

# Dlaždicobuněčný karcinom vulvy

Petr Škapa

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Dlaždicobuněčný karcinom vulvy je etiologicky heterogenní jednotkou rozvíjející se na podkladě dvou nezávislých cest patogeneze. Většina nádorů vzniká v důsledku genových mutací (nejčastěji tumor supresorového genu *TP53*) v terénu chronických vulvárních dermatóz nezávisle na infekci lidským papilomavirem (HPV). Menšina případů spadá do spektra multicentrické neoplázie dolního ženského pohlavního systému, která je kauzálně spojena s pohlavně přenesenou infekcí vysoce rizikovými typy HPV. Každá etiopatogenetická sekvence je definována histologicky odlišnou prekancerózou – HPV pozitivní high-grade skvamózní intraepiteliální lézí (HSIL), dříve zvanou vulvární intraepiteliální neoplázie obvyklého typu (uVIN), a HPV negativní vulvární intraepiteliální neoplázií diferencovaného typu (dVIN), která se chová agresivněji a může být klinicky, ale i histologicky nenápadná. HPV asociované nádory vulvy reprezentované warty a bazaloidní variantou dlaždicobuněčného karcinomu mají tendenci k výskytu v mladším věku a k lepší prognóze, na rozdíl od skupiny HPV negativních nádorů, která je tvořena především dobře diferencovaným keratinizujícím dlaždicobuněčným karcinomem postihujícím starší postmenopauzální ženy. Úloha patologa zůstává v typizaci, gradingu a stagingu nádoru, včetně vyhodnocení patologických rizikových faktorů, může být však potenciálně rozšířena o speciální vyšetřovací metody k indikaci individualizované cílené terapie.

**Klíčová slova:** vulva, dlaždicobuněčný karcinom, lidský papilomavirus, vulvární intraepiteliální neoplázie, high-grade skvamózní intraepiteliální léze, vulvární dermatóza.

## Squamous cell carcinoma of the vulva

Vulvar squamous cell carcinoma (SCC) is an etiologically heterogeneous entity evolving on the basis of two separate pathways. Most tumors originate from gene mutations (especially tumor suppressor gene *TP53*) in the environment of chronic vulvar dermatoses independently on human papillomavirus (HPV) infection. Minority of cases belongs to the spectrum of multicentric lower genital tract neoplasia which is causally linked to sexually transmitted high-risk HPV infection. Each etiopathogenetic sequence is defined by a histologically distinct precancerous lesion – HPV positive high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), formerly known as vulvar intraepithelial neoplasia, usual type (uVIN), and HPV negative vulvar intraepithelial neoplasia, differentiated type (dVIN) which behave in a more aggressive manner and may be clinically as well as histologically inconspicuous. HPV associated tumors represented by warty and basaloid subtypes of vulvar SCC tend to occur in a significantly younger age and have a better prognosis contrary to HPV negative group composed mainly of well differentiated keratinizing SCC which affects older postmenopausal women. The role of pathologist remains in the typing, grading and staging of the tumor, including evaluating of pathologic risk factors, but may be potentially expanded by specialized investigations for the indication of individualized tailored therapy.

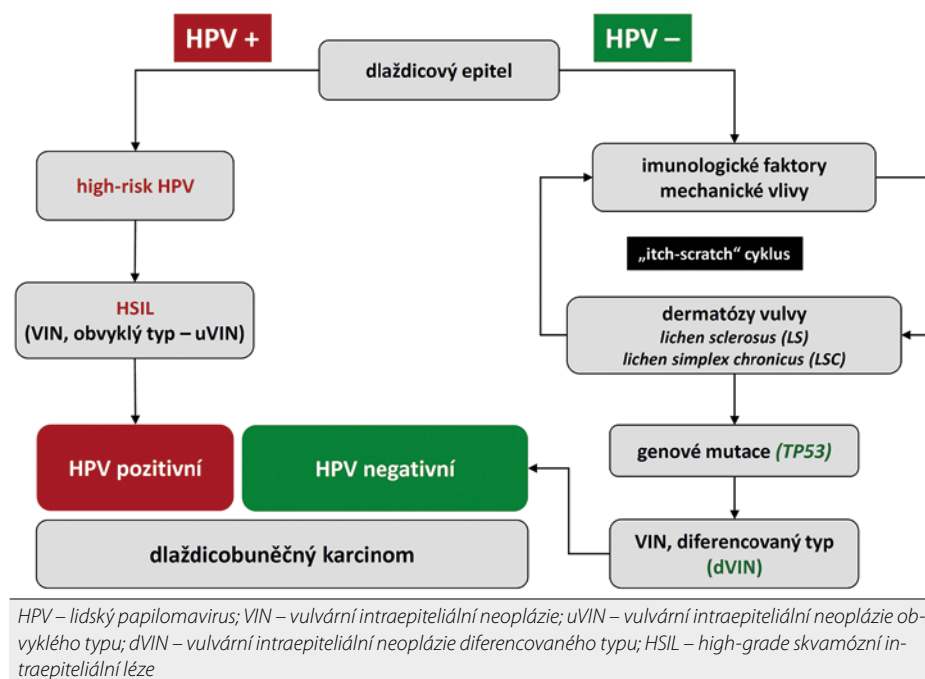
**Key words:** vulva, squamous cell carcinoma, human papillomavirus, vulvar intraepithelial neoplasia, high-grade squamous intraepithelial lesion, vulvar dermatosis.

