

Intraepiteliálna neoplázia vulvy, prehľad Intraepithelial neoplasia of the vulva, a review

Brányik, K. jr.¹, Rajcigelová, T.², Péčová, K. jr.², Péč, J.², Adamicová, K.³

¹Gynekologicko-pôrodnické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou Sv. Lukáša, a.s., Galanta

²Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolbranyik69@gmail.com

Súhrn

Autori sa zaoberajú problematikou intraepiteliálnej neoplázie vulvy (VIN) a možného prechodu do spinocelulárneho karcinómu. Uvádzajú nový pohľad na terminológiu a klasifikáciu uvedených lézií, ich klinický obraz, diagnostiku. Pred zahájením liečby je potrebná biopsia s následným histologickým vyšetrením. Najvhodnejšia liečba sa volí po zhodnotení klinického a histologického obrazu lézií, ich rozsahu, počtu lézií, ako aj možnosti ich vzniku na základe HPV infekcie, ale aj iných dermatóz, napríklad lichen sclerosus, chronickej inflamácie, a podobne.

Kľúčové slová: HPV, vulva, intraepiteliálna neoplázia

Abstract

The authors deal with the issue of intraepithelial neoplasia of the vulva and its possible transition to squamous cell carcinoma. They present a new perspective on the terminology and classification of the mentioned lesions, their clinical picture, diagnosis. A biopsy with subsequent histological examination is required before starting treatment. The most appropriate treatment is chosen after evaluating the clinical and histological picture of the lesions, their extent, the number of lesions, as well as the possibility of their occurrence on the basis of HPV infection, but also other dermatoses, for example, lichen sclerosus, chronic inflammation, etc.

Key words: HPV, vulva, intraepithelial neoplasia

Úvod

Posúdenie klinického spektra lézií vulvy je komplikované, nakoľko etiologicky sa na ich vzniku môže podieľať široké spektrum rôznych infekcií, dermatóz, hormonálnych vplyvov a systémových ochorení. Uvedené etiologické agens môžu navodiť vznik vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie až invazívny karcinóm. Preto nie je vždy možné rozlíšiť rôzne vulvárne lézie iba na báze makroskopického klinického obrazu. Na rozlíšenie vulvárnych lézií však nie vždy je potrebná histológia [1]. Vo všeobecnosti platí pravidlo, že biopsiu je potrebné realizovať v prípadoch neefektívnej liečby takýchto lézií s podozrením na premaligné zmeny [1].

Terminológia a klasifikácia vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie

Nová koncepcia intraepiteliálnej neoplázie vulvy bola akceptovaná v poslednom desaťročí. Intraepiteliálna a invazívna vulvárna neoplázia (VIN) predstavuje skupinu ochorení s heterogénnym

klinickým obrazom. Na základe „Medzinárodnej spoločnosti pre štúdium vulvovaginálnych ochorení“ sú dve skupiny VIN a vulvárneho karcinómu (SCC) a to:

- 1. skupina VIN a tiež SCC vo vzťahu ku HPV-16 a iným vysoko rizikovým HPV infekciám, ako sú HPV-33, HPV-18, HPV-31, označované aj termínom ako intraepiteliálne lézie vysokého stupňa spinocelulárnej transformácie (vH-SIL);
- 2. skupina lézií VIN a SCC HPV negatívnych [2].

Pre obraz lézií VIN HPV pozitívnych je charakteristická bazaloidná a verukózna morfológia. Intraepiteliálna neoplázia vulvy s léziou nízkeho stupňa spinocelulárnej transformácie, označovaná aj ako LSIL (vL-SIL), zahrňuje VIN1, klinicky najčastejšie ploché kondylómy, kde HPV predstavuje subklinickú formu infekcie.

