

Eva Drmota¹, Nina Kovačević², Sebastjan Merlo³

Sodobni pristop k obravnavi bolnic z rakom zunanjega spolovila

A Modern Approach to the Management of Vulvar Cancer Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak zunanjega spolovila, kirurško zdravljenje, biopsija varovalne bezgavke, limfoscintigrafija, radioterapija

Rak zunanjega spolovila po pogostosti uvrščamo na četrto mesto med ginekološkimi malignimi obolenji, saj predstavlja 3–5 % ginekoloških rakov. V Sloveniji letno zbolijo približno 57 žensk, incidenca je 5,5/100.000. V več kot 90 % primerov je rak zunanjega spolovila opredeljen kot ploščatocelični karcinom, ki se lahko razvije po dveh različnih poteh: od človeškega papilomavirusa neodvisen in od človeškega papilomavirusa odvisen nastanek. Najpogosteje opisan simptom pri raku zunanjega spolovila je dlje časa trajajoča srbečica. Za končno postavitev diagnoze je potrebna ciljana biopsija s histološkim pregledom odvzetega tkiva. Zdravljenje raka zunanjega spolovila pogosto obsega kombinacijo kirurškega zdravljenja in obsevanja, redko je pridruženo tudi sistemsko zdravljenje, predvsem kot paliativno zdravljenje pri razsejani bolezni. Obravnava bolnice je lahko dolgotrajna in ima velik vpliv na kakovost življenja. Običajen del zdravljenja bolnic z zgodnjim rakom zunanjega spolovila v sodobnem času predstavlja tudi biopsija varovalne bezgavke z limfoscintigrafijo. Z razvojem te minimalno invazivne kirurške tehnike se je močno zmanjšala obolevnost in povečala kakovost življenja bolnic z rakom zunanjega spolovila.

ABSTRACT

KEY WORDS: vulvar cancer, surgical treatment, sentinel node biopsy, lymphoscintigraphy, radiotherapy

Vulvar cancer accounts for 3–5% of all malignant diseases of the female genital tract, and is the fourth most common gynecological cancer. In Slovenia, there are about 57 new cases per year with an incidence rate of 5.5/100,000. Squamous cell carcinoma is the most common category with 90% of all cases, although there are several histological types. Vulvar cancer can be divided into two groups, the first type correlates with infection with human papillomavirus, and the second group is not associated with human papillomavirus. The most common and long-lasting symptom is pruritus. Every patient with suspected vulvar cancer should be diagnosed with a punch/incision biopsy. The standard treatment

¹ Eva Drmota, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; eva.drmota@gmail.com

² Asist. dr. Nina Kovačević, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

for vulvar cancer is usually surgery combined with radiotherapy, while in palliative care, chemotherapy is the treatment of choice. Due to the high surgical morbidity following lymphadenectomy, sentinel lymph node biopsy with lymphoscintigraphy is now the standard treatment for early vulvar cancer. With the development of this minimally invasive surgical technique, morbidity has been greatly reduced and the quality of life has increased.

UVOD

Rak zunanjega spolovila po pogostosti uvrščamo na četrto mesto med ginekološkimi malignimi obolenji (1, 2). Osnovno zdravljenje raka zunanjega spolovila še vedno ostaja kirurgija, vendar se je radikalnost posega v zadnjih dvajsetih letih spremenila oz. zmanjšala. Včasih je zdravljenje zajemalo radikalen izrez zunanjega spolovila in ingvinofemoralno limfadenektomijo, kar je povezano z visoko stopnjo kooperativnih zapletov. Prav zato je prišlo do razvoja minimalno invazivne kirurške tehnike, biopsije varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB), ki danes predstavlja standardni del zdravljenja bolnic z začetnim stadijem raka zunanjega spolovila. S tem se je pomembno zmanjšala obolevnost in povečala kakovost življenja (3).

EPIDEMIOLOGIJA

Rak zunanjega spolovila v svetu predstavlja 3–5 % ginekoloških rakov, kar ga uvršča na četrto mesto med ginekološkimi malignimi obolenji. Prva tri mesta zasedajo rak telesa maternice, rak jajčnikov in rak materničnega vratu. Vsako leto na svetu zboli okoli 27.000 žensk. Najvišja incidenca je v Evropi, Severni in Južni Ameriki ter Oceaniji, najnižja pa v Aziji (1, 2).