## Koncept dolního anogenitálního systému

Dle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) prezentovaných na informačním webovém portálu SVOD (Systém pro

Vizualizaci Onkologických Dat, <http://www.svod.cz>) představují nádory vulvy, vagíny a děložního hrdla přibližně jednu třetinu všech malignit ženského pohlavního systému. Výše zmíněné orgány vytvářejí ucelenou anatomickou jednotku

s podobnou histologickou stavbou, podléhající obdobným etiopatogenetickým činitelům, což se odráží v jednotném spektru vyskytujících se nádorů a prekancerózních lézí, které je diametrálně odlišné od onkologických onemocnění

**Obr. 1.** Schematické znázornění dvou etiopatogenetických cest vzniku dlaždicobuněčného karcinomu vulvy

ostatních částí ženského genitálu. Z tohoto důvodu je pro oblast vulvy, vagíny a děložního hrdla v zahraniční literatuře používán termín *lower female genital tract*, pro který je v českých psaných zdrojích vyhrazeno slovní spojení *dolní ženský pohlavní systém*. Výsledkem komplexnějšího pohledu na procesy karcinogeneze zevního ženského, ale i mužského genitálu je další rozšíření tohoto anatomického pojmu o oblast anu, perinea a penisu. V širším kontextu je proto nyní preferován termín *lower anogenital tract* (*dolní anogenitální systém*), který zastřešuje všechny anatomické regiony genitálu obou pohlaví se společnou onkopatologickou problematikou.

Histologickým atributem dolního anogenitálního systému je přítomnost povrchového dlaždicového epitelu, s výjimkou endocervikálního úseku děložního hrdla, které je vystláno cylindrickým žlázovým epitelem. Epitelové struktury dolního anogenitálního systému jsou vnímavé k infekci lidským papilomavirem (HPV), jehož vysoce rizikové (high-risk) typy (především HPV 16, 18, 33 a 45) se mohou uplatňovat v procesu karcinogeneze vedoucím až k dlaždicobuněčnému karcinomu a v děložním hrdle vzácněji adenokarcinomu (1, 2). Níže rizikové (low-risk) typy (nejčastěji HPV 6 a 11) jsou naopak příčinou nenádorových epitelových proliferací typu *condyloma acuminatum* nebo plochých kondylomatózních lézí (1, 2). Charakteristickou vlastností HPV asociovaných prekanceróz a karcinomů dolního anogenitálního systému je tendence k mul-

tifokálnímu a multicentrickému výskytu v rámci jednoho nebo více orgánových systémů, kde se mohou v libovolných kombinacích vyskytovat jak simultánně, tak i sukcesivně (3). Tento jev bývá v literatuře popisován pod termínem *multicentrická neoplázie dolního ženského pohlavního systému*, resp. *dolního anogenitálního systému*, a je třeba jej brát v úvahu při diagnostice, chirurgické terapii a dispenzarizaci pacientů.

Kromě HPV, který jako etiopatogenetický faktor dominuje v oblasti děložního hrdla, vagíny a anu, se mohou uplatňovat i další onkogenetické vlivy postihující naopak ve větší míře vulvu a penis. Spadají mezi ně především genové mutace (nejčastěji tumor supresorového genu *TP53*), které v oblasti vulvy vznikají v terénu chronických zánětlivých dermatóz, nejčastěji typu *lichen sclerosus* a *lichen simplex chronicus* (4–6). Etiologickou heterogenitu dlaždicobuněčného karcinomu vulvy lze nejlépe doložit rozdílem věkových struktur postižených žen a patientek s karcinomy děložního hrdla, které jsou mnohem silněji asociovány s HPV infekcí. Zatímco incidence karcinomu děložního hrdla byla v období 1977–2016 nejvyšší ve věkové skupině 40–44 let, ženy nejvíce ohrožené dlaždicobuněčným karcinomem vulvy se rekrutovaly z věkové skupiny 75–79 let (ÚZIS ČR, Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat, <http://www.svod.cz>). Tato data naznačují, že v oblasti vulvy se na rozdíl od ostatních partií dolního ženského pohlavního systému ve významnější míře uplatňují dvě

nezávislé cesty karcinogeneze – HPV asociovaná (minoritní a postihující mladší ženy) a HPV nezávislá (dominantní a postihující starší ženy) (obrázek 1) (7–9).

## Prekancerózní léze vulvy

Dlaždicobuněčné dysplastické léze dolního anogenitálního systému byly tradičně klasifikovány systémem tzv. *intraepiteliálních neoplázií*, jejichž terminologie se odvíjela od anatomické lokality a závažnosti prekancerózních změn. V oblasti dolního ženského pohlavního systému byly na tomto podkladě rozeznávány tři regionální varianty – vulvární intraepiteliální neoplázie (VIN), vaginální intraepiteliální neoplázie (VaIN) a cervikální intraepiteliální neoplázie (CIN) (1). Každá z těchto jednotek byla tradičně členěna do tří stupňů závažnosti (1, 2 a 3) dle histologické diferenciace, která zohledňovala míru ztráty vyzrávání dlaždicového epitelu, rozsah cytologických atypií a intenzitu mitotické aktivity (1). Obdobné klasifikační schéma bylo uplatněno i na dysplastické léze anu a penisu. Vzhledem k histologické a částečně i etiologické shodě prekancerózních lézí dolního anogenitálního systému došlo v roce 2012 ke sjednocení a výraznému zjednodušení názvosloví a pro HPV asociované léze byl zaveden koncept tzv. *skvamózních intraepiteliálních lézí* (SIL), který byl dříve vyhrazen především pro cytologická vyšetření. Nové klasifikační schéma *lower anogenital squamous terminology* (LAST) nahrazuje ve všech anatomických regionech dolního anogenitálního systému původní třístupňový grading dvoustupňovým a nezávisle na orgánové lokalitě používá pro dysplastické léze s minimálním prekancerózním potenciálem termín *low-grade SIL* (LSIL) a pro prekancerózy v pravém slova smyslu jednotku *high-grade SIL* (HSIL) (10).

