

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Monika Konczalska

**Dermatozy żeńskich zewnętrznych narządów  
płciowych w materiale Kliniki Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii Gdańskiego  
Uniwersytetu Medycznego w latach 2009-2016.**

Rozprawa doktorska

Promotor:

**dr hab. n. med. Magdalena Lange**

Gdańsk 2017

# Pragnę podziękować

Mojemu Promotorowi

**Pani dr hab. Magdalenie Lange**

*za poświęcony czas, cierpliwość*

*oraz nieocenioną pomoc okazaną przy tworzeniu tej pracy*

**Pani prof. dr hab. Jadwidze Roszkiewicz**

*za umożliwienie podjęcia badań, życzliwość oraz wszelką pomoc*

Kierownikowi Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed

**Panu prof. dr hab. Romanowi Nowickiemu**

*za umożliwienie kontynuowania badań,*

*życzliwość oraz stworzenie optymalnych warunków pracy*

*Dedykuję*

*Moim Rodzicom, Zosi, Małgosi i Jackowi*

## Spis treści

Spis skrótów	6
1. Wstęp	9
1.1 Budowa żeńskich zewnętrznych narządów płciowych	9
1.2 Warianty anatomiczne w obrębie sromu	13
1.3 Klasyfikacja dermatoz okolicy genitalnej	27
1.4 Rak kolczystokomórkowy sromu, śródnabłonkowe nowotworzenie sromu i zaburzenia potencjalnie złośliwe	35
2. Założenia i cele pracy	45
3. Materiał	49
4. Metody	50
4.1 Wywiad, ocena nasilenia świądu i badanie przedmiotowe	50
4.2 Badania dodatkowe przeprowadzone u kobiet z dermatozami zewnętrznymi narządów płciowych	50
4.2.1 Diagnostyka chorób infekcyjnych	51
4.2.2 Diagnostyka chorób nieinfekcyjnych	52
4.2.3 Diagnostyka chorób nowotworowych	54
4.3 Czynniki ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego sromu	54
4.4 Analiza statystyczna wyników badań	55
5. Wyniki	56
5.1 Charakterystyka badanej populacji	56
5.1.1 Częstość występowania nieprawidłowości morfologicznych w obrębie sromu	56
5.1.2 Częstość występowania chorób zewnętrznymi narządów płciowych o różnorodnej etiologii	62
5.1.2.1 Choroby infekcyjne	65
5.1.2.2 Choroby nieinfekcyjne	72
5.1.2.3 Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN3) i nowotwory złośliwe sromu	82
5.2 Diagnostyka dermatoz sromu w oparciu o badanie histopatologiczne	83
5.2.1 Wyniki badań histopatologicznych	84



5.2.2	Analiza zgodności pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a histopatologicznym	86
5.2.2.1	Niespecyficzny obraz kliniczny (grupa I)	86
5.2.2.2	Podejrzenie nowotworu złośliwego (grupa II)	88
5.2.2.3	Podejrzenie chorób potencjalnie złośliwych (grupa III)	90
5.2.2.4	Podejrzenie nowotworu złośliwego na podłożu chorób potencjalnie złośliwych (grupa IV)	92
5.3	Obraz kliniczny chorób sromu potencjalnie złośliwych i nowotworowych	95
5.3.1	Liszaj twardzinowy ( <i>lichen sclerosus</i> , LS)	95
5.3.2	Liszaj płaski ( <i>lichen planus</i> , LP)	108
5.3.3	Liszaj prosty przewlekły ( <i>neurodermitis, lichen simplex chronicus</i> , LSC)	115
5.3.4	Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3) oraz nowotwory złośliwe sromu	120
5.4	Czynniki ryzyka rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego sromu u chorych na te schorzenia	132
6.	Dyskusja	136
6.1	Aspekty epidemiologiczne chorób zewnętrznych narządów płciowych	136
6.2	Rola badania histopatologicznego w diagnostyce chorób sromu	148
6.3	Obraz kliniczny chorób sromu potencjalnie złośliwych i nowotworowych	156
6.4	Ryzyko rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego sromu u kobiet ze zmianami chorobowymi w obrębie zewnętrznych narządów płciowych	178
7.	Wnioski	185
8.	Streszczenie	186
9.	Abstract	192
10.	Piśmiennictwo	198

## INDEKS SKRÓTÓW

ISSVD- *International Society for the Study of vulvovaginal Disease*

ISGP- *International Society of Gynaecological Pathologists*

VIN- *vulvar intraepithelial neoplasia*- śródnabłonkowe nowotworzenie sromu

VIN 1- *vulvar intraepithelial neoplasia*- śródnabłonkowe nowotworzenie sromu stopnia 1 (niskiego stopnia)

VIN 2- *vulvar intraepithelial neoplasia*- śródnabłonkowe nowotworzenie sromu stopnia 2 (średniego stopnia)

VIN 3- *vulvar intraepithelial neoplasia*- śródnabłonkowe nowotworzenie sromu stopnia 3 (wysokiego stopnia)

CIN- *cervical intraepithelial neoplasia*-śródnabłonkowe nowotworzenie szyjki macicy

SCC- *squamous cell carcinoma*- rak kolczystokomórkowy

VSCC- *vulvar squamous cell carcinoma*- rak kolczystokomórkowy sromu

LSC- *lichen simplex chronicus*- liszaj prosty przewlekły

VLSC- *vulvar lichen simplex chronicus*- liszaj prosty przewlekły sromu

WHO- *World Health Organization*- Światowa Organizacja Zdrowia

LS- *lichen sclerosus*- liszaj twardzinowy

VLS- *vulvar lichen sclerosus*- liszaj twardzinowy sromu

HPV- *Human Papilloma Virus*- wirus brodawczaka ludzkiego

LGVILs- *low grade vulvar intraepithelial lesions*- zmiany niskiego ryzyka rozwoju nowotworu

HGVILs- *high grade vulvar intraepithelial lesions*- zmiany wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu

MM- *melanoma malignum*- czerniak złośliwy

uVIN – *usual type vulvar intraepithelial neoplasia*- typ zwykły śródnabłonkowego nowotworzenia sromu

dVIN- *differentiated type vulvar intraepithelial neoplasia*- typ zróżnicowany śródnabłonkowego nowotworzenia sromu

LP- *lichen planus*- liszaj płaski

VLP- *vulvar lichen planus*- liszaj płaski sromu

Ca- *carcinoma*- rak

VAAD- *vulvar acanthosis with altered differentiation*

HSV 1- *herpes simplex virus type 1*- wirus opryszczki zwykłej typu 1

HSV 2- *herpes simplex virus type 2*- wirus opryszczki zwykłej typu 2

WZW- wirusowe zapalenie wątroby

anty HCV-*antibody to the hepatitis C*- przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C

HBsAg- *surface antigen of the hepatitis B virus*- antigen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B

PCR -*Polymerase Chain Reaction*- reakcja łańcuchowej polimerazy

GUMed- Gdański Uniwersytet Medyczny

UCK- Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

AGEP- *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*- ostra uogólniona osutka krostkowa

LS+LSC- współistnienie liszaja twardzinowego z liszajem prostym przewlekłym

LS+VIN3- współistnienie liszaja twardzinowego z śródnabłonkowym nowotworzeniem sromu wysokiego stopnia

LS+ SCC- współistnienie liszaja twardzinowego z rakiem kolczystokomórkowym

LP+LSC- współistnienie liszaja płaskiego z liszajem prostym przewlekłym

LP+VIN 3- współistnienie liszaja płaskiego z śródnabłonkowym nowotworzeniem sromu wysokiego stopnia

LSC+SCC- współistnienie liszaja prostego przewlekłego z rakiem kolczystokomórkowym

NRS- *Numeri Rating Scale*- szacunkowa skala numeryczna

HBV- *hepatitis B virus*- wirus zapalenia wątroby typu B

HCV- *hepatitis C virus*- wirus zapalenia wątroby typu C

EGLS- *extragenital lichen sclerosus* – pozagenitalna postać liszaja twardzinowego

EADV- *European Academy of Dermatology and Venereology*- Europejska academia Dermatologii i Wenerologii

OLP- *oral lichen planus*- liszaj płaski jamy ustnej

VVG-LP- *vulvovaginal gingival lichen planus* - zespół obejmujący współistnienie zająęcia pochwy, sromu oraz okolicy dziąseł

SES-ANA- *Squamous Epithelium –Specific Antinuclear Antibodies*- przeciwciała w klasie IgG, skierowane przeciw antygenom jądrowym komórek warstwy podstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego

VAS- *Visual Analogue Scale*- wizualna skala analogowa

PD- *Paget disease*- choroba Pageta

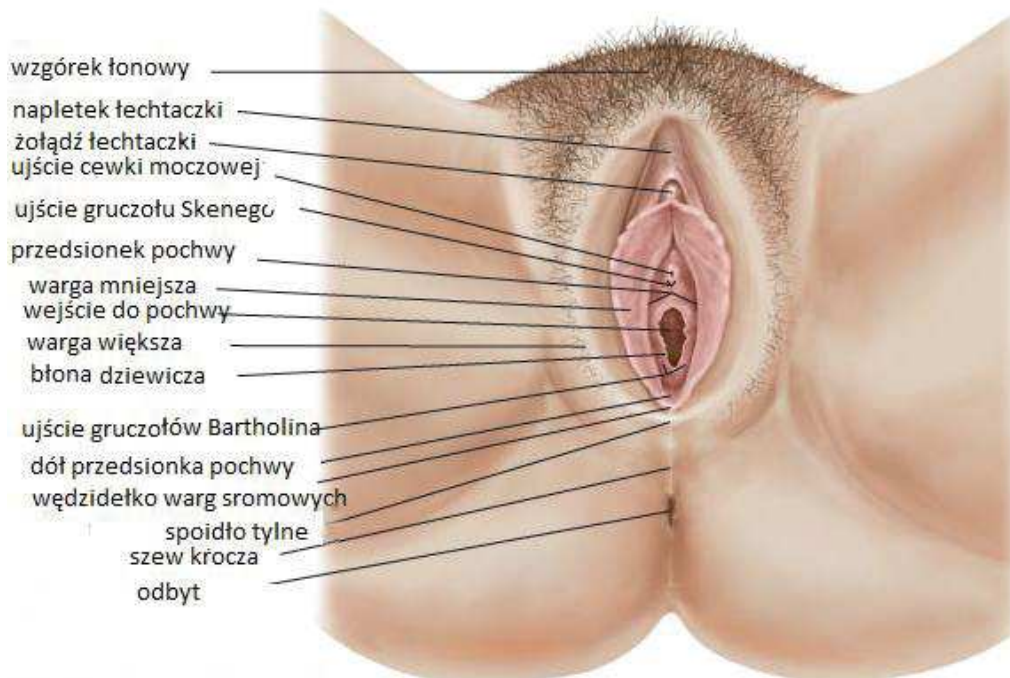
EMPD- *extramammary Paget disease*- pozasutkowa postać choroby Pageta

## 1. WSTĘP

### 1.1. Budowa żeńskich narządów płciowych

Żeńskie narządy płciowe dzielimy na części zewnętrzne oraz wewnętrzne. Zewnętrznymi narządami płciowymi (*partes genitales externae*) nazywamy obszar tkanek określonych jako srom niewieści (*pudendum femininum*). Jest to wyniosłość granicząca od przodu z przednią ścianą brzucha, od tyłu z kroczem, bocznie zaś z powierzchnią przyśrodkową ud. W skład sromu niewieściego wchodzi: wzniesienie łonowe (*mons pubis*), wargi sromowe większe (*labia majora pudendi*), przedsionek pochwy (*vestibulum vaginae*), wargi sromowe mniejsze (*labia minora pudendi*), łechtaczka (*clitoris*), gruczoły przedsionkowe większe (*glandulae vestibulares majores*) oraz opuszki przedsionka (*bulbi vestibuli*) (Ryc.1).

**Rycina 1. Budowa zewnętrznych narządów płciowych żeńskich.**



### **Wzgórek łonowy i wargi sromowe**

Wargi sromowe stanowią większą część sromu niewieściego. Występują w liczbie czterech, ułożone są symetrycznie, po dwie z każdej strony.

**Wargi sromowe większe** (*labia majora pudendi*) są to silnie rozwinięte wały skórne (odpowiadają mosznie u mężczyzn). Bocznie odgraniczone są bruzdą płciowo-udową (*sulcus genitofemoralis*), ku górze przedłużają się we wzgórek łonowy, zaś ku odbytowi wargi spłaszczają się w kierunku krocza i pośladków. Przyśrodkowo brzegi warg większych łączą się ze sobą z przodu wąską listewką skórną tworząc nad łechtaczką spoidło przednie warg (*comissura labiorum anterior*), z tyłu łączą się nieco szerszą listewką skórną, tworząc spoidło tylne warg (*comissura labiorum posterior*). Od odbytu spoidło tylne oddziela krocze, które ma długość około 2,5 cm. Szpara sromu (*rima pudendi*) znajduje się pośrodkowo, między stykającymi się wargami większymi. Wypukła zewnętrzna powierzchnia warg jest pokryta ciemno zabarwioną owłosioną skórą obficie wyposażoną w gruczoły łojowe i potowe. W obrębie wewnętrznej powierzchni owłosienie jest skąpe, niekiedy nie występuje. Im bardziej w głąb, tym powierzchnia wewnętrzna staje się bardziej wilgotna, mniej zrogowaciała, traci owłosienie i przybiera wygląd błony śluzowej, choć nie wykazuje w pełni jej struktury.

**Wargi sromowe mniejsze** (*labia minora pudendi*) to dwa cienkie różowo-czerwone fałdy skórne, obejmujące z obu stron przedsionek pochwy. Zwykle są ukryte między wargami większymi, niekiedy tylko spomiędzy nich wystają. Z przodu wargi mniejsze dzielą się na dwa ramiona. Ramiona boczne obu warg zachodzą nad łechtaczkę i łączą się nad nią tworząc napletek łechtaczki (*preputium clitoridis*). Ramiona przyśrodkowe obu warg łączą się ze sobą na dolnej powierzchni łechtaczki, tuż pod jej wierzchołkiem tworząc wędzidełko łechtaczki (*frenulum clitoridis*). Wargi mniejsze są pokryte skórą, która jest nieowłosiona, przeważnie pozbawiona gruczołów potowych, posiada natomiast liczne i duże gruczoły łojowe.

