapy as possible because of difficult and long-lasting healing process in perineal area.

**Conclusions.** Our clinical practice demands early introduction of vulvar cancer prophylaxis including smoking counseling and regular check-up in HPV positive patients.

Key words: VIN, precancer lesion, vulvar cancer, treatment

## WSTĘP

Problematyka schorzeń sromu jest mało znana równo wśród lekarzy rodzinnych oraz ginekologów, a jest jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych, z którymi zgłaszają się kobiety w całym okresie swojego życia, od wczesnej młodości do późnej starości.

## Etiologia

Rak sromu nie jest częstym schorzeniem. Przewiduje się, że w bieżącym roku w USA zostanie stwierdzonych ok. 4500 nowych przypadków raka sromu, a z powodu tego nowotworu umrze ok. 850 kobiet, co stanowi wzrost ok. 18% w stosunku do roku 2007 (1). Dane uzyskane z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych z roku 2009 donoszą o 436 nowych zachorowaniach i 232 zgonach z powodu raka sromu w Polsce. Odsetek potwierdzeń histologicznych nowych zachorowań dla raka sromu w Polsce wyniósł w 2009 roku 0,93%. Rak sromu może wystąpić w trzeciej i czwartej dekadzie życia, chociaż najczęściej diagnozowany jest u starszych kobiet. Ponad 95% nowotworów sromu jest pochodzenia nabłonkowego, pozostałą część stanowią czerniaki, mięsaki sromu. Przyczyny powstawania dysplazji sromu są wieloczynnikowe, m.in. palenie tytoniu, zakażenie wirusem HPV lub *Chlamydia trachomatis*. Badania własne dowiodły, że w grupie 30 kobiet leczonych z powodu raka sromu, u ok. 13% stwierdzono aktywne zakażenie *Ch. trachomatis*, a u połowy badanych cechy przebytej infekcji *Ch. trachomatis* (2).

## Nazewnictwo

Od 30 lat prowadzone są badania dotyczące zmian przednowotworowych sromu. W 1986 r. The International Society of Vulva Disease zaproponowało, żeby zmiany o charakterze dysplazji sromu opisywane były podobnie do zmian szyjki macicy, w 3 stopniach: VIN 1 (łagodna dysplazja), VIN 2 (umiarkowanego stopnia dysplazja) i VIN 3 (znacznego stopnia dysplazja/rak *in situ*). Udowodniono, że u pacjentek z VIN 2 i VIN 3 zwiększona ekspresja białka p16 powoduje zwiększone ryzyko nowotworzenia.

W ostatnich latach celem dokładniejszego opisu zmian przednowotworowych wprowadzono nową nomenklaturę obejmującą dwa stany: uVIN (ang. *usual VIN*) występujący w większości u młodszych kobiet, wiąże się zazwyczaj z występowaniem wirusa HPV (3), i dVIN (ang. *differentiated VIN*) – częściej rozwijający się u starszych pacjentek z liszajem twardzinowym sromu (LS) (4). W drugim przypadku transformacja ze zmiany liszajowatej do nowotworowej spowodowana jest najprawdopodobniej defektami mitozy i niestabilnością chromosomów. Udowodniono, że pacjentki chorujące na liszaj twardzinowy mają o 4-6% wyższe ryzyko rozwoju raka sromu (5). dVIN występuje najczęściej w postaci wrzodziejącej lub brodawkowatej.

Histologiczne cechy uVIN są łatwe do uchwycenia, tj. występują komórki dyskariotyczne ze zwiększonym odsetkiem N/C, nieregularną chropowatą chromatyną,

nieregularną błoną jądrową i obecnymi koilocytami. Przeciwnie do uVIN, diagnostyka cytologiczna dVIN jest bardziej skomplikowana i obejmuje pojedyncze komórki atypowe z ekscentrycznie położonym jądrem, dominującymi jąderkami i pozbawione koilocytów (6).

## Badanie kliniczne, diagnostyka i leczenie

Niezależnie jednak od przyjętej nomenklatury diagnozowanie stanów przednowotworowych sromu jest niełatwe, a pacjentki często zgłaszają objawy o zmiennym nasileniu, m.in. świąd i pieczenie okolicy sromu, cewki moczowej itp., o zmiennej długości trwania tych objawów, prowadzące do błędów diagnostycznych – długotrwałego, nieefektywnego leczenia przeciwgrzybicznego, przeciwzapalnego. Klinicznie często przedstawiają się jako przebielony, zaczerwieniony lub ciemnozabarwiony obszar na sromie. Złotym standardem diagnostycznym jest biopsja z oceną histopatologiczną przeprowadzana w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym.

Ostatnio prowadzi się badania zmierzające do oceny zastosowania szczoteczki cytologicznej w wykonywaniu wymazów ze sromu. Zespół badawczy van Einden i wsp. dokonał opisu cech komórek uzyskiwanych z cytologicznych wymazów ze sromu (6).