Terminologie prekancerózních lézí vulvy se primárně odvíjí od modifikací předkládaných *Mezinárodní společností pro studium vulvovaginálních chorob* (*The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease; ISSVD*), které jsou následně implementovány do aktualizací WHO klasifikace nádorů ženského genitálu a stávají se tak závazným diagnostickým standardem (1, 11). V posledních letech navíc interaguje ISSVD terminologie s výše popsanou LAST klasifikací a výsledkem je syntéza obou systémů (tabulka 1) (11, 12). Klasifikace dysplastických lézí vulvy je

Tab. 1. Aktuální stav a historický vývoj terminologie prekancerózních lézí vulvy

ISSVD 1986		ISSVD 2004	ISSVD 2015 (LAST 2012, WHO 2014)
Histologický typ	Grade	Histologický typ	Histologický typ
VIN	1	Plochý kondylom HPV cytopatické změny (koilocytóza)	LSIL
	2	uVIN	HSIL
	3		
dVIN		dVIN	dVIN

ISSVD – The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease; LAST – lower anogenital squamous terminology; WHO – World Health Organization; HPV – lidský papilomavirus; uVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie obvyklého typu; dVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu; LSIL – low-grade skvamózní intraepiteliální léze; HSIL – high-grade skvamózní intraepiteliální léze

komplexnější než v ostatních anatomických oddílech dolního ženského pohlavního systému, neboť zde vstupují do hry i léze HPV negativní. Vulvární prekancerózy je proto nutno vnímat jako heterogenní skupinu dvou chorob, které se značně liší nejen etiologicky, ale i svým makroskopickým a histologickým vzhledem, biologickým chováním, charakteristikou postižených pacientek a dalšími vlastnostmi (tabulka 2). Právě na základě histologického obrazu lze prekancerózní léze vulvy rozdělit na HPV asociovanou **HSIL** neboli **VIN obvyklého typu (usual VIN; uVIN)** a HPV nezávislou **VIN diferencovaného typu (differentiated VIN; dVIN)** (1, 6, 11). Starší diagnostické jednotky typu Bowenova choroba, bowenoidní dysplázie, bowenoidní atypie, bowenoidní papulóza, bowenoidní karcinom in situ, erythroplasia de Queyrat (pro HPV pozitivní léze) a *carcinoma in situ simplex* (pro HPV negativní prekancerózu) jsou v současnosti považovány za obsolentní (1). Obzvláště dříve velmi populární termín *carcinoma in situ* a jeho varianty je nutno vymýtit z diagnostické praxe, neboť jde o nepřesně definované jednotky s vysokou interpersonální a intrapersonální diagnostickou variabilitou, jejichž biologické chování nevybočuje ze spektra high-grade prekanceróz popisovaných systémem skvamózních intraepiteliálních lézí nebo intraepiteliálních neoplázií. Navíc použití slova „karcinom“ pro popis neinvazivní léze může být potenciálně a zcela zbytečně stresující pro pacientku, neboť tento termín je dobře známý i laické veřejnosti.

### HSIL (VIN obvyklého typu; uVIN)

HSIL reprezentuje HPV asociované high-grade prekancerózní léze vulvy s obdobným histologickým vzhledem, biologickými vlastnostmi a shodným označením s ostatními HPV pozitivními prekancerózami dolního anogenitálního systému (1, 10, 11). Jde o následek pohlavně přenosné

infekce, postihuje proto především relativně mladé ženy premenopauzálního a perimenopauzálního věku s maximem ve třetím až pátém deceniu, bývá asociována s ostatními pohlavně přenosnými chorobami a díky tendenci k multifokálnímu a multicentrickému výskytu spadá do spektra multicentrické neoplázie dolního ženského pohlavního systému (7). Předchozí, simultánní nebo sukcesivní HPV pozitivní léze v ostatních oblastech dolního ženského pohlavního systému jsou u pacientek s HSIL vulvy časté a byly zachyceny až ve 41 % případů (13). Vzhledem k účasti infekčního agens je kofaktorem vzniku podobně jako u prekanceróz a karcinomů děložního hrdla imunoprese pacientky a uplatňuje se i kouření cigaret. Klinickým chováním jde často o úporně recidivující onemocnění s nízkým rizikem progresu (5,7 %) a s delším obdobím před transformací v invazivní dlaždicobuněčný karcinom než v případě HPV negativních prekanceróz (13, 14). Makroskopicky i histologicky jde většinou o léze vystupující nad úroveň okolního epitelu, často až verukózně stavěné, s patrnými známkami HPV infekce charakteru koilocytózy (podtyp warty) (obrázek 2A). Vzácněji jde o ploché proliferace sestávající z poměrně uniformních buněk bazaloidního vzhledu bez koilocytárních změn (bazaloidní podtyp). Někdy bývá pozorována i smíšená warty/bazaloidní varianta. Klinické, biologické ani prognostické rozdíly mezi histologickými variantami HSIL dosud nebyly popsány, proto má toto dělení minimální klinický význam. V případě diagnostických rozpaků lze při histologickém vyšetření použít imunohistochemický průkaz markeru *p16* (15), který bývá zvýšeně produkován v důsledku dysregulace buněčného cyklu virovými onkoproteiny a může být proto imunohistochemicky detekován u HPV asociovaných high-grade prekanceróz a karcinomů nejen dolního anogenitálního systému, ale i oblasti hlavy a krku.

HSIL (uVIN) byla zavedena do klasifikace vulvárních prekanceróz v ISSVD terminologii z roku 1986 pod označením VIN a byl pro ni uplatňován třístupňový grading. Vzhledem ke skutečnosti, že jde o nejčastější prekancerózu vulvy, byl název ISSVD klasifikací z roku 2004 modifikován na VIN obvyklého typu (uVIN). Zároveň byl zrušen grading uVIN, kategorie high-grade prekanceróz uVIN2 a uVIN3 byly sloučeny a byla zcela vypuštěna kategorie uVIN1 (11). Podkladem pro tuto změnu byla nízká diagnostická reproducibilita jednotky uVIN1 a fakt, že většina lézí tohoto typu se nechová jako prekancerózy v užším slova smyslu, neprogreduje do dlaždicobuněčného karcinomu a z větší části odpovídá pouze cytopatickým projevům HPV infekce, maximálně pak ploché kondylomatózní lézi. Aktuálně platná terminologie ISSVD z roku 2015 plně akceptovala názvosloví LAST 2012 a používá pro uVIN název HSIL (11). Cytopatické projevy HPV infekce (koilocytóza) a kondylomatózní změny jsou řazeny do kategorie LSIL (11). Tyto změny byly také včleněny do WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2014 (1). Terminologický vývoj HPV asociovaných dysplastických lézí vulvy je shrnut v tabulce 1.

