

Vulvos intraepitelinė neoplazija

Jurgita Sakalienė, Vida Marija Čigriejienė, Kastytis Žilinskas¹

Kauno medicinos universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinika,

¹Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: vulvos intraepitelinė neoplazija, etiologija, rizikos veiksniai, diagnozavimas, gydymas.

Santrauka. Pastebėta, kad per pastarąjį dešimtmetį susirgimų vulvos intraepitelinė neoplazija padaugėjo tarp jaunesnių moterų. Siekiant pagerinti ankstyvą vulvos intraepitelinės neoplazijos diagnozavimą bei gydymą, šiame straipsnyje analizuojami šiuolaikiniai vulvos intraepitelinės neoplazijos diagnozavimo ir gydymo metodai, taip pat vulvos intraepitelinės neoplazijos ir neneoplazinių epitelinių vulvos odos ir gleivinės pažeidimų diferencinės diagnostikos klausimai. Atsižvelgiant į literatūros duomenis, apibendrinami duomenys apie vulvos intraepitelinės neoplazijos etiologiją, rizikos veiksnius: žmogaus papilomos viruso, lytiškai plintančių ligų, žmogaus imunodeficito viruso, rūkymo poveikį susirgti šia liga.

Įvadas

Vulvos intraepitelinės neoplazijos (VIN) sąvoka apibrėžta šio amžiaus pradžioje. VIN dažniausiai diagnozuojama moterims pomenopauziniu laikotarpiu, šios ligos pasireiškimo pikas – 50–60 metų (1), tačiau pakitimų gali atsirasti ir jaunesnėms – 30–35 metų moterims (2). Per pastarąjį dešimtmetį pastebėta, kad VIN atvejų padaugėjo tarp jaunesnių negu 35 metų moterų, kai vulvos vėžiu dažniausiai serga 65–80 metų moterys, sergančios cukriniu diabetu, arterine hipertenzija, vulvos distrofija, nutukusios (1). Daugelis autorių nurodo, kad trečdalis invazinio vulvos vėžio atvejų randasi iš VIN 3.

Epidemiologiniais tyrimais nustatyta, kad vulvos *Carcinoma in situ* atvejų skaičius auga (3, 4), kaip ir infekuotumas žmogaus papilomos viruso (ŽPV), kuris turi didelės reikšmės VIN atsiradimui. 7 proc. histologiniu tyrimu nustatytose nepiktybinėse kondilomose būna VIN 2 arba VIN 3. Virusų infekcija nulemia VIN progresavimą į invazinį vėžį (5).

VIN klasifikuojama pagal 1987 m. Tarptautinės vulvos ligų tyrimų draugijos ir Tarptautinės ginekologų–patologų draugijos rekomendacijas.

Šiame straipsnyje pagrindinis dėmesys skiriamas plokščialąstelinės intraepitelinės neoplazijos (VIN) epidemiologijai, etiologijai, klinikai, diagnozavimui, gydymo būdams.

Epidemiologija

Kol kas nėra tikslių duomenų apie VIN dažnį, nes niekada nebuvo parengtos patikros programos VIN

1 lentelė. Neneoplazinių ir neoplazinių vulvos ligų klasifikacija

Neneoplaziniai epiteliniai vulvos odos ir gleivinės pažeidimai

1. Sklerozinė kerpligė (*Lichen Sclerosus*)
2. Plokščiųjų ląstelių hiperplazija
3. Kitos dermatozės: žvynelinė, paprastoji dervinė, kandidozė, smailiagalė kondiloma

Mišrūs epiteliniai pažeidimai

1. Sklerozinė kerpligė susijusi su plokščiųjų ląstelių hiperplazija
2. Plokščiųjų ląstelių hiperplazija susijusi su VIN

Vulvos intraepitelinė neoplazija

1. Plokščialąstelinė intraepitelinė neoplazija:
 - 1.1. VIN 1 (neryški neoplazija)
 - 1.2. VIN 2 (vidutinė neoplazija)
 - 1.3. VIN 3 (nediferencijuota, ryški neoplazija/*Carcinoma in situ*)
 - 1.4. VIN 3 (diferencijuota *Carcinoma in situ*)
2. Neplokščialąstelinė intraepitelinė neoplazija:
 - 2.1. Paget liga
 - 2.2. *Melanoma in situ*

identifikuoti. S. R. Stugeron su bendraautoriais, remdamiesi JAV vėžio registrų duomenimis, nustatė, kad 1973–1976 m. ir 1985–1987 m. vulvos *Carcinoma in situ* susirgimų padidėjo dukart, o invazinės plokščiųjų ląstelių karcinomos skaičius išliko stabilus (3). Norvegijoje atliktame tyrime paskelbta, kad, lyginant

1973–1977 m. su 1988–1992 m., tris kartus padaugėjo VIN atvejų ir 3,4 proc. jų progresavo iki invazinės ligos (4).

Etiologija ir VIN rizikos veiksniai

Nustatyti šie VIN rizikos veiksniai: 1) ŽPV; 2) rūkymas; 3) lytiškai plintančios ligos; 4) silpna imuninė sistema; 5) ŽIV.

1. ŽPV infekcija nustatoma 80–90 proc. VIN pažeidimų atvejų (2). Pastovus invazinių karcinomų skaičius ir didėjantis ikivėžinių pažeidimų skaičius aiškinami tuo, kad ŽPV dalyvauja karcinogeneze: ląstelių transformacija iki vėžinio proceso vyksta daug metų po latentinio laikotarpio. Taigi, negydant VIN, ji gali progresuoti į invazinį vėžį (6–8). Įrodyta, kad ir gimdos kaklelio, ir anogenitalinio trakto navikų bendrasis etiologinis veiksnys yra didelės onkogeninės rizikos (16, 18, 45, 56 tipų) žmogaus papilomos virusas (ŽPV) (7, 9).

VIN 3 ryšys su ŽPV įrodytas daugelio tyrimų naudojant modernius metodus – hibridizacijos metodu ir polimerazės grandinės reakciją (PGR) (5). ŽPV DNR dažnesnė esant multifokaliniam VIN 3 pažeidimui negu unifokaliniam. Tačiau ne visada VIN ir vulvos invazinis vėžys susijęs su ŽPV (10), todėl skiriamos dvi vulvos vėžio formos: 1) ragėjanti plokščiųjų ląstelių karcinoma – klasikinė morfologinė forma, dominuojanti tarp vyresnio amžiaus moterų (retai nustatomas ryšys su ŽPV); 2) bovenoidinis ir bazaloidinis vėžys, dažnai susijęs su ŽPV, nustatomas jaunoms moterims ir turintis ryšį su VIN.

2. Dar vienas bendras VIN, kaip ir cervikalinės intraepitelinės neoplazijos (CIN), rizikos veiksnys yra rūkymas. Rūkančių moterų didesnė rizika susirgti ne tik CIN, bet ir VIN arba invazine vulvos karcinoma (11). Rizika susirgti VIN padidėja esant gimdos kaklelio invaziniam ar preinvaziniam pažeidimui (12, 13). 1–2 proc. jaunų moterų, sergančių gimdos kaklelio intraepiteline neoplazija, randama multifokalinių displazijos židinių viršutiniame makšties trečdalyje, vulvoje, tarpvietėje (1).