**Wzgórek łonowy** (*mons pubis*), zlokalizowany w przedniej części sromu, powyżej spojenia łonowego jest to wyniosłość skórna zbudowana ze skupienia tkanki tłuszczowej. Ma kształt trójkąta, którego wierzchołek skierowany jest ku dołowi i

przedłuża się w wargi sromowe większe, podstawa leży u góry, natomiast ramiona boczne trójkąta odpowiadają z obu stron bruzdzie pachwinowej w jej odcinku przyśrodkowym, gdzie przechodzi w bruzdę skórną płciowo-udową.

**Przedsionek pochwy (*vestibulum vaginae*)** jest to eliptyczna przestrzeń ograniczona z boków przez wargi sromowe większe, z przodu przez wędzidełko łechtaczki (*frenulum clitoridis*), z tyłu zaś wędzidełkiem warg sromowych (*frenulum labiorum pudendi*). W przedsionku pochwy znajdują się oddzielne ujścia cewki moczowej oraz pochwy. w obrębie przedsionka skóra przechodzi w błonę śluzową, wyslaną nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Do przedsionka otwierają się liczne rozgałęzione gruczoły cewkowo-pęcherzykowe, odpowiadające za wytwarzanie wydzieliny śluzowej, noszące nazwę gruczołów przedsionkowych mniejszych. Znajdują się one na dnie przedsionka, niekiedy również w obrębie warg sromowych mniejszych.

**Gruczoły przedsionkowe większe (*glandulae vestibulares majores*)** są to parzyste twory wielkości ziarna fasoli. Położone są w tylnej części przedsionka pochwy, częściowo wpuklone w przeponę moczowo- płciową. Przewody wyprowadzające gruczołów uchodzą w głębi między błoną dziewiczą a wargami sromowymi mniejszymi.

**Błona dziewicza (*hymen*)** jest to fałd błony śluzowej znajdujący się na granicy pochwy i przedsionka, a więc tym samym na granicy narządów płciowych wewnętrznych i zewnętrznych.

**Łechtaczka (*clitoris*)** jest narządem nieparzystym i symetrycznym, położonym w górnej i przedniej części sromu. Jej podłoże stanowią parzyste ciała jamiste (*corpora cavernosa clitoridis*). Rozpoczynają się one odnogami (*crura clitoridis*), łączącymi się w krótki trzon (*corpus clitoridis*) zakończony wierzchołkiem, czyli żołądźką (*glans clitoridis*), która jest pokryta napletkiem (*preputium*). Żołądź łechtaczki jest pokryta nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, zbliżonym do tego, który znajduje się w przedsionku pochwy. Znajdują się pod nim obfite pętle

naczyniowe oraz bardzo liczne nerwy czuciowe wraz ze specjalnymi ciałkami dotykowymi.

**Opuszki przedsionka (*bulbi vestibuli*)** są to parzyste twory, kształtu migdała, ukryte w ścianie sromu. Leżą obustronnie wzdłuż podstawy warg sromowych mniejszych. Zbudowane są z obfitych splotów żylnych, które zespalają się ze sobą, natomiast w przedniej części opuszki łączą się z żyłami łechtaczki.

### **Unaczynienie i unerwienie sromu niewieściego**

**Tętnice.** Gałęzie tętnicze pochodzą w większości z t. biodrowej wewnętrznej, w mniejszym stopniu z t. udowej. T. sromowa wewnętrzna (odchodząca od t. biodrowej wewnętrznej) oddaje do warg gałęzie wargowe tylne, do łechtaczki t. głęboką oraz t. grzbietową łechtaczki, do opuszki zaś t. opuszki przedsionka. Z tt. sromowych zewnętrznych (odchodzących od t. udowej) dochodzą do warg sromowych większych gałęzie wargowe przednie.

**Żyły.** Krew żylna odpływa częściowo przez żż. sromowe zewnętrzne, do ż. udowej, częściowo przez ż. grzbietową łechtaczki do splotu powierzchownego. Z odnóg łechtaczki przez żż. głębokie łechtaczki krew odpływa do ż. sromowej wewnętrznej. Zespoleńca żyłne odprowadzają też krew do żż. zasłonowych, dopływów ż. biodrowej wewnętrznej.

**Naczynia chłonne.** Naczynia te są bardzo liczne, wszystkie prowadzą do węzłów pachwinowych powierzchownych.

**Unerwienie sromu niewieściego.** Przednia część warg sromowych większych unerwiona jest czuciowo przez nn. wargowe przednie, pochodzące z n. biodrowo-pachwinowego (ze splotu lędźwiowego), część tylna przez nn. wargowe tylne z n. sromowego oraz gałęzie kroczone n. skórno-tylnego uda. Dodatkowo do warg sromowych większych dochodzi gałąź płciowa n. płciowo-udowego, ze splotu lędźwiowego. Do łechtaczki dochodzi n. grzbietowy łechtaczki z n. sromowego. Unerwienie autonomiczne pochodzi ze splotu podbrzusznego dolnego.



## 1.2 Warianty anatomiczne w obrębie sromu

Dla wielu klinicystów stykających się w swojej praktyce lekarskiej z chorobami sromu, diagnoza schorzeń mogących występować w tej lokalizacji stwarza wiele trudności. Aby właściwie rozpoznawać patologiczne zmiany w obrębie sromu, konieczna jest w pierwszej kolejności znajomość odmian anatomicznych mieszczących się w granicach normy. Warianty anatomiczne skóry sromu przedstawiono w Tabeli 1. W przypadku zmian będących wariantami normy wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są jedynie względy estetyczne.

**Tabela 1. Warianty anatomiczne skóry sromu.**

Zaczerwienienie przedsionka pochwy
Asymetria warg sromowych
Przerost gruczołów łojowych
Przebarwienia sromu
Włókniaki miękkie
Naczyniaki i rogowce
Polipowaty przerost błony śluzowej przedsionka pochwy
Typowe znamiona barwnikowe
Uwypuklone naczynia żyłne w ciąży i w wieku starszym
Melanoza sromu



**Rycina 2. Asymetria warg sromowych mniejszych.**



**Rycina 3. Przerośnięte i przebarwione wargi sromowe mniejsze**





**Rycina 4. Polipowaty przerost błony śluzowej przedsionka pochwy oraz przerośnięte gruczoły łojowe w obrębie warg sromowych mniejszych.**



**Rycina 5. Przerost gruczołów łojowych w obrębie warg sromowych większych i mniejszych.**





**Rycina 6. Przebarwienie sromu i przerośnięte wargi sromowe mniejsze.**



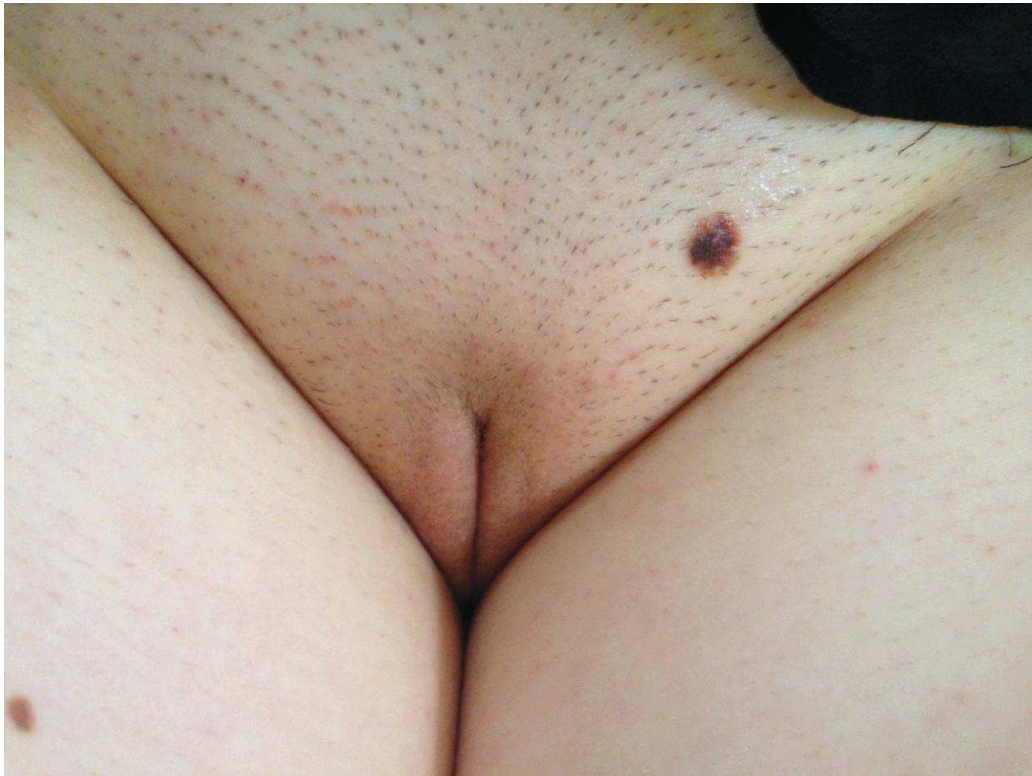
**Rycina 7. Rogowce naczylniakowe.**





**Rycina 8. Polipowaty przerost błony śluzowej przedsionka pochwy.**





**Rycina 9. Znamię barwnikowe łagodne w okolicy wżgórka łonowego.**



**Rycina 10. Obraz dermatoskopowy znamienia barwnikowego zobrazonego na Rycinie 9**



**Rycina 11. Uwypukłone naczynia żyłne.**





**Rycina 12. Melanoza sromu.**

### **Zaczerwienienie przedsionka pochwy**

Umiarkowany rumień okolicy przedsionka pochwy, podobnie jak w przypadku błon śluzowych jamy ustnej oraz spojówek jest objawem szeroko pojętej normy i może różnić się intensywnością u różnych pacjentek. Zaczerwienienie może być bardziej wyraźne u kobiet o jasnej karnacji [4]. Van Beurden i wsp. w swojej pracy wykazali występowanie rumienia sromu u 43% badanych bezobjawowych kobiet [5].

### **Asymetria warg sromowych**

Morfologia warg sromowych mniejszych cechuje się znaczną różnorodnością. U niektórych kobiet mogą być znacznych rozmiarów, zwisające lub też prawie niewidoczne, czy asymetryczne (Rycina 2, 3, 6) [4].

### **Przerost gruczołów łojowych (*Fordyce spots*)**

U niektórych kobiet w okresie przedmenopauzalnym, gruczoły łojowe w obrębie wewnętrznej powierzchni warg sromowych większych, całej powierzchni warg sromowych mniejszych oraz w okolicy łechtaczki są bardzo duże i wyraźnie widoczne (Rycina 4, 5). W piśmiennictwie anglojęzycznym dla określenia tego stanu używa się określenia *Fordyce spots*. Zmiany te nie sprawiają pacjentkom żadnych dolegliwości podmiotowych. Klinicznie przyjmują one postać żółtawo zabarwionych, drobnych monomorficznych grudek, które bywają mylone z kłykcinami kończystymi [4].

### **Przebarwienie sromu**

Symetryczne, bezobjawowe przebarwienie sromu jest dość częstym oraz całkowicie normalnym zjawiskiem, zwłaszcza u kobiet o ciemnej karnacji oraz u pacjentek, u których mają miejsce duże wahania hormonalne (ciąża, leczenie niepłodności). Przebarwienia mają postać nieostro odgraniczonych, symetrycznych plam, najsilniej zaakcentowanych na szczycie warg sromowych mniejszych, okolicy odbytu lub na tylnej powierzchni przedsionka pochwy (Rycina 3, 6) [6].

### **Włókniaki miękkie**

Włókniaki miękkie to bardzo często występujące, łagodne nowotwory. Predysponowani do ich rozwoju są szczególnie pacjenci z cukrzycą, otyłością, nadciśnieniem tętniczym lub nieprawidłowym profilem lipidowym, co sprawia, że mogą być uważane za istotny marker rozwoju miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych [7]. Zmiany mają postać bezobjawowych uszypułowanych tworów, koloru skóry otaczającej. Wymagają leczenia jedynie ze wskazań estetycznych lub gdy w wyniku urazu krwawią lub uległy zakażeniu. Zmiany te można usunąć za pomocą elektrokoagulacji, kriochirurgii lub lasera.

### **Naczyniaki**

Naczyniaki (*haemangioma*) występują stosunkowo rzadko w obrębie sromu. Wyróżniamy następujące postacie: znamię naczyniowe (*strawberry haemangioma*), które obserwuje się głównie u młodych dziewcząt, naczyniak jamisty (*haemangioma cavernosum*) oraz najczęstsze- naczyniaki starcze (*haemangioma senile*). Zwykle zmiany te przyjmują postać okrągłych guzów, barwy czerwonego wina. Najczęstsza lokalizacja to warga sromowa większa [2].

### **Rogowce naczyniakowe**

Rogowce naczyniakowe dzielimy na postać rozsianą (*angiokeratoma corporis diffusum/ Fabry disease*) oraz zlokalizowaną, do której u kobiet należą rogowce w obrębie sromu (*angiokeratoma of Fordyce*), rogowce ograniczone oraz rogowiec Mibelli (*angiokeratoma of Mibelli*) [8]. Są to liczne wolno rosnące grudki barwy od czerwonej do siniofioletowej wielkości 2-5 mm (Rycina 7). Z reguły zmiany są bezobjawowe, choć opisywano występowanie świądu, bólu, pieczenia oraz krwawienia [9, 10]. U osób z krwawiącymi zmianami można stosować leczenie chirurgiczne, elektrokoagulację, kriochirurgię oraz terapię laserem argonowym [9, 11].

### **Polipowaty przerost błony śluzowej przedsionka pochwy**

Polipowaty przerost błony śluzowej przedsionka pochwy jest uważany za anatomiczny wariant budowy sromu i jest to najprawdopodobniej żeński odpowiednik występujących u mężczyzn perlanych grudek prącia [12, 13]. Częstość



występowania tego zjawiska u bezobjawowych kobiet oceniana jest według różnych autorów od 1 do 30% [5, 14]. W literaturze po raz pierwszy zmiany te opisano w 1981 roku jako pseudokłykciny („*pseudocondylomata*”) [12], jednak w różnych doniesieniach można znaleźć również inne określenia, jak np. „*hirsutoid papillomas of vulvae*”, „*vulvar squamous papillomatosis*”, „*micropapillomatosis labialis*” [12, 15, 16]. Klinicznie zmiany mają postać gładkich kopulasto wyniosłych grudek średnicy 1-2 mm barwy otaczającej błony śluzowej. Zwykle obserwuje się ich symetryczny, liniowy układ (Rycina 4, 8). Podobieństwo tych zmian do kłykcin kończystych jest powodem częstych pomyłek diagnostycznych.