### dVIN (VIN diferencovaného typu)

dVIN představuje HPV negativní high-grade prekancerózu vulvy, které se běžně nevyskytují v ostatních regionech dolního ženského pohlavního systému, nicméně podobné léze byly popsány v oblasti penisu. Udávaná frekvence výskytu dVIN značně kolísá a pohybuje se v rozmezí 2–29 % všech vulvárních prekanceróz (16). V souboru pacientek z našeho pracoviště spadalo do kategorie dVIN 12,8 % prekanceróz vulvy (2). Dle nejčastějších literárních údajů a naší vlastní zkušenosti lze tedy očekávat zastoupení dVIN nejspíše v rozsahu 10–20 %. V přímé souvislosti s dlaždicobuněčným karcinomem byla dVIN zastížena až téměř v polovině případů (5). Na rozdíl od HSIL není dVIN kauzálně spojena s rizikovými sexuálními faktory, nespadá do spektra lézí multicentrické neoplázie dolního ženského pohlavního systému a postihuje ženy vyššího věku nejčastěji v šestém až osmém deceniu. Asociace s předchozími, simultánními a sukcesivně vznikajícími HPV pozitivními lézemi je pozorována velmi zřídka (3 %) (13). Etiopatogenze dVIN zůstává i nadále poměrně nejasná. Roli nejspíše hrají genové mutace

**Tab. 2.** Etiopatogenetické a klinicko-patologické rozdíly mezi dvěma základními typy prekancerózních lézí vulvy

	HSIL (uVIN)	dVIN
Zastoupení	80–90 %	10–20 %
Věková predilekce	Premenopauzální a perimenopauzální ženy	Postmenopauzální ženy
Etiologické faktory	High-risk HPV Imunosuprese Kouření cigaret Rizikové sexuální faktory	Genové mutace (TP53) Dermatózy vulvy (LS, LSC) Chronická iritace a zánět Věk
Asociace s pohlavně přenosnými chorobami a condylomata acuminata	Ano	Ne
Asociace s ostatními HPV pozitivními prekancerózami a karcinomy ženského genitálu (děložní hrdlo, pochva)	Ano	Ne
Tendence k multifokalitě a multicentricitě	Vysoká	Nízká
Riziko progresu	Nízké	Vysoké
Asociovaný dlaždicobuněčný karcinom	Kondylomatózní (warty) Bazaloidní	Dobře diferencovaný keratinizující
Imunohistochemický profil	p16+, p53-	p16-, p53+

HSIL – high-grade skvamózní intraepiteliální léze; uVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie obvyklého typu; dVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu; HPV – lidský papilomavirus; LS – lichen sclerosis; LSC – lichen simplex chronicus

**Tab. 3.** Histologické varianty dlaždicobuněčného karcinomu vulvy dle aktuální WHO klasifikace nádorů ženského genitálu a jejich charakteristický HPV status

Dlaždicobuněčný karcinom	HPV status
Keratinizující <sup>1)</sup>	Většinou negativní <sup>2)</sup>
Nekeratinizující <sup>1)</sup>	Většinou pozitivní
Bazaloidní	Pozitivní
Kondylomatózní (warty)	Pozitivní
Verukózní	Negativní

1) Široce a nejasně definované jednotky, které se morfologicky částečně překrývají s níže uvedenými kategoriemi.

2) Podskupinu tvoří dobře diferencovaný keratinizující dlaždicobuněčný karcinom, který je typicky HPV negativní.

WHO – World Health Organization, HPV – lidský papilomavirus

(nejčastěji tumor supresorového genu *TP53*) (17) vznikající v terénu chronických zánětlivých vulvárních dermatóz typu *lichen sclerosis* a *lichen simplex chronicus* nebo jejich kombinací, které se rozvíjejí na podkladě imunologické predispozice. Pruritus doprovázející dermatózu vede k chronické mechanické iritaci vulvy škrábáním s rizikem další progresu dermatózy a vzniku bludného kruhu (itch-scratch cyklus) (4). dVIN je typicky lézí unifokální a unicentrickou, makroskopicky poměrně diskrétní a pro gynekologa obtížně rozpoznatelnou v prostředí vulvárních dermatóz. Diagnostické problémy čekají i patologa při mikroskopické analýze, neboť dVIN imituje vulvární dermatózy i histologicky (6). Pro dVIN je charakteristický poměrně diferencovaný vzhled, který na první pohled nepřipomíná high-grade prekancerózu (obrázek 2C). Cytologické atypie a mitotická aktivita jsou limitovány výlučně na bazální partii dlaždicového epitelu, přítomny jsou dyskeratotické změny, ztráta granulózní vrstvy epidermis a superficiální parakeratóza. Suprabazilární zóny epitelu jsou tvořeny abnormálně vyzrávajícími keratinocyty

s objemnou eozinofilní cytoplazmou a vezikulárními jádry. V případě diagnostických rozpaků lze využít imunohistochemický průkaz proteinu *p53*, jehož patologický obraz exprese může naznačovat přítomnost mutace genu *TP53* a podporovat tedy diagnózu dVIN (17). Specifita a senzitivita této metody však není optimální a vzhledem k možné přítomnosti dalších kauzálních mutací nemusí být imunohistochemický průkaz antigenu *p53* vždy přínosem (6). Histopatologická diagnostika dVIN tedy zůstává i nadále zatížena vysokou interpersonální variabilitou, nejvyšší diagnostické shody lze dosáhnout především ve specializovaných centrech se zkušeným gynekopatologickým týmem (18). Rozpoznání dVIN je velmi důležité, neboť tato léze přináší až šestkrát vyšší riziko transformace v invazivní dlaždicobuněčný karcinom ve srovnání s HSIL (32,8 %), a to navíc přibližně v polovičním časovém intervalu (13). dVIN lze tedy charakterizovat jako agresivní prekancerózní lézi s vysokým rizikem časné progresu v dlaždicobuněčný karcinom (7, 14).