3. Lytiškai plintančios ligos (LPL): *Condyloma accuminata*, *Herpes simplex* virusas (HSV), *Gonorrhoea*, *Syphilis* taip pat yra VIN rizikos veiksniai.

Pacientėms, infekuotoms HSV 2, VIN rizika padidėjo du kartus (11). Kai kurių tyrimų duomenimis, didelis partnerių skaičius labiau koreliuoja su VIN negu su vulvos vėžiu. JAV studijose paskelbta, kad moterims, turėjusioms 15 ir daugiau partnerių, VIN ar invazinio vėžio rizika padidėja 6–8 kartus (5).

4. Didelę VIN riziką turi moterys, kurių yra silpna imuninė sistema: po inkstų persodinimo, sergančios

limfoproliferacinėmis ligomis, sisteminė vilklige, mielokacheksija (14).

5. Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija – vienas iš VIN rizikos veiksnių. Nuo 1989 m. nustatyta, kad moterų, infekuotų ŽIV, rizika susirgti gimdos kaklelio neoplazija yra didesnė (15). Įrodytas ŽIV ir VIN ryšys bei infekuotų ŽIV moterų polinkis sirgti vulvos, makšties kondilomomis (16).

Diagnostika

Prieš diagnozuojant vulvos ligas, tikslinga žinoti anatomines savybes. Vulva apima gaktą, didžiąsias lytines lūpas, mažąsias lytines lūpas, varputę, įeigą ir makštį, tarpvietę.

Vulvos oda yra anogenitalinio epitelio dalis, kuri tęsiasi nuo gimdos kaklelio iki tarpvietės ir perianalinės odos. Apatinių lytinių takų epitelis yra kloakogeninės kilmės (1, 17).

Vulvos oda yra plokščialąstelinio tipo, ją sudaro epidermis, papiliarinė derma, retikulinė derma ir poodinis riebalinis sluoksnis. Joje yra keletas struktūrų, įskaitant paviršines prakaito liaukas, pilosebacinus latakus, kurie eina iki plauko folikulo retikulinėje dermoje ir riebaliniame sluoksnyje, riebalines liaukas bei Bartolinio liauką ir latakus.

Odos struktūrų išsidėstymas bei įtraukimas į VIN (1 pav.) (5).

Odos ir jos priklausinių išsidėstymas (18):

Epidermio storis – 0,35–1,66 mm.

Papiliarinė derma – 0,09–0,39 mm gylyje.

Gilieji plauko folikulai – 3,6 mm gylyje.

Visos odos storis – 3,6–5,0 mm.

Nustatyti VIN išplitimą į odos priklausinius labai svarbu, nes priklausomai nuo destruktivių VIN pokyčių nustatoma atkryčio rizika, reikiamas lazerinės vaporizacijos gylis, įskaitant terminės nekrozės zoną, kuomet gaunama pakankama epidermio pažeidimo destruktija. Jei pradinės biopsijos metu nustatoma, kad į procesą įtraukti plaukų folikulai arba riebalinės liaukos, būtinai reikia atlikti gilesnių audinių destruktiją siekiant 90 ir daugiau procentų proceso sunaikinimo (5, 19).

Atsižvelgiant į anatomines vulvos savybes, VIN diagnozuoti sudėtinga. Pagrindiniai VIN diagnozavimo metodai:

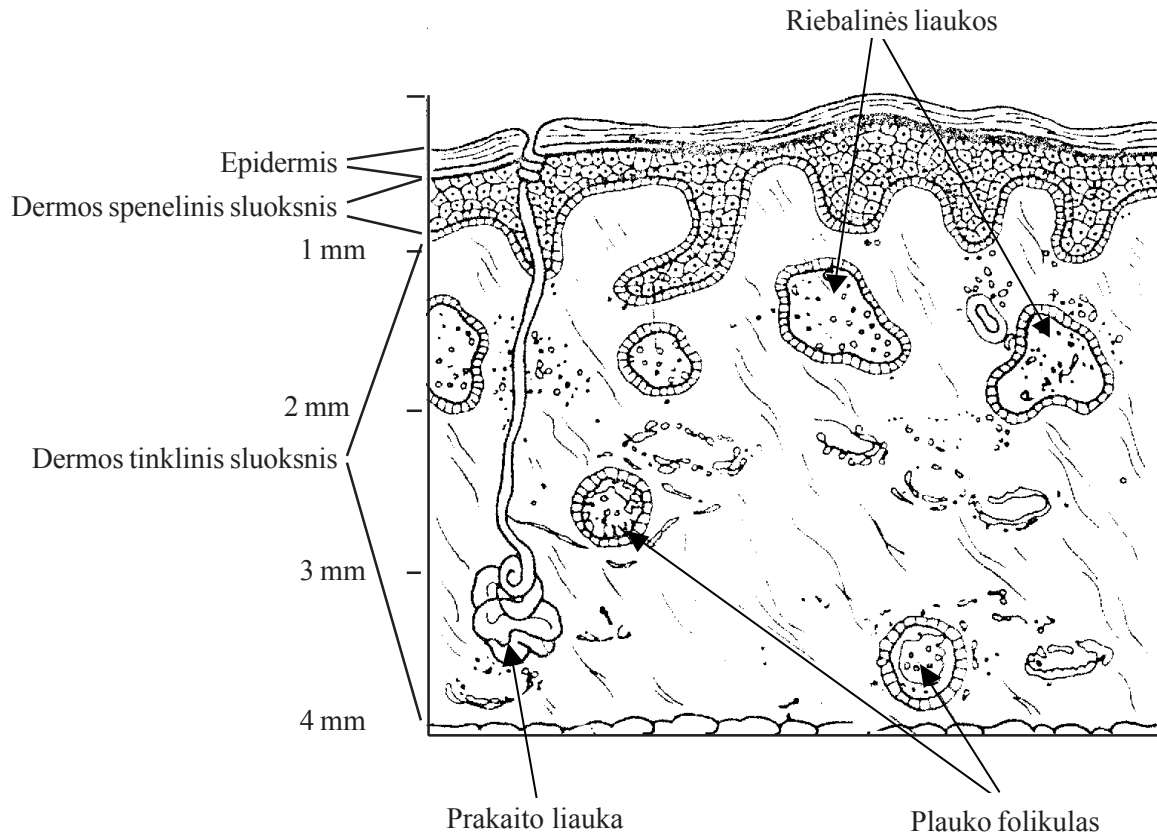
1. Simptomai.

2. Vulvoskopija.

3. Biopsija, patohistologinis tyrimas.

1. *Klinikiniai vulvos intraepitelinės neoplazijos požymiai*

60–70 proc. pacienčių kreipiasi į gydytoją dėl jas varginančių simptomų (5). Tačiau nurodoma, kad 20–



1 pav. Odos ir jos sluoksnių išsidėstymas ir įtraukimas į vulvos intraepitelinę neoplaziją

50 proc. vulvos ligų eiga yra besimptomė (1).