### **Typowe znamiona barwnikowe**

Typowe znamiona barwnikowe są to często występujące w populacji łagodne nowotwory skóry. W okolicy anogenitalnej obserwuje się je u około 2% kobiet i 3,5% dzieci (Rycina 9,10) [17, 18].

### **Uwypuklone naczynia żyłne w ciąży i w wieku starszym**

Żyłki okolicy sromu powstają z reguły w okresie ciąży i szacuje się, że problem ten dotyczy około 8% ciężarnych. U kobiet obciążonych dodatkowo niewydolnością żył kończyn dolnych częstość tego zjawiska wzrasta nawet do 23,3% [19]. Niekiedy pacjentki zgłaszają świąd, pieczenie, ból oraz uczucie „nabrznięcia warg sromowych”, które nasila się w godzinach wieczornych. Zmiany te choć uciążliwe najczęściej nie wymagają leczenia i cofają się samoistnie. Żyłki sromu mogą być mylnie rozpoznawane jako cysty, głównie w okolicy gruczołów Bartholina (Rycina 11) [20].

### **Melanoza sromu (*vulvar lentiginosis*)**

Melanozę opisywano w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, prącia i sromu. Są to łagodne, bezobjawowe, dość często występujące zmiany. Przyjmują postać od regularnych jasnobrązowych plam do całkowicie nieregularnych przebarwień wymagających biopsji w celu zróżnicowania z czerniakiem złośliwym (Rycina 12). Melanoza sromu pojawia się zazwyczaj u kobiet przed okresem menopauzy, choć w rzadkich przypadkach może występować nawet u niemowląt. Zmiany lokalizują się głównie w obrębie warg sromowych mniejszych [6, 21].

### 1.3 Klasyfikacja dermatoz okolicy genitalnej

Nomenklatura dermatoz sromu nie jest ujednoczona i istnieją znaczne rozbieżności w nazewnictwie zmian chorobowych stosowanym przez dermatologów, ginekologów, czy patomorfologów, co prowadzi niejednokrotnie do trudności w komunikacji pomiędzy specjalistami różnych dziedzin. W związku z tym przedstawiono w tym podrozdziale różne klasyfikacje tych dermatoz w porządku chronologicznym oraz wyjaśniono problemy nomenklaturowe.

W 1961 roku po raz pierwszy zastosowano pojęcie dystrofii w odniesieniu do chorób sromu. Termin „dystrofia” wywodzi się z języka greckiego i oznacza „zaburzenie rozwojowe spowodowane brakiem odżywiania lub niewłaściwym odżywianiem tkanek lub narządów” i z reguły używany był w kontekście zaburzeń mięśniowo-szkieletowych. W schorzeniach sromu został zaproponowany po raz pierwszy przez Jeffcoate i obejmował choroby sromu o niewyjaśnionej etiologii, takie jak: *leukoplakia*, *leukoplakie vulvitis*, *kraurosis vulvae (primary atrophy)*, *lichen sclerosus et atrophicus* [22]. Pojęcie to zostało wybrane jako określenie „neutralne”, nie niosące ze sobą skojarzeń z potencjałem nowotworowym tych zmian. Pomimo, że na przestrzeni lat zaszło bardzo wiele zmian w nazewnictwie, wielu autorów podkreśla, iż badania prowadzone przez Jeffcoate oraz Woodcock stanowią pierwszy krok na drodze do ujednoczenia terminologii, jak również wpłynęły znacząco na wszystkie kolejne klasyfikacje chorób sromu, które powstały po roku 1961 [23,24].

W roku 1969 Kaufman i Gardner stworzyli pierwszą klasyfikację dystrofii sromu, którą przedstawiono w Tabeli 2. Autorzy podzielili dystrofię sromu na postaci: rozrostową, zanikową (*lichen sclerosus et atrophicus*) oraz mieszaną. W odmianach dystrofii rozrostowej oraz mieszanej wyodrębniono ponadto zmiany przebiegające z atypią lub bez atypii. [25].

**Tabela 2. Klasyfikacja dystrofii sromu wg Gardner i Kaufman (1969 rok).**

A. Dystrofia rozrostowa
1. Łagodny rozrost nabłonka
a. <i>Lichen simplex chronicus (neurodermatitis)</i>
b. Niesklasyfikowane
2. Atypowy rozrost nabłonka ( <i>dysplasia</i> )
B. Dystrofia zanikowa - <i>lichen sclerosus et atrophicus</i>
C. Dystrofia mieszana
1. Przebiegająca z atypią
2. Przebiegająca bez atypii

Bazując w dużej mierze na podziale schorzeń sromu z 1969 roku, w 1976 *International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD)* wprowadziło nową nomenklaturę. Zaproponowano usunięcie takich terminów jak leukoplakia, *neuroermatitis*, *leukokeratosis*, choroba Bowena, erytroplazja Queyrata, *carcinoma simplex*, *hyperplastic vulvitis* oraz *kraurosis vulvae*. Podzielono choroby sromu na cztery kategorie: dystrofie sromu, atypie sromu, chorobę Pageta oraz raka płaskonabłonkowego in situ. Zastąpiono również stosowany przez Gardnera i Kaufmana termin „*atrophic dystrophy*” przez „*lichen sclerosus*” (zaprzestano używania *et atrophicus*) oraz *lichen simplex chronicus* przez „*hiperplastic dystrophy*” [26]. Klasyfikację chorób sromu według ISSVD przedstawiono w Tabeli 3. W klasyfikacji tej zwraca uwagę pewna niekonsekwencja. Z jednej strony zaprzestano używania stosowanych dotychczas określeń klinicznych, z drugiej strony pozostawiono liszaj twardzinowy stanowiący rozpoznanie kliniczne [23, 24].



**Tabela 3. Klasyfikacja chorób sromu wg ISSVD (1976 rok).**

Dystrofie sromu:
I.    Rozrostowa dystrofia
A.    bez atypii
B.    z atypią
II.   Liszaj twardzinowy
III.  Dystrofia mieszana
A.    bez atypii
B.    z atypią
Atypie sromu (niskiego, średniego i wysokiego stopnia)
Rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i>
Choroba Pageta

Niemniej jednak terminologia zastosowana w klasyfikacji ISSVD uzyskała szeroką aprobatę, zwłaszcza w środowisku ginekologów, a jej ujednoczenie umożliwiło po raz pierwszy porównywanie prowadzonych w różnych ośrodkach badań. Lavery w 1984 roku zaproponował uproszczenie nazewnictwa eliminując wszystkie rozpoznania kliniczne (w tym również *lichen sclerosus*) i pozostawiając jedynie podział dystrofii na trzy typy (rozrostową, zanikową i mieszaną), z których każda również mogła przebiegać z obecnością lub bez atypii [27]. Z kolei Sanchez i Mihm zasugerowali zaprzestanie używania ich zdaniem nieprecyzyjnego terminu jakim jest dystrofia. Jednocześnie zaproponowali zastąpienie określenia dystrofia rozrostowa (*hyperplastic dystrophy*) przez równie nieprecyzyjny termin - *vulvar epithelial hyperplasia* [23, 28]. W 1986 *International Society for the Study of Vulvar Diseases* (ISSVD) oraz *International Society of Gynaecological Pathologists* (ISGP) wprowadziły nową klasyfikację, którą przedstawiono w Tabeli 4. Stanowi ona wypadkową obrazu klinicznego i histopatologicznego. Pojęcie dystrofii zostało zastąpione przez termin nienowotworowe choroby skóry i błon śluzowych (*nonneoplastic epithelial disorders*) oraz pojawiło się określenie rozrost płaskonabłonkowy - *squamous cell hyperplasia* (wcześniej *hyperplastic dystrophy*). Wyeliminowano określenie mieszana dystrofia proponując używanie terminu liszaj twardzinowy z ogniskami rozrostu płaskonabłonkowego. Dopiero w tej klasyfikacji

wszystkie zmiany przebiegające z atypią włączono do jednej grupy - śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN). Stopniowanie zmian w komórkach nabłonka sromu przeprowadzono analogicznie jak w przypadku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy - CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*), dzieląc VIN na trzy stopnie: VIN I (dysplazja niskiego stopnia), VIN II (dysplazja średniego stopnia), VIN III (dysplazja wysokiego stopnia, rak *in situ*, erytroplazja Queyrata, choroba Bowena, VIN zróżnicowany) [29]. Wprowadzony podział chorób sromu był bardziej przejrzysty, jednak również został poddany krytyce. Przede wszystkim nieprzydatne dla klinicystów wydawało się określenie rozrost płaskonabłonkowy (*squamous cell hyperplasia*), które w praktyce jest liszajem prostym przewlekłym (*lichen simplex chronicus*), czyli pojęciem powszechnie znanym i oczywistym dla specjalistów zajmujących się chorobami sromu. Pomimo, iż termin dystrofia sromu funkcjonował wśród wielu lekarzy jeszcze bardzo długo po wprowadzeniu klasyfikacji z 1986 roku, aktualnie uważny jest już za określenie historyczne [23, 24].

**Tabela 4. Klasyfikacja chorób sromu wg ISSVD oraz ISGP (1986 rok).**

<p>A. nienowotworowe choroby nabłonkowe skóry i błon śluzowych sromu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Rozrost płaskonabłonkowy</li> <li>b. Liszaj twardzinowy</li> <li>c. Inne dermatozy</li> </ul> <p>B. Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (Vulvar intraepithelial neoplazja-VIN)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. VIN 1-śródnabłonkowe nowotworzenie sromu niskiego stopnia</li> <li>b. VIN 2-śródnabłonkowe nowotworzenie sromu średniego stopnia</li> <li>c. VIN 3-śródnabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia</li> <li>d. VIN 3- <i>rak in situ</i>, erytroplazja Queyrata, choroba Bowena</li> </ul> <p>C. Zmiany śródnabłonkowe niedotyczące nabłonka wielowarstwowego płaskiego</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Choroba Pageta</li> <li>b. Czerniak <i>in situ</i></li> </ul>
---

W 2006 roku ISSVD stworzyło klasyfikację, którą przedstawiono w Tabeli 5. Miała ona ułatwić lekarzom różnych specjalności stykającym się w swej praktyce z

chorobami sromu, postawienie prawidłowej diagnozy, a w konsekwencji wdrożenie odpowiedniego leczenia. Skoncentrowano się w niej na łagodnych zmianach o charakterze zapalnym (w przeszłości dystrofie sromu, aktualnie dermatozy sromu), gdyż zdaniem autorów te schorzenia stanowią największe wyzwanie zarówno dla klinicystów, jak i patologów. Klasyfikację stworzono w oparciu o powszechnie stosowane rozpoznania histopatologiczne, którym przyporządkowano najczęściej spotykane rozpoznania kliniczne. Wyróżniono zatem zmiany przebiegające ze spongiozą, akantozą, homogenizacją podścieliska, z reakcją lichenoidalną, zmiany pęcherzykowo-pęcherzowe, akantolityczne, ziarniniakowe oraz zaburzenia naczyniowe [30].

**Tabela 5. Klasyfikacja dermatoz sromu wg ISSVD (2006 rok).**

<p><b>Zmiany przebiegające ze spongiozą</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atopowe zapalenie skóry</li> <li>• Alergiczny wyprysk kontaktowy</li> <li>• Wyprysk z podrażnienia</li> </ul> <p><b>Zmiany przebiegające a akantozą (wcześniej squamous cell hyperplasia)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łuszczyca</li> <li>• Liszaj prosty przewlekły</li> </ul> <p><b>Zmiany przebiegające z reakcją lichenoidalną</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liszaj twardzinowy</li> <li>• Liszaj płaski</li> </ul> <p><b>Homogenizacja/włóknienie podścieliska</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liszaj twardzinowy</li> </ul> <p><b>Zmiany pęcherzykowo-pęcherzowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemfigoid</li> <li>• Linijna IgA dermatoza</li> </ul> <p><b>Zmiany przebiegające z akantolizą</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba Hailey-Hailey</li> <li>• Choroba Dariera</li> </ul> <p><b>Zmiany ziarniniakowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba Crohna</li> <li>• Zespół Melkerssona-Rosenthala</li> </ul> <p><b>Zaburzenia naczyń</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Owrzodzenia aftowe</li> <li>• Choroba Behçeta</li> <li>• <i>Plasma cell vulvitis</i></li> </ul>
---

Jako dopełnienie wszystkich tych klasyfikacji w 2011 roku ISSVD sformułowało konsensus zawierający terminologię, podział oraz praktyczne rady ułatwiające postawienie prawidłowej diagnozy w chorobach sromu. Skoncentrowano się w nim na schorzeniach dermatologicznych przebiegających z widocznymi nieuzbrojonym okiem zmianami. Wyodrębniono zmiany w kolorze skóry (Tabela 6), wykwity o czerwonym (Tabela 7), białym (Tabela 8) i ciemnym (Tabela 9) zabarwieniu, choroby przebiegające z obecnością pęcherzy, nadżerek i owrzodzeń (Tabela 10) oraz z towarzyszącym obrzękiem sromu (Tabela 11) [31]. Z praktycznego punktu widzenia takie podejście wydaje się być dla lekarzy klinicystów rzeczywiście najbardziej przydatne.