Zajímavým paradoxem je nesoulad mezi procentuálním zastoupením HPV pozitivních

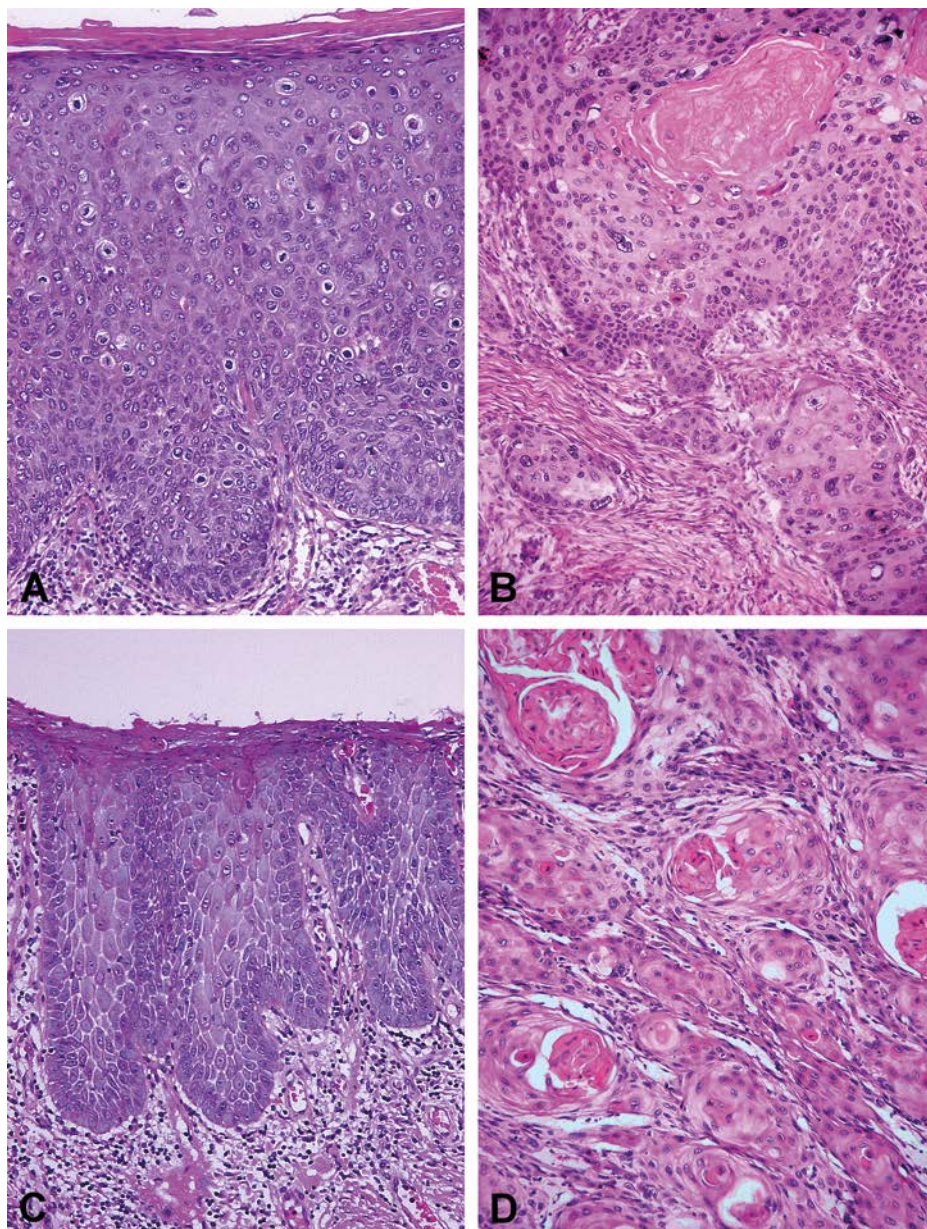
(80–90 %) a HPV negativních (10–20 %) prekanceróz a HPV pozitivních (30–40 %) a HPV negativních (60–70 %) dlaždicobuněčných karcinomů vulvy. Zatímco mezi prekancerózami dominuje HPV asociovaná HSIL (uVIN), většina dlaždicobuněčných karcinomů nemá kauzální spojitost s HPV infekcí. Tento rozpor lze vysvětlit výrazným poddiagnostikováním dVIN, kde se uplatňuje několik faktorů (5, 6, 12, 18). Roli zde hraje makroskopická i histologická podobnost dVIN s dermatózami vulvy, kdy při přehlédnutí léze gynekologem nemusí vůbec dojít k biopsickému ověření. Pokud je léze již biopsována, může být patologem chybně klasifikována nejčastěji jako vulvární dermatóza (18). Další příčinou diskrepance je krátký interval trvání dVIN před transformací v dlaždicobuněčný karcinom, což zkracuje časové okno k zachytu léze. V neposlední řadě se uplatňuje i postmenopauzální věk pacientek s dVIN, který je spojen s nižší frekvencí návštěv gynekologa.

dVIN byla poprvé popsána v 60. letech 20. století pod označením *carcinoma in situ simplex*, nicméně jako samostatná diagnostická jednotka zůstávala poměrně dlouhou dobu na okraji zájmu odborné veřejnosti a svou renesanci slaví až v posledních dvou dekadách. Terminologicky je dVIN v názvosloví ISSVD 1986, ISSVD 2004 a ISSVD 2015 ustálená a ve všech klasifikačních schématech je shodně popisována jako high-grade prekancerózní léze (11). Pro dVIN neexistuje opora v názvosloví LAST 2012, neboť nejde o HPV asociovanou proliferaci. Z tohoto důvodu byl termín v původní podobě ponechán v ISSVD klasifikaci z roku 2015 a ve stejné formě byla zařčleněna i do WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2014 (1).