1.1. Nusiskundimai: niežulys (difuzinis, ribotas), deginimo pojūtis, disparaneurija, užčiuopiamas darinys, paburkimas, išskyros, kraujavimas, vulvos odos spalvos pokyčiai.

1.2. Pažeidimai: difuziniai, maži (iki 1 cm), išplitę (didesni kaip 1 cm), unifokaliniai, multifokaliniai.

1.3. Paviršius: grubus reljefas, reljefo išnykimas, darinys, erozijos, opos.

1.4. Spalva: rausva, balkšva, depigmentacija, pigmentiniai židiniai.

1.5. Kraujagyslės (vulvoskopuojant): mozaika, punktacija, atipinės kraujagyslės.

1.6. Kondilomatoziniai pažeidimai: *Condyloma accuminata*, subklinikinė forma, plokščios arba karpos formos kondilomatozės.

1.7. Pažeidimų lokalizacija: plaukuotoje ir neplaukuotoje odos dalyje.

VIN klinika gali būti labai įvairi (20). Apie 70 proc. pakitimų būna multifokaliniai. Židinių spalva taip pat būna labai įvairi: nuo baltos iki juodos, su raudonu arba rausvu atspalviu. Trečdaliui pacienčių židiniai būna hiperpigmentuoti, aiškių ribų. VIN židiniai gali būti sausi arba drėgni, neretai primena smailiagales kondilomas, su kuriomis ir būna susiję. Gali būti

pažeistos ir šalia esančios sritys: tarpvietė, analinis kanalas (14–35 proc.), ypač kai židinytis lokalizuojasi užpakalinėje vulvos srityje. VIN gali pažeisti bet kurią vulvos sritį: dažniausiai centrinę, mažųjų lytinių lūpų paviršių, užpakalinę jungtį. VIN gali pažeisti ir plaukuotos odos dalį, pilosebacinio vieneto elementus. Spalvos pakitimų pasitaiko 10–60 proc. besimptomiu atveju. VIN židiniai dažniausiai pastebimi tik po acto rūgšties aplikacijos. Angioarchitektūros pakitimai panašūs į gimdos kaklelio pakitimus: punktacija, mozaiką.

2. Vulvoskopija

Vulva, prieš atliekant vulvoskopiją, nuodugniai apžiūrima, ypač jos riba su plaukuota odos dalimi, kur dažniausiai lokalizuojasi hiperkeratoziniai plotai. Atliekama apžvalginė vulvoskopija. Jos metu nustatomos indikacijos tolesniam tyrimui. Diferencinės vulvoskopijos pagrindas – acto rūgšties testas. 2–5 proc. acto rūgšties aplikacija greitai išryškina VIN plotus (moterims, kurios jaučia skausmą, būtina naudoti 2 proc. tirpalą). Po aplikacijos atliekama sisteminė makšties įeigos, mažųjų lytinių lūpų, didžiųjų lytinių lūpų, išangės, klitorio, šlaplės apžiūra. Vulvoje randama panašių į gimdos kaklelio pokyčių: punktacija, mozaika, baltasis epitelis (5).

Vulvoskopija – saugus neinvazinis, nebrangus diagnostikos metodas, kurio metu geriausiai parenkamos biopsijos vietos.

Klasifikuojant vulvoskopinius radinius, iki šiol naudojama 1992 m. M. Coppleson ir E. C. Pixley klasifikacija (21):

1) spalva: normali, balta, raudona, ruda ar kitos pigmentacijos;

2) kraujo indai: nėra, punktacija, mozaika, atipiniai kraujo indai;

3) paviršius: plokščias, iškilęs, mikropapulinis, mikrokondilominis, vynuogės kekės, papulinis, hiperkeratozinis;

4) topografija: unifokalinis, multifokalinis, daugiakraštis.

Vulvoskopijos atlikimas:

1) sisteminė vulvoskopinė apžiūra (su mažu padidiniu) be acto rūgšties aplikacijos (galima atlikti pagal indikacijas mikrobiologinį, bakteriologinį tyrimus);

2) sisteminė mikroskopinė apžiūra po acto rūgšties aplikacijos (su mažu padidiniu);

3) įtartinų vietų mikroskopinė apžiūra naudojant didelį padidinimą;

4) toluidinmėlio testas taikomas diferencinei diagnostikai;

5) tikslinė biopsija.

Atliekant vulvoskopiją su 5 proc. acto rūgšties aplikacija, po penkių minučių išryškėja pakitęs galbūt atipinis audinys. Įvertinamas audinių skirtingas pabalimas, pabrinkimas, išryškėja mozaikos, punktacijos ir kraujagyslių atipijos požymiai. Įvairiose vulvos srityse – nevienodas odos storis, kuris daro įtaką vulvoskopiniam vaizdui. Vulvoskopija padeda tiksliai nustatyti ikivėžinių židinių lokalizaciją, tačiau tik iš biopsinės medžiagos histologinio tyrimo galima nustatyti VIN diagnozę ir laipsnį (5).

Toluidino mėlynojo testas naudojamas nustatant vulvos patologiją, kuri susijusi su parakeratoze – branduolio chromatinio pokyčiais. Normalios odos paviršiuje ragėjantis sluoksnis neturi branduolių, todėl nudažyta oda visiškai dekolorizuojama acto rūgštimi (22). Toluidino testas atliekamas 1 proc. vandeniniu tirpalu, kuris kaupiasi olose, fisūrose, parakeratozės židiniuose, o šių dažniausiai esama ŽPV infekcijos ir VIN 3 plotuose. Nudžiūvus po 2–3 min. plotai paveikiami 2 proc. acto rūgšties tirpalu. Parakeratozės ar su branduolio atipija vulvos plotai nusidažo mėlyna spalva. Testas nedidelio jautrumo, t. y. panašus vaizdas būna uždegimų ir erozijų vietose (23).

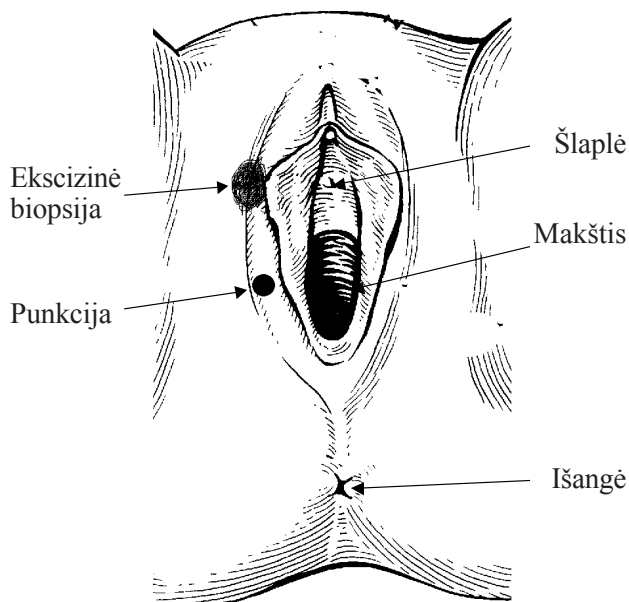
Jodo testas atliekamas įeigos į makštį, vidinėse mažųjų lytinių lūpų srityse. Čia, nesant pakitimų, būna

neragėjantis, glikogeno turintis plokščiasis epitelis. Vis dėlto šioje srityje gana dažnai būna spalvinių reakcijų į jodo tirpalą, nes kartais neišryškėja ruda spalva arba nusidažo sporadinės vietos. Tokiais atvejais reikia atkreipti dėmesį į židinio asimetriškumą.