**Tabela 6. Schorzenia przebiegające z obecnością wykwitów w kolorze skóry.**

<b>Grudki/guzki</b>	<b>Tarczki</b>
Polipowaty przerost przedsionka pochwy	Liszaj prosty przewlekły
Mięczak zakaźny	Inne choroby przebiegające z lichenifikacją
Kłykciny kończyste	Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN)
Blizny	
Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN)	
Włókniak miękki, Polip fibroepitelialny	
Znamię śródskórne	
Torbiel śluzowa	
Torbiel naskórkowa	
<i>Hidradenoma papillierum</i>	
Torbiel i guz gruczołu Bartholina	
<i>Syringoma</i>	
Rak podstawnokomórkowy,	

**Tabela 7. Schorzenia przebiegające z obecnością zmian o czerwonym zabarwieniu.**

Zmiany wypryskowe /lichenifikacja	Zmiany rumieniowe i tarczki	Grudki	Guzki
Alergiczny wyprysk kontaktowy	Kandydoza	Zapalenie mieszków włosowych	Czyrak
Wyprysk z podrażnienia	Łuszczyca	Kłykciny kończyste	Kłykciny kończyste
Atopowe zapalenie skóry	Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN)	Rogowiec naczyniakowy	Świerzbiczka guzkowa
Zmiany wypryskowe nałożone na inne dermatozy	Liszaj płaski	Mięczak zakaźny (stan zapalny)	Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN)
Liszaj prosty przewlekły	<i>Plasma cell (Zoon) vulvitis</i>	<i>Hidradenitis suppurativa</i> (wczesne zmiany)	Mięczak zakaźny
Lichenifikacja nałożona na inne choroby przebiegające ze świądem	Bakteryjne zapalenia tkanek miękkich	Choroba Hailey-Hailey	<i>Urethral caruncle</i>
	Pozasutkowa choroba Pageta		<i>Hidradenitis suppurativa</i>
			<i>Hidradenoma papilliferum</i>
			Torbiel naskórkowa (stan zapalny)
			Ropień gruczołu Bartholina
			Rak kolczysto komórkowy sromu (SCC)
			Czerniak złośliwy (postać amelanotyczna)

**Tabela 8. Schorzenia przebiegające z obecnością wykwitów o białym zabarwieniu.**

<b>Grudki i guzki</b>	<b>Plamy i tarczki</b>
Przerost gruczołów łojowych (Fordyce spots)	Bielactwo
Mięczak zakaźny	Liszaj twardzinowy
Kłykciny kończyste	Odbarwienia poinfekcyjne
Blizna	Choroby przebiegające z lichenifikacją
Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN)	Liszaj płaski
Rak kolczystokomórkowy sromu	Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN)
Prosaki	Rak kolczystokomórkowy sromu
Torbiel naskórkowa	
Choroba Hailey-Hailey	

**Tabela 9. Schorzenia przebiegające z obecnością wykwitów o ciemnym zabarwieniu (brązowym, niebieskim, szarym, lub czarnym).**

<b>Plamy</b>	<b>Grudki i guzki</b>
Znamiona melanocytowe	Znamiona melanocytowe
Melanoza sromu	Kłykciny kończyste
Przebarwienia poinfekcyjne	Rak kolczystokomórkowy sromu
Liszaj płaski	Brodawka łojotokowa
Rogowacenie ciemne	Rogowiec naczyńniakowy
Czerniak złośliwy <i>in situ</i>	<i>Hidradenoma papilliferum</i>
	Czerniak złośliwy

**Tabela 10. Schorzenia przebiegające z obecnością pęcherzy, nadżerek i owrzodzeń.**

Pęcherzyki i pęcherze	Nadżerki	Owrzodzenia
Opryszczka	Liszaj płaski	Nadżerki (wyprysk, LSC)
Ostry wyprysk	Urazy	Afty/owrzodzenie Lipschutza
Liszaj twardzinowy pęcherzowy	Przeczosy (choroby przebiegające ze świądem)	Choroba Crohna
Pemfigoid	Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN)	Opryszczka
Rumień trwały	Uszkodzone pęcherzyki i pęcherze	Choroba Behceta
Zespół Stevensa-Johnsona	Pozasutkowa choroba Pageta	Rak kolczystokomórkowy sromu
Pęcherzyca		Kiła

**Tabela 11. Schorzenia przebiegające z obecnością obrzęku sromu.**

Obrzęk koloru skóry otaczającej	Czerwony/różowy obrzęk
Choroba Crohna	Zakrzepica żył (ciąża, poród)
Wrodzony zespół <i>Milroy'a</i>	Zapalenie tkanki podskórnej
Obrzęk limfatyczny w następstwie radioterapii/ zabiegu chirurgicznego	Ropień gruczołu Bartholina
Poinfekcyjny obrzęk ( <i>cellulitis</i> )	Choroba Crohna
Pozapalny obrzęk (w <i>hidradenitis suppurativa</i> )	

#### **1.4 Rak kolczystokomórkowy sromu, śródnabłonkowe nowotworzenie sromu i zaburzenia potencjalnie złośliwe**

Rak kolczystokomórkowy sromu (*Squamous cell carcinoma*, SCC) jest rzadkim nowotworem. Stanowi około 3-5% wszystkich nowotworów złośliwych narządów płciowych u kobiet [32]. Rozwija się głównie u kobiet starszych, w szóstej, siódmej dekadzie życia [33], jednakże obserwuje się obecnie znaczący wzrost zachorowań u kobiet poniżej pięćdziesiątego roku życia [34]. W ostatnich latach odnotowywano w Polsce około 500 nowych zachorowań rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 1/100 000) oraz zgłaszano około 270 zgonów (standaryzowany

współczynnik umieralności ok. 0,5/100 000) [35, 36]. Duża śmiertelność z powodu tego nowotworu spowodowana jest w dużej mierze faktem, iż rozpoznanie często stawiane jest już w zaawansowanym stadium choroby, co z kolei znacząco wpływa na niekorzystne rokowanie. Jedną z możliwości ograniczenia zachorowań i poprawy wyników leczenia jest wcześniejsze wykrywanie zmian, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju inwazyjnego SCC sromu. Konieczna jest zatem znajomość wszystkich schorzeń będących „prekursorami” nowotworów sromu.

Zmiany przednowotworowe to stany, w obrębie których częściej niż w tkance zdrowej rozwijają się nowotwory złośliwe. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca obecnie stosowanie terminu „zaburzenia potencjalnie złośliwe” („*potentially malignant disorders*”) dla wszystkich zmian oraz stanów w obrębie błon śluzowych niosących ze sobą ryzyko rozwoju nowotworu [37]. Ma on zastąpić używane dotychczas określenia, takie, jak: „*pre-cancer*”, „*prekursor lesions*” i „*pre-malignant lesions*” [37]. Na przestrzeni lat w literaturze dla określenia potencjalnie złośliwych zaburzeń w obrębie sromu spotyka się wiele terminów medycznych, m.in.: leukoplakia, atypia, dysplazja oraz śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN). Leukoplakia, czyli biała, płaska zmiana została opisana po raz pierwszy przez Swimmera w 1877 roku w obrębie jamy ustnej i języka [38]. W późniejszym okresie określano tak podobne wykwity w obrębie błon śluzowych również w innych okolicach ciała. Leukoplakią nazywano białe tarczki z niepewnym ryzykiem transformacji nowotworowej, po wykluczeniu innych zaburzeń lub schorzeń mogących prowadzić do rozwoju nowotworu [37]. W przeszłości leukoplakia sromu uznawana była przez wielu autorów za stan przednowotworowy, co z kolei stanowiło wskazanie do przeprowadzania vulwektomii [39, 40]. Jednakże należy pamiętać, iż różne zmiany chorobowe w obrębie żeńskich zewnętrznych narządów płciowych mogą charakteryzować się występowaniem białych tarczek, np. liszaj prosty przewlekły (*lichen simplex chronicus* LSC), liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus*, LS), kandydoza, czy choroba Bowena. Tak więc na podstawie obrazu klinicznego nie można uważać leukoplakii za rozpoznanie swoiste, a niepotrzebne skojarzenia ze zmianami przednowotworowymi przemawiają za wyeliminowaniem tego terminu z użycia w odniesieniu do chorób sromu [23, 41].



Określenie „*squamous-cell carcinoma in situ*” w odniesieniu do zmian zlokalizowanych w okolicy sromu było używane w różny sposób, w zależności od klasyfikacji. Kaufman i Gardner w 1965 roku opisali cztery odmiany śródnabłonkowego raka sromu: choroba Bowena, erytroplasia Querata, rak płaskonabłonkowy „*in situ*” oraz pozasutkowa choroba Pageta. W rzeczywistości choroba Bowena i erytroplasia Querata to rak płaskonabłonkowy „*in situ*”, podczas gdy choroba Pageta to gruczolakorak „*in situ*” [23, 42].

W 1982 roku Crum zasugerował, by wszystkie zmiany zawierające powiększone, pleomorficzne jądra lub nieprawidłowe figury podziału klasyfikować jako śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN), natomiast unikać używania pojęcia atypia [43]. Głównymi cechami histopatologicznymi VIN są: zaburzenia dojrzewania komórek oraz obecność nieprawidłowych jąder (np. zaburzenie polarność, pleomorfizm, nieprawidłowe figury podziału, nadbarwliwość jądra, nieprawidłowe rozmieszczenie chromatyny jądrowej) na różnych poziomach nabłonka oraz zaburzenia jego warstwowości. W przypadku VIN 1 dysplazja dotyczy tylko dolnej trzeciej części nabłonka, VIN 2 dwóch trzecich części, natomiast w przebiegu VIN 3 zmiany znajdują się w górnej trzeciej części nabłonka, lub występują na jego całej grubości [44].

WHO w klasyfikacji nowotworów narządów płciowych żeńskich z 2003 roku utrzymuje analogiczny trzystopniowy podział śródnabłonkowego nowotworzenia sromu, wyodrębnia jednak oprócz VIN 1-3, VIN *simplex type (carcinoma in situ simplex type)*, zdefiniowany oddzielnie jako „wysoko zróżnicowana zmiana, przypominająca dobrze zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego, z atypią widoczną głównie w okolicy warstw podstawnej i przypodstawnej” [45].

W roku 2003 ISSVD wprowadziło modyfikację swojej klasyfikacji z 1986 roku, którą przedstawiono w Tabeli 12. Zalecono, by dla zmian typu VIN 1 nie używać już terminu śródnabłonkowe nowotworzenie sromu. Pojęcie śródnabłonkowe nowotworzenie sromu zostało zarezerwowane dla przypadków określanych wcześniej jako VIN 2 i VIN 3. Wyróżniono dwa typy VIN: zwykły (*usual type*) i zróżnicowany (*differentiated type*). VIN *usual type* dzieli się według nowej

klasyfikacji na trzy typy histologiczne: *warty*, *basaloid* oraz *mixed*. Odnosi się do zmian określanych wcześniej klinicznie jako choroba Bowena, bowenoid papulosis, lub histologicznie jako *carcinoma in situ*. Zmiany tego typu są najczęściej związane z infekcją HPV wysokiego ryzyka, zwłaszcza HPV 16. VIN *differentiated type* jest rzadszy i zwykle nie związany z infekcją HPV [46].

**Tabela 12. Klasyfikacja śródnamionkowego nowotworzenia sromu wg ISSVD (2003rok).**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Typ zwykły (VIN usual/classical type)<ol style="list-style-type: none"><li>a) VIN typ kłykcinowaty (VIN <i>warty type</i>)</li><li>b) VIN typ bazaloidalny (VIN <i>basaloid type</i>)</li><li>c) VIN typ mieszany (VIN <i>mixed, warty/basaloid type</i>)</li></ol></li><li>2. VIN typ zróżnicowany (VIN <i>differaentiated type</i>)</li></ol>
--

W 2005 roku Medeiros i wsp. zaproponowali wprowadzenie podziału zmian na sromie, analogicznego do stosowanego szeroko w klasyfikacji wymazów cytologicznych systemu *Bethesda-like*. W systemie tym wyróżnia się dwa pojęcia: zmiany niskiego ryzyka rozwoju nowotworu (*low grade vulvar intraepithelial lesions*, LGVILS) oraz zmiany wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu (*high grade vulvar intraepithelial lesions*, HGVILS) [47]. Do LGVILS zaliczamy wszystkie zmiany klasyfikowane uprzednio jako VIN 1. Do HGVILS włącza się VIN 2, VIN 3 oraz VIN zróżnicowany. Porównanie poszczególnych klasyfikacji VIN przedstawiono w Tabeli 13.

**Tabela 13. Porównanie klasyfikacji śród nabłonkowego nowotworzenia sromu wg ISSVD (1986 rok), (2003 rok), wg WHO (2003 rok), systemu *Bethesda-like* (2005).**

ISSVD 1986/ WHO 2003	ISSVD 2003	Bethesda like
VIN 1	Kłykciny, zmiany związane z HPV	LGVILs
VIN2, VIN 3	1. VIN typ zwykły a) VIN typ kłykciniowaty b) VIN typ bazaloidalny c) VIN typ mieszany	HGVILs
Zróznicowany VIN 3/ VIN <i>Simplex</i> type	2. VIN typ zróżnicowany	

W roku 2014 została opublikowana najnowsza, obowiązująca obecnie klasyfikacja histopatologiczna raków sromu według zaleceń WHO [48]. W Tabeli 14 przedstawiono pełną klasyfikację nowotworów sromu [48].

**Tabela 14. Histopatologiczna klasyfikacja nowotworów sromu wg WHO (2014).**

<p><b>1. Epithelial tumours</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Squamous and related tumours and precursors</li><li>a) Squamous cell carcinoma (SCC)<ul style="list-style-type: none"><li>Keratinizing</li><li>Non-keratinizing</li><li>Basaloid</li><li>Warty</li><li>Verrucous</li><li>Kerathoacanthoma-like</li><li>Variant with tumour giant cells</li></ul></li><li>b) Basal cell carcinoma</li><li>c) Squamous intraepithelial neoplasia<ul style="list-style-type: none"><li>Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3)/squamous cell carcinoma in situ</li></ul></li><li>d) Benign squamous lesions<ul style="list-style-type: none"><li>Condyloma acuminatum</li><li>Vestibular papilloma</li><li>Fibroepithelial polyp</li><li>Seborrheic keratosis</li><li>Keratoacanthoma</li></ul></li><li>• Glandular tumours<ul style="list-style-type: none"><li>a) Paget disease</li><li>b) Bartholin gland tumours</li></ul></li><li>• Tumours of skin appendage origin<ul style="list-style-type: none"><li>a) Malignant sweat gland tumour</li><li>b) Siringoma</li></ul></li></ul> <p><b>2. Soft tissue tumours</b></p> <p><b>3. Melanocytic tumours</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Malignant melanoma (MM)</li><li>• Melanocytic naevus</li></ul> <p><b>4. Miscellaneous tumours</b></p> <p><b>5. Haematopoietic and lymphoid tumours</b></p> <p><b>6. Secondary tumours</b></p>
---

Śród nabłonkowe nowotworzenie sromu (*Vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN 3) według klasyfikacji histopatologicznej raków sromu według WHO z 2014 roku jest rakiem kolczystokomórkowym *in situ* (synonimy: *squamous cell carcinoma in situ/Squamous intraepithelial neoplasia*) [48].

Rak sromu (*Squamous cell carcinoma*, SCC, synonim rak płaskonabłonkowy sromu) stanowi około 90% wszystkich nowotworów sromu [33]. Najczęściej spotkać można podział raka kolczystokomórkowego na 3 główne typy histologiczne: brodawkowaty (*warty*), bazaloidalny (*basaloid*) i rogowaciejący (*keratinizing*) [48].

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci zmieniała się nie tylko nomenklatura chorób sromu, lecz również podejście do pojęcia stanów przednowotworowych i patogenezy SCC.