## Dlaždicobuněčný karcinom vulvy

Dlaždicobuněčný karcinom představuje přibližně 90 % všech maligních nádorů vulvy, nicméně celkově je zodpovědný maximálně za 5 % gynekologických malignit. Vzniká v důsledku progresu některé z výše popsaných prekanceróz vulvy. V závislosti na účasti HPV lze tedy identifikovat dvě základní etiopatogenetické cesty vedoucí k jeho vzniku (8, 9). Zastoupení HPV asociovaných dlaždicobuněčných karcinomů udávané v literatuře výrazně kolísá v rozmezí 15–79 % (8, 19, 20), nejčastěji se však frekvence HPV pozitivních nádorů pohybuje okolo 30–40 % (7, 9, 21).

**Obr. 2.** Charakteristický histologický vzhled HPV asociovaných a HPV negativních prekancerózních lézí a dlaždícobuněčných karcinomů vulvy



A – HSIL (uVIN; HE, 200×); B – dlaždícobuněčný karcinom, typ warty (HE, 200×); C – dVIN (HE, 200×); D – dlaždícobuněčný karcinom, dobře diferencovaný keratinizující typ (HE, 200×)

HPV – lidský papilomavirus; HSIL – high-grade skvamózní intraepiteliální léze; uVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie obvyklého typu; dVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu; HE – hematoxylin-eosin

V souboru pacientek z našeho pracoviště jsme detekovali přítomnost HPV celkem ve 42,0 % dlaždícobuněčných karcinomů vulvy (2). Recentní data z rozsáhlé mezinárodní multicentrické studie naznačují, že dřívější odhady frekvence HPV v tomto typu nádoru mohou být nadhodnocené a globálně je s HPV asociována přibližně čtvrtina případů, a to především s HPV typy 16, 18, 33 a 45 (20). Podobně jako u prekancerózy je věk žen s HPV asociovanými dlaždícobuněčnými karcinomy vulvy signifikantně nižší než pacientek s HPV negativními nádory (2, 19). Většina studií též udává lepší prognózu u HPV pozitivních nádorů (19, 22),

nicméně toto tvrzení není přijímáno univerzálně (23). Incidence dlaždícobuněčného karcinomu vulvy, věková distribuce a podíl HPV asociovaných případů se v celosvětovém měřítku liší. Příčinou variability jsou rozdíly v geografickém zastoupení HPV infekce, včetně frekvence jednotlivých HPV typů i výskytu dalších kofaktorů, jako je například kouření cigaret, míra HIV pozitivity v populaci a dalších (19, 24). Na pozadí HPV nezávislého mechanismu karcinogeneze stojí genové mutace nejčastěji tumor supresorového genu *TP53*, v nižší frekvenci pak *EGFR*, *CDKN2A*, *PIK3CA*, *HRAS*, *AKT1*, *SMAD4*, *PTEN* a dalších (25, 26).

Dlaždícobuněčný karcinom vulvy je histologicky heterogenním nádorem. Existuje spektrum morfologických variant, které jsou rozdílné svým mikroskopickým vzhledem a vztahem k HPV infekci. Pouze některé byly zařazeny do WHO klasifikace nádorů ženského genitálu z roku 2014 jako samostatné jednotky (tabulka 3) (1). *Keratinizující* a *nekeratinizující dlaždícobuněčný karcinom* jsou kategorie poměrně vágně a široce definované pouze na základě rozsahu keratinizace, což je často spíše odrazem stupně vyzrávání nádorových buněk než diferenciací do odlišného histologického typu. Obě jednotky mohou sdružovat nádory HPV pozitivní i HPV negativní, neboť se morfologicky překrývají s níže uvedenými kategoriemi, a proto je jejich klinická relevance nízká. Určitého etiologického kontextu nabývá až termín dobře diferencovaný keratinizující dlaždícobuněčný karcinom, který je nejčastější morfologickou variantou dlaždícobuněčného karcinomu vulvy a představuje výsledek HPV nezávislé cesty karcinogeneze (obrázek 2D) (4, 7, 19, 20). Příkladem typicky HPV asociovaných nádorů je *bazaloidní* a *kondylomatózní (warty) dlaždícobuněčný karcinom*, přičemž druhý z nich často vykazuje cytopatický efekt HPV infekce ve formě koilocytárních změn (obrázek 2B) (7, 19, 20). Na opačném pólu stojí vzácný *verukózní karcinom* s výbornou prognózou, který je vždy HPV negativní, a tím se liší od tzv. obrovského kondylomu, se kterým byl dříve často zaměňován. Jednotlivé typy dlaždícobuněčného karcinomu vulvy mohou bohužel vykazovat společné rysy více diagnostických jednotek (19), navíc bývá jejich histologická typizace zatížena určitou mírou interpersonální variability, proto odhad přítomnosti HPV v nádoru pouze na základě histologické stavby může selhávat (9). Přesvědčivým důkazem asociace nádoru s HPV infekcí je pouze přímá detekce HPV DNA molekulárními metodami anebo pozitivita imunohistochemického vyšetření markeru p16 (9, 15, 19). Případně lze doplnit i imunohistochemické vyšetření proteinu p53, které může v případě patologického vzorce exprese indikovat mutantní fenotyp HPV negativních dlaždícobuněčných karcinomů (26).