Aptikus makroskopinius ar vulvoskopinius atipijos požymius, būtinas citologinis tyrimas pagal Papanikolaou, nustatoma tikslinė biopsijos vieta ir atliekamas histologinis audinio ištyrimas.

3. Biopsija, patohistologinis tyrimas

Tikslinė biopsija – tai audinio gabalėlio paėmimas, kontroliuojant kolposkopu, patohistologiniam ištyrimui. Ji gali būti atliekama: peiliu, skalpeliu, elektros kilpa, lazeriu. Keyes biopsija – naudojamas dermatologinis instrumentas, kuomet reikia pašalinti mažus odos pažeidimus (2 pav.) (22). Biopsija būtina (iki 5 mm gylio) įtarus invazinį procesą (5).



2 pav. Biopsijos metodai

Jo požymiai:

- 1) greitai didėjantys pažeidimai;
- 2) išopėjimai, kraujuojančios vietos;
- 3) matomos patologinės kraujagyslės.

VIN galutinė diagnozė nustatoma remiantis histologinio tyrimo duomenimis. Mikroskopuojant matoma pakitusi epitelio sluoksnių sandara, ląstelių tankio pokyčiai (atsiranda gigantinių ląstelių, pakinta citoplazmos ir branduolio santykis, matomas atskirų ląstelių ragėjimas – diskariozė), branduolio pokyčiai (multinukleacija – diskariozė, pagausėjusios atipinės mitozės). Pagal išsidėstymą visuose epitelio sluoksniuose intraepiteliniai neoplastiniai pokyčiai skirstomi laipsniais: VIN 1, 2, 3.

VIN pakitimai skirstomi į tris histologinius tipus: karpuotąjį, bazaloidinį, gerai diferencijuotą. Kiekvienas iš jų turi būdingų klinikinių požymių. Skirstymas į šiuos tipus pagrįstas branduolio dydžio ir citoplazmos diferenciacijos skirtumais. Karpuotas ir bazaloidinis VIN tipai dažniau diagnozuojami jaunoms moterims, turinčioms ŽPV (24).

Karpuotam VIN tipui būdinga: gerai matomas plokščiųjų ląstelių ŽPV citopatinis poveikis, esantis epitelio paviršiuje, parakeratozė, hiperkeratozė, paviršiaus struktūroje matomi iškilimai ir (ar) papiliariniai dariniai. Ląstelės mažos, hiperchrominiai branduoliai ir aiški citoplazma. Gilesnės ląstelės turi didelį, pleomorfinį branduolį su šiurkščiai išsidėsčiusiu chromatinu ir patologinėmis mitozėmis (24).

Bazaloidiniam VIN tipui būdingos mažos ląstelės su nedideliu citoplazmos kiekiu. Šios ląstelės pakeičia epitelio storį. Bazaloidinio VIN tipo atveju gali būti randama atipinių mitozė, bet šis požymis mažiau būdingas nei karpuotam tipui. Bazaloidinio VIN tipo paviršius lygus ir pasidengęs keratino sluoksniu (24).

Trečiasis tipas – gerai diferencijuota VIN, nesusijusi su ŽPV infekcija, nustatoma vyresnėms moterims, kurioms dažniau būna invazinis vulvos vėžys (25). Gerai diferencijuotam VIN tipui būdinga: pleomorfiniai, dideli keratinocitai, nežymi branduolių hiperchromazija ir grubiai išsidėstęs chromatinas. Vienas iš požymių – ląstelės su dideliu kiekiu eozinofilinės citoplazmos, dažnai formuojančios keratininius „perlus“. Šie pakitimai turi polinkį progresuoti į invazinį vėžį ir yra susiję su vulvos epitelio ląstelių hiperplazija, sklerozine kerplige (24).

Mikroskopuojant pagrindiniai VIN požymiai yra:

- 1) pagausėja nediferencijuotų, su branduolio atipija ląstelių;
- 2) sutrinka epidermio brendimas;
- 3) parakeratozė, hiperkeratozė;
- 4) patologinės mitozės.

Diferencinė vulvos intraepitelinės neoplazijos diagnostika

Diferencinės diagnostikos pagrindas – įtartino židinio biopsija, patohistologinis paimto audinio ištyrimas. Biopsija atliekama siekiant atskirti VIN židinius nuo kitų baltųjų vulvos židinių – neneoplastinių vulvos pakitimų (sklerozinės kerpligės, plokščiųjų ląstelių hiperplazijos), neplokščialąstelinės intraepitelinės neoplazijos.

Sklerozine kerplige (SK) daugiausia serga moterys pomenopauziniu laikotarpiu (22). SK nėra pre-maligninė būklė, tačiau jos židinių ryšys su neoplazija gali nulemti ikivėžinės būklės atsiradimą (26–28).

Klinika. SK gali būti aptinkama ekstragenitalinėse srityse, bet apie 60 proc. atvejų pažeidimas lokalizuojasi vulvos ir perianalinių audinių srityje. Ligos pradžioje židiniai būna besimptomiai, klinikiniai radiniai minimalūs, vėliau atsiranda plokščių, rausvų, eritematozinių papulių, formuojasi žvynai-pūslės, prasideda atrofija. Oda tampa panaši į cigaretės popierių (29), raukšlėjasi, atsiranda kraujosrūvų, purpura, petechijų. Dėl nukasymo, niežulio formuojasi lokalios erozijos. Keičiasi anatomija: varputė įtraukiama, susiaurėja įeiga į makštį (29).

Patohistologinis tyrimas: plati hialinizacija ir homogenizacija, edemos zona retikulineje ir papiliarinėje dermoje. Nėra epidermio tiltelio tinklo, arba jis tampa siauresnis – tai nulemia epitelio separaciją.

Plokščiųjų ląstelių hiperplazijos pagrindinis požymis – epitelio sustorėjimas, dažnai grubesnio paviršiaus, kuris kliniškai matomas kaip difuzinė ar apibrėžta keratozė. Hiperplazijai būdinga: storas baltas, keratinizuotas paviršius, akantozė, dermos uždegiminis infiltratas (22). Ši patologija pasitaiko reprodukcinio amžiaus moterims ir moterims pomenopauziniu laikotarpiu (22). Dažniau vyrauja izoliuoti vulvos pažeidimai.