WHO w roku 2003 za zmiany prekursorowe dla rozwoju SCC w obrębie sromu uznało 4 jednostki: VIN związany z zakażeniem HPV, VIN zróżnicowany (*differentiated type*, bez związku z zakażeniem HPV), liszaj twardzinowy związany z obecnością rozrostu płaskonabłonkowego oraz przewlekłą ziarniniakową chorobę sromu [45].

Z kolei ISSVD w swych ostatnich klasyfikacjach do zmian przednowotworowych zalicza jedynie VIN, uznając jednocześnie liszaj twardzinowy oraz rozrost płaskonabłonkowy za zmiany łagodne, nie wykazujące potencjału nowotworowego [46].

Ryzyko progresji do inwazyjnego SCC sromu u pacjentek nie poddanych leczeniu w przypadku VIN typu zwykłego (*usual type* VIN, uVIN) wynosi około 9-12% [49, 50], natomiast w przypadku VIN typu zróżnicowanego (VIN *differaentiated type*, dVIN) około 33% [51, 52]. Należy podkreślić, że ryzyko transformacji nowotworowej w przypadku liszaja twardzinowego oceniane jest na 1-5% [53, 54].

Członkowie ISSVD zastąpili pojęcie rozrost płaskonabłonkowy (*squamous cell hyperplasia*) przez termin liszaj prosty przewlekły (*lichen simplex chronicus*, LSC) [56]. W ostatnim czasie pojawiły się pojedyncze doniesienia o możliwości rozwoju SCC na podłożu LSC [57-60]. Autorzy niemieccy opisują przypadek pacjenta, u którego na podłożu zmian o charakterze LSC okolicy analnej, po 12 latach rozwinął

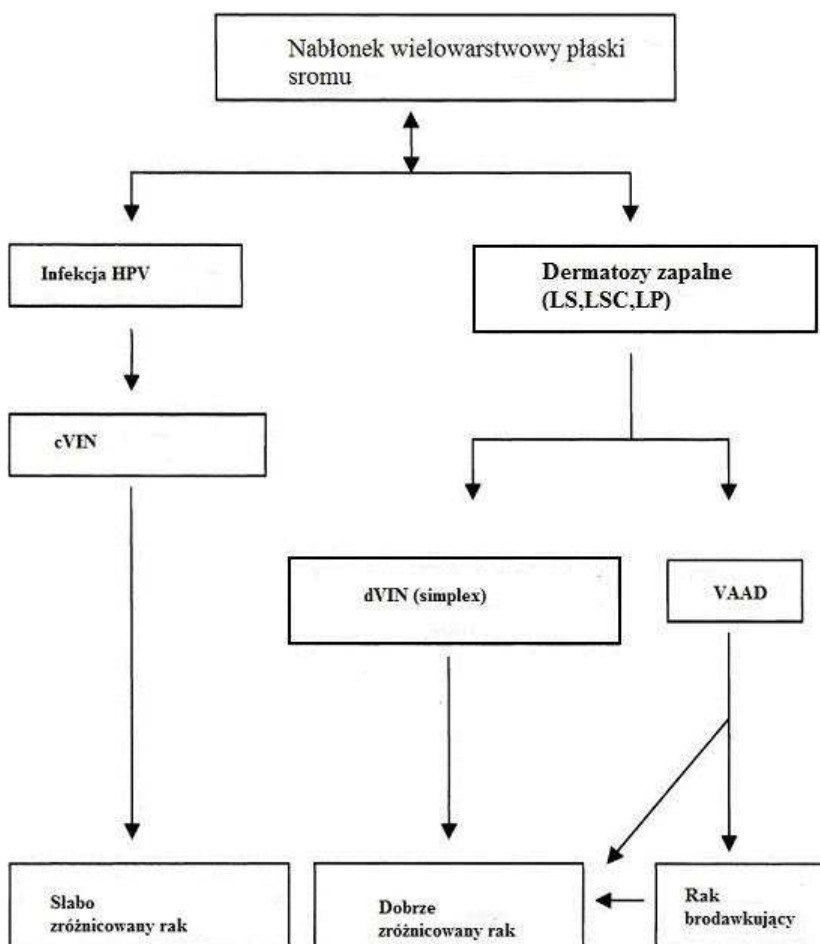
się rak płaskonabłonkowy. Podkreślają również, iż w swojej obserwacji mają więcej podobnych przypadków, nie publikowanych dotychczas [60]. W niektórych pracach liszaj prosty przewlekły zostaje zatem wymieniany w grupie potencjalnie złośliwych zmian w obrębie sromu [61, 62].

Analizując problem chorób potencjalnie złośliwych należy zauważyć, że opisano również nieliczne przypadki powstawania raka na podłożu liszaja płaskiego (*lichen planus*, LP) [63-69]. Doniesienia te mają charakter kazuistyczny i nie odzwierciedlają rzeczywistej częstości występowania SCC na podłożu LP.

Istnieją dwie niezależne ścieżki rozwoju raka płaskonabłonkowego sromu: HPV-zależna i HPV-niezależna. Zwłaszcza patomechanizm powstania nowotworu bez infekcji HPV pozostaje nie do końca wyjaśniony [70]. W 2004 roku Nascimento i wsp. po raz pierwszy opisali rozpoznanie histopatologiczne - *vulvar acanthosis with altered differentiation* (VAAD), sugerując jednocześnie, że jednostka ta może stanowić ważny element HPV-niezależnego rozwoju raka płaskonabłonkowego sromu, związany z przewlekłymi procesami zapalnymi [62]. Na przestrzeni lat pojawiły się pojedyncze doniesienia potwierdzające tę tezę [70, 71, 72]. Na Rycinie 13 przedstawiono schemat przedstawiający potencjalne drogi rozwoju raka płaskonabłonkowego sromu.



Rycina 13. Potencjalne drogi rozwoju nowotworu sromu.



Biorąc zatem pod uwagę przedstawione dane, w codziennej praktyce dermatologicznej wiedza dotycząca znajomości obrazu klinicznego potencjalnie złośliwych schorzeń takich jak: liszaj twardzinowy (LS), liszaj płaski (LP) i liszaj prosty przewlekły (LSC) oraz śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia (VIN 3) i raka kolczystokomórkowego SCC przyczynia się w znaczący sposób do przyspieszenia procesu diagnostycznego [73].

LS manifestuje się najczęściej jako porcelanowobiałe plamy lub grudki, które mogą zlewać się w większe ogniska z przewagą zaniku lub hiperkeratozy [74]. W obrazie klinicznym mogą pojawiać się również wybroczyny i teleangiektazje. Niekiedy tkanka tłuszczowa prześwitująca przez powłoki może nadawać zmianom żółtawe zabarwienie. Suchość skóry i błon śluzowych są przyczyną pojawiającej się u niektórych chorych lichenifikacji [75]. Choroba może objawić się, choć zdecydowanie rzadziej, obecnością przebarwień, zmian rumieniowych lub pęcherzy.

Typowo LS zajmuje skórę i błonę śluzową krocza i narządów moczowo-płciowych z tendencją do przechodzenia na skórę odbytu (kształt „ósemki” lub „klepsydry”). U części kobiet może dojść do zajęcia okolicy łechtaczki, czego konsekwencją może być zrostowe sklejanie oraz utrata elastyczności tych struktur [74, 75].

W LP wyróżniamy trzy odmiany: klasyczną, przerostową oraz nadżerkową. Często obserwuje się występowanie łącznie więcej niż jednego wariantu choroby [76]. W odmianie klasycznej obserwuje się drobne spłaszczone na szczycie grudki, fiołkowe zabarwienie okolic dotkniętych stanem zapalnym oraz obecność siateczkowatych, koronkowych zbieleń [77]. Wykwity typowe dla odmiany przerostowej manifestujące się jako twarde białawe grudki lub blaszki o nieregularnych brzegach i pogrubiałej, szorstkiej powierzchni mogą zajmować oprócz okolicy warg sromowych również krocze i obszar odbytu [76]. Nadżerkowa postać LP może być ograniczona do niewielkich obszarów, jednak często zajmuje wargi mniejsze wraz z przedsionkiem pochwy [77].

LSC charakteryzuje się występowaniem pojedynczych lub mnogich ciemno czerwonych lub sinobrunatnych blaszek, niekiedy pokrytych niewielką ilością łuski, często z towarzyszącymi nadżerkami i przeczosami. W przypadkach o przewlekłym przebiegu obserwuje się niewyraźnie odgraniczone ogniska lichenifikacji oraz obszary hipo- lub hiperpigmentacji [78]. Wykwity lokalizują się najczęściej w obrębie warg sromowych większych, jednakże mogą zajmować również wargi sromowe mniejsze, przedsionek pochwy oraz okolicę odbytu [78].

Obraz kliniczny śródnabłonkowego nowotworzenia sromu często jest niecharakterystyczny. Zmiany mogą objawiać się jako szaro-białe obszary o szorstkiej powierzchni, czerwone wrzodziejące wykwity lub nieostro odgraniczone, nieco uniesione białe lub rumieniowe blaszki [4].

Rak kolczystokomórkowy sromu (SCC) może przybierać postać owrzodzeń lub guzów powstających na niezmiętej dotąd skórze lub w obrębie okolic z wieloletnim świędem (np. u chorych z rozpoznaniem LS) [3]. Makroskopowo wygląd nacieku często jest nieswoisty [3].

## **2.ZAŁOŻENIA I CELE PRACY**

W literaturze znajdujemy wiele doniesień dotyczących częstości występowania i obrazu klinicznego poszczególnych dermatoz żeńskich zewnętrznych narządów płciowych. Niewiele jest natomiast opracowań, w których dokonuje się pełnej oceny częstości występowania różnorodnych chorób sromu o charakterze infekcyjnym, zapalnym i nowotworowym w określonych populacjach chorych. Fragmentaryczne dane dotyczące tego zagadnienia pochodzą głównie z Australii, Wielkiej Brytanii, Nowej Zelandii oraz Indii (Tabela 15) [79-91]. Uzasadnione wydawało się zatem podjęcie kompleksowych badań nad chorobami sromu o różnej etiologii u kobiet zgłaszających się do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii oraz Przyklinicznej Poradni Dermatologicznej w Gdańsku z uwzględnieniem wieku chorych, obrazu klinicznego i histopatologicznego zmian chorobowych.

Nieliczne badania ostatnich lat wskazują, że na podłożu przewlekłych zapalnych chorób sromu, takich: jak liszaj twardzinowy, liszaj płaski i liszaj prosty przewlekły może dojść do rozwoju procesu nowotworowego, przy czym skala tego zjawiska nie jest dokładnie zbadana, zwłaszcza w odniesieniu do liszaja płaskiego i liszaja prostego przewlekłego. Ze względu na ryzyko transformacji nowotworowej w ogniskach zmian zapalnych, istotne jest weryfikowanie rozpoznania klinicznego za pomocą badania histopatologicznego oraz systematyczne monitorowanie chorych z przewlekłymi chorobami sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym. W literaturze znajdujemy niewiele opracowań, w których dokonuje się porównania obrazu klinicznego i histopatologicznego w tej grupie chorób [92, 93]. Z codziennej praktyki klinicznej wiemy, obraz kliniczny chorób sromu jest trudny do oceny ze względu na konieczność uwzględnienia w diagnostyce różnicowej licznych niewymagających leczenia nieprawidłowości morfologicznych, a zebrany wywiad zwykle nie przyczynia się w sposób istotny do ustalenia rozpoznania. W związku z tym badanie histopatologiczne jest niezbędne do postawienia właściwej diagnozy i wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Celowe wydaje się zatem przeprowadzenie wnikliwej analizy porównawczej obrazu klinicznego i histopatologicznego dermatoz zewnętrznych narządów płciowych u kobiet, która może przyczynić się do wczesnego ich wykrywania i w konsekwencji do poprawy wyników leczenia chorób o charakterze potencjalnie nowotworowym oraz

nowotworowym. W profilaktyce chorób nowotworowych istotne jest określenie czynników predysponujących do rozwoju raka kolczystokomórkowego sromu, który stanowi najczęściej stwierdzany nowotwór złośliwy występujący w tej lokalizacji. W literaturze zwraca się uwagę m.in. na udział infekcji HPV, palenia papierosów, niskiego statusu socjoekonomicznego oraz zwiększonej liczby partnerów seksualnych. Istotne wydaje się zatem przeprowadzenie analizy czynników ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego sromu w badanej grupie chorych. Eliminacja tych czynników może bowiem wpłynąć na obniżenie zachorowalności kobiet na nowotwory sromu.

**Tabela 15. Wykaz najważniejszych badań przeprowadzonych wśród kobiet ze zmianami skórnymi bądź śluzówkowymi w obrębie żeńskich zewnętrznych narządów płciowych.**

Autorzy	Rok	Kraj	Okres	Miejsce badania	Liczba chorych	Wiek chorych (średnia)
Fischer i wsp. [79]	1996	Australia	3 lata	Poradnia Dermatologiczna	144	Brak danych
MacLean wsp. [80]	1998	Wielka Brytania	11lat	Kliniki Chorób Sromu	1000	Brak danych
Sullivan i wsp. [81]	1999	Wielka Brytania	12 miesięcy	Klinika Chorób Sromu	136	18-36 (43)
Tan i wsp.[82]	2000	Nowa Zelandia	5 lat	Klinika Chorób Sromu	417	8-94 (48,5)
Leibovitz i wsp. [83]	2000	Izrael	Brak danych	Klinika Chorób Geriatrycznych	96	66-98 (82)
Fischer i wsp. [84]	2000	Australia	3 lata	Klinika Dermatologii	130	5 miesięcy-11 lat (5,8)
Gokdemir i wsp.[85]	2005	Turcja	6 miesięcy	Poradnie Dermatologiczne i Ginekologiczne	310	1-79 (32,64)
Cheung i wsp.[86]	2006	Wielka Brytania	18 miesięcy	Kliniki Chorób Sromu	200	4-96 (55)
Singh i wsp. [87]	2008	Indie	22 miesiące	Poradnia Dermatologiczna i Ginekologiczna	120	1-85 (37)
Al.-Yasin [88]	2009	Irak	18 miesięcy	Klinika Ginekologii	66	3-62
Pathak i wsp. [89]	2011	Nepal	Brak danych	Poradnia Dermatologiczna	105	Brak danych
Puri i wsp.[90]	2012	Indie	Brak danych	Klinika Dermatologii i wenerologii	20	30-40 (38)
Singh i wsp. [91]	2016	Indie	6 miesięcy	Klinika Dermatologii i Ginekologii	70	20-46 (34,9)



## **CELE PRACY:**

1. Określenie częstości występowania chorób zewnętrznych narządów płciowych o różnorodnej etiologii z uwzględnieniem wieku badanych kobiet
2. Ocena znaczenia badania histopatologicznego w diagnostyce chorób sromu
3. Analiza obrazu klinicznego przewlekłych chorób zapalnych sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym, śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia oraz nowotworów złośliwych sromu
3. Ocena ryzyka rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego u kobiet ze zmianami chorobowymi w obrębie zewnętrznych narządów płciowych

### **3. MATERIAŁ**

Badanie prospektywne prowadzono w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Poradni Dermatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego przez okres 7 lat (2009-2016). Badaniem objęto 433 kobiety w wieku od 4 tygodni do 86 lat (średnia wieku 51,4 lata).