V Sloveniji je v letu 2016 zbolelo 57 žensk, incidenca je 5,5/100.000. Analiza časovnih trendov za zadnjih 15 let je pokazala porast incidence od leta 2003, umrljivost pa ostaja enaka. Treba je omeniti, da to časovno sovпада z uvedbo Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (program ZORA). To je pripomoglo k večjemu

obisku primarnih ginekologov tudi pri starejši populaciji. Najpogosteje za rakom zunanjega spolovila zbolevalo ženske nad 80 let, pri mlajših od 30 let pa v letu 2016 ni bilo nobenega primera. Po podatkih iz leta 2016 je imelo ob postavitvi diagnoze 59,6 % bolnic omejen stadij bolezni, 29,8 % razširjen stadij bolezni, 7 % bolnic razsejano obliko bolezni, v preostalih 3,5 % pa je bil stadij neznan (4).

Preživetje bolnic z rakom zunanjega spolovila se s časom nekoliko izboljšuje. Po podatkih slovenskega registra raka je bilo opazovano 5-letno preživetje zbolelih med letoma 2004 in 2009 43 %, medtem ko je skupina tistih, ki so za rakom zunanjega spolovila zbolele med letoma 2010 in 2016, imela 5-letno preživetje 48 %. Bolnice, odkrite z lokalizirano boleznijo, imajo značilno daljše skupno preživetje od tistih, ki imajo ob diagnozi lokalno razširjeno bolezen (5).

Mednarodna raziskava EURO-CARE-5 (European cancer registry based study on survival and care of cancer patients) je prikazala relativno 5-letno preživetje za posamezne kategorije rakov. V tej raziskavi sta bili združeni kategoriji bolnic z rakom zunanjega spolovila in nožnice. Povprečno evropsko relativno 5-letno preživetje v tej raziskavi je bilo 56 % za zbolele med letoma 2000 in 2007 (6).

ETIOPATOGENEZA

V več kot 90 % primerov je rak zunanjega spolovila opredeljen kot ploščatocelični karcinom. Razvije se lahko po dveh različnih poteh. Pri mlajših (starost 35–65 let) ima ključno vlogo pri nastanku ploščato-

celičnega karcinoma okužba s človeškim papilomavirusom (angl. *human papillomavirus*, HPV), predvsem s sevoma 16 in 18. Dejavniki tveganja so genitalne bradavice in druge spolno prenosljive bolezni v preteklosti, nižji ekonomski status, kajenje in imunokompromitiranost. Druga pot nastanka pa je od HPV neodvisna in pogostejša pri starejših bolnicah (starosti 55–85 let). Pride do postopnega razvoja celične atipije, ki vodi v vulvarno intraepitelijsko neoplazijo (angl. *vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN) in zatem v ploščatocelični karcinom. Dejavniki tveganja je *lichen sclerosus*. Možno je tudi prepletanje obeh patogenetskih poti (7–9).

KLINIČNA SLIKA

Najpogosteje opisan simptom pri raku zunanjega spolovila je dlje časa trajajoča srbečica. Redkeje prisotni simptomi so krvavitev v predelu zunanjega spolovila, krvavitev ali izcedek iz nožnice, disurija in bolečina. Včasih je vidna očitna tumorska sprememba na zunanjem spolovilu, ki je lahko ulcerirana, levkoplakična ali bradavičasta (1, 2).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Obravnava bolnice s sumom na maligno bolezen zunanjega spolovila se prične s temeljito anamnezo, ki ji sledi pregled zunanjega spolovila. Pomemben je natančen opis sumljivih sprememb, njihova velikost, število, položaj, premakljivost, palpatorna ocena vraščanja v globlje strukture ter ocena možne ekscizije z varnostnim robom. Vedno je treba opraviti bimanualni vaginalni in rektalni pregled za oceno prizadetosti nožnice in danke. Ker se HPV pojavlja v 86 % predrakavih sprememb zunanjega spolovila in v 28,6 % rakov zunanjega spolovila, naj pregled zajema tudi kolposkopski pregled nožnice in materničnega vratu. Pomembna sta pregled ingvinalnih lož z oceno velikosti, premakljivosti, konsistence bezgavk in kože nad mestom ingvinalnih bezgavk ter palpacija

supraklavikularnih bezgavk. Če je na zunanjem spolovilu že predhodno prisotna patologija (atrofični *lichen sclerosus*, patološki citološki bris zunanjega spolovila), se svetuje tudi vulvoskopija (3).