HPV negatívne spinocelulárne lézie (tiež dVIN) sa vyvíjajú z už existujúcich foriem lichen sclerosus, typické pre ženy vo veku 60 – 80 rokov (Obr. 1, 2). Vznikajú pravdepodobne na báze chronickej infekcie, ischemického a oxidačného stresu a mutácii génu



Obr. 1 • Lichen sclerosus, sklerotizácia celej vulvy u 69-ročnej pacientky



Obr. 2 • Lichen sclerosus, sklerotizácia vulvy postihujúca až introitus vaginae u 79-ročnej pacientky

p53. Vznikajú asi u 2,6 % žien s lichen sclerosus a v priemere po 3,3 rokoch môžu prejsť do vzniku invazívneho spinocelulárneho karcinómu vulvy. Vznik spinocelulárneho karcinómu vulvy je vyšší u žien s lichen sclerosus a VIN, ako u žien iba s lichen sclerosus.

Lézie intraepiteliálnej neoplázie vulvy vysokého stupňa spinocelulárnej transformácie (HSIL) predstavuje VIN2 a VIN3. Incidencia vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie je podstatne nižšia ako incidencia výskytu cervikálnej intraepiteliálnej neoplázie.

U starších pacientiek s VIN a neliečenej HPV infekcie často ide o asociáciu s lichen sclerosus. Nediferencované VIN sa nachádzajú u žien vo veku mladších ako 45 rokov a až vo viac ako 84 % prípadov sú HPV pozitívne [3]. Lézie vulvy sú viac ložiskové a postihujú aj nižšie časti genitálneho traktu. Nediferencované VIN lézie môžu byť mnohožiskové postihujúce celý genitoanálny trakt, perianálne miesta a análny kanál. Tieto lézie sú takmer pravidelne HPV-16 DNA pozitívne [3].

Anatómia a histológia vulvy

Vulva predstavuje externý genitálny orgán ženy, ale aj externé tkanivo orificium urethrae externum, perinea a perianálnej oblasti [4]. Vzhľad lézií závisí od štruktúry tkaniva, vyžadujúcich si poznatky histológie kože vulvy postihnutého miesta. Mons pubis, laterálne časti labia majora pokrýva ochlpená koža. Vnútorne časti labia majora, labia minora a klitoris pokrýva neochlpená koža. Vestibulum vagíny je pokryté nekeratinizujúcim spinocelulárnym epitelom a obsahuje žliazky sekrétujúce hlien. Vulva reaguje na sexuálne hormóny a hormonálne aktivity počas puberty, pohlavný styk, tehotenstvo, menopauzu

a postmenopauzálnu periódu [5]. Od poznania týchto cyklických hormonálnych vplyvov závisí diagnóza a liečba ochorení vulvy [1].

Diagnostika intraepiteliálnej neoplázie vulvy

Prejavy intraepiteliálnej neoplázie vulvy sú rozdielne. Napriek tomu, že veľa prípadov intraepiteliálnej neoplázie vulvy je bez subjektívnych ťažkostí, dominantným prejavom je pruritus. Pruritus však pre takéto lézie nie je špecifický, nakoľko sa pozoruje u viacerých ochorení vulvy [6]. Cytológia vulvárnych lézií zobrazuje cervikálne a vulvárne atypie (zhrubnutá keratinová vrstva krytá epitelom so subepiteliálnou celulizáciou), je menej priekazná, a preto vyšetrovať cytológiu vulvy sa neodporúča. Neodporúča sa ani odber materiálu kyretážou [7]. Vhodnejšou metodikou je vyšetrenie vulvoskopiou, ktorá nie je kolposkopickým vyšetrením vulvy. Okrem gynekológov môžu toto vyšetrenie vykonávať aj v problematike erudovaní praktickí lekári [8].

Vo väčšine prípadov signifikantných vulvárnych lézií sú tieto dobre rozpoznateľné voľným zrakom. Na diagnózu VIN je potrebná kolposkopia súčasne s vyšetrením cervixu uteru aj celého genitálneho traktu a anusu. Pre exaktnú diagnózu je však potrebná biopsia správne zvoleného miesta vulvy a následné histologické vyšetrenie buniek všetkých epiteliálnych vrstiev. Na vizualizáciu subklinických lézií je potrebné použiť 3 % kyselinu octovú s následnou cieľenou biopsiou [9].

Klinický obraz

Intenzita symptómov vulvárnej intraepiteliálnej neoplázie koreluje so závažnosťou lézií. Asi 30 % z nich je asymptomatických. Symptomatológia

je nešpecifická – ako svrbenie, bolesť vulvy, dyspareúnia, pálenie, krvácanie, pocit suchosti [10].