Klinika. Pagrindinis simptomas – niežėjimas ir odos pažeidimas sukeltas mechaninės traumos (nukasymo). Remiantis vien klinikiniu vaizdu, negalima atmesti atipijos, todėl turi būti atliekamos biopsijos po toluidino mėlynojo testo hiperplazijos diagnozei patvirtinti. Klinikinis vaizdas gali būti identiškas esant *Carcinoma in situ*, Paget ligai, SK.

ŽPV infekcija – tai tipinė lytiškai perduodama liga. Virusinės infekcijos sukeltus vulvos pažeidimus sudėtinga diagnozuoti, nes jie gali būti slapti, ikiklinikiniai (30).

Klinikinės makroskopiškai „plika“ akimi matomos formos:

- 1) smailioji kondiloma;
- 2) papulozinė kondiloma;
- 3) eritroplakinės formos kondiloma;
- 4) leukoplakinės formos kondiloma;
- 5) milžiniškos kondilomos (*Buschke-Lowenschtein*).

Dažniausiai pažeidimas lokalizuojasi mažųjų lytinių lūpų pakraščiuose, tarp lūpų, *introitus vaginae* srityje. Spalva gali būti labai įvairi: nuo rausvos iki juodos. Atskirti virusinės kilmės karpas nuo invazinio vėžio ir VIN, susijusios su ŽPV infekcija, padeda tik biopsija. Patohistologiniu tyrimu nustatoma papilomatozė su akantozė, koilocitozė, dermos uždegiminė infiltracija. Paviršiuje matoma parakeratozė, retai – hiperkeratozė. Branduolių pokyčių nebūna. Mitotinis aktyvumas padidėjęs, tačiau nėra patologinio tipo.

2 lentelė. VIN, kondilomų, epitelinės hiperplazijos diferencinė diagnozė (31)

Pakitimas	VIN	Kondiloma	EH
Ląstelių išsidėstymo sutrikimas	+	–	–
Ląstelių pleomorfizmas	+	–	–
Koilocitozė	+/-	+	–
Diskeratozė	dažna	dažna	reta
Pagausėjusios mitozės dviejuose viršutiniuose trečdaliuose	+	–	–
Patologinės mitozės	+	–	–
Pilosebacinio vieneto įtraukimas	+	–	–
ŽPV DNR	16 tipas	6\11 tipas	–
Branduolio DNR	aneuploidija	poliploidija	poliploidija

Pastaba: kondiloma apima klinikinius ir subklinikinius pažeidimus.

EH – plokščialąstelinė epitelinė hiperplazija.

VIN, kondilomų, epitelinės hiperplazijos diferencinė diagnostika pateikiama antroje lentelėje (5).

VIN gali imituoti opėjantys pažeidimai vulvoje. *Lichen planus* (LP) būdingi išopėjimai urogenitalinėje sistemoje, kurie dažniausiai nustatomi 30–60 metų moterims. 25 proc. atvejų procesas būna ribotas gleivinių membranų (5). Pažeidžiama makštis, įeiga į makštį, sukliamas deskvamuojantis vaginitas, ūminis makšties uždegimas. Biopsinėje medžiagoje randamas bazinių ląstelių „vandeningumas“ dermaepiderminės jungties srityje su subdermaline limfocitine infiltracija. Eroziniam LP (vulvo-vaginalinis-gingivalinis arba Hewitt ir Pelisse sindromas) būdingos plačios erozijos ir išopėjimai vulvoje, makštyje, dantenų srityje. Deskvamuojantis vaginitas – viena iš erozinių LP formų (32). 20–30 proc. pacienčių pakitimai būna išplitę odos ir galvos plaukuotoje dalyje (29). Esant vulvos pažeidimui, vargina skausmas, deginimo pojūtis, dispareneurija, kraujavimas po lytinio akto. Dažnai formuojasi sąaugos viršutinėje makšties dalyje ir pseudomembrana būna pilka (Wichkamsio hiperkeratoziniai židiniai). Jei liga progresuoja, makštis gali užakti. Būdingi LP požymiai – uždegiminiai infiltratai ir bazalinių ląstelių pokyčiai su (be) citoidiniais kūneliais, nustatoma patohistologiniu tyrimu.

Paget liga (neplokščialąstelinė intraepitelinė neoplazija) vulvoje dažnai būna susijusi su plokščiųjų ląstelių hiperplazija arba papilomatozine hiperplazija, todėl šią patologiją būtina skirti nuo VIN (33). Būdinga Paget ligos klinika: šlapia vulva, hiperkeratozės plotai, persipinantys su raudonu audinių plotu, taip pat pagrindiniai simptomai: skausmas, niežėjimas, sudirginimas (34). Patohistologinio tyrimo metu randama: paviršinis hiperkeratotinis paviršiaus plotas pasidengęs raudonu Paget ląstelių sluoksniu, plokščiojo epitelio

sluoksnis keičiasi su įvairaus storumo keratozinu ar parakeratozinu sluoksniu. Paviršinėje dermoje dažnai būna uždegimo ląstelių eksudato, dauginiai dermos kapiliarai. Didelių vakualizuotų Paget ląstelių randama plaukų folikuluose, apokrininiuose ir ekrininiuose latakuose, didžiausias jų kiekis nustatomas prie bazinės membranų. Paget ląstelės dažosi fuksinu, toluidino mėlynuoju. Joms nustatyti naudojami imunopatologiniai tyrimai naudojant imunoperoksidazę, kuri rodo teigiamą citoplazmos reakciją CEA (karcinoembrioninis antigenas) epitelio membranų antigenams ir mažo molekulinio svorio keratinams bei cistinės ligos skystam proteinui ir keratinui (35). CEA – ekstramamarinės Paget ligos žymuo (36).

Vulvos intraepitelinės neoplazijos gydymas

Optimalaus VIN gydymo dar tebeieškoma, nes iki šiol neaiškus tikslus etiologinis faktorius. Būtina prisiminti, kad daugelis pacienčių yra jauno amžiaus, todėl bet kokia chirurginė procedūra – emocinė, psichoseksualinė trauma. Nuo pažeidimo lokalizacijos (plaukuotoje ar neplaukuotoje odos srityje lokalizuojasi pažeidimas) priklauso, kokia procedūra bus atlikta, todėl labai svarbu žinoti šios srities anatomiją (5), parinkti individualų argumentuotą gydymą, pagrįstą patohistologinio židinio lokalizacija, išplitimu.

Dauguma moterų (70 proc.), kurioms diagnozuojama VIN, kreipiasi dėl ilgai varginančių simptomų: deginimo pojūčio, niežulio (37). Šiuo metu labai svarbu užtikrinti optimalų, veiksmingą, saugų, nesukeliantį pooperacinių komplikacijų, gydymą (5).

Gydymo metodo parinkimas

VIN gydymo metodai:

1) konservatyvus gydymas;

- 2) platus lokalus pakitusių audinių išpjovimas (peiliu, lazeriu, skalpeliu);
- 3) vulvektomija ir odos persodinimas;
- 4) paprastoji vulvektomija;
- 5) plati lokali ekscizija ir makšties pakėlimas;
- 6) lazerio terapija;
- 7) medikamentinis gydymas fluoruraciliu (5-FU).

