

Stany przednowotworowe sromu: śródnabłonkowa neoplazja sromu, choroba Pageta oraz czerniak *in situ*

Annelinde Terlou,¹ Leen J. Blok,¹ Theo J.M. Helmerhorst,¹ Marc Van Beurden²

STRESZCZENIE

Nie ma badań przesiewowych wykrywających nowotwory sromu lub ich zmiany prekursorowe, dlatego ginekolodzy, dermatolodzy i inni przedstawiciele opieki zdrowotnej działający w tym obszarze medycyny powinni znać cechy kliniczne, zachowanie i postępowanie w przypadku różnych przednowotworowych zmian w okolicy sromu – śródnabłonkowej neoplazji sromu (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN), choroby Pageta i czerniaka *in situ*. W 2004 roku, Międzynarodowe Towarzystwo Badań Chorób Sromu (International Society for the Study of Vulvar Disease, ISSVD) przedstawiło nową klasyfikację VIN, dzieląc płaskonabłonkową VIN na typ zwykły związany z zakażeniem HPV oraz typ zróżnicowany związany z liszajem twardzinowym. W tym opracowaniu zostały przedstawione istotne kwestie dotyczące VIN, choroby Pageta oraz czerniaka *in situ* okolicy sromu, ich charakterystyka epidemiologiczna, rozpoznawanie, postępowanie oraz potencjał złośliwości.

SŁOWA KLUCZOWE

śródnabłonkowa neoplazja sromu, HPV, liszaj twardzinowy, czerniak *in situ*, choroba Pageta

Śródnabłonkowa neoplazja sromu

NAZEWNICTWO I KLASYFIKACJA

Śródnabłonkowa neoplazja sromu (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) jest stanem przednowotworowym skóry, będącym często przyczyną ciężkiego i długotrwałego świądu, bólu, a także dysfunkcji psychoseksualnych. Szeroki zakres obrazów klinicznych i histopatologicznych spowodował podział choroby na dwa typy: VIN typu zwykłego, która wywołana jest przez przetrwałą infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego (human papilloma virus, HPV) wysokiego ryzyka oraz VIN typu zróżnicowanego, która związana jest z liszajem twardzinowym (lichen sclerosus, LS). W 1912 roku Bowen po raz pierwszy opisał zmiany śródnabłonkowe w obrębie nabłonka płaskiego – od tego czasu używano do ich określenia różnych terminów. W 1965 roku Kaufman podzielił zmiany przednowotworowe na trzy kategorie: erytroplazję Queyrat, bowenoid carcinoma *in situ* i carcinoma simplex.¹ Międzynarodowe Towarzystwo Badań Chorób Sromu (ISSVD) w 1976 roku przedstawiło uproszczone nazewnictwo, zastępując wszystkie wcześniejsze terminy rakiem *in situ* i atypią sromu.² Dziesięć lat później terminy te zastąpiono pojedynczym określeniem śródnabłonkowa neoplazja sromu. Dodatkowo VIN została podzielona, analogicznie do śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), na trzy podtypy:

¹Departments of Obstetrics and Gynecology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Holandia.

²Department of Gynecology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Holandia.

Adres do korespondencji: Annelinde Terlou, Department of Obstetrics and Gynecology, Erasmus University Medical Center, room Hs-508, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, Holandia. e-mail: a.terlou@erasmusmc.nl

Acta Obstetrica et Gynecologica. 2010;89:741-748

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(1):17-29

VIN1 (łagodna dysplazja), VIN2 (umiarkowana dysplazja) i VIN3 (ciężka dysplazja).³ Powyższy system stopniowania sugeruje biologiczne kontinuum zmian typu VIN. Istnienie takiego kontinuum nie zostało jednak potwierdzone danymi kliniczno-histopatologicznymi. Dlatego ISSVD w 2004 roku wprowadziło nowy podział VIN na typ zwykły i zróżnicowany. Obydwa typy różnią się etiologią, morfologią zmian, biologią, cechami klinicznymi oraz potencjałem złośliwienia.^{4,5} Klasyfikacja WHO dzieląca VIN na VIN 1, 2 i 3 jest wciąż powszechnie stosowana.⁶

VIN typu zwykłego (usual type VIN, uVIN) została podzielona według obrazu histopatologicznego na typ brodawczakowaty, bazaloidalny lub mieszany (brodawczakowato-bazaloidalny). Jest ona spowodowana przetrwałym zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka lub onkogennym (głównie typem 16, 18 lub 33).⁷ Głównie występuje u młodszych kobiet i może mieć postać wieloogniskową.

VIN typu zróżnicowanego (dVIN) występuje rzadziej – dotyczy mniej niż 2-5% wszystkich zmian typu VIN, ale cechuje się najwyższym potencjałem złośliwienia.^{1,8} Nie ma związku z zakażeniem HPV, ale jest związana z LS, ponadto zwykle obserwowana jest u starszych kobiet.⁹ Ma zwykle charakter jednoogniskowy i wykazuje silną korelację z przebyłym lub współistniejącym inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym sromu (squamous cell carcinoma, SCC).^{10,11}

Oprócz zmian w klasyfikacji VIN, ISSVD wprowadziło również modyfikację systemu stopniowania VIN. W niektórych badaniach wykazano nakładanie się rozpoznania VIN2 i VIN3, a VIN1 stwierdzano tylko w przypadku kłykcin kończystych.^{10,12} Dodatkowo stwierdzono brak powtarzalności rozpoznania patologicznego VIN1, VIN2, VIN3, a ponadto większą powtarzalność łącznego rozpoznania VIN2 i VIN3.^{12,13} Obecnie, termin VIN jest stosowany tylko w przypadku zmian histopatologicznych wysokiego stopnia (VIN2 i VIN3). VIN1 już nie jest wykorzystywany.

EPIDEMIOLOGIA

W ostatnich dziesięcioleciach występowanie VIN wzrosło, najprawdopodobniej z powodu wzrostu zakażeń wirusem HPV. Ogólna częstość występowania raka kolczystokomórkowego sromu pozostała taka sama.^{8,14-16} W niektórych badaniach stwierdzano zwiększenie liczby przypadków raka kolczystokomórkowego sromu u młodszych kobiet z zakażenia HPV w wywiadzie i VIN.¹⁶⁻¹⁸ W niedawno przeprowadzonym w Holandii badaniu podczas 14-letniej obserwacji analizowano

częstość występowania uVIN, dVIN i raka kolczystokomórkowego sromu. Częstość występowania uVIN wzrosła niemal dwukrotnie od 1,2/100 000 w 1992 roku do 2,1/100 000 w 2005 roku, a częstość występowania dVIN dziewięciokrotnie – od 0,013 do 0,121/100 000 kobiet, podczas gdy częstość występowania raka kolczystokomórkowego sromu nie zmieniła się.⁸ Częstość występowania inwazyjnego raka kolczystokomórkowego sromu wzrasta wraz z wiekiem,^{8,19} raka kolczystokomórkowego sromu obserwuje się częściej u kobiet rasy kaukaskiej w porównaniu z kobietami innych ras.¹⁹

ETIOLOGIA

Śródnabłonkowa neoplazja sromu typu zwykłego. Ryzyko zakażenia HPV w ciągu całego życia w społeczeństwach zachodnich wynosi około 80%, około 40% wszystkich aktywnych seksualnie dorosłych kobiet co najmniej raz w życiu zakaża się wirusem HPV wysokiego ryzyka (high risk HPV, hrHPV).²⁰ Utrzymywanie się infekcji hrHPV – obserwowane w mniej niż 10% przypadków – może prowadzić do rozwoju stanów przednowotworowych dolnego odcinka okolicy anogenitalnej, takich jak uVIN.²¹⁻²³

Większość (90%) przypadków VIN należy do typu zwykłego, w którego etiologii istotną rolę odgrywa przetrwałe zakażenie hrHPV. Rozpowszechnienie zakażenia HPV w tej grupie wynosi 72-100%, przy czym w większości przypadków wykrywany jest wirus HPV16.^{7,24-29}

Immunosupresja i palenie tytoniu, zmniejszające odporność miejscową, są istotnymi czynnikami ryzyka VIN.³⁰⁻³⁴ wiadomo, że chore w stanie immunosupresji, na przykład zakażone wirusem HIV, należą do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju uVIN.^{31,35,36} W kilku badaniach dotyczących immunologii wykazano, że odpowiedź immunologiczna gospodarza odgrywa kluczową rolę w ustępowaniu lub utrzymywaniu się VIN związanej z zakażeniem HPV.³⁷⁻⁴¹ Zmiany uVIN charakteryzują się stanem immunosupresji w obrębie naskórka,^{40,41} podczas gdy w skórze właściwej odpowiedź immunologiczna na zakażenie HPV wysokiego ryzyka jest zmniejszona i niewystarczająca.^{38,39,41} Ponadto obserwowano spontaniczne ustępowanie VIN u kobiet z wyraźną odpowiedzią limfocytów T swoistą dla HPV, podczas gdy w przypadku przetrwałego zakażenia nie stwierdzano odpowiedzi limfocytów T skierowanej przeciwko HPV.³⁷