Intraepiteliálnych neoplázií vulvy s léziami nízkeho stupňa spinocelulárnej transformácie je asymptomatických asi 30 %. Väčšinou ide o multifokálne ložiská. Ako rizikové faktory vzniku sa udávajú anamnestické údaje výskytu anogenitálnych spinocelulárnych lézií, nikotinizmus, imunosupresia, prítomnosť vysoko rizikovej HPV-16 infekcie, ďalej prítomnosť symptómov ako intermitentný pruritus, iritácia, bolesť, psychosexuálne problémy. Klinický obraz lézií je variabilný (pálenie, erytém, opalescencia alebo ich pigmentácia, makuly alebo papuly, dobre ohraničené okraje, nepravidelnosť ložísk). Ich lokalizácia je blízko intoitu vagíny s rizikom invázie v 5 % prípadov a časom invázie 41 mesiacov. Vyskytuje sa častá recidíva s histologicky verifikovaným spinocelulárnym karcinómom.

Pre intraepiteliálne neoplázie vulvy s léziou vysokého stupňa spinocelulárnej transformácie (označovaná aj ako dVIN) sú charakteristické tieto údaje: vek 60 – 80 rokov, relatívny prechod do VIN 5 %, ložisko unifokálne, rizikové faktory – lichen sclerosus (Obr. 1, 2), chronický zápal, HPV infekcia v menej ako 15 % prípadov, symptomatológia – svrbenie, bolesť, suchosť, dyspareúnia, krvácanie, lokalizácia v mieste vestibulárnej mukózy, lesklý povrch, extenzívne červené ložisko, hrubé okraje ložiska na sliznici. Ložiská sú extenzívne depigmentované, v lokalizácii na koži makulopapulózne voskovitého vzhľadu, erytematózne leukoplakického (Obr. 3), riziko invázie v 35 %, invázia za 23 mesiacov, recidíva menej častá ako u vH-SIL (15 – 50 %), histológia – verukózný bazaloidný karcinóm [10, 11, 12, 13, 14].

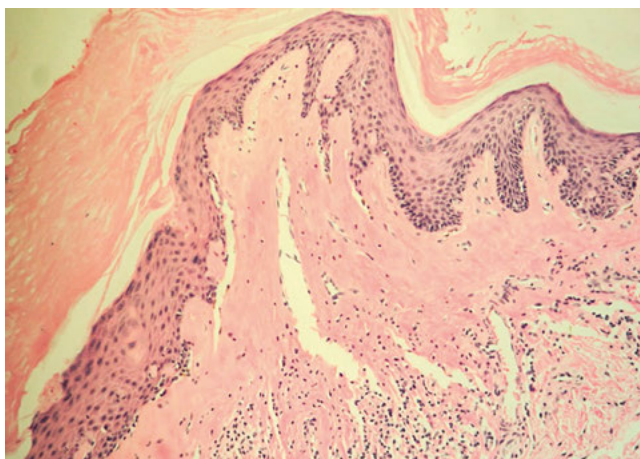
Liečba

Pre rizikovosť liečby ako aj vzniku recidív intraepiteliálnych lézií vulvy sú dôležité lézie VIN s vysokým stupňom bunkovej transformácie, vek pacientiek nad 50 rokov, imunosupresia a mnohopočetnosť ložísk. Mnohopočetné lézie predstavujú väčšiu dilemu liečby ako unifokálne [15]. Liečba lézií VIN si vyžaduje charakteristickú špecifikáciu – ich počet, lokalizáciu, viacpočetnosť lézií, možné známky invázie. U pacientky je potrebné uviesť jej vek, celkové zdravie, spoľahlivosť pacientky absolvovať ďalšie kontrolné vyšetrenia, tiež dostupnosť a dispozícia liekov a odborné lekárske vedomosti ošetrojúceho personálu.