#### **Kryterium włączenia do badania.**

Jedynym kryterium włączenia do badania była obecność zmian skórnych i śluzówkowych w okolicy zewnętrznych narządów płciowych.

## **4.METODY**

### **4.1. Wywiad, ocena nasilenia świądu i badanie przedmiotowe**

U wszystkich kobiet włączonych do badania przeprowadzono dokładny wywiad dotyczący danych demograficznych, objawów podmiotowych, czasu trwania tych objawów oraz przeprowadzonych badań diagnostycznych. Zebrano również wywiad ginekologiczny ze szczególnym uwzględnieniem występowania nowotworu szyjki macicy lub innej choroby nowotworowej, przebytego zakażenia wirusem HPV, liczby partnerów seksualnych oraz występowania przewlekłego stanu zapalnego w obrębie sromu. Wszystkie badane zapytano również o towarzyszące choroby przewlekłe, zwłaszcza o podłożu autoimmunologicznym (choroba Hashimoto, bielactwo, łysienie plackowate, niedokrwistość złośliwa, autoimmunologiczne zapalenie wątroby), przebyte lub prowadzone aktualnie leczenie immunosupresyjne, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz o choroby występujące w rodzinie. Zebrano również wywiad dotyczący dotychczasowych zabiegów operacyjnych, alergii, używek (palenie tytoniu, alkohol), wykształcenia oraz warunków socjoekonomicznych.

Stopień nasilenia świądu oceniono w oparciu o skalę NRS (*Numeric Rating Scale*, NRS). Skala numeryczna NRS jest jedną z najprostszych i najczęściej stosowanych metod oceny świądu [94]. W celu oceny nasilenia świądu osobę badaną proszono o werbalną ocenę świądu w skali od 0 do 10 (0 oznaczało brak świądu, natomiast 10-najintensywniejszy świąd, jaki badana mogła sobie wyobrazić).

U wszystkich kobiet wykonano ogólnolekarskie badanie przedmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem zewnętrznych narządów płciowych, stanu całej skóry, błon śluzowych jamy ustnej oraz paznokci.

### **4.2. Badania dodatkowe przeprowadzone u kobiet z dermatozami zewnętrznymi narządów płciowych.**

Badania dodatkowe przeprowadzano w zależności od obrazu klinicznego i danych z wywiadu w celu uzyskania rozpoznania choroby u poszczególnych badanych.

#### 4.2.1 Diagnostyka chorób infekcyjnych

1. Badanie mikologiczne - materiał do badania pobierano jałowymi, jednorazowymi wymazówkami. Następnie wykonywano badanie mikologiczne bezpośrednio, w trakcie którego przeznaczony do oceny materiał rozpuszczano w mieszaninie DMSO i KOH (dwumetylosulfotlenek i zasada potasowa). Przygotowany preparat poddawano ocenie mikroskopowej w celu wykrycia elementów owalnych, pączkujących lub pseudostrzępek typowych dla zakażenia drożdżakowego. Wszystkie badania mikroskopowe przeprowadzono przy użyciu mikroskopu optycznego, stosując powiększenie 200 x oraz 400 x. Materiał przeznaczony do badań hodowlanych wysiewano za pomocą jałowej ezy bezpośrednio na pożywkę na płytki Perriego, na podłoże Sabourauda z dodatkiem chloramfenikolu i gentamycyny. Hodowlę inkubowano w 37 °C przez okres 7 dni. Wyhodowane szczepy grzybów z rodzaju *Candida* identyfikowano na podstawie metod biochemicznych. Stosowano podłoże chromogenne (Chromogenic *Candida*) firmy Biocorp, które pozwala wykryć aktywność enzymatyczną, odzwierciedlającą się w różnym zabarwieniu rosnących kolonii. Badanie wykonywano w Pracowni Mikologicznej Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed.
2. Badania bakteriologiczne - wymazy pobierano z okolicy sromu i przedstonka pochwy sterylnymi wymazówkami firmy Amies. Hodowlę i antybiogram wykonywano w Laboratorium Bakteriologicznym UCK.
3. Badania wirusologiczne w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową obejmowały: przeciwciała w kierunku HSV1/2 oraz przeciwciała w kierunku wirusa HIV, badania przesiewowe w kierunku WZW typu B i C (przeciwciała anti-HCV oraz antygen HBsAg) oraz wykrywanie DNA wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*Polymerase Chain Reaction*, PCR). Badania wykonywano w Laboratorium UCK oraz Laboratoriach INVICTA i Nucleagena.
4. Badania w kierunku innych chorób przenoszonych drogą płciową obejmowały: badania serologiczne w kierunku kiły (odczyny nieswoiste (VDRL) oraz swoiste (TPHA, FTA-Abs)), hodowlę z antybiogramem w kierunku zakażenia *Neisseria gonorrhoeae*, wykrywanie DNA *Chlamydia trachomatis* metodą PCR. Wymienione badania wykonywano w Laboratorium UCK oraz Laboratoriach INVICTA i Nucleagena.

5. Próba octowa - badanie przeprowadzono z użyciem 5% wodnego roztworu kwasu octowego. Efekty działania kwasu octowego zależą od stopnia przenikania tego związku w głąb nabłonka, co powoduje zmniejszenie przejrzystości (zbielenie) powierzchni nabłonkowej w wyniku przejściowej, odwracalnej denaturacji białek komórkowych. Zbielenie nie pojawia się w przypadku dojrzałego nabłonka płaskiego, obserwowane jest natomiast w przypadku zakażenia HPV [3, 95]. Należy pamiętać jednak, iż próba może dać niekiedy wynik fałszywie dodatni lub ujemny. Zatem próba octowa stanowi jedynie pomocnicze badanie w procesie diagnostycznym.



**Rycina 14. Dodatnia próba octowa u chorej z VIN 1 oraz infekcją HPV (potwierdzoną typowaniem wirusa HPV metodą PCR)**

#### **4.2.2 Diagnostyka chorób nieinfekcyjnych**

1. Badanie dermatoskopowe - ocenie dermatoskopowej poddawano znamiona barwnikowe, naczyniaki, rogowce krwawe, brodawki łojotokowe oraz przebarwienia. Analiza obrazu dermoskopowego przeprowadzana była zgodnie z aktualnymi wytycznymi skali trzypunktowej. Metoda ta ocenia 3 podstawowe cechy dermoskopowe zmiany skórnej: asymetrię, atypową siatkę barwnikową i obecność niebiesko-białych struktur. Stwierdzenie 2 cech (2 punktów) spośród 3



wymienionych powyżej sugeruje zmianę złośliwą [96, 97]. Badanie wykonywano za pomocą dermoskopu ręcznego Heine Delta 20.

2. Naskórkowe testy płatkowe – wykonywano z użyciem zestawu standardowych alergenów (Europejska Seria Podstawowa (S-100)). Testowane alergeny aplikowano na skórę okolicy międzyłopatkowej w komorach Finna, a następnie przymocowywano za pomocą specjalnych przylepców. Zestaw badanych alergenów pozostawiano na skórze przez 48 godzin, po których zostawały zdejmowane i dokonywano pierwszego odczytu testów. Drugiego odczytu testów dokonywano po kolejnych 24 godzinach. Za dodatni wynik uznawano obecność rumienia i nacieku, drobnych grudek lub pęcherzy. Testy wykonywano w Poradni Alergicznych Chorób Skóry UCK.

3. Konsultacje ginekologiczne przeprowadzano w Katedrze i Klinice Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii dla dorosłych GUMed (Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Dariusz Wydra).

4. Biopsja skóry i/lub błony śluzowej sromu – procedurę wykonywano w znieczuleniu miejscowym 1-2% lignokainą. Biopsję pobierano za pomocą 4 mm sztancy. Z uwagi na bogate unaczynienie sromu i możliwość obfitego krwawienia zakładano szwy. Badanie wykonywano z brzegu zmiany, starając się pobrać również fragment niezmięnionej tkanki.

5. Badanie histopatologiczne wycinka skóry i/lub błony śluzowej sromu - materiał tkankowy utrwalano w 4% zbuforowanej formalinie, po czym odwadniano go we wzrastających stężeniach etanolu, prześwietlano w ksylenie i zatapiano w parafinie w temperaturze 54-56 °C. Skrawki parafinowe grubości 4 µm zabarwiano hematoksyliną-eozyną (Rycina 14). Ponadto przeprowadzano barwienia immunohistochemiczne w wybranych przypadkach, w których były one niezbędne do ustalenia rozpoznania. Preparaty oceniano w mikroskopie świetlnym Olympus BX-40. Oceny preparatów histopatologicznych dokonywali patomorfolodzy Katedry i Zakładu Patomorfologii GUMed (Kierownik: prof. dr hab. Wojciech Biernat).

Biorąc pod uwagę wskazania do przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej chore podzielono na 4 grupy:

1. niespecyficzny lub niejednoznaczny obraz kliniczny (chore, u których na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych ustalenie rozpoznania nie było możliwe) – grupa I
2. podejrzenie kliniczne występowania nowotworów złośliwych – grupa II
3. podejrzenie kliniczne występowania schorzeń potencjalnie złośliwych (do grupy tej zaliczono liszaj twardzinowy, liszaj płaski i liszaj prosty przewlekły) – grupa III
4. Podejrzenie kliniczne występowania nowotworu złośliwego na podłożu zmian potencjalnie złośliwych – grupa IV.

W diagnostyce śródnabłonkowego nowotworzenia sromu (VIN) i raka kolczystokomórkowego sromu (SCC) oparto się na klasyfikacji ISSVD, w której VIN dzieli się na trzy stopnie: VIN 1, VIN 2, VIN 3 [29].

#### **4.2.3 Diagnostyka chorób nowotworowych**

1. Próba octowa wykonywana była jak opisano powyżej. Zbielenie obserwowane jest w nabłonku dysplastycznym po zastosowaniu 5% wodnego roztworu kwasu octowego. W procesach nowotworowych jest ono intensywniejsze niż w przypadku zakażenia HPV. Próba octowa może być wykorzystana jako narzędzie pomocnicze do znalezienia odpowiedniego miejsca do pobrania biopsji ze zmiany chorobowej.
2. Biopsja błony śluzowej sromu - jak opisano powyżej.
3. Badanie histopatologiczne - jak opisano powyżej.

Dane kliniczne pochodzące od chorych, u których badaniem histopatologicznym potwierdzono schorzenia potencjalnie złośliwe i nowotwory złośliwe (*in situ* i inwazyjne) zostały poddane szczegółowej analizie. Szczegółowo ceniono obraz kliniczny tych chorób oraz zgodność pomiędzy wstępnym rozpoznaniem klinicznym a wynikiem badania histopatologicznego.

#### **4.3 Czynniki ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego sromu.**

Zgodnie z danymi literaturowymi do czynników ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego sromu zalicza się: infekcję wirusami HPV, wywiad dotyczący nowotworów szyjki macicy i pochwy, immunosupresję, zwiększoną liczbę partnerów seksualnych, palenie papierosów, niski status socjoekonomiczny oraz niższy poziom wykształcenia. [98]. Ponadto z uwagi na ryzyko rozwoju

nowotworów na podłożu zmian potencjalnie złośliwych (LS, LP, LSC) również występowanie tych schorzeń w wywiadzie zaliczono do potencjalnych czynników ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego w badanej grupie. Dane dotyczące czynników ryzyka u poszczególnych chorych zebrano na podstawie wywiadu oraz badań w kierunku zakażenia HPV jak opisano powyżej.

#### **4.4 Analiza statystyczna wyników badań.**

Wszystkie obliczenia zostały wykonane za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel oraz pakietu statystycznego STATISTICA, StatSoft, Inc. Ver 12.0. W opisie statystycznym danych ilościowych posłużono się klasycznymi miarami położenia, takimi jak średnia arytmetyczna.

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica, wersja 12.0 (StatSoft, Inc. 2015). Analizy cech jakościowych dokonano przy użyciu testu  $\chi^2$  metodą Pearsona lub Fishera. We wszystkich testach, jako znamiennej poziom istotności statystycznej uznano  $p < 0,05$ .