Za končno postavitev diagnoze je potrebna ciljana biopsija s histološkim pregledom odvzetega tkiva. Pomembno je, da je vzorec odvzet na mestu vitalnega tkiva, zato se svetuje odvzem tkiva blizu roba spremembe. V sredini sprememb, ki so v obliki razjed, mehurčkov, ob atrofiji in brazgotinah, se namreč pogosto nahaja nekroza, granulacijsko tkivo, fibrin ali vnetje in takšen vzorec ni primeren oz. reprezentativen. Velikost odvzetega vzorca naj bo vsaj 4 mm (3). Odsvetuje se ekscizijska biopsija, saj lahko onemogoči pravilno nadaljnje zdravljenje. Pri bolnicah s številnimi spremembami zunanjega spolovila je treba opraviti ločeno biopsijo vseh sprememb in označiti mesto odvzema (10).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje raka zunanjega spolovila pogosto obsega kombinacijo kirurškega zdravljenja in obsevanja. Redko se poslužujemo tudi sistemskega zdravljenja. Zato je lahko zdravljenje dolgotrajno in ima velik vpliv na kvaliteto življenja (3, 10, 11).

Kirurško zdravljenje

Obravnava primarne lezije

Osnovno merilo za obravnavo tumorske lezije je globina stromalne invazije v biopitičnem tkivu, odvzetem pred operacijo (3, 10).

Če je bolezen po klasifikaciji TNM (tumor, nodus, metastaza) v zgodnjem stadiju opredeljena kot T1a (≤ 1 mm stromalne invazije), opravimo široko ekscizijo in bolnico sledimo. Če je opredeljena kot T1b (> 1 mm stromalne invazije) ali T2 (≤ 4 cm in je lezija ≥ 1 cm oddaljena od medialne linije, opravimo široko ekscizijo ali modificiran radikalen izrez zunanjega spolovila in istostransko SNB. V primeru lezije v medialni liniji pa je potrebna široka ekscizija in

obojestranska SNB. Ne glede na to, ali je lezija v mediani liniji ali ≥ 1 cm stran, sledi dopolnilno zdravljenje (3, 10).

Če je bolezen lokalno napredovala (T2 > 4 cm in T3) in je lezija ≥ 1 cm oddaljena od medialne linije, opravimo radikalni izrez zunanjega spolovila in istostransko ingvino-femoralno limfadenektomijo. Če je lezija v mediani liniji, opravimo radikalni izrez zunanjega spolovila in obojestransko ingvino-femoralno limfadenektomijo. V primeru pozitivnih bezgavk se odločimo za terapijo z zunanjim žarkom (angl. *external beam radiation therapy*, EBRT) primarnega tumorja, bezgavk in medenice. V primeru negativnih bezgavk pa se odločimo za EBRT primarnega tumorja in/ali izbranih ingvino-femoralnih bezgavk. V vseh primerih sledi dopolnilno zdravljenje (3, 10).

Če gre za razsejano bolezen izven male medenice (katerikoli T, katerikoli N, M1 izven medenice), se ne odločimo za kirurško zdravljenje, ampak paliativno EBRT in/ali simptomatsko zdravljenje (3, 10).

Ocena zajetosti ingvino-femoralnih bezgavk

Najosnovnejša metoda za določanje statusa ingvino-femoralnih bezgavk je palpacija, a je njena natančnost le 9 % predoperativno in 55 % medoperativno. Status lahko določimo tudi z UZ pregledom ingvinalnih lož. Občutljivost in specifičnost UZ-preiskave bezgavk pri raku zunanjega spolovila sta 76,3 % in 91,3 %, s pozitivno in negativno napovedno vrednostjo 82,9 % in 87,5 %. Ob sumu na zajetost bezgavk sledi tankoigelnna biopsija in citološka potrditev (12, 13). Ostale slikovne metode so se v primerjavi z UZ izkazale za manj primerne (14, 15).

Zaradi pomanjkanja ustrezne metode odkrivanja prizadetosti ingvino-femoralnih bezgavk je bila ingvino-femoralna limfadenektomija del standardnega zdravljenja raka zunanjega spolovila (1). Zasevke v ingvino-femoralnih bezgavkah pri zgodnjih stadijih boleznih najdemo le pri 20–30 % bolnic, kar pomeni, da vse ostale bolnice od

posega nimajo koristi, poveča pa se možnost pooperativnih zapletov, kot so limfedem (14–49 %), tvorba limfocist (11–40 %) in okužbe ter razprtja rane (16–18).