Prieš pradėdant gydymą, būtina nuodugnai ištirti pacientę, atlikti vulvoskopiją, biopsiją tiksliai diagnozei nustatyti ir nuspręsti, kuris metodas tinkamiausias gydymui.

Konservatyvus gydymas

Stebėjimas ir konservatyvus gydymas dažniausiai taikomi esant kondilominiam vulvos pažeidimui ir VIN 1 (38). Tačiau būtina prisiminti, kad net 10–38 proc. VIN 3 atvejų stebima spontaniškos regresijos (39, 40).

Pacientės turi būti paruoštos ilgalaikiam stebėjimui, supažindintos su taktika ligai progresuojant arba esant pažeidimo regresijai. Kiekvieno vizito pas gydytoją metu atliekama vulvoskopija, o nustatius naują pažeidimą, būtinas jo histologinis ištyrimas.

VIN ryšys su vulvos vėžiu nėra aiškiai apibrėžtas, todėl visais atvejais reikalingas nuodugnus ištyrimas, stebėjimas bei gydymas. Prieš pasirenkant gydymą, būtina įvertinti malignizacijos riziką (5):

- 1) amžių (vyresnio amžiaus pacientėms rizika didėja);
- 2) imunosupresiją;
- 3) pažeidimą su aneuploidija.

Jaunų moterų gydymas turi skirtis nuo tų, kurių liga yra simptominė, o biopsija rodo didesnę pakitimą, ar storas keratino sluoksnis neleidžia tiksliai įvertinti po juo esančią patologiją.

Kondilomoms gydyti naudojama 80 proc. bichloracto arba trichloracto rūgštis. 5 proc. fluoruracilo kremas veiksmingas karpų eradikacijai. Taikant konservatyvų gydymą ir stebėjimą, pacientės tikrinamos reguliariai kas tris mėnesius, dvejus metus; jei pažeidimas progresuoja, taikomi chirurginiai gydymo metodai; jei pažeidimas regresuoja, pacientės tikrinamos du kartus per metus.

Platus lokalus pakitusių audinių išpjovimas

Platus lokalus pakitusių audinių išpjovimas naudojamas unifokaliniams ar multicentriniais pažeidimams plaukuotuose ir neplaukuotuose odos plotuose gydyti. Naudojant platų lokalų pakitusių audinių išpjovimą, atkryčių skaičius – 12–30 proc. ligonių (41, 42). Jie dažnesni (60 proc.), kai histologiškai nustatoma, jog kraštai yra pažeisti intraepitelinės neoplazijos ir reti (5 proc.), kai išpjautos odos kraštai sveiki (43). Esant multifokaliniams pažeidimui, atkryčių

būna iki 55 proc. ligonių, o esant unifokaliniams – 29 proc. Platus lokalus pakitusių audinių išpjovimas netaikomas perianaliniame regione, vidurio linijos srityje dėl galimo raumenų silpnumo, išglebimo.

Atlikus išpjovimą, daromas skubus užšaldyto pašalinto audinio histologinis tyrimas kraštams įvertinti. Riba nuo normalios odos arba gleivinės turi būti ne mažesnė 1 cm, kitaip net iki 60 proc. tikėtinas intraepitelinės neoplazijos atsinaujinimas (5). Kai pašalinto audinio kraštai yra pažeisti VIN (židinyje pašalintas neradikaliai), būtina atlikti rezekciją iki ligos nepažeistų plotų (pavyzdį reikia pakartotinai ištirti) (5, 38, 44).

Platus lokalus pakitusių audinių išpjovimas, naudojant lazerį, labai populiarus dėl mažo traumatizmo, galimybės pašalinti tikslų pažeisto audinio plotą (5). Naudojant greitą super-pulso srovę CO₂ lazeriu, pašalinamas pažeidimas sveikų audinių plote. Po operacijos gali būti nežymus lokalus patinimas, kuris praeina po 4–6 savaites. Lazerinis išpjovimas atliekamas lokaliomis analgezijos sąlygomis, dėl skysčių infiltracijos, lengvai pavyksta epitelio ir besiribojančios stromos separacija, palengvinamas histologinis vertinimas. Atliekant platų lokalų pakitusių audinių išpjovimą, reikia atsižvelgti į anatomines vulvos įvairių zonų ypatybes. Neplaukuotoje vulvos dalyje, gydant VIN, yra pakankamas (1 mm) poveikio gylis, o esant atipijai plaukuotoje vulvos dalyje, būtinas 3–5 mm gylis.

CO₂ lazerinė vaporizacija

Lazerinė vaporizacija vulvoskopu – tai tiksliai lengvai kontroliuojama procedūra reikalingam destrukcijos gyliui pasiekti (5). Lazerinė vaporizacija atliekama pažeidimams, lokalizuotiems šalia išangės, šlaplės, varputės, pašalinti. Tikslas – sunaikinti patologinį epitelį iki tokio gylio, kad greitas gijimas vyktų iš normalių keratinocitų. Atkryčių skaičius 5–40 proc. ligonių ir jie susiję su neradikaliu pašalinimu, kai nepasiekta reikiamo gylio arba procesas išplitęs lateraliai. Esant VIN, susijusiai su ŽPV infekcija, galimas pažeidimo atsiradimas nepakitusiuose audiniuose, sukeltas reinfekcijos. M. Baggish ir kiti 1989 m. paskelbė tyrimų duomenis, patvirtinančius, kad tai yra geras kokybiškas gydymo metodas (18). Gerų gydymo rezultatų pasiekiami, kai lazerio vaporizacija sunaikinami patologijos židiniai plaukuotoje ir neplaukuotoje odoje 1–2 mm gylyje (5). R. Reid 1985 m. aprašė tris chirurgines plokštumas, kurias reikia nustatyti norint atlikti efektyvų gydymą lazeriu (45). Kiekviena jų turi specifinę morfologinę charakteristiką.

Pirma chirurginė plokštuma – paviršinio epitelio destrukcija iki bazinės membranos.

Antra chirurginė plokštuma – epidermio ir plonų

kolageno ir elastino fimbrijų papiliarinėje dermoje pašalinimas. Koaguliacinės nekrozės plotas apima papiliarinę dermą ir minimalus poveikis tektų retikulinei dermai. Antrasis chirurginis sluoksnis primena zomšą, yra grubus geltonos spalvos. Kondilomų destrukcija šiame lygyje yra pakankama.

Trečia chirurginė plokštuma įtraukia epidermio, viršutinės pilosebacinio vieneto (latakų) dalies ir dalies retikulinės dermos destrukciją.

Regeneracija vyksta iš keratinocitų į kitus odos sluoksnius, todėl trečia plokštuma yra giliausias sluoksnis, iš kurio galimas optimalus pasveikimas. Lazero vaporizacija trečioje chirurginėje plokštumoje neabejotinai pakankama VIN destrukcijai (5).