## **5. WYNIKI**

### **5.1 Charakterystyka badanej populacji**

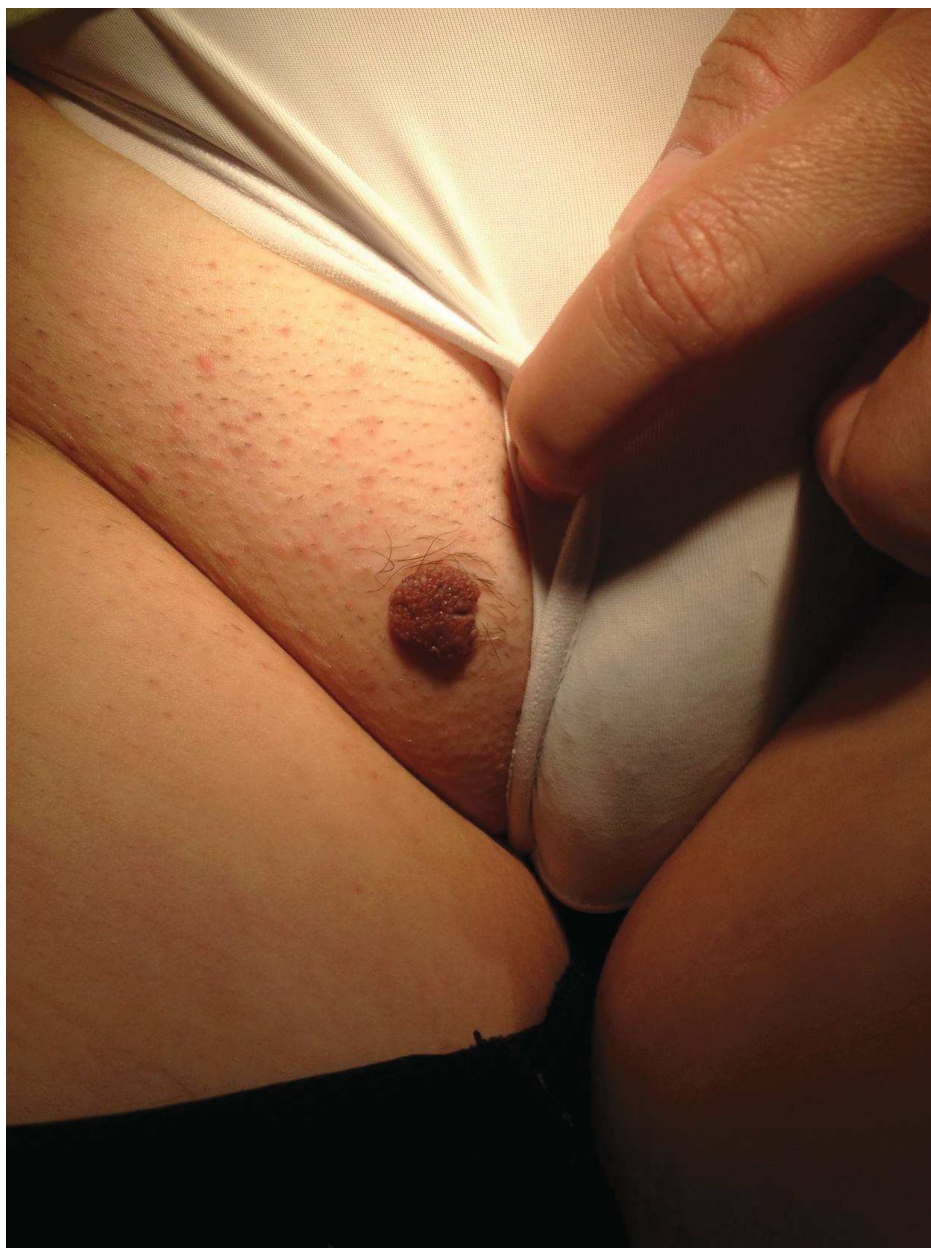
Badaniem objęto 433 kobiety w wieku od 4 tygodni do 86 lat (średnia wieku 51,4), które zgłosiły się do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii lub Poradni Dermatologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2009-2016 w celach diagnostycznych. U 51 (11,78%) tych kobiet stwierdzono niewymagające leczenia nieprawidłowości morfologiczne w obrębie sromu. U pozostałych 382 (88,2%) kobiet rozpoznano choroby infekcyjne, nieinfekcyjne, nowotworowe lub zmiany niespecyficzne. Zmiany chorobowe rozpoznawano statystycznie częściej, niż nieprawidłowości morfologiczne w obrębie sromu ( $p < 0,00001$ ).

#### **5.1.1 Częstość występowania nieprawidłowości morfologicznych w obrębie sromu**

W grupie 51 kobiet, u których stwierdzono występowanie nieprawidłowości morfologicznych w obrębie sromu, które nie wymagają leczenia ze wskazań medycznych najczęściej rozpoznawano: znamiona barwnikowe łagodne oraz włókniaki miękkie; odpowiednio u 17 (33,33%) i 12 (23,5%) kobiet. Częstość występowania nieprawidłowości morfologicznych w obrębie sromu przedstawia Tabela 16, natomiast obraz kliniczny tych zmian zobrazowano na Rycinach 15-21.

**Tabela 16. Częstość występowania nieprawidłowości morfologicznych w obrębie sromu.**

<b>Nieprawidłowości morfologiczne</b>	<b>Liczba przypadków (N)</b>	<b>% N</b>
Asymetria warg sromowych	3	5,9%
Przerost gruczołów łojowych	3	5,9%
Przebarwienie sromu	0	0%
Włókniaki miękkie	12	23,53%
Naczyniaki i rogowce	2	3,9%
Polipowaty przerost błony śluzowej przedsionka pochwy	9	17,65%
Typowe znamiona barwnikowe	17	33,33%
Uwypuklone naczynia żyłne	4	7,84%
Melanoza sromu	1	1,96%
Razem	51	100%



**Rycina 15. Znamię brodawkujące okolicy wżgórka łonowego.**





**Rycina 16. Typowe znamię barwnikowe w okolicy spoidła tylnego.**



**Rycina 17. Obraz dermatoskopowy znamienia barwnikowego przedstawionego na Rycine 16.**



**Rycina 18. Typowe znamię barwnikowe u 3-letniej dziewczynki w obrębie wargi sromowej większej lewej.**



**Rycina 19. Poszerzone naczynia żylnie w obrębie warg sromowych większych.**





**Rycina 20. Włókniak miękki zlokalizowany w pachwinie prawej.**



**Rycina 21. Rogowce naczyńniakowe w obrębie wargi sromowej większej lewej.**

### 5.1.2 Częstość występowania chorób zewnętrznych narządów płciowych o różnorodnej etiologii

Choroby sromu rozpoznano u 382 (88,2%) chorych w wieku od 4 tygodni do 86 lat (średnia wieku 52,6 lat). Choroby nieinfekcyjne (n=242; 63,3%) rozpoznawano istotnie częściej, niż wszystkie pozostałe (n=140; 36,7) ( $p < 0,00001$ ). Rzadziej stawianymi rozpoznaniem były choroby infekcyjne (n=111; 29,1%) i nowotwory złośliwe oraz śród nabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3) (n=15; 3,9%). W grupie liczącej 14 chorych (3,7%) po przeprowadzeniu badań dodatkowych, w tym również badania histopatologicznego rozpoznano zmiany niespecyficzne. Zmiany chorobowe występowały częściej w grupie kobiet powyżej 50 roku życia (n= 173; 45,3%), w porównaniu do pozostałych grup wiekowych ( $p=0,0092$ ).

Kobiety w wieku 19-50 lat stanowiły 40,6% badanych, natomiast dziewczynki 14,1%. W grupie wiekowej 0-18 lat liczącej 54 chore, choroby infekcyjne (57,4%) występowały częściej, niż nieinfekcyjne (42,6%), jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie ( $p=0,12$ ). W grupie kobiet w wieku 19-50 lat, liczącej 155 chorych, istotnie częściej diagnozowano choroby nieinfekcyjne (60,6%), niż infekcyjne (32,9%) ( $p < 0,00001$ ). W grupie kobiet powyżej 50 roku życia, liczącej 173 chore, również choroby nieinfekcyjne stanowiły zdecydowaną większość (72,2%), w porównaniu z chorobami infekcyjnymi (16,8%) ( $p < 0,00001$ ). Nowotwory sromu *in situ* (VIN 3) i inwazyjne, zdiagnozowane łącznie u 15 (3,9%) chorych, występowały istotnie częściej u chorych powyżej 50 lat niż w grupie wiekowej 19-50 lat ( $p=0,001$ ). Nowotworów sromu nie stwierdzono u chorych poniżej 18 roku życia. Częstość występowania poszczególnych grup schorzeń z uwzględnieniem wieku chorych przedstawiono w Tabelach 17 i 18.

**Tabela 17. Częstość występowania chorób sromu u diagnozowanych chorych.**

Grupa schorzeń	Liczba chorych Wiek: 0-18 lat		Liczba chorych Wiek: 19-50 lat		Liczba chorych Wiek: > 50 lat		Razem	
	n	%	n	%	n	%	N	% N
Choroby infekcyjne	31	57,4%	51	32,9%	29	16,8%	111	29,1%
Choroby nieinfekcyjne	23	42,6%	94	60,6%	125	72,2%	242	63,3%
Nowotwory <i>in situ</i> (VIN 3) i inwazyjne	0	0%	1	0,7%	14	8,1%	15	3,9%
Obraz kliniczny i histopatologicz ny niespecyficzny	0	0%	9	5,8%	5	2,9%	14	3,7%
Razem	54	100%	155	100%	173	100%	382	100%

**Tabela 18. Analiza statystyczna zależności pomiędzy częstością występowania poszczególnych grup chorób sromu a wiekiem chorych.**

Grupa chorób	Grupy wiekowe			P		
	0-18 lat (n)	19-50 lat (n)	> 50 lat (n)	0-18 lat vs 19-50 lat	0-18 lat vs > 50 lat	19-50 lat vs >50 lat
Choroby infekcyjne	31	51	29	<b>0,0015</b>	<b>&lt;0,00001</b>	<b>0,0007</b>
Choroby nieinfekcyjne	23	94	125	<b>0,0214</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,026</b>
Nowotwory <i>in situ</i> (VIN 3) i inwazyjne	0	1	14	0,74*	<b>0,025*</b>	<b>0,001*</b>
Obraz niespecyficzny	0	9	5	0,12*	0,59*	0,27*

\*Dokładny test Fishera, pozostałe test Pearsona

U badanych przez nas 54 chorych w wieku poniżej 18 roku życia najczęściej występował liszaj twardzinowy (10; 18,5% chorych), kłykciny kończyste (7; 13% chorych) i bakteryjne zapalenie sromu (7; 13% chorych).

W naszym materiale dotyczącym 155 chorych w wieku od 19-50 roku życia najczęściej występowały kłykciny kończyste (31; 20% chorych), liszaj twardzinowy (20; 12,9% chorych) oraz łuszczyca (19; 12,26% chorych).

U badanych przez nas 173 chorych w wieku powyżej 50 roku życia zdecydowanie dominował LS (51; 29,5% chorych), rzadziej występowały liszaj płaski (19; 11% chorych) oraz liszaj prosty przewlekły (13; 7,5% chorych) i drożdżakowe zapalenie sromu (13; 7,5% chorych).



### 5.1.2.1 Choroby infekcyjne

Schorzenia infekcyjne rozpoznano łącznie u 111 kobiet, co stanowi 29,1% wszystkich chorych. Do najczęstszych schorzeń należały kłykciny kończyste zdiagnozowane u 42 chorych (37,8%), drożdżakowe zapalenie sromu potwierdzone w badaniach dodatkowych u 18 chorych (16,2%) oraz opryszczka genitalna zdiagnozowana u 10 chorych (9,1%) (Ryciny 22-24). W omawianej grupie 111 chorych zdecydowaną większość stanowiły kobiety w wieku 19-50 lat (46,0%), rzadziej choroby infekcyjne występowały u dziewczynek i młodych kobiet poniżej 18 roku życia (27,9%) oraz kobiet powyżej 50 roku życia (26,1%). Kłykciny kończyste występowały istotnie częściej, niż pozostałe choroby infekcyjne ( $p=0,0003$ ). Kłykciny kończyste rozpoznawano istotnie częściej w grupie wiekowej od 19 do 50 roku życia (60,8%), niż w pozostałych grupach wiekowych ( $p=0,0003$ ). Natomiast drożdżakowe zapalenie sromu występowało statystycznie częściej wśród chorych powyżej 50 roku życia (44,9%), niż w pozostałych grupach wiekowych ( $p<0,00001$ ). Częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych z uwzględnieniem wieku chorych przedstawiono w Tabeli 19.



Rycina 22. Liczne kłykciny kończyste w obrębie warg sromowych większych.



**Rycina 23. Wyrpzenia drożdżakowe u 76-letniej kobiety obciążonej cukrzycą typu II.**



**Rycina 24. Infekcja wirusem opryszczki zwykłej u 22-letniej chorej.**

**Tabela 19. Częstość występowania chorób infekcyjnych z uwzględnieniem wieku chorych.**

Rozpoznanie kliniczne	Liczba chorych Wiek: 0-18 lat		Liczba chorych Wiek: 19-50 lat		Liczba chorych Wiek: powyżej 50 lat		Razem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Kłykciny kończyste	7	22,6%	31	60,8%	4	13,8%	42	37,8%
Drożdżakowe zapalenie sromu	2	6,4%	3	5,9%	13	44,9%	18	16,2%
Opryszczka	0	0%	6	11,9%	4	13,8%	10	9,1%
Bakteryjne zapalenie sromu	7	22,6%	1	2,1%	1	3,4%	9	8,1%
Zapalenie mieszków włosowych	3	9,7%	2	3,9%	4	13,8%	9	8,1%
Mięczak zakaźny	4	12,9%	3	5,9%	0	0%	7	6,3%
Pieluszkowe zapalenie skóry	5	16,2%	0	0%	0	0%	5	4,5%
Liszajec zakaźny	1	3,2%	1	1,9%	0	0%	2	1,8%
Czyrak	0	0%	1	1,9%	1	3,4%	2	1,8%
Ospa	1	3,2%	1	1,9%	0		2	1,8%
Kłykciny Buschkego-Loewensteina	1	3,2%	1	1,9%	0	0%	2	1,8%
Świerzb	0	0%	1	1,9%	0		1	0,9%
Ropień gruczołu Bartholina	0	0%	0	0%	1	3,4%	1	0,9%
Pieluszkowe zapalenie skóry Jacqueta	0	0%	0	0%	1	3,4%	1	0,9%
<b>Ogółem</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>	<b>29</b>	<b>100%</b>	<b>111</b>	<b>100%</b>

U badanych przez nas chorych w wieku poniżej 18 roku życia z chorobami infekcyjnymi najczęściej obserwowano kłykciny kończyste (22,6%) oraz bakteryjne zapalenia sromu (22,6%) (Rycina 25-27).

W naszym materiale, dotyczącym chorych w wieku od 19-50 roku życia z chorobami infekcyjnymi, zdecydowanie dominowały kłykciny kończyste (60,8%) (Rycina 28-31).

W grupie kobiet w wieku powyżej 50 roku życia z chorobami infekcyjnymi najczęściej diagnozowano drożdżakowe zapalenia sromu (44,9%). Rzadziej rozpoznawano w tej grupie kłykciny kończyste (13,8%), opryszczkę (13,8%) oraz zapalenie mieszków włosowych (13,8%) (Rycina 32-35).