Zaradi pomanjkanja neinvazivnih tehnik za ugotavljanje statusa ingvino-femoralnih bezgavk, odsotnosti zasevkov v bezgavkah pri večini bolnic v nizkih stadijih boleznih in pogoste obolenosti po ingvino-femoralni limfadenektomiji je prišlo do razvoja minimalno invazivne kirurške tehnike SNB. SNB je danes del standardnega zdravljenja začetnega stadija raka zunanjega spolovila. Rak zunanjega spolovila ima predvidljiv potek limfnih vodov in limfne drenaže in je tako SNB varna zamenjava za ingvino-femoralno limfadenektomijo. Varovalna bezgavka je opredeljena kot prva bezgavka v limfatičnem bazenu, v katero se drenira limfa iz primarnega tumorja. Histološka preiskava varovalne bezgavke je reprezentativna za vse ostale bezgavke v tem področju in histološko negativna varovalna bezgavka pomeni odsotnost zasevkov v drugih bezgavkah, ki niso varovalne (18–22).

Za SNB so primerne ženske, pri katerih je histološko potrjen unifokalen rak zunanjega spolovila, premera manj kot 4 cm, z globino invazije več kot 1 mm in kjer klinično niso prisotni zasevki v ingvino-femoralnih bezgavkah (18, 23, 24).

Tumor, ki se nahaja 1 cm ali več od medialne linije zunanjega spolovila, se praviloma drenira v istostranski limfatični sistem, zato se SNB naredi na isti strani. Obojestranska drenaža je prisotna pri tumorjih, ki ležijo centralno ali manj kot 1 cm od medialne linije. V tem primeru je SNB treba napraviti obojestransko. Če je na limfoscintigrafiji zaznana bezgavka le enostransko, je na nasprotni strani svetovana ingvino-femoralna limfadenektomija, da se izognemo lažno negativnemu izvidu (23, 24).

Bolnice z multifokalnim tumorjem niso primerne kandidatke za SNB, ker je pri njih višja incidenca ponovitve boleznih (10,5 %)

v primerjavi z bolnicami, ki imajo unifokalni tumor (2,3 %) (25). Predhodne operacije in ekscizije zunanjega spolovila, ki bi lahko vplivale na limfatični pretok v ingvinalni regiji, so relativne kontraindikacije za SNB, se pa odločitev o posegu v teh primerih sprejme za vsako bolnico posebej. Pri bolnicah s ponovitvijo bolezni ali pri tistih, ki so že imele ingvinofemoralno SNB, se priporoča limfadenektomija (24, 26).

Vloga limfoscintigrafije pred biopsijo varovalne bezgavke

Varovalno bezgavko praviloma označujemo na dva načina, z na tehneций-99m (^{99m}Tc) vezanim nanokoloidom in z metilenskim modrilom. Ta način je najzanesljivejši, saj varovalno bezgavko najdemo v 97,7%. Samo z vbrizgavanjem modrila prepoznamo varovalno bezgavko le v 68,7%, samo z na ^{99m}Tc vezanim nanokoloidom pa v 94 % (26, 27).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani se je z leti tehnika spreminjala. Ključnega pomena je, da metilensko modrilo vbrizgamo intradermalno in ne v podkožje. Prostornina vbrizganega, nerazredčenega barvila je 2 mL. Zjutraj na dan operacije vbrizgamo intradermalno s tanko iglo na štirih mestih tik ob zunanjem robu tumorja 0,5 mL 30–100 MBq z na ^{99m}Tc vezanega nanokoloida. Sledi limfoscintigrafija z γ -kamero. Prva aktivna točka kopičenja na ^{99m}Tc vezanega nanokoloida je varovalna bezgavka in njen položaj označimo na koži. Včasih se pokaže več mest z visoko aktivnostjo, v takem primeru označimo vsa. Tik pred začetkom operativnega posega vbrizgamo intradermalno 2 mL metilenskega modrila na ista mesta, kot smo predhodno vbrizgali na ^{99m}Tc vezan nanokoloid. Na koži na označenem mestu naredimo od 3 do 4 cm dolg rez in nato pazljivo razmikamo tkiva, dokler ne najdemo modro obarvane bezgavke. Njeno aktivnost preverjamo z ročnim γ -detektorjem. Če najdemo naslednjo modro obarvano bezgavko z nižjo aktivnostjo, odstranimo tudi njo (3).