Vulvektomija ir odos persodinimas

1968 m. R. Rutledge ir A. Sinclair pirmieji aprašė vulvektomiją ir odos persodinimą bei klitorio išsaugojimą (5). Po šios procedūros 12–30 proc. ligonių užfiksuota atkryčių, kurių priežastis yra pažeidimo išlikimas ekscizijos kraštuose (46). Aprašyti atkryčiai iš persodinto odos ploto. Vulvektomija ir odos persodinimas pirmiausia rekomenduotini jaunos moterims, sergančioms multicentrine liga, išplitusia į plaukuotas odos sritis, kuomet nebuvo galima taikyti gydymo lazeriu ar plačios lokalsios ekscizijos. Dėl šios procedūros reikia ilgesnio hospitalizavimo, nes odos persodinimą lydi antrinio rando susidarymas. S. S. Thomas ir kt. 1996 m. aprašė vulvoperinealinę rekonstrukciją po plataus ploto multifokalinės intraepitelinės vulvos neoplazijos ekscizijos anogenitaliniame plote, liga išgydyta, panaikinti simptomai, išsaugota funkcija, atkurta normali anatomija (47).

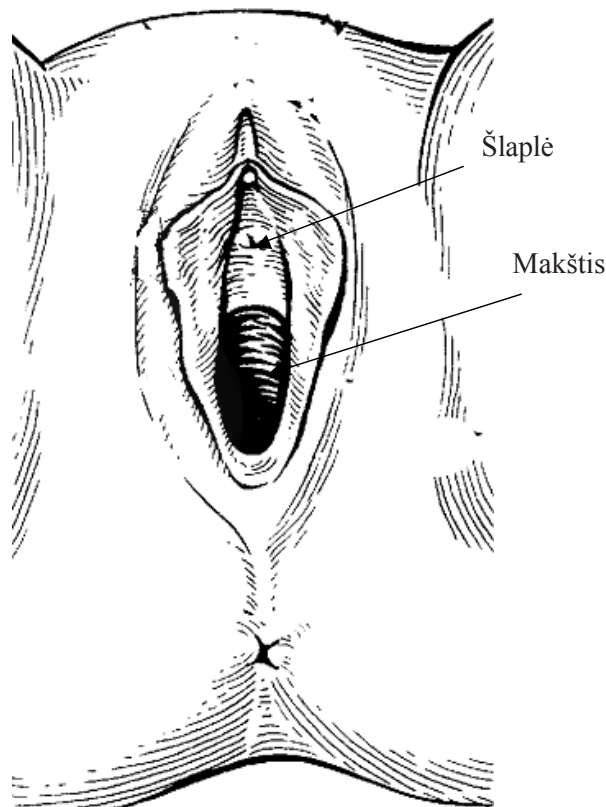
Paprastoji vulvektomija

Paprastoji vulvektomija VIN gydyti pradėta taikyti 1950 m. VIN dažnėja tarp jaunų moterų, vulvektomija joms nerekomenduotina, nes prarandama vulvos liaukų sekrecija, jautrumas, elastingumas, perianalinės srities ląsteliene (3 pav.) (5). Vulvektomija nulemia didelių psichoemocinių sutrikimų atsiradimą. Po jos pasitaiko pooperacinių komplikacijų: a. *pulmonalis* embolija, žaizdos išsiskyrimas, infekcija. Dėl šių komplikacijų procedūra retai atliekama. Daug moterų sutiks, kad geriau „turėti deformuotą vulvą negu jos neturėti visiškai“.

Platus lokalus pakitusių audinių išpjovimas ir makšties pakėlimas

Šis metodas taikomas lokaliai, plačiam pažeidimui pašalinti ir defektui uždengti makšties gleivine. Operaciją aprašė J. D. Woodruff ir E. Parmley (1983 m.) (5). Ji apima du etapus:

- 1) ekscizija;
- 2) makšties įpjovimą ir pakėlimą.



3 pav. Vulvektomija

Metodas taikomas pažeidimams, kurie įtraukia makšties įeigą, mažasias lytines lūpas ir tais atvejais, kuomet pažeidimas nutolęs iki 1,5 cm nuo išangės krašto (5). Audinių išpjovimas dažniausiai atliekamas naudojant CO₂ lazerį „super pulsu“. Incizija turi būti atlikta 1 cm sveikų audinių plote ir 1–2 cm gylio. Antrasis etapas – makšties įpjovimas ir pakėlimas atliekamas 1–3 cm virš *hymen* žiedo ir defekto uždengimas. Pooperaciniu laikotarpiu moteriai rekomenduojamos jūros druskų vonios, be to, drėkinti odą, ypač po vonios.

Medikamentinė terapija

Chemoterapijai vartojamas preparatas – 5-FU (5-*fluoruracili*). Net 75 proc. moterų, kurios vartojo šį preparatą, nutraukia gydymą 5-Fu po 10 dienų dėl ulceracijos ir diskomforto. Dėl nesėkmingo gydymo ir diskomforto 5-FU VIN gydyti retai skiriama (5, 48).

Pacienčių stebėjimas po gydymo. Pacientės po VIN chirurginio gydymo tikrinamos kas dvi savaites, pusantro mėnesio: įvertinamas gijimas, sąaugų formavimasis. Jei atsiranda karpų, jos gydomos 80 proc. trichloracto rūgšties aplikacijomis, vėliau pacientės tikrinamos ir konsultuojamos kas keturis mėnesius vienerius metus, po to vieną kartą per metus.

Vulvar intraepithelial neoplasia

Jurgita Sakalienė, Vida Marija Čigriejienė, Kastytis Žilinskas¹

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kaunas University of Medicine, ¹Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: vulvar intraepithelial neoplasia, etiology, factors of risk, diagnostics, management.

Summary. In order to improve the timely diagnostics and the efficacy of treatment of vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia diagnostics criteria and the modern treatment strategies are discussed in this review. We propose the present problems of differentiation of vulvar intraepithelial neoplasia from non-neoplastic epithelial disorders. General concepts of the etiology, pathogenesis, factors of risk, such as: human papilloma virus (HPV), sexually transmitted diseases, human immunodeficiency virus (HIV), smoking are summarized.