W procesach związanych z zakażeniem HPV dochodzi do kilku zmian molekularnych spowodowanych zakażeniem i następową integracją hrHPV. Genom HPV koduje kilka białek wirusowych, z których największe

znaczenie mają onkoproteiny E6 i E7. Białko E6 wirusa HPV oddziałuje na gen supresorowy guza p53, prowadząc do jego dysfunkcji i w rezultacie braku zatrzymania cyklu komórkowego.⁴² Białko E7 wirusa HPV inaktywuje gen supresorowy retinoblastoma pRb, co prowadzi do nadmiernej ekspresji biomarkerów p16^{ink4a} i p14^{arf} oraz hiperprolifracji zakażonych komórek.^{43,44} W rezultacie, w większości zmian typu uVIN markery p16^{ink4a} i p14^{arf} są dodatnie, a marker p53 ujemny.⁴⁴⁻⁴⁸ Zwiększoną ekspresję p16^{ink4a} w połączeniu z małą ekspresją p53 częściej obserwowano u młodych kobiet w porównaniu ze starszymi z rakiem kolczystokomórkowym sromu.⁴⁹

Markery te nie różnicują jednak uVIN z dVIN. Dużą ekspresję p16^{ink4a} obserwowano we wszystkich guzach związanych z uVIN, ale także w przypadku 10 spośród 105 guzów związanych z dVIN. Niemal wszystkie guzy związane z dVIN były HPV ujemne i żaden z nich nie wykazywał integracji wirusa HPV; inaczej było w przypadku guzów związanych z uVIN, gdzie w 23 spośród 25 stwierdzono zintegrowany genom HPV.⁵⁰ Ostatnio wykazano, że we wszystkich zmianach typu dVIN występował dodatkowy fragment chromosomu 3q26; a w zmianach typu uVIN wykryto go tylko u 50%. Zaburzona równowaga w obrębie fragmentu chromosomu 3q26 może cechować się dodatkową wartością diagnostyczną w rozpoznawaniu zmian typu VIN wraz z barwieniem w kierunku p16^{ink4a} i p53.⁵¹

Neoplazja śródnabłonkowa typu zróżnicowanego

W przeciwieństwie do uVIN, obecność HPV w dVIN jest bardzo rzadka, a dokładna przyczyna dVIN pozostaje wciąż niejasna.^{11,50,52,53} Przypuszcza się, że dVIN wiąże się z liszajem twardzinowym,⁹ a wyniki kilku badań wskazują na jasny związek między dVIN a LS, w obrębie skóry przylegającej do raka kolczystokomórkowego sromu.⁵⁴⁻⁵⁸ Wydaje się jednak, że VIN związana z LS bez współistniejącego raka kolczystokomórkowego sromu jest bardziej prawdopodobna w przypadku typu niezróżnicowanego.⁵⁹ Przerost nabłonka płaskiego jest również często obserwowany w obrębie przyległego naskórka pacjentek z dVIN i może być jednym z etapów karcynogenezy.^{11,60} dVIN jest często HPV ujemna i p53 dodatnia.^{11,45,61,62}

OBRAZ KLINICZNY I ROZPOZNIANIE

Obraz kliniczny VIN jest różnorodny. Zmiany mogą być czerwone, białe lub pigmentowane, płaskie i wyniosłe, mogą występować nadżerki lub owrzodze-

nia. Objawy, takie jak świąd czy ból, są obserwowane u około 60% chorych.^{63,64} Ze względu na brak jakichkolwiek objawów podmiotowych istotne jest dokładne badanie okolicy sromu. Cechami klinicznymi pomocnymi w postawieniu właściwego rozpoznania są kolor, grubość i powierzchnia zmian, a także liczba ognisk.¹ Potwierdzenie rozpoznania możliwe jest po biopsji w znieczuleniu miejscowym najbardziej podejrzanej części zmiany.⁶⁵

Najczęściej zajętymi okolicami są wargi większe i mniejsze oraz wędzidełko warg sromowych.^{32,36} Zmiany uVIN mają często charakter wieloogniskowy.^{9,63,64} Choroba wieloogniskowa (zmiany na szyjce macicy, w pochwie lub okolicy odbytu) występuje często u chorych z uVIN i jest związana z wiekiem, a jej częstość zmniejsza się z 59% u kobiet między 20 a 34 r.ż. do 10% u kobiet powyżej 50 r.ż.^{9,29,32,66} Dlatego uważne badanie dolnego odcinka okolicy anogenitalnej (srom, krocze i okolica okołodbytowa), obejmujące również szyjkę macicy i pochwę jest obowiązkowe.

Rozpoznanie dVIN jest wyzwaniem. Prawie zawsze zmiany dVIN są obserwowane w zmianach typu liszaja twardzinowego (LS) lub liszaja płaskiego (*lichen planus*, LP). dVIN można podejrzewać przy obecności zmian o zabarwieniu czerwonym, a także obszarów z hiperkeratozą, owrzodzeniem lub szorstką, nieregularną powierzchnią.^{9,11} Pacjentki często zgłaszają objawy związane z długotrwałym przebiegiem LS lub LP – świąd lub pieczenie sromu.¹¹

Ze względu na duży potencjał złośliwienia dVIN, wszystkie podejrzane zmiany u chorych na LS lub LP powinny być bezzwłocznie poddawane biopsji lub wycięciu w celu uzyskania wiarygodnego rozpoznania histopatologicznego.

HISTOLOGIA

Neoplazja śródnabłonkowa typu zwykłego

Histopatologicznie uVIN dzieli się na podtyp brodawczakowaty i bazaloidalny. Ich rozpoznanie jest łatwe. Zazwyczaj naskórek ulega pogrubieniu z towarzyszącą powierzchnią hiper- lub parakeratozą. Nie dochodzi do dojrzewania komórek z towarzyszącą hiperchromacją jądra komórkowego, pleomorfizmem i licznymi figurami podziału na wszystkich poziomach naskórka.⁹ Proces śródnabłonkowy może również obejmować przydatki skóry.^{68,69} W brodawczakowatym podtypie VIN naskórek ma szerokie i głęboko sięgające sople, często położone blisko powierzchni, co prowadzi do charakterystycznego brodawczakowatego wyglądu.

Obserwuje się wyraźny polimorfizm komórkowy, a także wyraźnie nieprawidłowe dojrzewanie komórek. Często widoczne są koilocytoza, ciała okrągłe, wielojądrowość, nieprawidłowe figury podziału i akantozę.⁹ Bazaloidalny podtyp VIN charakteryzuje się pogrubieniem naskórka ze stosunkowo płaską i niebrodawkową powierzchnią. W obrębie naskórka widoczna jest duża liczba stosunkowo jednakowych, niezróżnicowanych komórek o wyglądzie bazaloidalnym. Figury mitotyczne są liczne, ale koilocyty i ciała okrągłe występują rzadziej niż w brodawczakowatej postaci VIN. Cechy brodawczakowatej i bazaloidalnej postaci VIN stwierdza się często w obrębie tej samej zmiany, którą określa się terminem mieszanej postaci VIN.⁹

VIN typu zróżnicowanego można łatwo pomylić z łagodnymi zmianami skórnymi ze względu na wysoki stopień zróżnicowania komórek oraz brak rozległego nieładu komórkowego.^{5,9,11,62} Obraz histologiczny obejmuje pogrubiałą nabłonek z parakeratozą, wydłużone i tworzące anastomozy sople naskórkowe oraz powiększone, nieprawidłowe keratynocyty z przedwczesnym eozynofilowym różnicowaniem cytoplazmatycznym.^{9,11} Te nieprawidłowe keratynocyty są ograniczone do podstawnych i przypodstawnych warstw naskórka i są cechą charakterystyczną dVIN.⁹ Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających powtarzalność histopatologicznych rozpoznań dVIN. Barwienie z użyciem MIB1 (Ki-67), markera uwidaczniającego dzielące się komórki, może być pomocne w odróżnieniu dVIN od prawidłowego nabłonka sromu. Warstwa podstawna dVIN jest dodatnia dla MIB1, podczas gdy prawidłowy nabłonek sromu charakteryzuje się niemal całkowicie ujemną warstwą podstawną.⁷⁰ Innym narzędziem, które może być pomocne, jest barwienie w kierunku białka p53. Zmiana w genie supresorowym guza p53 wydaje się zaangażowana w rozwój dVIN, a nadekspresja p53 została wykazana w dVIN.¹¹