Zdravljenje z radioterapijo

Namen pooperativnega (dopolnilnega) obsevanja je zmanjšanje verjetnosti lokalne in/ali regionalne ponovitve bolezni, podaljšanje preživetja brez ponovitve bolezni in celokupnega preživetja (3). Zaradi nizke incidence raka zunanjega spolovila je tudi število randomiziranih kliničnih raziskav in z dokazi podprtih rezultatov zdravljenja nizko. Posledično ni standardnih indikacij in priporočil za dopolnilno zdravljenje raka zunanjega spolovila. Zbrani podatki kažejo, da pri bolnicah z rakom v zgodnjem stadiju, negativnim statusom ingvinofemoralnih bezgavk ter ugodno prognozo dopolnilno zdravljenje ni potrebno (28).

Zdravljenje lokalno napredovale bolezni pa včasih po kirurški oskrbi zahteva dopolnilno zdravljenje. Zasevki v bezgavkah, veliki primarni tumorji, globoka stromalna invazija, limfovaskularna invazija in bližnji kirurški rob so povezani z večjo incidenco ponovitve bolezni. Vloga dopolnilnega zdravljenja pri teh bolnicah še vedno ni popolnoma znana. Obsevanje ali obsevanje v kombinaciji z odstranitvijo bezgavk je visoko učinkovito pri preprečevanju ponovitve bolezni v ingvinofemoralnih bezgavkah pri bolnicah s ploščatoceličnim karcinomom zunanjega spolovila. Po priporočilih ginekološko onkološke skupine (angl. *Gynecologic Oncology Group*, GOG) dopolnilno obsevanje velja kot standardno zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma zunanjega spolovila s pozitivnimi bezgavkami pri bolnicah, kjer sta pozitivni dve ali več bezgavk, kjer je prisotno ekstrakapsularno širjenje ali je ingvinofemoralna limfadenektomija neizvedljiva (28, 29).

Korist dopolnilnega obsevanja je bila dokazana za bolnice z dvema ali več pozitivnimi ingvinofemoralnimi bezgavkami, medtem ko obsevanje bolnic z le eno pozitivno bezgavko ostaja neopredeljeno (3, 28, 29).

Sistemsko zdravljenje

Podatki o vlogi sistemskega zdravljenja pri zdravljenju raka zunanjega spolovila so zelo skopi, saj temeljijo na manjših, nerandomiziranih kliničnih raziskavah faze II, v katere je bilo vključenih manj kot 50 bolnic, ki so bile zdravljene z različnimi vrstami kemoterapije (30). Za zdaj se kemoterapija kot samostojno predoperativno (neoadjuvantno) ali pooperativno (adjuvantno) sistemsko zdravljenje ne priporoča (30). Kemoterapijo lahko uporabimo le kot paliativno sistemsko zdravljenje razsejane bolezni, kadar drugi načini zdravljenja niso možni oz. jih ne moremo uporabiti. V raziskavah so uporabljali različne citostatike (cisplatin, paklitaksel, bleomicin, navelbin, 5-fluorouracil) v kombinacijah ali kot samostojno terapijo. Delež odgovorov na zdravljenje je bil 0–40 %, preživetje brez napredovanja bolezni 1–10 mesecev, celokupno preživetje pa do 19 mesecev (30). Zaradi toksičnosti cisplatina se v zadnjih letih pri zdravljenju razsejanega raka zunanjega spolovila vse bolj uporablja karboplatin, ki je manj toksičen. Po analogiji z razsejanim rakom materničnega vratu se v zadnjih letih tudi pri zdravljenju razsejanega raka zunanjega spolovila bolj uporablja kombinacija karboplatina in paklitaksela, ker je omenjena kombinacija podobno učinkovita in manj toksična od kombinacije cisplatina in paklitaksela (30).