Klasická chirurgická excízia lézií vysokého stupňa VIN je prvou voľbou liečby, v prípadoch multifokálnych lézií je to vulvektómia [15]. Pred chirurgickou liečbou za účelom posúdenia stupňa invázie je potrebná biopsia a histologické vyšetrenie [16]. Ako alternatívu chirurgickej liečby u lézií vH-SIL je možné použiť CO₂ laser, ktorý môže byť tiež alternatívou

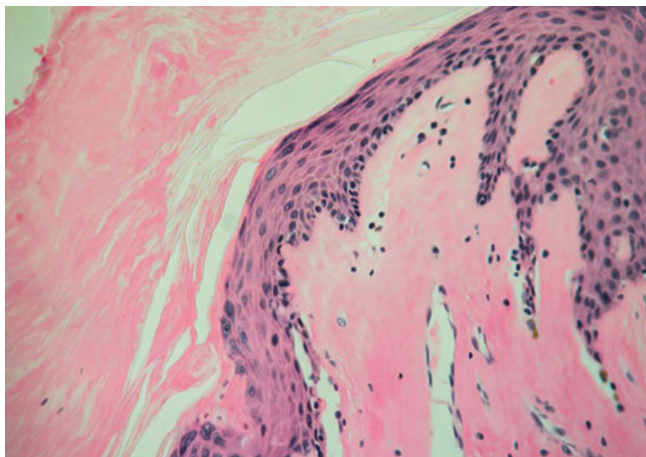


Obr. 3 • Histologicky verifikovaná leukoplakia v teréne lichen sclerosus u 56-ročnej pacientky

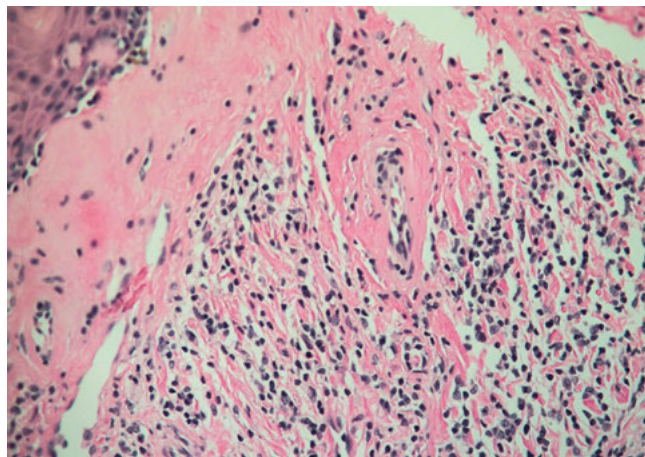


Obr. 4 • Lichen sclerosus. Časť sliznice krytej vrstevnatým dlaždicovým epitelom, na povrchu s výrazne hrubou a kompaktnou ortokeratózou. Pod DEJ je sklerotizovaný a hyalinizovaný kolagén hornej časti slizničného spojiva, čo je typické pre lichen sclerosus. Pod vrstvou hyalinizovaného spojiva je riedky nešpecifický lymfocytový zápalový infiltrát (HE, 10x)

aplikácie imiquimodu. Táto liečba sa neodporúča u lézií dVIN. Lokálna liečba imiquimodom eradikuje lézie HPV pozitívne, odporúča sa aplikovať na externé genitálne alebo perianálne HPV pozitívne lézie, nie však u VIN. Odporúča sa aplikovať imiquimod 3x týždenne po dobu 12 – 20 týždňov, pričom po každých 4 – 6 týždňoch liečby sa odporúča vulvoskopické vyšetrenie ako zhodnotenie nálezu a úspešnosti liečby. V prípade lokálnej reakcie na aplikovaný imiquimod sa odporúča túto liečbu kombinovať s perorálnou liečbou



Obr. 5 • Lichen sclerosus. Detail na hyperortokerozu, atrofický epitel a hyalinizovanú hornú časť slizničného spojiva (HE, obj. 20x)



Obr. 6 • Lichen sclerosus. Periféria lézie so spodnou časťou epitelu, so zachytenými dvoma Civattého telieskami, pruhom hyalinizovaného slizničného spojiva a hustejšieho prevažne lymfocytového zápalového infiltrátu v hlbšej časti slizničného spojiva (HE, obj. 40x)

nesteroidnými antireumatikami, alebo lokálnou liečbou kyselinou hyaluronovou, alebo slabými estrogénmi [17]. Lokálna liečba 1 % krémom cidofovir a imiquimod aplikované 3x týždenne, ale maximálne 12 týždňov, sa skúša podávať u lézii VIN3. Cidofovir je nukleotidový analóg cytozínu, ktorý inhibuje vírusovú replikáciu inhibíciou vírusovej DNA polymerázy, pričom efektívne blokuje syntézu DNA infikovaných buniek [18]. Ďalšou možnou liečbou intraepiteliálnej neoplázie vulvy je fotodynamická liečba, v prípadoch vH-SIL vakcinoterapia.