ASPEKT PSYCHOSEKSUALNY

Ponieważ częstość występowania VIN wzrosła gwałtownie – szczególnie u młodych kobiet¹⁶ – należy poświęcić uwagę powikłaniom psychoseksualnym VIN i wycięcia sromu. Liczba badań dotyczących aspektu psychoseksualnego VIN jest jednak ograniczona. Leczenie chirurgiczne zmian sromu może prowadzić do zniekształceń, pooperacyjnego zmniejszenia jakości życia (quality of life, QoL) oraz upośledzenia czynności seksualnych.⁷¹⁻⁷³ Ponadto czynności seksualne zależą od zakresu operacji.^{73,74} Dlatego leczenie oszczędzające

anatomię sromu, takie jak imikwimod lub waporyzacja laserem CO₂, mogą mieć istotne znaczenie w zapobieganiu powikłaniom psychoseksualnym. Nie przeprowadzono jednak dużych badań porównujących wpływ różnych metod leczenia VIN na jakość życia. Niedawno oceniano rozpowszechnienie zaburzeń psychoseksualnych u kobiet z VIN. Zaburzenia lękowe o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stwierdzono u 32% badanych, a depresję w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego u 18% badanych.⁷⁵ Te czynniki psychologiczne były silnymi determinantami jakości życia, podczas gdy zmienne kliniczne, takie jak czas trwania choroby, objawy i liczba metod leczenia, nie miały na nią wymiernego wpływu. Podsumowując, lekarze powinni zwracać uwagę na psychologiczne i seksualne konsekwencje leczenia VIN. Przyszłe badania powinny skupiać się na czynnikach predykcyjnych, które upośledzają czynności seksualne oraz jakość życia po zabiegach wycięcia VIN oraz ocenić czy jakość życia i czynności seksualne są lepsze po zastosowaniu leczenia oszczędzającego anatomii i czynność sromu.

METODY LECZENIA

Śródnabłonkowa neoplazja sromu typu zwykłego

Przez długi czas wybór metody leczenia uVIN był podyktowany przednowotworowym charakterem choroby. Dawniej w celu usunięcia choroby przeprowadzano rozległe operacje, takie jak wulwektomia. Niezależnie od metody leczenia chirurgicznego, marginesy wycięcia są często dodatnie, często występują również nawroty.^{64,76,77} W 1995 roku Kaufman zwrócił uwagę na znaczenie indywidualizacji leczenia. Powinno być ono ukierunkowane na zachowanie prawidłowej anatomii i czynności sromu.⁷⁸ Dlatego ograniczone leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu chirurgicznym wszystkich widocznych zmian było w ostatnich dekadach techniką z wyboru.⁷⁸ Leczenie chirurgiczne może być przeprowadzane na różne sposoby. Pojedynczo lub w skojarzeniu stosowano chirurgię „zimnego noża” i waporyzację laserem CO₂. Waporyzacja laserem może być skuteczną metodą leczenia obszarów pozbawionych owłosienia. Technika ta niszczy jednak całą tkankę, zaleca się więc pobranie biopsji przed zabiegiem.^{1,76} Podsumowując, metoda chirurgiczna jest skuteczna w usuwaniu zmian przednowotworowych, jednak częstość nawrotów jest duża, a leczenie wpływa na jakość życia i czynności seksualne chorych.

Głównymi zaletami leczenia zachowawczego są zachowanie anatomii sromu i jego czynności. Leczenie

miejscowe jest atrakcyjne, ponieważ może być stosowane bezpośrednio przez pacjentkę i łatwo można monitorować jego skuteczność. Leczenie miejscowe nie daje jednak możliwości oceny preparatu histologicznego, co może prowadzić do przecenienia wczesnej inwazji. Dlatego przed jego rozpoczęciem ważna jest dokładna biopsja.

Imikwimod w postaci 5% kremu jest miejscowym modulatorem odpowiedzi immunologicznej, działającym przez wiązanie się z receptorem toll-podobnym 7 (toll-like receptor, TLR) na powierzchni komórek dendrytycznych, co prowadzi do wydzielania cytokin prozapalnych. Powoduje to indukcję odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko guzowi.^{79,80} Skuteczność imikwimodu oceniono w kilku badaniach. W przeglądzie systematycznym przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych u 210 pacjentek, w 17 badaniach (badanie randomizowane, 10 serii przypadków oraz 6 opisów przypadków). Czas leczenia wahał się od 3 do 32 tygodni, a okres obserwacji od tygodnia do 30 miesięcy. Całkowite ustąpienie zmian obserwowano u 26-100% chorych, u 0-60% nastąpiła częściowa regresja, a u 0-37% wznowa. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były miejscowe pieczenie i ból.⁸¹ Analiza danych dotyczących nawrotów po leczeniu imikwimodem, w porównaniu z leczeniem chirurgicznym, wykazała, że wskaźnik nawrotów po 16 miesiącach wynosił 20,5% u chorych leczonych imikwimodem i 53,5% u leczonych chirurgicznie.⁸² Przeprowadzono dwa randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą porównujące placebo i imikwimod.^{83,84} W pierwszym 31 chorych leczono zwiększającą się dawką preparatu przez 16 tygodni. W grupie leczonej imikwimodem całkowitą regresję zaobserwowano u 81%, zaś częściową u 10% pacjentek, przy całkowitym braku odpowiedzi na leczenie placebo. Nie zaobserwowano progresji do choroby inwazyjnej.⁸³ W drugim badaniu randomizowanym zmniejszenie powierzchni zmian skórnych zaobserwowano w 81% przypadków (35% odpowiedź całkowita, 46% odpowiedź częściowa) w porównaniu z 0% w grupie placebo ($p < 0,001$). Ponadto nie wykazano DNA HPV u 58% chorych po leczeniu imikwimodem. U dwóch chorych przyjmujących placebo i jednej leczonej imikwimodem doszło do progresji choroby do stadium inwazyjnego (< 1 mm). Zmniejszenie zmian chorobowych było związane z częściową normalizacją liczby komórek immunokompetentnych. Wykazano, że imikwimod zwiększa aktywność limfocytów T CD4+ HPV16 swoistych u pacjentek z VIN, ale siła i swoistość nie miała związku z odpowiedzią kliniczną.⁸⁵

W innym badaniu oceniano znaczenie interferonu γ (IFN γ) swoistego dla HPV16 związanego z odpornością T-komórkową CD4+ w ocenie skuteczności klinicznej leczenia imikwimodem.⁸⁶ Nie stwierdzono wzrostu odpowiedzi limfocytów T CD4+ swoistej dla HPV16 pod wpływem leczenia imikwimodem, ale co ciekawe, istniejąca wcześniej odpowiedź limfocytów T swoista dla HPV typu 1 wiązała się z korzystniejszymi wynikami leczenia imikwimodem.⁸⁶ Imikwimod jest obecnie zalecany jako leczenie pierwszego rzutu VIN. Do tej pory nie ogłoszono danych z długoterminowych obserwacji po leczeniu imikwimodem i są one oczekiwane w najbliższej przyszłości.

W miejscowej terapii fotodynamicznej (photodynamic therapy, PDT) wykorzystuje się lokalizującą guz substancję uwrażliwiającą na światło, kwas 5-aminolewulinowy (ALA), w połączeniu z nietermicznym światłem o odpowiedniej długości fali, w celu spowodowania śmierci komórkowej indukowanej tlenem. Skuteczność metody została udowodniona w nieczerniakowym raku skóry.⁸⁷ W celu oceny skuteczności tego leczenia w uVIN przeprowadzono kilka nierandomizowanych i niekontrolowanych badań. Wskaźniki odpowiedzi wahały się od 0 do 71%.⁸⁸⁻⁹³ Małe, pojedyncze ogniska często odpowiadają na PDT, gorzej zaś wielogniskowe, pigmentowane lub bardziej zaawansowane zmiany. Ponadto w przypadku zmian uVIN, które nie odpowiedziały na leczenie, częściej wykrywano HPV w porównaniu ze zmianami uVIN odpowiadającymi na leczenie.^{88,90} Wskaźnik nawrotów (około 48%) nie różni się istotnie od leczenia chirurgicznego lub waporyzacji laserem. Zaletami terapii fotodynamicznej są minimalne uszkodzenie tkanek, krótki czas gojenia oraz niewielkie działania niepożądane.⁸⁸⁻⁹³ Ostatnio opublikowano wyniki badania, w którym 20 chorych z uVIN poddano leczeniu sekwencyjnemu imikwimodem w skojarzeniu z PDT. Ogólny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 55%, w 52 tygodniu badania u 65% chorych nie było objawów, w porównaniu z 5% na początku badania.⁹⁵