Zdravljenje s kemoterapijo se lahko uporablja v kombinaciji s sočasnim obsevanjem (kemoradioterapija), bodisi kot samostojno zdravljenje ali kot predoperativno zdravljenje pri bolnicah z lokalno napredovalo boleznijo. Pri kemoradioterapiji uporabljamo različne citostatike (cisplatin, 5-fluorouracil, mitomicin C) z namenom boljšega lokalnega učinka obsevanja (kemosenzibilizacija). Ker je sočasno zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem povezano z večjo toksičnostjo, uporabljamo med obsevanjem nižje odmerke citostatikov, zato gre v tem primeru dejansko za lokal-

no zdravljenje in ne za sistemsko zdravljenje (30, 31).

Vloga in pomen sistemskega zdravljenja s tarčnimi zdravili pri zdravljenju napredovalega raka zunanjega spolovila za zdaj ostajata neznan. Na voljo imamo podatke manjše klinične raziskave s tarčnim zdravilom erlotinibom, ki je zaviralec receptorja za epidermalni rastni faktor (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), v katero je bilo vključenih 41 bolnic z napredovalo boleznijo. Delni odgovor je bil dosežen v 27 %, preživetje brez napredovanja je bilo kratko (mediani čas zdravljenja tri mesece), zdravljenje pa je bilo povezano z velikimi neželenimi učinki (30).

SLEDENJE BOLNIC

Trenutno ne obstaja dovolj zanesljivih dokazov, ki bi potrdili enotno shemo sledenja po radikalnem zdravljenju raka zunanjega spolovila. Strokovnjaki in strokovna združenja si tako niso enotni glede sledenja bolnic. Lokalna ponovitev bolezni se lahko pojavi kadarkoli, zato se priporoča dosmrtno sledenje (3, 10, 32).

Evropsko združenje za ginekološko onkologijo (angl. *European Society of Gynaecological Oncology*, ESGO) predlaga naslednji režim sledenja, glede na to, ali je bilo opravljeno kirurško ali kemoterapevtsko oz. radioterapevtsko zdravljenje. Po primarnem kirurškem zdravljenju opravimo prvi pregled 6–8 tednov po operaciji, nato izvajamo klinične preglede zunanjega spolovila in dimelj na 3–4 mesece v obdobju dveh let. Naslednji dve leti sledijo pregledi dvakrat letno. Po izteku tega obdobja je smiselno še naprej izvajati letne klinične preglede, kar je še posebej pomembno pri bolnicah s povečanim tveganjem, kot so tiste z diagnozo *lichen sclerosus/planus* (3, 10, 32).

Po kemoterapevtskem oz. radioterapevtskem zdravljenju se 10–12 tednov po končanem zdravljenju priporoča CT oz. pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission*

tomography–computed tomography, PET-CT) za potrditev remisije. Kasneje se priporočajo klinični pregledi zunanjega spolovila in dimelj na 3–4 mesece prvi dve leti, nato pregledi dvakrat letno dve leti in nato letni pregledi, ki so še posebej zaželeni v primerih bolnic s povišanim tveganjem (3, 10, 32).

Sledenje bolnic po radikalnem zdravljenju zajema anamnezo, klinični pregled in svetovanje. V primeru suma na lokalno ponovitev bolezni je treba opraviti biopsijo, v primeru suma na bolezen v dimljah oziroma razširjeno bolezen pa ustrezno slikovno diagnostiko. Zgodnje odkrivanje ponovitev bolezni, ki jih še lahko kirurško zdravimo, lahko pomembno izboljša kakovost življenja, vendar trdnih dokazov o vplivu sledenja na obolenost in umrljivost trenutno nimamo (3, 10, 32).

ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje še vedno ostaja temelj zdravljenja bolnic z rakom zunanjega spolovila. Največji napredek na tem področju v zadnjih letih je bil razvoj minimalno invazivne kirurške tehnike, SNB, ki dandanes predstavlja standardno zdravljenje. Z nadomestitvijo ingvinofemoralne limfadenektomije s SNB se je pomembno zmanjšala obolenost in povečala kakovost življenja bolnic po zdravljenju raka zunanjega spolovila. Smiselno je, da se zaradi redkosti tega malignega obolenja, bolnice, obbolele za rakom zunanjega spolovila, obravnava v centrih z večjim številom primerov, kjer so zagotovljeni ustrezna oprema, znanje in izkušnje. Z namenom poenotenja zdravljenja so bila leta 2019 izdana tudi slovenska Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila.