Correspondence to J. Sakalienė, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania. E-mail: jsakaliene@yahoo.com

Literatūra

- DeCherney AH, Pernoll ML. Current obstetric gynecologic diagnosis treatment. 8th ed. Lebanon, Appleton-Lange; 1994. p. 906-14.
- Callahan TL, Caughey AB, Heffner LJ. Blueprints in obstetrics and gynecology. Blackwell Science; 2001. p. 202-4.
- Sturgeon SR, Brinton CA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer trends (1973-1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(5):1482.
- Inverson 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(6):969.
- Singer A, Monaghan M. Lower genital tract precancer. Colposcopy, pathology and treatment. Second edition; 2000. p. 223-85.
- Husseinzadeh N, Newman NJ, Wesseler TA. Vulvar intraepithelial neoplasia: a clinico-pathological study of carcinoma-in-situ of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989;33(2):157.
- Park JS, Jones RW, McLean MR, et al. Possible aetiological heterogeneity of vulvar intraepithelial neoplasia. A correlation of pathologic characteristics with human papillomavirus detection by in-situ hybridisation and polymerase chain reaction. *Cancer* 1991;67(6):1599.
- Rusk D, Sutton GP, Look KY, Roman A. Analysis of invasive cell carcinoma of the vulva and vulvar intraepithelial neoplasia for the presence of human papillomavirus DNA. *Obstet Gynecol* 1991;77(6):918.
- Van Sickle M, Kaufman RH, Adam E, Adler-Storch K. Detection of human papillomavirus DNA before and after development of invasive vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1990;76(3):540.
- Toki T, Kurman RJ, Park JS, et al. Probable nonpapillomavirus aetiology of squamous cell carcinoma of vulva in older women; a clinico-pathological study using in-situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10:107.
- Sherman KJ, Dalien JR, Chu J, et al. Genital warts, other sexually transmitted diseases and vulvar cancer. *Epidemiology* 1991;2(4):257.
- Choo YC, Morley GW. Multiple primary neoplasms of the anogenital region. *Obstet Gynecol* 1980;56:365.
- Borstein J, Kaufman RH, Adam E. Multicentric intraepithelial neoplasia involving the vulva. Clinical Features and association with human papillomavirus and herpes simplex virus. *Cancer* 1988;62(8):1601.
- Sillman FH, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women; an update. *Dermatol Clin* 1991;9:353.
- Rose PG, Friare AE. Multiple primary gynaecological neoplasms in a young HIV positive patient. *J Surg Oncol* 1993;53(4):269.
- Chiasson M, Ellebrock T, Bush T, Sun XW, Wright TC. Increased prevalence of vulvo-vaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 1997;89(5):690.
- Smith JR, Del Priore G, Curtin J, Monaghan JM. An Atlas of gynaecologic oncology. Investigation and Surgery. UK; 2001. p. 133-7.
- Baggish M. Using CO₂ laser in genital surgery. *Contemp Obstet Gynecol* 1989;34:125.
- Benedet JL, Wilson PS, Matisic J. Epidermal thickness and skin appendage involvement in vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1991;36(8):608.
- Kaufman RH, editor. Vulvovaginal disease. In: Clinical obstetrics and gynecology. JB Lippincott, Philadelphia; 1991; 34(3): 581.
- Coppleson M, Pixley EC. Colposcopy of vulva and vagina. In: Coppleson M, editor. Gynaecological oncology. 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1992. p. 325.
- Friedrich EG. Major problems in obstetrics and gynecology. Vulvar diseases. Philadelphia; 1976;9:99-211.
- Friedrich EG. Diagnosis and therapy. In: Friedrich E, ed. Vulvar diseases. 2nd edition. WB Saunders, Philadelphia; 1983. p. 41.
- Young RC, Perez CA, Hoskins WJ. Principles and practice of gynecologic oncology. 3rd ed. Lippincott Williams/Wilkins; 2001. p. 760-1.
- Van Beurden M, van de Vanger N, Ten Cate FJW, et al. Restricted surgical management of vulvar intraepithelial neoplasia 3: focus on invasion and on relief of symptoms. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:73.
- Elliot PM. Early invasive carcinoma of the vulva; definition, clinical features and management. In: Coppleson M, editor. Gynaecological oncology. 2nd ed. Churchill Livingstone,

- Edinburgh; 1992. p. 465.
27. Hewitt J. Conditions etiologiques du carcinome invasif d'emblée de la vulve. Possibilite d'un traitement prophylactique? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1984;13:297.
 28. Ridley CM. General dermatological conditions and dermatoses of the vulva. In: Ridley CM, editor. *The vulva*. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1988. p. 185.
 29. Black MM, McKay M, Braude P. *Color Atlas and text of obstetric and gynecologic dermatology*. London. Mosby-Wolfe; 1995. p. 79-162.
 30. Vaitkuvienė A. Tausojamoji ginekologija. Apatinių lytinių takų infekcija ir neoplazija. (Saving gynecology. Infection and neoplasia of lower genital tract.) Vilnius; 2000.
 31. Ferenczy A. Intraepithelial neoplasia of the vulva. In: Coppleson M, editor. *Gynaecological oncology*. 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1992. p. 450.
 32. Kaufman R, Faro S. Intraepithelial neoplasia of the vulva and vagina. In: *Benign diseases of the vagina and vulva*. 4th ed. Mosby, St Louis; 1994. p. 140.
 33. Fanning J, Lambert L, Hale M, Morris P, 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.
 34. Nadji M, Morales AR, Girtanner RE, Ziegels-Weissmann J, Penneys NS. Paget's disease of the skin. A unifying concept of histogenesis. *Cancer* 1982;50:2203.
 35. Moll L, Moll R. Cells of extramammary Paget's disease express cytokeratins different from those of epidermal cells. *J Invest Dermatol* 1985;84:3.
 36. Ganjei P, Gueraldo KA, Lampe B, Nadji M. Vulvar Paget's disease. Is immuno-cytochemistry helpful in assessing the surgical margins? *J Reprod Med* 1990;35(11):1002.
 37. Herod JJ, Shafi MI, Rollason TP, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(5):445.
 38. Young RC, Perez CA, Hoskins WJ. *Principles and practice of gynecologic oncology*. 3rd ed. Lippincott Williams/Wilkins; 2001. p. 493-5.
 39. Bernstein SG, Kovacs BR, Townsend DE, Morrow CP. Vulvar carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1983;61:304.
 40. Friedrich EG, Wilkinson EJ, Fu YS. Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:830.
 41. Bornstein J, Kaufman RH. Combination of surgical excision and carbon dioxide laser vaporisation for multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:459.
 42. Simonsen EF. The CO₂ laser used for carcinoma-in-situ/Bowen's disease (VIN) and lichen sclerosus in the vulvar region. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68(6):551.
 43. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fower WC, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6):962.
 44. Kneale BL, Elliott PM, MacDonald IA. Microinvasive carcinoma of the vulva: clinical features and management. In: Coppleson M, editor. *Gynaecological oncology*. Vol. 1. Churchill Livingstone, Edinburgh; 1981. p. 320.
 45. Reid R. Superficial laser vulvectomy III, a new surgical technique for appendage-conserving ablation of refractory condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(5):504.
 46. Rettenmaier MA, Berman ML, Di Saia PJ. Skinning vulvectomy for the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1987;69:247.
 47. Thomas SS, Chenoy R, Fielding JW, et al. Vulvo-perineal reconstruction after excision of ano-genital multi-focal intraepithelial neoplasia. *Br J Plast Surg* 1996;49(8):539.
 48. Krebs HB. Prophylactic topical 5-fluorouracil following treatment of human papillomavirus-associated lesions of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 1986;68:837.

Straipsnis gautas 2002 05 27, priimtas 2003 02 17
Received 27 May 2002, accepted 17 February 2003