Metody leczenia zmian przednowotworowych sromu są różnorodne i obejmują: waporyzację laserem CO<sub>2</sub>, terapię fotodynamiczną, wycięcie zmiany i/lub usunięcie sromu. Klasyczną metodą leczenia VIN 3 jest wycięcie, a w przypadku zmian wieloogniskowych – vulvectomia. W związku z obniżaniem się wieku kobiet, u których stwierdza się VIN 3, poszukuje się obecnie nowych, mniej inwazyjnych metod leczenia, m.in. waporyzację laserem CO<sub>2</sub>. Należy zauważyć, że odsetek nawrotów po leczeniu laserowym zmian wynosi 10-50% (7), bezpośrednio wiążąc się ze stopniem VIN i radykalnością zabiegu (zmiana w granicy cięcia) oraz infekcją HPV.

**Infekcja wirusem HPV odgrywa szczególną rolę w rozwoju dysplazji sromu.** Przeprowadzona metaanaliza ponad 40 prac pozwoliła ustalić, że pacjentki z VIN 1 są najczęściej zakażone wirusem HPV 6, 11, 68, 16, 51. U 1/5 badanych stwierdzono zakażenie wirusem HPV o mieszanym charakterze (8). Istotnym jest, że związek pomiędzy infekcją wirusem HPV typu 6 i 11 (41,7%) i dysplazją VIN 1 był większy niż HPV typu 6, 11 i występowaniem CIN 1 (6,9%);  $p < 0,001$ .

Stwierdzono również, że wirus HPV typu 16 występował u ok. 80% pacjentek z VIN 3 (8), natomiast żadne z badań w metaanalizie odnoszących się do VIN 2 i 3 nie spełniało kryteriów metaanalizy (tj. prace opublikowane po 1994 roku, analizujące HPV 16 i co najmniej jeden dodatkowy typ wirusa i liczebność grupy co najmniej 10) (8).

Hillemanns i wsp. w grupie 93 pacjentów zaobserwowali nawrót zmian u 19 pacjentek po leczeniu laserowym, u 13 – po terapii fotodynamicznej, u 5 – po wycięciu chirurgicznym zmiany, i u żadnej pacjentki po operacji usunięcia sromu. Do nawrotu choroby

dochodzi najczęściej po 12 miesiącach od zakończenia terapii (7). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy wybranymi metodami oszczędzającymi, tj. leczeniem laserowym, fototerapią i wycięciem wyłącznie zmiany, ale istotną różnicę w stosunku do braku nawrotów po usunięciu sromu.

#### CEL PRACY

Celem pracy była ocena metod leczenia wdrażanych u pacjentek leczonych z powodu zmian przednowotworowych sromu w Katedrze i Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej SUM w Bytomiu w odniesieniu do współczesnych metod leczenia proponowanych w aktualnym piśmiennictwie światowym.

#### MATERIAŁ I METODY

Od ponad 10 lat Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu obejmuje opieką pacjentki z różnych regionów Polski, u których stwierdzono zmiany przednowotworowe i nowotworowe sromu. W Przyklinicznej Poradni Schorzeń Sromu leczy się ponad 4000 pacjentek, a stale w Oddziale przebywa powyżej 5 pacjentek leczonych operacyjnie z powodu VIN i raka sromu. Celem analizy problemu klinicznego pacjentek ze zmianami przednowotworowymi wybrano losowo 12 pacjentek przyjętych do Oddziału celem leczenia operacyjnego chorób sromu w latach 2005-2010. Dane zamieszczono w tabeli 1.

Wiek pacjentek wynosił od 49-74 lat. W analizowanej grupie połowa pacjentek była diagnozowana z powodu VIN 2/VIN 3 w wywiadzie. U 1 pacjentki diagnozowanej po 9 latach od pierwotnej operacji (proste usunięcie sromu) stwierdzono postać przedinwazyjną raka sromu, u 3 pacjentek – przewlekły stan zapalny bez cech nowotworzenia. Należy zwrócić uwagę, że u 1 pacjentki pierwotnie na podstawie niewielkiego wycinka sromu zdiagnozowano VIN 2, natomiast po usunięciu sromu w całości ustalono histopatologiczne rozpoznanie choroby Pageta. Poza analizowanym przypadkiem w wybranej grupie znalazły się 3 pacjentki leczone operacyjnie z powodu choroby Pageta.

#### WYNIKI

U operowanych kobiet obserwowane zmiany miały charakter wielogniskowy, a nierzadko granica cięcia chirurgicznego objęta była procesem chorobowym. Okres pobytu pooperacyjnego wynosił od 1-17 dni zależnie od stanu ogólnego pacjentki i rozległości leczenia chirurgicznego (tab. 1).