Pacientky s VIN je potrebné po liečbe ďalej sledovať. V prípadoch vH-SIL je to obdobie každých 6 – 12 mesiacov, u pacientiek s dVIN je to každých 6 mesiacov [13].

Záver

Lézie dVIN sa vyskytujú u starších žien ako solitárne lézie vznikajúce na báze lichen sclerosus s väčšou tendenciou vzniku vážnej invázie. Voľbou liečby je v takýchto prípadoch chirurgická excízia. Lézie vH-SIL sa spájajú s HPV infekciou, postihujúce mladšie ženy, s preferenciou vzniku multifokálnych lézií s menšou afinitou vzniku invazívneho karcinómu. Alternatívnou liečbou u mladých žien ku chirurgickej, ak táto nie je nevyhnutná, je lokálna aplikácia imiquimodu a cidofoviru. Pred liečbou na potvrdenie stavu je potrebné vykonať biopsiu s následným histologickým vyšetrením (Obr. 4, 5, 6).

Literatúra

1. Kesić V, Vieira-Baptista P, Stockdale CK. Early diagnostics of vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancers* 2022; 14: 1822. <https://doi.org/10.3390/cancers14071822>.
2. Gross G. Genitoanal human papillomavirus infection and associated neoplasia, p 89-122. In Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, Tying SK. Human papillomavirus Bench to Bedside. Karger Basel-Freiburg, (Switzerland); 2014; 45: 271.
3. 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: 1626-1636.
4. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner DS, Neil S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD vulvar oncology subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 40: 807-810.
5. Farage MA, Maibach HI. Morphology and physiological changes of genital skin and mucosa. *Curr Probl Dermatol* 2011; 40: 9-19.
6. Wolber L, Prieske K, Mendling W, Schmalfeldt B, Tietz HJ, Jaeger A. Vulvar pruritus-causes, diagnosis and therapeutic approach. *Dtsch Arztebl* 2020; 116: 126-133.
7. Einden LCGVD, Grefte JMM, Avoort IAMVD, Vedder JEM, van Kempen L, Massuger LFAG, De Hullu. Cytology of the vulva: feasibility and preliminary results of a new brush. *Br J Cancer* 2011; 106: 269-273.
8. Micheletti L, Preti M, La Monica F. La vulvosopia, no debe ser destinada como el examen colposcopico de la vulva. *Arch Med Actual Tracto Genit Inf* 2011; 3: 29-34.

9. Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavue V, Body G, Levéque. Vulvar intraepithelial neoplasia: classification, epidemiology, diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Human Reproduct* 2020; 49: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.1011801>.
10. Monsonégo J, Breugelmans JG, Bouce S, Lafuna A, Bénard S, Rémy V. Incidence, prise en charge et cout des condylomas acuminés anogenitaux chez les femmes consultant leur gynécoque en France. *Gynécologie Obs Fertil* 2007; 35: 107-113.
11. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti I. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 1051-1062.
12. Allbritton JI. Neoplasms vulvar: Benign and malignant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017; 44: 339-352.
13. van der Meljden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel WA, Kirtsching G, Lewis FM, Moyal-Barracco M. European guideline for the management of vulvar conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 925-941.
14. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016; 48: 291-302.
15. Hillemans P, Wang X, Staehle S, Michels W, Dannecker C. Evaluation of laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Onkol* 2006; 100: 271-275.
16. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 8-21.
17. Terlou A, Kleinjan A, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, van Seters M, Santegoets LAM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs do not interfere with imiquimod treatment for usual type vulvar intraepithelial neoplasia. *In J Cancer* 2011; 128: 2463-2469.
18. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT3VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1361-1368.