LITERATURA

1. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 305-13.
2. European Society of Gynaecological Oncology. Gynaecological cancers in Europe: facts and figures 2015 [internet]. 2015 [citirano 2020 May 10]. Dosegljivo na: <http://www.asociacionasacoes/wp-content/uploads/2015/10/Facts-datos-y-figures-estadisticas-2015-imprimible.pdf>
3. Merlo S, Slabe N, Šegedin B, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom zunanjega spolovila. Ljubljana: Združenje za onkologijo in radioterapijo SZD; 2019.
4. Rak v Sloveniji 2016. Epidemiologija in register raka [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019 [citirano 2020 May 12]. Dosegljivo na: https://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2016.pdf
5. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017 [citirano 2020 May 10]. Dosegljivo na: www.slora.si
6. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE - 5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (1): 23-34.
7. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013; 62 (1): 161-75.
8. Pils S, Gensthaler L, Alemany L, et al. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2017; 129 (21): 805-9.
9. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019; 17 (12): 1257-76.
10. European Society of Gynaecological Oncology. Vulvar cancer Guidelines, Complete report [internet]. 2016 [citirano 2020 May 10]; 48. Dosegljivo na: <https://guidelines.esgo.org/vulvar-cancer/guidelines/recommendations/>
11. Smrkolj Š. Kirurško zdravljenje raka zunanjega spolovila. In: Takač I, ed. Ginekološka onkologija. Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2020. p. 516-21.
12. Angelico G, Santoro A, Inzani F, et al. Ultrasound-guided FNA cytology of groin lymph nodes improves the management of squamous cell carcinoma of the vulva: Results from a comparative cytohistological study. *Cancer Cytopathol*. 2019; 127 (8): 514-20.
13. De Gregorio N, Ebner F, Schwentner L, et al. The role of preoperative ultrasound evaluation of inguinal lymph nodes in patients with vulvar malignancy. *Gynecol Oncol*. 2013; 131 (1): 113-7.
14. Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol*. 2010; 117 (1): 82-7.
15. Andersen K, Zobbe V, Thranov IR, et al. Relevance of computerized tomography in the preoperative evaluation of patients with vulvar cancer: a prospective study. *Cancer Imaging*. 2015; 15 (1): 8.
16. Cham S, Chen L, Burke WM, et al. Utilization and outcomes of sentinel lymph node biopsy for vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (4): 754-60.
17. Huang J, Yu N, Wang X, et al. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (46): e8722.
18. Vakselj A. Bolezenske spremembe zunanjega spolovila. In: Takač I, Geršak K, eds. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; 2016. p. 231-5.
19. Slomovitz BM, Coleman RL, Onk MHM, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138 (2): 472-7.
20. Onk MHM, Hollema H, van der Zee AG. Sentinel node biopsy in vulvar cancer: Implications for staging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29 (6): 812-21.
21. Zigras T, Kupets R, Barbera L, et al. Uptake of sentinel lymph node procedures in women with vulvar cancer over time in a population based study. *Gynecol Oncol*. 2019; 153 (3): 574-9.
22. Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: An evidence-based insight. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27 (8): 1769-73.
23. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma) Version 2.2019 [internet]. 2018 [citirano 2020 May 12]. Dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf
24. Onk MHM, Planchamp F, Baldwin P, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27 (4): 832-7.

25. Van der Zee AG, Oonk MHM, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (6): 884–9.
26. Van Doorn HC, van Beekhuizen HJ, Gaarenstroom KN, et al. Repeat sentinel lymph node procedure in patients with recurrent vulvar squamous cell carcinoma is feasible. *Gynecol Oncol.* 2016; 140 (3): 415–9.
27. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer using combined radioactive and fluorescence guidance. *Int J Gynecol Cancer.* 2015; 25 (6): 1086–93.
28. Mitra S, Kumar Sharma M, Kaur I, et al. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 61–8.
29. Swanick CW, Eifel PJ, Huo J, et al. Challenges to delivery and effectiveness of adjuvant radiation therapy in elderly patients with node-positive vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2017; 146 (1): 87–93.
30. Deppe G, Mert I, Belotte J, et al. Chemotherapy of vulvar cancer: a review. *Wien Klin Wochenschr.* 2013; 125 (5–6): 119–28.
31. Domingues AP, Mota F, Durão M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20 (2): 294–8.
32. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, et al. Diagnosis, therapy and follow-up of vaginal cancer and its precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No. 032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; 79 (10): 1060–78.

Prispelo 29. 5. 2020