#### DYSKUSJA

Z naszych danych wynika, że pacjentki leczone z powodu zmian przednowotworowych sromu powinny być objęte stałą wieloletnią opieką pooperacyjną, ponieważ istnieje możliwość wystąpienia choroby resztkowej i wzrasta ryzyko nawrotu zmian patologicznych, włącznie do postaci raka przedinwazyjnego. Należy

pamiętać, że kontrola pacjentek po zabiegach wycięcia części/całości sromu jest utrudniona ze względu na bliznowacenie, a konieczność ponownych biopsji sromu powoduje niepokój i obawy pacjentek.

Z tego względu stale poszukuje się optymalnych rozwiązań terapeutycznych wobec pacjentek, u których wystąpiły zmiany przednowotworowe sromu. Dotychczas nie ustalono konsensusu co do konieczności wykonywania chirurgicznego usunięcia zmian, ablacji zmian sromu lub leczenia zachowawczego imikwimodem u pacjentek z VIN. Analiza bazy Cochrane (9, 10) wykazała, że dla dysplazji sromu znacznego stopnia niezależnie od sposobu zniszczenia zmiany przy użyciu metod ablacyjnych (laser CO<sub>2</sub> vs. Ultrasonic Surgical Aspirator Excel System) ryzyko nawrotu, pieczenia przy oddawaniu moczu, świądu, infekcji, bliznowacenia jest podobne po roku obserwacji. Stosowanie imikwimodem wydaje się skuteczne u pacjentek z VIN (w 4 badaniach wykazano, że stosowanie imikwimodu spowodowało zmniejszenie zmiany i odpowiedź histologiczną – z wyższego stopnia VIN do niższego lub całkowite wycofanie zmian). U pacjentek podlegających analizie własnej usunięto zmiany chirurgicznie, co umożliwiło histopatologiczną weryfikację diagnozy i objęcie pacjentki właściwą opieką. Uważamy zatem, że nowe metody leczenia mogą zostać zaproponowane młodszym kobietom, dla których leczenie oszczędzające i zachowanie prawidłowej anatomii sromu jest istotne z punktu widzenia psychologicznego (11).

#### CZY MOŻNA UNIKNAĆ ROZWOJU RAKA SROMU?

Infekcja HPV jest czynnikiem ryzyka rozwoju raka sromu. Jej częstsze występowanie obserwuje się u kobiet, które wcześniej rozpoczęły współżycie seksualne, miały znaczną liczbę partnerów seksualnych lub miały partnerów ze znaczną liczbą kontaktów seksualnych z różnymi partnerkami. U nieobrzezanych mężczyzn częściej stwierdza się infekcję HPV. Użycie prezerwatywy może zmniejszyć ryzyko transmisji HPV wyłącznie o 70%, ponieważ może dojść do kontaktu z innymi zainfekowanymi częściami ciała – skórą okolicy krocza i odbytu.

**Podstawą prewencji raka sromu jest regularne badanie ginekologiczne pacjentek, również w okresie meno- i pomenopauzalnym.**

U starszych kobiet dominuje mieszana etiologia raka sromu, a znaczenie odgrywa również palenie tytoniu, dlatego zaleca się zaprzestanie palenia szczególnie u kobiet narażonych na rozwój tego nowotworu (8).

#### WNIOSKI

Podstawą diagnostyki schorzeń sromu jest badanie histopatologiczne. Większość kobiet zgłaszających się w poradnictwie ambulatoryjnym choruje na stany zapalne sromu, które nie wymagają diagnostyki inwazyjnej, jaką jest biopsja sromu. Ważna jest jednak dokładna diagnostyka i różnicowanie przewlekłych stanów zapalnych oraz zmian guzowatych celem wczesnego wykrywania zmian przednowotworowych, co pozwala na minimalizację wykonywanego zabiegu.

Tabela 1. Losowo wybrane przypadki pacjentek leczonych z powodu zmian chorobowych sromu w Katedrze i Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej w Bytomiu.