Aby wzmocnić odporność zależną od limfocytów T w zmianach typu uVIN, opracowano szczepionki lecznicze. Większość z nich wywołuje swoistą odporność skierowaną przeciwko białkom E6 i E7. Zmniejszenie rozmiarów zmian o co najmniej 50% obserwowano u 8 z 18 chorych szczepionych TA-HPV, rekombinowanym wirusem ospy krowiej,⁹⁶ podczas gdy inni badacze obserwowali po tej samej szczepionce zmniejszenie rozmiaru zmian o 50% u 5 z 12 pacjentek. U jednej z chorych stwierdzono całkowitą regresję zmian.⁹⁷ W dwóch badaniach oceniano skuteczność trzech szczepień biał-

kiem HPV L2E6E7 skojarzonym z pojedynczą dawką szczepionki wirusem krowianki wykazującym ekspresję białek E6/E7 HPV 16/18 podawaną przed cyklem szczepień lub po nim.^{98,99} Spośród 39 pacjentek u 9 zmiana zmniejszyła się, u 25 jej wielkość nie zmieniła się, a u 5 doszło do progresji choroby. Udowodniono, że taki sposób podawania jest immunogeny, ale nie wykazano związku między wywoływaniem odporności swoistej dla HPV16 oraz wyników klinicznych.^{98,99} W ostatnio przeprowadzonym badaniu 20 kobiet z VIN wysokiego stopnia z obecnością HPV16 było szczepionych trzy- lub czterokrotnie mieszaniną długołańcuchowych peptydów z onkoprotein E6 i E7 HPV-16. Trzy miesiące po szczepieniu u 5 kobiet stwierdzono całkowitą regresję zmian, a po dwunastu miesiącach od ostatniego szczepienia ich liczba wzrosła do 9. Całkowita odpowiedź utrzymywała się w 24 miesiącu obserwacji. Dodatkowo, częściowa odpowiedź była obserwowana u 7 pacjentek po 3 miesiącach oraz u 6, po 12 miesiącach obserwacji. Odpowiedzi T-komórkowe wywołane szczepionką były obserwowane u wszystkich chorych. Kobiety, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie, wykazywały istotnie silniejszą odpowiedź limfocytów T CD4+ związaną z IFN γ oraz szeroką odpowiedź limfocytów T CD8+ w porównaniu z pacjentkami nieodpowiadającymi na terapię i z tego względu całkowite odpowiedzi wydawały się skorelowane z wywoływaniem odporności swoistej dla HPV-16.¹⁰⁰

W przeszłości pod kątem leczenia VIN badano kilka innych opcji terapeutycznych, takich jak stosowanie 5-fluorouracylu, cydofowiru, interferonów oraz indolo-3-karbinolu.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ W tych badaniach uczestniczyła niewielka liczba chorych i ze względu na niewielką skuteczność lub ciężkie działania niepożądane żadne z nich nie jest standardowym leczeniem VIN.

Jak wykazano badając wiele metod leczenia VIN, żadna z nich nie jest w 100% skuteczna, a wiele stanowi obciążenie dla pacjentki. W związku z tym niektóre chore nie podejmują leczenia. Jedną z możliwości jest strategia typu „czekaj i patrz”, ukierunkowana na kontrolę objawów i prewencję rozwoju nowotworu.¹⁰⁶ Wskazane są częste wizyty kontrolne obejmujące dokładne badanie kliniczne, a w razie podejrzenia rozwoju raka biopsja skóry do badania histopatologicznego.

Odpowiedź immunologiczna gospodarza odgrywa istotną rolę w usuwaniu HPV, stąd szczepienie profilaktyczne może być skuteczną metodą zapobiegającą chorobom związanym z zakażeniem HPV. W celu zapobiegania infekcji oraz następowemu rozwojowi CIN (cervical intraepithelial neoplasia) i raka szyjki macicy

w ciągu ostatnich lat opracowano kilka szczepionek. Dostępna jest czterowalentna szczepionka skierowana przeciwko HPV 16, 18, 6 i 11 oraz szczepionka dwuwalentna skierowana przeciwko HPV 16 i 18. W analizie skojarzonej trzech badań randomizowanych szczepionka czterowalentna była w 97% skuteczna w zapobieganiu uVIN związanej z zakażeniem HPV 16 i 18 w populacji bez takiego zakażenia w czasie pierwszego szczepienia oraz skuteczna w 100% w populacji, u której nie występowało takie zakażenie do końca cyklu szczepień. W populacji leczonej zgodnie z intencją (obejmującej kobiety, które pierwszego dnia mogły być zakażone HPV16 lub HPV18), skuteczność szczepionki wynosiła 71%.¹⁰⁷ Nie ma danych dotyczących wpływu szczepionki dwuwalentnej na rozwój uVIN.

Śródnabłonkowa neoplazja sromu typu zróżnicowanego

Zalecany leczeniem dVIN jest radykalne wycięcie chirurgiczne ze względu na jej częste występowanie z inwazyjnym rakiem kolczystokomórkowym. Obserwacja powinna odbywać się w specjalistycznej klinice zajmującej się chorobami sromu lub powinna być prowadzona przez specjalistę zajmującego się chorobami sromu, który odbył dodatkowe szkolenie dotyczące leczenia tych chorób.¹⁰⁸

POTENCJAŁ ZŁOŚLIWIENIA

Śródnabłonkowa neoplazja sromu typu zwykłego

Chociaż dVIN cechuje się znacznie większym potencjałem złośliwienia niż uVIN,^{8,11,57,67} nie należy bagatelizować potencjału złośliwienia uVIN. Wykazano, że uVIN charakteryzuje duża zdolność podziałów.¹⁰⁹ W metaanalizie wykazano, że u 8 z 88 (9%) nieleczonych chorych z uVIN rozwinął się inwazyjny rak kolczystokomórkowy w ciągu 1-8 lat.⁶⁴ Inni badacze obserwowali znacznie wyższy odsetek, u 10 z 63 (15,8%) nieleczonych chorych doszło do progresji w ciągu 1,1-7,3 roku.⁷⁶ U kobiet leczonych wskaźnik progresji w czasie obserwacji po leczeniu wynosił 3,3% (208 z 3322).⁶⁴ Na wskaźnik ten nie wpływał zakres operacji.⁶⁴ W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Norwegii wykazano, że obecność wolnych brzegów wycięcia nie zapobiegała rozwojowi inwazyjnego raka kolczystokomórkowego. W tym badaniu u 50% chorych, u których doszło do rozwoju raka kolczystokomórkowego sromu, po leczeniu brzegi wycięcia były wolne od zmian.¹⁵ Dlatego nie powinno się powiększać zakresu wycięcia, aby zapobiec progresji.

Potencjał złośliwienia uVIN znajduje wyraz również przez stwierdzenie ukrytych raków w obrębie VIN. W niedawnych badaniach wykazano wskaźnik ukrytych nowotworów w biopsjach sromu wynoszący 3,8% dla VIN2 i 11,9% dla VIN3 (określenie uVIN nie było stosowane).¹¹⁰ W innych badaniach stwierdzono wskaźniki ukrytych nowotworów na poziomie 3,2-18,8%.^{64,111} Znanymi czynnikami ryzyka progresji uVIN były zaawansowany wiek, zmiany wyniosłe, immunosupresja i radioterapia.^{8,64,112} Dodatkowo uważa się, że uVIN typu bazaloidalnego wykazuje większe ryzyko progresji w porównaniu z typem brodawkowatym.⁵

U chorych na uVIN opisano również samodzielną regresję zmian. Została ona zaobserwowana u 1,2% badanych, przy czym wszystkie miały mniej niż 35 lat i często regresja była związana z ciążą,⁶⁴ a zmiany zwykle obejmowały wiele ognisk barwnikowych.⁷⁶

Śródnabłonkowa neoplazja sromu typu zróżnicowanego

W ostatnio przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że ogólny odsetek zmian typu dVIN z następowym rozpoznaniem SCC wynosił 32,8%, podczas gdy dla zmian typu uVIN – 5,7%. Ponadto mediana czasu od rozpoznania dVIN do rozpoznania SCC wynosiła 22,8 miesiąca, podczas gdy mediana czasu od rozpoznania uVIN do rozpoznania SCC – 41,4 miesiąca.⁸ Związek między rakiem sromu występującym wcześniej, jednocześnie lub później a dVIN jest trzykrotnie częstszy niż w przypadku uVIN (85,7 vs 25,7%).⁵⁷ Ponadto rak sromu powstający na podłożu dVIN wydawał się częściej nawracać niż nowotwory wywodzące się z uVIN.⁵⁸ W innym badaniu zauważono, że rokowanie co do przeżycia 5-letniego bez choroby i przeżycia ogólnego było gorsze u pacjentek z SCC sromu związanym z LS lub hiperplazją nabłonka „z atypią lub bez atypii” (termin dVIN nie był stosowany) w porównaniu z pacjentkami z uVIN związaną z SCC.¹¹³

PODSUMOWANIE

Częstość występowania VIN wzrosła. Kluczowe znaczenie ma odróżnienie uVIN od dVIN. Obydwa podtypy różnią się objawami klinicznymi, etiopatologią i co najważniejsze, potencjałem złośliwienia. Leczeniem z wyboru zmian typu dVIN jest radykalne wycięcie chirurgiczne, podczas gdy w przypadku zmian typu uVIN zalecane jest bardziej konserwatywne leczenie. UVIN występuje głównie u młodych kobiet, istotne jest więc indywidualne podejście z uwzględnieniem psychoseksualnych następstw choroby i jej leczenia. Ze względu

na duży wskaźnik nawrotów po różnych metodach terapii zalecana jest dokładna obserwacja prowadzona przez wykwalifikowanych specjalistów.