Nejčastěji užívanou *terapeutickou modalitou* u dlaždícobuněčného karcinomu vulvy je léčba chirurgická, často doplněná radioterapií. U pokročilých nádorů připadá na prvním místě v úvahu chemoradioterapie (24). Terapeutický

**Tab. 4.** Makroskopicky a histologicky hodnocené parametry při patologickém zpracování resekátů vulvy pro dlaždicobuněčný karcinom. V případě výskytu vícečetných nádorových ložisek nutno popsat každé z nich jednotlivě

Makroskopické parametry	Histologické parametry
Rozměry a orientace resekátu	Typ nádoru včetně histologické varianty
Unifokalita nebo multifokalita nádoru	Stupeň diferenciacie nádoru (grade)
Anatomická lokalizace nádoru	Horizontální rozměry nádoru (u mikroskopických lézí)
Charakter růstu nádoru (exofytický, endofytický, ulcerace, atd.)	Hloubka invaze (případně tloušťka) nádoru
Horizontální rozměry nádoru	Vztah nádoru k chirurgickým resekcími okrajům (minimální vzdálenost)
Vertikální rozměr nádoru	Přítomnost nádorové angioinvasze
Vztah nádoru k chirurgickým resekcími okrajům (minimální vzdálenost)	Přítomnost nádorové perineurální invaze
Nenádorové epiteliální proliferace v okolí nádoru	Prekancerózní léze (HSIL, dVIN), vulvární dermatózy (LS, LSC) a HPV asociované proliferace (kondylomatózní změny) v okolí nádoru
Vztah případných epiteliálních lézí v okolí nádoru k chirurgickým resekcími okrajům	Vztah případných prekancerózních lézí (HSIL, dVIN), vulvárních dermatóz (LS, LSC) a HPV asociovaných proliferací (kondylomatózní změny) k chirurgickým resekcími okrajům
Přítomnost lymfatických uzlin	Počet lymfatických uzlin, rozměry a klasifikace případných metastatických depozit (metastáza, mikrometastáza, ITC), přítomnost extrakapsulární propagace

HSIL – high-grade skvamózní intraepiteliální léze; dVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu; LS – lichen sclerosus; LSC – lichen simplex chronicus; HPV – lidský papilomavirus; ITC – isolated tumor cells (izolované nádorové buňky)

přístup k dlaždicobuněčnému karcinomu vulvy je v současnosti nezávislý na HPV statutu léze (19). Tato situace se však v blízké budoucnosti může změnit. Data získaná metodami sekvenování nové generace naznačují, že některé mutace popsané u tohoto typu nádoru mohou aktivovat cestu *PI3K/AKT/mTOR*, kterou lze cíleně ovlivnit terapeuticky (25). Pro léčbu HPV pozitivních nádorů jsou ve vývoji nové léčebné strategie založené na cílené imunologické bloádě HPV antigenů (19).

Primární prevenci dlaždicobuněčného karcinomu vulvy představuje *profylaktická vakcinace proti HPV*, která je především určená k potlačení výskytu karcinomů děložního hrdla, ale je efektivní i proti ostatním HPV asociovaným nádorům (24, 27). Vzhledem k dominantní cestě karcinogeneze nezávislé na HPV lze v oblasti vulvy v důsledku očkování očekávat nižší pokles incidence prekanceróz a dlaždicobuněčných karcinomů než v ostatních anatomických regionech dolního ženského pohlavního systému (2, 3).

## Úloha patologa

Patolog se setkává s chirurgicky odebraným materiálem z vulvy jak ve fázi diagnostické, tak i ve fázi terapeutické. Velikost zaslaných tkáňových vzorků je variabilní a odvíjí se od rozsahu chirurgického výkonu (punch biopsie, lokální excize, široká lokální excize, parciální vulvektomie, simplexní vulvektomie, radikální vulvek-

tomie, eventuálně ipsilaterální nebo bilaterální inguinofemorální lymfadenektomie nebo biopsie sentinelové lymfatické uzliny). U menších diagnostických odběrů je primárním úkolem klasifikovat charakter patologického procesu a v případě přítomnosti nádoru určit histologický typ (typing) a stupeň diferenciacie (grading). U rozsáhlejších terapeutických resekcími výkonů se navíc přidává i popis lokálního rozsahu nádoru a postižení regionálních lymfatických uzlin (staging) a další parametry, které mají relevantní vztah k následné léčbě a k prognóze pacientky (tabulka 4). Diskuze nad jednotlivými histopatologickými parametry přesahuje rozsah tohoto přehledového článku. Některé z nich však způsobují opakovaně problémy při interpretaci nálezu patologem a zároveň jsou zcela zásadní pro klinického lékaře zodpovědného za onkologickou terapii pacientky. Jedná se především o parametry ovlivňující staging (hloubka invaze) a hodnocení rozsahu resekcími výkonu (stav chirurgického okraje resekatu).

*Hloubka invaze* je u dlaždicobuněčného karcinomu vulvy histologicky definována jako vzdálenost nejhlubšího bodu stromální invaze nádoru od vrcholu nejbližší stromální papily (28). Patolog by se měl vždy pokusit změřit hloubku invaze, nicméně v některých případech to z různých důvodů (přítomnost ulcerace, orientace vzorku) není možné. Alternativním parametrem je potom *tloušťka nádoru*, která odpovídá vzdá-

lenosti mezi nejhlubším bodem stromální invaze nádoru a spodinou nádorové ulcerace nebo granulární vrstvou epitelu u keratinizujících nádorů (28). Hodnotu tloušťky nádoru však na základě současných pravidel nelze použít ke stagingu. Pro makroskopický popis nádoru nejsou výše uvedené pojmy optimální, neboť jsou definovány histologicky. V tomto případě lze použít obecnější termín *vertikální rozměr nádoru*. Terminologický systém LAST 2012 zavedl pro minimálně invazivní dlaždicobuněčné karcinomy dolního ženského pohlavního systému termín *superficiálně invazivní dlaždicobuněčný karcinom (SISCCA)*, který v oblasti vulvy odpovídá nádoru kategorie AJCC T1a (FIGO IA) – stromální invaze maximálně 1 mm a největší horizontální rozměr 2 cm (10). Tato jednotka však nemá terminologickou oporu v aktuální WHO klasifikaci nádorů ženského genitálu z roku 2014 (1).