	Wiek	Rok zabiegu	Rozpoznanie przedop.	Bad. ginek. przedop.	Zakres zabiegu	Bad. h-p poop.	Dalsze leczenie
1	49	2010	Ch. Pageta	Bez zmian makroskopowych	Usunięcie wargi sromowej większej prawej, wycinki próbne z wargi sromowej większej lewej, biopsja węzłów pachwinowych prawych	Warga sromowa większa prawa – m. Pageti	W poradni przyklinicznej
2	66	2010	<i>Ca planoepith. akeratodes</i> G2 (op. m Way, 2008)	Hiperkeratoza śr. 2 cm w bliźnie	Usunięcie zmiany z blizny pooperacyjnej	<i>Hyperplasia acanthotica epithelii cum parakeratosis, vulvitis chronica maioris grad</i>	RTG – terapia
3	52	2010	VIN 3 ( <i>basaloid type</i> )	Na spoidle tylnym w bliźnie po usunięciu zmiany guzek	Vulvectomy tylna	VIN 2/3 <i>basaloid type, koilocytosis diffusa</i>	W poradni przyklinicznej
4	62	2010	<i>Vulvitis chronic</i> (podejrzenie VIN)	Bez zmian makroskopowych	Biopsja sromu	<i>Vulvitis chronica</i>	Kontrola u lek. prowadzącego
5	61	2010	<i>Ca planoepith. keratodes</i> G1	Guzek w bliźnie w okolicy cewki moczowej	Usunięcie guzka, Cystoskopia	<i>Ca planoepith. keratodes</i> G1	Kontrola u lek. prowadzącego
6	52	2005	VIN 2	U podstawy wargi sromowej większej prawej blizna po wycinku i zaczerwienienie o wym. 1 x 0,5 cm	Wycinki próbne	<i>Lichen planus Atrophicus</i> VIN 1	W poradni przyklinicznej
7	69	2005	Ch. Pageta	Bez zmian makroskopowych	Proste usunięcie sromu	Warga sromowa większa i mniejsza prawa oraz mniejsza lewa (m. Pageti); większa lewa – <i>hiperpigmentatio</i> ; granice cięcia – <i>lichen sclerosus et atrophicus</i>	IO Gliwice
8	58	2005	Ch. Pageta	Na wardze sromowej większej prawej ognisko śr. 6 cm	Proste usunięcie sromu z usunięciem węzłów pachwinowych pow.	Warga sromowa większa i mniejsza prawa i lewa – m. Pageti; granice cięcia – wolne	IO Gliwice
9	49	2005	VIN 2	Guzek o wym. 2 x 2 cm	Usunięto guzek	VIN 3 w odległ. 0,8 cm – <i>vulvitis chronica</i> ; 1,2 cm bez zmian	Kontrola u lek. prowadzącego
10	65	2005	VIN 2	Na wardze sromowej większej i mniejszej prawej zaczerwienienie z białym nalotem	Proste usunięcie sromu	Warga sromowa większa i mniejsza prawa oraz mniejsza lewa – m. Pageti <i>et erosio vera, inflammatio chronica + parakeratosis</i> ; okolica łechtaczki – m. Pageti; lewa dolna granica cięcia – m. Pageti	W poradni przyklinicznej
11	74	2006	VIN 3 (po vulvectomy prostej, 2004)	W okolicy cewki moczowej i łechtaczki owrzodzenie	Wycięcie guzka	<i>Vulvitis chronica maioris gradus cum granulacione</i>	Kontrola u lek. prowadzącego
12	68	2005	<i>Ca planoepith. in situ</i> /VIN 3 (po vulvectomy prostej z powodu dysplazji, 1996)	W dolnej części blizny guzek	Vulvectomy głęboka	<i>Ca praeinvasivum</i>	W poradni przyklinicznej

PIŚMIENNICTWO

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
2. Olejek A, Kozak-Darmas I, Kellas-Slecicka S et al.: Chlamydia trachomatis infection in women with lichen sclerosus and vulvar cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30: 671-674.
3. Monk BJ, Burger RA, Lin F et al.: Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 709-715.
4. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK et al.: Differentiated-type vulvar intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(4): 741-744.
5. Hsieh MY, Kuo HW: The simplex (differentiated) variant of vulvar intraepithelial neoplasia. *Dermatol Surg* 2004; 30(6): 948-951.
6. van den Einden LC, Grefte JM, van der Avoort IA et al.: Cytology of the vulva: feasibility and preliminary results of a new brush. *Br J Cancer* 2012; 106: 269-273.
7. Hillemanns P, Wang X, Staehle S et al.: Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO<sub>2</sub> laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gyn Oncol* 2006; 100: 271-275.
8. Insinga RP, Kai- Li L, Johnson LG, Madeleine MM: A systemic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 1611-1622.
9. Pepas L, Kaushik S, Bryant A et al.: Medical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database System Rev* 2011; CD007924.
10. Kaushik S, Pepas L, Nordin A et al.: Surgical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database System Rev* 2011; CD007928.
11. Aerts L, Enzlin P, Vergote I et al.: Sexual, psychological, and relational functioning in women after surgical treatment for vulvar malignancy: a literature review. *J Sex Med* 2012; 9: 361-371.

otrzymano/received: 24.04.2013  
zaakceptowano/accepted: 05.06.2013

Adres/address:  
\*Iwona Gabriel  
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii ŚUM  
ul. Batorego 15, 41-902 Bytom  
tel.: +48 (32) 786-15-40  
e-mail: klingin1@interia.pl