Ostatnio w większości państw zachodnich wprowadzono szczepionkę profilaktyczną przeciwko HPV, która potencjalnie może zapobiec większości zmian przednowotworowych związanych z HPV i około jednej trzeciej wszystkich nowotworów sromu. Tymczasem potrzebne są dalsze badania, aby poprawić wyniki leczenia.

Choroba Pageta okolicy sromu

W 1986 r. ISSVD sklasyfikowała pozasutkową chorobę Pageta okolicy sromu (extramammary Paget's disease, EMPD) jako zmianę śródnabłonkową sromu niewydzielającą się z nabłonka płaskiego.³ EMPD sromu jest stosunkowo rzadkim nowotworem śródnabłonkowym. Głównie dotyczy kobiet w okresie pomenopauzalnym, ze średnią wiekiem wynoszącą 72 lata. Najczęstszymi oznakami i objawami choroby są świąd, pieczenie, sączenie i krwawienie do 5 lat trwania choroby.¹¹⁴⁻¹¹⁸ U wielu chorych między wystąpieniem objawów a prawidłowym rozpoznaniem upływa dużo czasu, co jest wyraźnie widoczne w przypadku większych zmian.¹¹⁹ Choroba jest zwykle wielogniskowa i może występować na sromie, wzgórku łonowym, w okolicy krocza, w okolicy odbytu oraz na wewnętrznej powierzchni ud. Często stwierdza się liczne dobrze ograniczone ogniska łuszczące się, sączące, wypryskowe czy rumieniowo-białe, pokryte małymi, bladymi wysepkami.

EMPD sromu jest głównie zmianą śródnabłonkową, ale może dochodzić do zajęcia skóry właściwej, czasami bywa związana z leżącym głębiej gruczolakorakiem. W badaniu obejmującym dużą liczbę chorych u 26% z nich stwierdzono inne guzy pierwotne, takie jak rak piersi, trzustki, endometrium, pęcherza moczowego, żołądka i odbytnicy. Gruczolakorak sromu (4%) i inwazyjna EMPD sromu (16%) często mogą współwystępować, a odsetek nawrotów EMPD sromu jest wysoki (35%).¹¹⁴ Podobnie jak w przypadku raka kolczystokomórkowego sromu, dostępne są dowody przemawiające za wyodrębnieniem minimalnie inwazyjnej EMPD sromu (≤ 1 mm głębokości inwazji), która charakteryzuje się małym ryzykiem przerzutów odległych i zgonu spowodowanego chorobą.^{120,121}

W badaniu histopatologicznym widoczna jest akantozą i wydłużone sople naskórkowe. Komórki Pageta są dużymi śródnabłonkowymi komórkami o dużym jądrze, które często ma wyraźne jąderko, i obfitej,

zazwyczaj jasnej, zawierającej mucynę, bladej cytoplazmie. Komórki te mogą występować pojedynczo w niewielkich skupiskach lub dużych gniazdach. Nabłonek płaski jest często hiperplastyczny z hiperlub parakeratozą. Komórki Pageta mogą rozprzestrzeniać się na przewód gruczołowy i jednostki włosowo-łojowe,^{114,118,121} może dochodzić do proliferacji komórek macierzystych przydatków zlokalizowanych w jednostkach lejkowo-łojowych mieszków włosowych i przydatkach.¹²² Uważa się, że co najmniej część przypadków EMPD sromu powstaje wieloogniskowo w obrębie naskórka z pluripotencjalnych komórek macierzystych.¹²³ Istnieją dowody na to, że EMPD sromu to heterogenna grupa nowotworów nabłonkowych, które mogą być podobne zarówno klinicznie, jak i histopatologicznie. EMPD sromu można podzielić według pochodzenia neoplastycznych komórek Pageta na pierwotną (pochodzenia skórniego), występującą w obrębie nabłonka sromu lub wtórną (pochodzenia pozaskórniego), powstającą w wyniku szerzenia się nowotworu narządów wewnętrznych, najczęściej gruczolakoraka odbytu i odbytnicy lub raka urotelialnego pęcherza moczowego lub cewki moczowej do nabłonka sromu. Pierwotna EMPD dalej dzieli się na postać pierwotną śródnabłonkową z zajęciem lub bez niego oraz na śródnabłonkową chorobę Pageta, będącą objawem leżącego głębiej gruczolakoraka przydatków skóry. Wtórna EMPD ma pochodzenie anorektalne, urotelialne lub inne. Te podtypy mogą dawać podobne objawy na skórze i mogą cechować się podobnym obrazem histopatologicznym w rutynowym barwieniu hematoksyliną i eozyną. Aby je różnicować, potrzebne są badania immunohistochemiczne. Pierwotna EMPD sromu wykazuje immunoreaktywność CK7 i GCDFP-15, ale rzadko CK20. EMPD sromu wtórna do raka anorektalnego wykazuje immunoreaktywność CK20, lecz zwykle nie CK7, nie obserwuje się immunoreaktywności GCDFP-15. EMPD sromu wtórna do raka urotelialnego wykazuje immunoreaktywność CK7 i CK20, ale nie GCDFP-15. Dodatkowo UP-III, marker swoisty dla urotelium, jest immunoreaktywny we wtórnym EMPD sromu o pochodzeniu urotelialnym. Rozróżnienie między postaciami jest istotne, ponieważ dokładne rozpoznanie istotnie wpływa na leczenie.^{124,125}

Standardowym leczeniem EMPD jest szerokie wycięcie miejscowe do głębokości 4-6 mm, obejmujące jednostki włosowo-łojowe i struktury przydatków skóry. Chore z gruczolakorakiem przydatków lub inwazją EMPD powyżej 1 mm powinny być leczone bardziej

agresywnie, z wycięciem zajętego obszaru sięgającym do powięzi oraz obustronną limfadenektomią okolicy pachwinowej i udowej. Konieczna może być rekonstrukcja sromu i krocza przy użyciu przeszczepów skóry, miejscowych płatów skórnych, płatów mięśniowych oraz płatów zbudowanych z powięzi i skóry.¹²⁶ W niewielkich badaniach serii przypadków imikwimod w postaci 5% kremu okazał się bezpieczną metodą leczniczą, wykazano, że może indukować całkowite odpowiedzi w pierwotnej i nawrotowej EMPD sromu. Stosowane schematy lecznicze różniły się. Skuteczna wydaje się codzienna aplikacja preparatu przez 3 tygodnie, a następnie co drugi dzień przez kolejne 3 tygodnie.¹²⁷⁻¹²⁹ Znaczenie terapii fotodynamicznej^{130,131} w leczeniu skojarzonym rozległej lub nawracającej EMPD sromu jest wciąż niewyjaśnione. Radioterapia w wybranych przypadkach może być możliwa do wykonania i skuteczna.¹³² W około 30% przypadków EMPD sromu stwierdzono nadekspresję białka HER-2/neu. Potencjalną nową strategią leczniczą w wybranych przypadkach EMPD sromu wykazujących nadekspresję HER-2/neu może być terapia celowana trastuzumabem. Takie leczenie może prowadzić do istotnej regresji choroby i ustąpienia objawów.¹³³ EMPD sromu z ekspresją HER-2/neu cechuje się większymi wskaźnikami nawrotów, co sugeruje agresywniejszy przebieg tej postaci choroby.¹³⁴

Nawroty choroby Pageta sromu są częste^{114,135} i mogą być związane z tym, że rozmiary histologiczne zmian są o wiele większe niż widoczne gołym okiem, marginesy zajętego obszaru są bardzo nieregularne i obecnych jest wiele ognisk choroby.¹³⁶ Nie ma związku między nawrotami choroby a statusem marginesów, nawroty choroby są częste, niezależnie od statusu marginesów wycięcia.^{118,132,137} Choroba obejmująca okolicę krocza jest istotnym czynnikiem ryzyka nawrotów. Analiza marginesów wycięcia w badaniu śródoperacyjnym mrożonych wycinków wydaje się nie zmniejszać wskaźnika nawrotów.¹³² Zaleca się długoterminową obserwację, ponieważ nawroty są częste i mogą być obserwowane wiele lat po pierwotnym leczeniu, często potrzebne jest powtórne wycięcie chirurgiczne.