Jedním z nejdůležitějších faktorů, které ovlivňují riziko lokální recidivy dlaždicobuněčného karcinomu vulvy po operačním výkonu, je *stav chirurgického okraje resekatu* (24, 29, 30). Resekáty vulvy jsou jedny z nejobtížněji zpracovatelných biopsických vzorků, se kterými se může patolog setkat v rutinní praxi. Minimálním požadavkem na operátora je základní orientace a vypnutí resekatu vulvy na podložku, což zamezí deformaci vzorku při fixaci ve formolu. Na správně ošetřeném resekatu vulvy lze rozeznat oba základní chirurgické resekcími okraje – laterální a posteriorní neboli hluboký (spodina resekatu) a také specializované chirurgické resekcími okraje definované dle anatomických struktur (vaginální, uretrální, anální), které však prakticky nelze bez řádného označení klinkem spolehlivě identifikovat. Pro vzdálenost mezi nádorem a chirurgickým okrajem resekatu měřenou v histologických řezech se používá termín *patologický (histologický) resekcími okraj*. Doporučený minimální patologický resekcími okraj u onkochirurgických výkonů na vulvě je 8 mm (24, 29), ten většinou odpovídá makroskopickému chirurgickému resekcími okraji 10 mm (31). Jako minimální onkologické bezpečnostní minimum považují některé týmy patologický resekcími okraj 5 mm (30). Rozdíl mezi makroskopickým a patologickým resekcími okrajem je dán smrštěním elastické vulvární tkáně po fixaci formolem. Zde je nutno hledat původ případné diskrepance mezi vzdáleností nádoru od chirurgického okraje resekatu udávané operátorem a změřené mikroskopicky patologem.

## Závěr

Dlaždicobuněčný karcinom vulvy vzniká v souvislosti HPV infekcí nebo jako důsledek genových mutací v terénu chronických vulvárních dermatóz. Jednotlivé etiopatogenetické cesty jsou definovány histologicky rozdílnými prekurzorovými lézemi (HSIL a dVIN) s odlišným biologickým chováním a liší se též klini-

kou charakteristikou pacientek. Terminologie prekancerózních lézí a dermatóz vulvy je proslulá svou nepřehledností, neboť zevní ženské genitál je tradičně předmětem zájmu různých medicínských oborů (gynekologie, patologie, dermatologie a onkologie), které historicky vyvinuly svou vlastní nomenklaturu. Aktuálně dochází ke sjednocení a zjednodušení klasifikač-

ního schématu (LAST 2012, ISSVD 2015 a WHO 2014). S nástupem profylaktické HPV vakcinace lze očekávat postupný pokles incidence dlaždicobuněčného karcinomu vulvy s relativním zvýšením frekvence nádorů HPV negativních. V následujících letech se též budou rozvíjet možnosti cílené terapie na základě HPV statusu a molekulárního profilování nádoru.

## LITERATURA

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 307 s.
2. Škapa P, Zámečník J, Hamšíková E, et al. Human papillomavirus (HPV) profiles of vulvar lesions: possible implications for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(12): 1834–1843.
3. Hampf M, Sarajuuri H, Wentzensen N, et al. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(6): 1361–1368.
4. Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer*. 1999; 9(2): 89–97.
5. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, et al. The natural history of vulvar intraepithelial neoplasia, differentiated type: evidence for progression and diagnostic challenges. *Int J Gynecol Pathol*. 2016; 35(6): 574–584.
6. Škapa P, Bobová H, Rob L, et al. Prekancerózní léze vulvy. *Cesk Patol*. 2012; 48(1): 15–21.
7. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 68(2): 131–156.
8. Del Pino M, Rodríguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013; 62(1): 161–175.
9. Rakislova N, Clavero O, Alemany L, et al. Histological characteristics of HPV-associated and – independent squamous cell carcinomas of the vulva: a study of 1,594 cases. *Int J Cancer*. 2017; 141(12): 2517–2527.
10. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136(10): 1266–1297.
11. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2016; 20(1): 11–14.
12. Ševčík L, Škapa P, Vantuchová Y, et al. Dlaždicobuněčné prekancerózy vulvy: historie a současný stav problematiky. *Ceska Gynecol*. 2016; 81(3): 172–176.
13. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. 2009; 45(5): 851–856.
14. McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, et al. HPV-independent differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is associated with an aggressive clinical course. *Int J Gynecol Pathol*. 2017; 36(6): 507–516.
15. Santos M, Montagut C, Mellado B, et al. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol*. 2004; 23(3): 206–214.
16. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, et al. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016; 48(4): 291–302.
17. Pinto AP, Miron A, Yassin Y, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains TP53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2010; 23(3): 404–412.
18. van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LF, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2013; 26(6): 874–880.
19. Rakislova N, Saco A, Sierra A, et al. Role of human papillomavirus in vulvar cancer. *Adv Anat Pathol*. 2017; 24(4): 201–214.
20. de Sanjose S, Alemany L, Ordi J, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013; 49(16): 3450–3461.
21. Faber MT, Sand FL, Albieri V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer*. 2017; 141(6): 1161–1169.
22. Rasmussen CL, Sand FL, Frederiksen MH, et al. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer*. 2018; 142(6): 1158–1165.
23. Yap J, O'Neill D, Nagenthiran S, et al. Current insights into the aetiology, pathobiology, and management of local disease recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *BJOG*. 2017; 124(6): 946–954.
24. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143(Suppl. 2): 4–13.
25. Zieba S, Kowalik A, Zalewski K, et al. Somatic mutation profiling of vulvar cancer: exploring therapeutic targets. *Gynecol Oncol*. 2018; 150(3): 552–561.
26. Dong F, Kojiro S, Borger DR, et al. Squamous cell carcinoma of the vulva: a subclassification of 97 cases by clinicopathologic, immunohistochemical and molecular features (p16, p53, and EGFR). *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(8): 1045–1053.
27. Hansen BT, Campbell S, Nygard M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: a registry-based study in Norway. *BMJ Open*. 2018; 8(2): e019005.
28. Yoder BJ, Rufforny I, Massoll NA, et al. Stage IA vulvar squamous cell carcinoma: an analysis of tumor invasive characteristics and risk. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(5): 765–772.
29. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(3): 636–641.
30. Micheletti L, Preti M, Cintolessi V, et al. Prognostic impact of reduced tumor-free margin distance on long-term survival in FIGO stage IB/II vulvar squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29(5): e61.
31. Palaia I, Bellati F, Calcagno M, et al. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 114(2): 120–123.