Czerniak *in situ* okolicy sromu

Czerniak *in situ* (melanoma *in situ*, MIS) występuje rzadko w okolicy sromu i prawdopodobnie cechuje się stosunkowo powolną progresją do czerniaka inwazyjnego.¹³⁸ W przypadkach zmian barwnikowych powinna być rozważana reguła ABCDE rozpoznawania

czerniaka (Asymmetry, Border irregularities, Color variation, Diameter >6 mm, Enlargement or Evolution of color change, shape or symptoms).^{139,140} Biopsję powinno się pobierać ze wszystkich podejrzanych zmian zlokalizowanych w tej okolicy, a ze względu na kluczową potrzebę ustalenia głębokości zmiany zaleca się wykonywanie biopsji sztanconej. Przeciwwskazane jest usuwanie zmian metodami kriochirurgii, kauteryzacji lub laserem, ponieważ wszystkie zmiany powinny być poddane badaniu histopatologicznemu. Małe zmiany często mogą być wycięte w całości, przy biopsji zmian z hiperpigmentacją, zalecana jest pobranie najgrubszej części zmiany.^{138,141} Jeśli czerniaka uwzględnia się w diagnostyce różnicowej zmian barwnikowych, to rozpoznanie i leczenie jest łatwe, a rokowanie korzystne.¹⁴² Przy podejrzeniu czerniaka techniką z wyboru jest biopsja wycinająca całą klinicznie podejrzaną zmianę, z wąskim 1-2 mm marginesem zdrowej przylegającej prawidłowo wyglądającej skóry – należy unikać biopsji ścinającej. Biopsja wycinkowa jest akceptowana w przypadku większych zmian, w badaniach nie wykazano gorszego rokowania, jeśli początkowa biopsja nie objęła całej – później wyciętej – zmiany. W MIS proliferujące nowotworowe melanocyty są ograniczone do naskórka. Chociaż faza *in situ* występuje w 3 spośród 4 inwazyjnych postaci czerniaka, w czerniaku wywodzącym się z plamy soczewicowatej i w czerniaku akralnym, nie ma to znaczenia dla lekarza, ponieważ i tak zmiana powinna zostać usunięta. Nie ma danych pochodzących z badań randomizowanych, które mogłyby służyć do określenia optymalnego zakresu wycięcia chirurgicznego u pacjentów z melanoma *in situ*. Dane retrospektywne potwierdzają jednak zasadność rutynowego wycięcia z 0,5 cm marginesem.^{145,146}

Deklaracja interesów: autorzy nie podają źródeł konfliktów interesów. Autorzy odpowiadają za zawartość i opracowanie dokumentu.

2010 Informa UK Ltd. (Informa Healthcare, Taylor & Francis AS). This translation of the article Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma *in situ* by Annelinde Terlou, Leen J. Blok, Theo J.M. Helmerhorst, Marc Van Beurden from Acta Obstetrica et Gynecologica. 2010;89:741-748 is reprinted with permission of John Wiley and Sons Inc.

Piśmiennictwo

1. Preti M, Van Setters M, Sideri M, Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol. 2005;48:845-61.
2. ISSVD. New nomenclature for vulvar disease. Obstet Gynecol. 1976;47:122-4.
3. Wilkinson EJ, Kneale BL, Lynch PJ. Report of the ISSVD Terminology Committee. J Reprod Med. 1986;31:973-4.
4. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology. ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med. 2005;50:807-10.
5. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. J Low Genit Tract Dis. 2006;10:161-9.
6. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Tumors of the vulva. In: Tavassoli FA, Devilee P, (eds). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs World health organization classification of tumours. Lyon: IARC Press 2003:313-34.
7. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. Vaccine. 2008;26(Suppl 10):K17-28.
8. van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. Eur J Cancer. 2009;45:851-6.
9. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. Int J Gynecol Pathol. 2001;20:16-30.
10. Scurry J, Campion M, Scurry B, Kim SN, Hacker N. Pathologic audit of 164 consecutive cases of vulvar intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Pathol. 2006;25:176-81.
11. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. Am J Surg Pathol. 2000;24:429-41.
12. van Beurden M, de Craen AJ, de Vet HC, Blaauwgeers JL, Drillingburg P, Gallee MP, et al. The contribution of MIB 1 in the accurate grading of vulvar intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol. 1999;52:820-4.
13. Preti M, Mezzetti M, Robertson C, Sideri M. Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study. BJOG. 2000;107:594-9.
14. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). Am J Obstet Gynecol. 1992;166:1482-5.
15. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. Obstet Gynecol. 1998;91:969-72.
16. Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. J Reprod Med. 2000;45:613-5.
17. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, et al. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. Gynecol Oncol. 2002;84:94-101.
18. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. Obstet Gynecol. 2006;107:1018-22.
19. Saraiya M, Watson M, Wu X, King JB, Chen VW, Smith JS, et al. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in the US, 1998-2003. Cancer. 2008;113(10 Suppl):2865-72.
20. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis. 2005;191:182-92.
21. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 1998;338:423-8.
22. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. J Infect Dis. 1994;169:235-40.
23. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. J Infect Dis. 1995;171:1026-30.
24. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma

- and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:1626–36.
25. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009;113:917–24.
 26. Hillemanns P, Wang X. Integration of HPV-16 and HPV-18 DNA in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2006;100:276–82.
 27. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1513–8.
 28. Garland SM, Insinga RP, Sings HL, Haupt RM, Joura EA. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1777–84.
 29. van Beurden M, ten Kate FJ, Smits HL, Berkhout RJ, de Craen AJ, van der Vange N, et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer*. 1995;75:2879–84.
 30. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load(1). *Obstet Gynecol*. 2000;96:403–9.
 31. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, Group HIVERS. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1023–8.
 32. Khan AM, Freeman-Wang T, Pisal N, Singer A. Smoking and multicentric vulval intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29:123–5.
 33. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000;82:1332–8.
 34. Goffin F, Mayrand MH, Gauthier P, Alobaid A, Lussier C, Provencher D, et al. High-risk human papillomavirus infection of the genital tract of women with a previous history or current high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *J Med Virol*. 2006;78:814–9.
 35. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ*. 2003;169:431–4.
 36. Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, Minkoff H, Hessel N, Palefsky JM, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1241–8.
 37. Bourgault Villada I, Moyal Barracco M, Zioli M, Chaboussier A, Barget N, Berville S, et al. Spontaneous regression of grade 3 vulvar intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus-16-specific CD4(+) and CD8(+) T-cell responses. *Cancer Res*. 2004;64:8761–6.
 38. Gul N, Ganesan R, Luesley DM. Characterizing T-cell response in low-grade and high-grade vulvar intraepithelial neoplasia, study of CD3, CD4 and CD8 expressions. *Gynecol Oncol*. 2004;94:48–53.
 39. Santeogoets LA, van Seters M, Heijmans-Antonissen C, Kleinjan A, van Beurden M, Ewing PC, et al. Reduced local immunity in HPV-related VIN: neoplasia of chemokines and involvement of immunocompetent cells. *Int J Cancer*. 2008;123:616–22.
 40. Singh K, Yeo Y, Honest H, Ganesan R, Luesley D. Antigen processing and correlation with immunological response in vulvar intraepithelial neoplasia—a study of CD1a, CD54 and LN3 expression. *Gynecol Oncol*. 2006;102:489–92.
 41. van Seters M, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, van Beurden M, Ewing PC, Zijlstra FJ, et al. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res*. 2008;68:6617–22.
 42. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*. 2001;20:7874–87.
 43. Munger K, Basile JR, Duensing S, Eichten A, Gonzalez SL, Grace M, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene*. 2001;20:7888–98.
 44. van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM, Grefte JM, de Hullu JA, de Wilde PC, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25:22–9.
 45. Hoevenaars BM, van der Avoort IA, de Wilde PC, Massuger LF, Melchers WJ, de Hullu JA, et al. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2008;123:2767–73.
 46. Rufforny I, Wilkinson EJ, Liu C, Zhu H, Buteral M, Massoll NA. Human papillomavirus infection and p16 (INK4a) protein expression in vulvar intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2005;9:108–13.
 47. Santos M, Montagut C, Mellado B, Garcia A, Ramon y Cajal S, Cardesa A, et al. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23:206–14.
 48. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:8–15.
 49. Nogueira MC, Guedes Neto Ede P, Rosa MW, Zettler E, Zettler CG. Immunohistochemical expression of p16 and p53 in vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva. *Pathol Oncol Res*. 2006;12:153–7.
 50. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, et al. The Etiologic Role of HPV in Vulvar Squamous Cell Carcinoma Fine Tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2061–7.
 51. Aulmann S, Schleibaum J, Penzel R, Schirmacher P, Gebauer G, Sinn HP. Gains of chromosome region 3q26 in intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma of the vulva are frequent and independent of HPV status. *J Clin Pathol*. 2008;61:1034–7.
 52. Bonvicini F, Venturoli S, Ambretti S, Paterini P, Santini D, Ceccarelli C, et al. Presence and type of oncogenic human papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2005;77:102–6.
 53. Medeiros F, Nascimento AF, Crum CP. Early vulvar squamous neoplasia: advances in classification, diagnosis, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2005;12:20–6.
 54. Haefner HK, Tate JE, McLachlin CM, Crum CP. Vulvar intraepithelial neoplasia: age, morphological phenotype, papillomavirus DNA, and coexisting invasive carcinoma. *Human Pathol*. 1995;26:147–54.
 55. Scurry J, et al. Comparison of histological features of vulvar lichen sclerosis with and without adjacent squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1997;7:192–9.
 56. Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Nogués C, Trassard M, Le Doussal V. Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19:25–31.
 57. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Luesley DM. Differentiated-type vulvar intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:741–4.
 58. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Malik S, Luesley DM. Vulvar squamous cell carcinoma occurring on a background of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is more likely to recur: a review of 154 cases. *J Reprod Med*. 2008;53:397–401.
 59. van Seters M, ten Kate FJ, van Beurden M, Verheijen RH, Meijer CJ, BurgerMP, et al. In the absence of (early) invasive carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia associated with lichen sclerosis is mainly of undifferentiated type: new insights in histology and aetiology. *J Clin Pathol*. 2007;60:504–9.
 60. Pinto AP, Lin MC, Sheets EE, Muto MG, Sun D, Crum CP. Allelic imbalance in lichen sclerosis, hyperplasia, and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2000;77:171–6.
 61. Hantschmann P, Sterzer S, Jeschke U, Friesche K. P53 expression in vulvar carcinoma, vulvar intraepithelial neoplasia, squamous cell hyperplasia and lichen sclerosis. *Anticancer research*. 2005; 25:1739–45.

62. Mulvany NJ, Allen DG. Differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:125–35.
63. McNally OM, Mulvany NJ, Pagano R, Quinn MA, Rome RM. VIN 3: a clinicopathologic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:490–5.
64. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005;97:645–51.
65. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;68:131–56.
66. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1361–8.
67. Roma AA, Hart WR. Progression of simplex (differentiated) vulvar intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma: a prospective case study confirming its precursor role in the pathogenesis of vulvar cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:248–53.
68. Baggish MS, Sze EH, Adelson MD, Cohn G, Oates RP. Quantitative evaluation of the skin and accessory appendages in vulvar carcinoma in situ. *Obstet Gynecol.* 1989;74:169–74.
69. Benedet JL, Wilson PS, Matisic J. Epidermal thickness and skin appendage involvement in vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med.* 1991;36:608–12.
70. van der Avoort IA, van der Laak JA, Paffen A, Grefte JM, Massuger LF, de Wilde PC, et al. MIB1 expression in basal cell layer: a diagnostic tool to identify premalignancies of the vulva. *Mod Pathol.* 2007;20:770–8.
71. Likes WM, Stegbauer C, Hathaway D, Brown C, Tillmanns T. Use of the female sexual function index in women with vulvar intraepithelial neoplasia. *Journal of sex & marital therapy.* 2006;32:255–66.
72. Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns T, Pruet J. Pilot study of sexual function and quality of life after excision for vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med.* 2007;52:23–7.
73. Thuesen B, Andreasson B, Bock JE. Sexual function and somatopsychic reactions after local excision of vulvar intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:126–8.
74. Likes WM, Stegbauer C, Tillmanns T, Pruet J. Correlates of sexual function following vulvar excision. *Gynecol Oncol.* 2007;105:600–3.
75. Shylasree TS, Karanjgaokar V, Tristram A, Wilkes AR, MacLean AB, Fiander AN. Contribution of demographic, psychological and disease-related factors to quality of life in women with high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2008;110:185–9.
76. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1319–26.
77. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC Jr, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol.* 1998;92:962–6.
78. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1995;56:8–21.
79. Schiller M, Metzke D, Luger TA, Grabbe S, Gunzer M. Immune response modifiers—mode of action. *Exp Dermatol.* 2006;15:331–41.
80. Schon MP, Schon M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis.* 2004;9:291–8.
81. Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101:3–10.
82. Le T, Menard C, Hicks-Boucher W, Hopkins L, Weberpals J, Fung-Kee-Fung M. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2007;106:579–84.
83. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol.* 2007;107:219–22.
84. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans MJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med.* 2008;358:1465–73.
85. Todd RW, Steele JC, Etherington I, Luesley DM. Detection of CD8+ T cell responses to human papillomavirus type 16 antigens in women using imiquimod as a treatment for high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2004;92:167–74.
86. van Poelgeest MI, van Seters M, van Beurden M, Kwappenberg KM, Heijmans-Antonissen C, Drijfhout JW, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) 16-specific CD4+ T-cell immunity in patients with persistent HPV16-induced vulvar intraepithelial neoplasia in relation to clinical impact of imiquimod treatment. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5273–80.
87. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125–43.
88. Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2001;61:192–6.
89. Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med.* 2002;30:273–9.
90. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer.* 2000;85:649–53.
91. Kurwa HA, Barlow RJ, Neill S. Single-episode photodynamic therapy and vulvar intraepithelial neoplasia type III resistant to conventional therapy. *Br J Dermatol.* 2000;143:1040–2.
92. Martin-Hirsch P, Kitchener HC, Hampson IN. Photodynamic therapy of lower genital tract neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2002;84:187–9.
93. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG, Price JH, McClelland HR, Woolfson AD, et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodynamic Ther.* 2009;6:28–40.
94. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO₂ laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;100:271–5.
95. Winters U, Daayana S, Lear JT, Tomlinson AE, Elkord E, Stern PL, et al. Clinical and immunologic results of a phase II trial of sequential imiquimod and photodynamic therapy for vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5292–9.
96. Davidson EJ, Boswell CM, Sehr P, Pawlita M, Tomlinson AE, McVey RJ, et al. Immunological and clinical responses in women with vulvar intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins. *Cancer Res.* 2003;63:6032–41.
97. Baldwin PJ, van der Burg SH, Boswell CM, Offringa R, Hickling JK, Dobson J, et al. Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 e6 and e7 as a therapeutic vaccination for vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5205–13.
98. Davidson EJ, Faulkner RL, Sehr P, Pawlita M, Smyth LJ, Burt DJ, et al. Effect of TA-CIN (HPV 16 L2E6E7) booster immunisation in vulvar intraepithelial neoplasia patients previously vaccinated with TA-HPV (vaccinia virus encoding HPV 16/18 E6E7). *Vaccine.* 2004;22:2722–9.
99. Smyth LJ, Van Poelgeest MI, Davidson EJ, Kwappenberg KM, Burt D, Sehr P, et al. Immunological responses in women with human papillomavirus type 16 (HPV-16)-associated anogenital intraepithelial neoplasia induced by heterologous prime-boost HPV-16 oncogene vaccination. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2954–61.

100. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berendsvan der Meer DM, Vloon AP, et al. Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med.* 2009;361:1838–47.
101. Naik R, Nixon S, Lopes A, Godfrey K, Hatem MH, Monaghan JM. A randomized phase II trial of indole-3- carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16: 786–90.
102. Spirtos NM, Smith LH, Teng NN. Prospective randomized trial of topical alpha-interferon (alpha-interferon gels) for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia III. *Gynecol Oncol.* 1990;37:34–8.
103. Tristram A, Fiander A. Clinical responses to Cidofovir applied topically to women with high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2005;99:652–5.
104. Vilmer C, Havard S, Cavellier-Balloy B, Pelisse M, Dubret L, Leibowitch M. Failure of isotretinoin and interferon-alpha combination therapy for HPV-linked severe vulvar dysplasia. A report of two cases. *J Reprod Med.* 1998;43:693–5.
105. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv.* 1985;40:190–220.
106. van Beurden M, van Der Vange N, ten Kate FJ, de Craen AJ, Schilthuis MS, Lammes FB. Restricted surgical management of vulvar intraepithelial neoplasia 3: Focus on exclusion of invasion and on relief of symptoms. *Int J Gynecol Cancer.* 1998;8:73–7.
107. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693–702.
108. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:496e1–3.
109. Santegoets LA, Seters M, Helmerhorst TJ, Heijmans- Antonissen C, Hanifi-Moghaddam P, Ewing PC, et al. HPV related VIN: highly proliferative and diminished responsiveness to extracellular signals. *Int J Cancer.* 2007;121:759–66.
110. Polterauer S, Catharina Dressler A, Grimm C, Seebacher V, Tempfer C, Reinthaller A, et al. Accuracy of preoperative vulva biopsy and the outcome of surgery in vulvar intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:559–62.
111. Chafe W, Richards A, Morgan L, Wilkinson E. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Gynecol Oncol.* 1988;31:154–65.
112. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1994;84:741–5.
113. Rouzier R, Morice P, Haie-Meder C, Lhomme C, Avril MF, Duvillard P, et al. Prognostic significance of epithelial disorders adjacent to invasive vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2001;81:414–9.
114. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:24–7.
115. Niikura H, Yoshida H, Ito K, Takano T, Watanabe H, Aiba S, et al. Paget's disease of the vulva: clinicopathologic study of type 1 cases treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16: 1212–5.
116. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Finkelstein DM, Ott MJ. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. *J Am Coll Surg.* 2003;196:45–50.
117. Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Extramammary Paget's disease of the vulva: report of five cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20:98–101.
118. Tebes S, Cardosi R, Hoffman M. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:281–3; discussion 3–4.
119. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Papalas JA, Bentley RC, Selim MA, et al. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29:69–78.
120. Crawford D, Nimmo M, Clement PB, Thomson T, Benedet JL, Miller D, et al. Prognostic factors in Paget's disease of the vulva: a study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:351–9.
121. Goldblum JR, Hart WR. Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:1178–87.
122. Regauer S. Extramammary Paget's disease—a proliferation of adnexal origin? *Histopathology.* 2006;48:723–9.
123. Teixeira MR, Kristensen GB, Abeler VM, Heim S. Karyotypic findings in tumors of the vulva and vagina. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999;111:87–91.
124. Brown HM, Wilkinson EJ. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol.* 2002;33:545–8.
125. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol.* 2002;33:549–54.
126. Saito A, Sawaizumi M, Matsumoto S, Takizawa K. Stepladder V-Y advancement medial thigh flap for the reconstruction of vulvoperineal region. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:e196–9.
127. Hatch KD, Davis JR. Complete resolution of Paget disease of the vulva with imiquimod cream. *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12:90–4.
128. Sendagorta E, Herranz P, Feito M, Ramirez P, Floristan U, Feltes R, et al. Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with Imiquimod—proposal of a therapeutic schedule. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;24:490–2.
129. Wang LC, Blanchard A, Judge DE, Lorincz AA, Medenica MM, Busbey S. Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:769–72.
130. Fukui T, Watanabe D, Tamada Y, Matsumoto Y. Photodynamic therapy following carbon dioxide laser enhances efficacy in the treatment of extramammary Paget's disease. *Acta Derma Venereol.* 2009;89: 150–4.
131. Raspagliesi F, Fontanelli R, Rossi G, Ditto A, Solima E, Hanozet F, et al. Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2006;103:581–6.
132. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Jewell E, Jones EL, Valdes CL, et al. Paget disease of the vulva: a study of 56 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149:86–91.
133. Karam A, Berek JS, Stenson A, Rao J, Dorigo O. HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease A case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2008;111:568–71.
134. Plaza JA, Torres-Cabala C, Ivan D, Prieto VG. HER-2/neu expression in extramammary Paget disease: a clinicopathologic and immunohistochemistry study of 47 cases with and without underlying malignancy. *J Cutan Pathol.* 2009;36:729–33.
135. Preti M, Micheletti L, Massobrio M, Ansaï SI, Wilkinson EJ. Vulvar Paget disease: one century after first reported. *J Low Genit Tract Dis.* 2003;7:122–35.
136. Gunn RA, Gallager HS. Vulvar Paget's disease: a topographic study. *Cancer.* 1980;46:590–4.
137. Black D, Tornos C, Soslow RA, Awtrey CS, Barakat RR, Chi DS. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2007;104:547–50.
138. Kingston NJ, Jones RW, Baranyai J. Recurrent primary vulvovaginal malignant melanoma arising in melanoma in situ—the natural history of lesions followed for 23 years. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14: 628–32.

139. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292:2771–6.
140. Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ. Biopsy of the pigmented lesion—when and how. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59:852–71.
141. ACOG Practice Bulletin No.93: diagnosis and management of vulvar skin disorders. *Obstet Gynecol*. 2008;111:1243–53.
142. Bartoli C, Bono A, Clemente C, Del Prato ID, Zurrida S, Cascinelli N. Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. *Cancer*. 1996;77:888–92.
143. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–206.
144. Sober AJ, Balch CM. Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:274–5.
145. Dummer R, Hauschild A, Jost L. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 2):ii86–8.
146. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res*. 2008;18:61–7.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.

Mariola Pawlaczyk

Kierownik Zakładu Profilaktyki
Chorób Skóry Katedry Biologii
i Ochrony Środowiska Uniwersytetu
Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu.

Srom, określający zewnętrzne narządy płciowe kobiety ograniczone od przodu wzgórkami łonowymi, od tyłu odbytem, a z boków fałdami płciowo-udowymi, obejmuje takie struktury anatomiczne jak wargi sromowe większe i mniejsze, spoidło przednie i tylne warg, wędzidelka warg sromowych, wzniesienie łonowe, łechtaczka, napletek łechtaczki, wędzidelka łechtaczki oraz przedsionek pochwy. Choroby zajmujące skórę sromu interesują ginekologów i dermatologów, choć nierzadko chore zgłaszają się po pierwsze porady do lekarzy rodzinnych. W procesie diagnostycznym chorób sromu ważną rolę odgrywają patomorfolodzy i mikrobiolodzy, którzy często proponują własne klasyfikacje jednostek chorobowych. Ze względu na różnorodność określenia chorób sromu i pochwy oraz nieporozumienia nozologiczne między lekarzami różnych specjalności przed ponad 40 laty z inicjatywy ginekologów – ale przy wsparciu i współdziałaniu dermatologów i patologów – zostało powołane ISSVD. Prace wybitnych znawców problemu zrzeszonych w tym Towarzystwie doprowadziły na przestrzeni lat do wprowadzenia zmian w klasyfikacji przyczyn dolegliwości bólowych sromu i pochwy, ujednolice-

nia nomenklatury dotyczącej wulwodynni i stanów przednowotworowych sromu. Okolica sromu ze względu na funkcje seksualne stanowi często tabu, co sprawia, że kobiety późno zgłaszają się do lekarza z powodu chorób zlokalizowanych w tej okolicy. Wiąże się to z historycznym znaczeniem słowa srom, które dawniej oznaczało hańbę, wstyd czy niesławę. Z drugiej strony, srom trudno poddawać samokontroli ze względu na dostępność dla wzroku, stąd niezwykle ważne wydaje się badanie tej okolicy przy okazji wizyt lekarskich, zwłaszcza że dotychczas nie ma programów profilaktycznych badań przesiewowych, pozwalających na wczesne wykrywanie zmian nowotworowych sromu. Wiele dermatoz zakaźnych, zapalnych, nowotworowych i metabolicznych może występować wyłącznie na sromie albo przebiegać z zajęciem sromu i innych miejsc na skórze. Te ostatnie na ogół nie sprawiają dermatologom trudności diagnostycznych. Znajomość różnorodnych wykwitów, począwszy od białych czy rumieniowych plam, poprzez pęcherzyki, pęcherze, guzki, guzy do nadżerek, owrzodzeń czy strupów i obrazów histopatologicznych związanych z chorobami skóry sromu, leży u podstaw prawidłowego rozpoznania. Należy pamiętać o zmianach zachodzących w wyglądzie i budowie skóry sromu zachodzących wraz z wiekiem i w różnych okresach życia kobiet, które predysponują do występowania określonych dermatoz.

Prezentowany artykuł napisany przez ginekologów systematyzuje zasady postępowania oraz stosowane obecnie nazewnictwo dotyczące wybranych chorób przednowotworowych sromu.