**Rycina 25. Kłykciny Buschkego-Loewensteina u 16-miesięcznej dziewczynki.**





**Rycina 26. Paciorkowciwe zapalenie sromu u 4-letniej dziewczynki.**



**Rycina 27. Mięczaki zakaźne oraz zapalenie mieszków włosowych u 2,5-letniej dziewczynki.**



**Rycina 28. Kłykciny kończyste w okolicy krocza.**



**Rycina 29. Kłykciny kończyste w obrębie warg sromowych większych, mniejszych oraz wznórka łonowego.**



**Rycina 30. Pojedyncza kłykcina kończysta w okolicy krocza.**



**Rycina 31. Kłykciny Buschkego-Loewensteina u 27-letniej kobiety.**





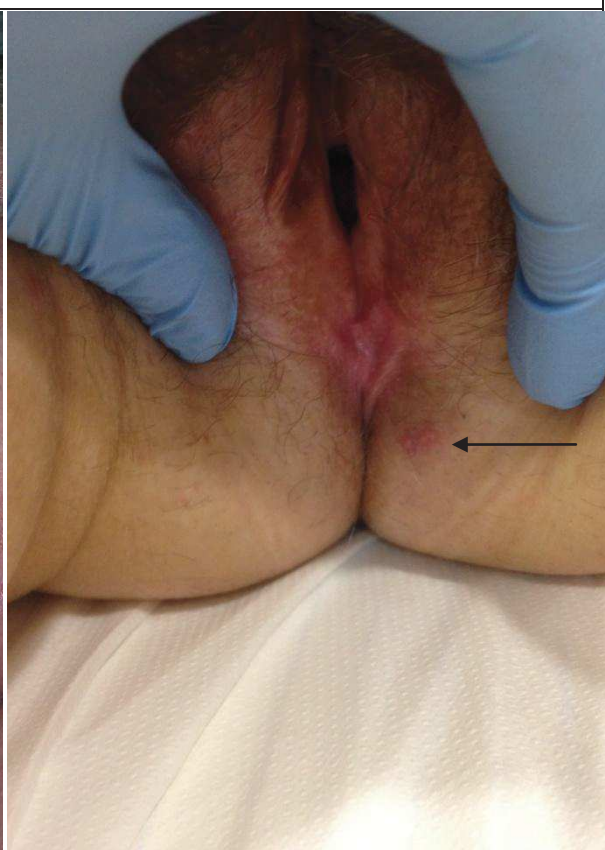
**Rycina 32. Pieluszkowe zapalenie skóry Jacqueta u 78-letniej chorej.**



**Rycina 33. Wyprzenia drożdżakowe w pachwinie u 74-letniej chorej.**



**Rycina 34. Masywne wyprzenia drożdżakowe, obejmujące srom, pachwiny, wzgórek łonowy oraz podbrzusze.**

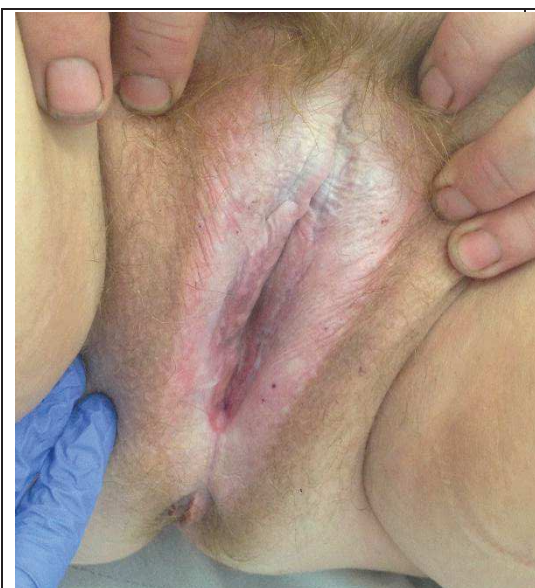


**Rycina 35. Opryszczka u 62-letniej kobiety z rozpoznanym LS.**

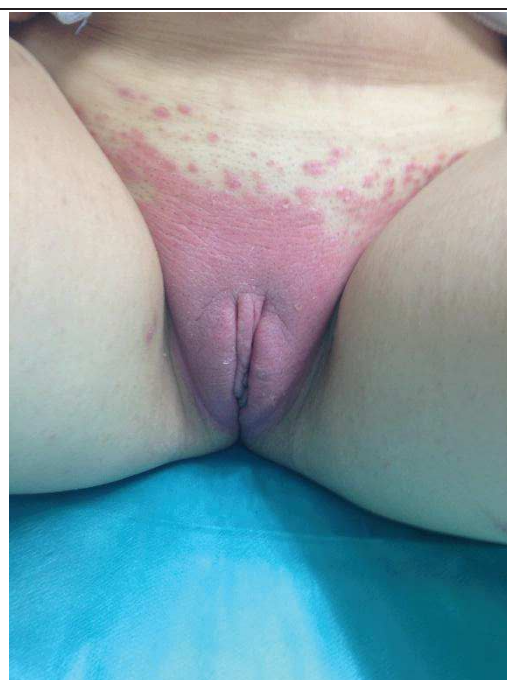
### 5.1.2.2 Choroby nieinfekcyjne

Schorzenia nieinfekcyjne rozpoznano u 242 chorych, co stanowi 63,3% wszystkich chorych. Najczęstszymi chorobami były liszaj twardzinowy (LS), łuszczyca, liszaj prosty przewlekły (LSC) oraz liszaj płaski (LP), rozpoznane odpowiednio u 81 (33,5%), 32 (13,2%), 24 (9,9%) i 23 (9,5%) chorych (Rycina 36-39).

Choroby nieinfekcyjne diagnozowane były statystycznie częściej w grupie chorych powyżej 50 roku życia (51,7%), niż w pozostałych grupach wiekowych ( $p=0,001$ ). Rzadziej obserwowano występowanie tych schorzeń u kobiet w wieku 19-50 lat (38,8%) oraz w grupie chorych poniżej 18 roku życia (9,5%). LS występował istotnie częściej, niż pozostałe choroby nieinfekcyjne skóry ( $p<0,00001$ ). Ponadto LS obserwowano z podobną częstością w grupie chorych 0-18 lat (43,5%) oraz wśród kobiet powyżej 50 roku życia (41%) i w obu tych grupach wiekowych diagnozowany był istotnie częściej, niż w grupie wiekowej 19-50 lat ( $p=0,0014$ ). Łuszczycę obserwowano istotnie częściej w grupie chorych w wieku 0-18 lat (21,7%) oraz 19-50 lat (20,2%), niż wśród kobiet powyżej 50 roku życia ( $p=0,0012$ ). LSC występował z podobną częstością w grupach wiekowych 19-50 lat i powyżej 50 roku życia (odpowiednio 45,8% i 54,2%), przy czym nie obserwowano tego schorzenia poniżej 18 roku życia. Z kolei LP diagnozowany był istotnie częściej w grupie kobiet starszych niż 50 lat, niż w pozostałych grupach wiekowych ( $p=0,0018$ ). Częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych z uwzględnieniem wieku chorych ilustruje Tabela 20.



**Rycina 36. Liszaj twardzinowy sromu.**



**Rycina 37. Łuszczycyca sromu.**



**Rycina 38. Liszaj prosty przewlekły sromu.**



**Rycina 39. Liszaj płaski sromu.**



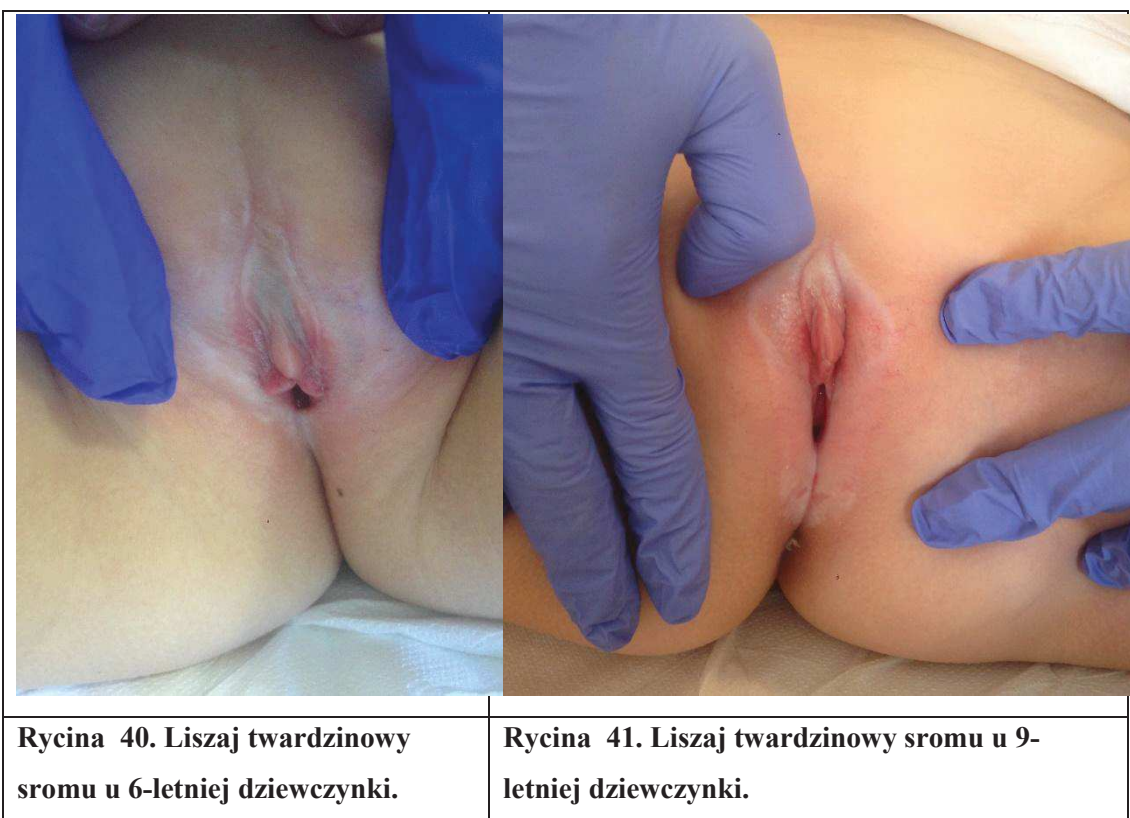
**Tabela 20. Częstość występowania chorób nieinfekcyjnych z uwzględnieniem wieku chorych.**

Rozpoznanie kliniczne	Liczba chorych Wiek: 0-18 lat		Liczba chorych Wiek: 19-50 lat		Liczba chorych Wiek: powyżej 50 lat		Razem	
	n	%	n	%	n	%	N	%
LS	10	43,5%	20	21,3%	51	40,8%	81	33,5%
Łuszczyca	5	21,7%	19	20,2%	8	6,4%	32	13,2%
LSC	0	0%	11	11,7%	13	10,4%	24	9,9%
LP	0	0%	4	4,2%	19	15,2%	23	9,5%
Wyprysk	3	13%	7	7,4%	3	2,4%	13	5,5%
Brodawka łojotokowa	0	0%	4	4,2%	5	4%	9	3,7%
Trądzik odwrócony	0	0%	7	7,4%	1	0,8%	8	3,4%
Bielactwo	3	13%	1	1,1%	3	2,4%	7	2,9%
Pęcherzyca	0	0%	1	1,1%	5	4%	6	2,5%
Zespół Stevensa-Jonsona	0	0%	2	2,1%	2	1,6%	4	1,7%
Chroba Hailey-Hailey	0	0%	2	2,1%	2	1,6%	4	1,7%
VIN 1	0	0%	4	4,2%	0	0%	4	1,7%
Osutka polekowa	0	0%	0	0%	3	2,4%	3	1,2%
Cysty łojowe	0	0%	1	1,1%	2	1,6%	3	1,2%
Choroba Behceta	0	0%	2	2,1%	1	0,8%	3	1,2%
Nietrzymanie barwnika	2	8,8%	0	0%	0	0%	2	0,8%
Pemfigoid	0	0%	0	0%	2	1,6%	2	0,8%
Syringoma	0	0%	2	2,1%	0	0%	2	0,8%
Obrzęk Quinckego	0	0%	2	2,1%	0	0%	2	0,8%
Zespół Lyella	0	0%	1	1,1%	1	0,8%	2	0,8%
Łuszczyca krostkowa	0	0%	0	0%	1	0,8%	1	0,4%
AGEP*	0	0%	0	0%	1	0,8%	1	0,4%
Pokrzywka	0	0%	0	0%	1	0,8%	1	0,4%
Kalcynoza sromu	0	0%	0	0%	1	0,8%	1	0,4%
Piodermia zgorzelinowa	0	0%	1	1,1%	0	0%	1	0,4%
Guz desmoidalny	0	0%	1	1,1%	0	0%	1	0,4%
Choroba Dariera	0	0%	1	1,1%	0	0%	1	0,4%
Epidermolytic acanthoma	0	0%	1	1,1%	0	0%	1	0,4%
Ogółem	23	100%	94	100%	125	100%	242	100%

\*AGEP- *Acute generalized exanthematous pustulosis*- ostra uogólniona osutka krostkowa

U badanych przez nas chorych w wieku poniżej 18 roku życia z chorobami nieinfekcyjnymi zdecydowanie dominował LS (43,5%), rzadziej występowały łuszczyca (21,7%), wyprysk (13%) i bielactwo (13%). (Rycina 40-43).

W naszym materiale, dotyczącym chorych w wieku od 19-50 roku życia z chorobami nieinfekcyjnymi, najczęściej występował LS (21,3%), łuszczyca (20,2%) i LSC (11,7%). Na Rycinach 44-51 przedstawiono obraz kliniczny nieinfekcyjnych dermatoz obserwowanych w grupie wiekowej 19-50 lat. U badanych przez nas chorych w wieku powyżej 50 roku życia z chorobami nieinfekcyjnymi zdecydowanie dominował LS (40,8%), rzadziej występowały LP (15,2%), LSC (10,4%) i inne dermatozy. Na Rycinach 52-63 przedstawiono obraz kliniczny nieinfekcyjnych dermatoz obserwowanych w grupie wiekowej powyżej 50 lat.





**Rycina 42. Łuszczyca w obrębie sromu oraz rozsiane na całym ciele grudki łuszczycowe u 13-miesięcznej dziewczynki.**



**Rycina 43. Nietrzymanie barwnika u 3- miesięcznej dziewczynki. Zmiany rumieniowo-obrzękowe układające się wzdłuż linii Blaschko oraz w obrębie zewnętrznych narządów płciowych.**





**Rycina 44. Łuszczyca sromu u 24-letniej kobiety.**



**Rycina 45. Łuszczyca u 21-letniej chorej. Liczne drobne grudki łuszczycowe.**



**Rycina 46. Choroba Behçeta. Trzy owrzodzenia obecne w obrębie warg sromowych większych.**



**Rycina 47. Brodawka łojotokowa okolicy wargi sromowej większej lewej u 19-letniej chorej.**



**Rycina 48. Liczne *syringoma* w obrębie warg sromowych większych.**



**Rycina 49. Zespół Srevensa-Johnsona po karbamazepinie u 29-letniej chorej.**

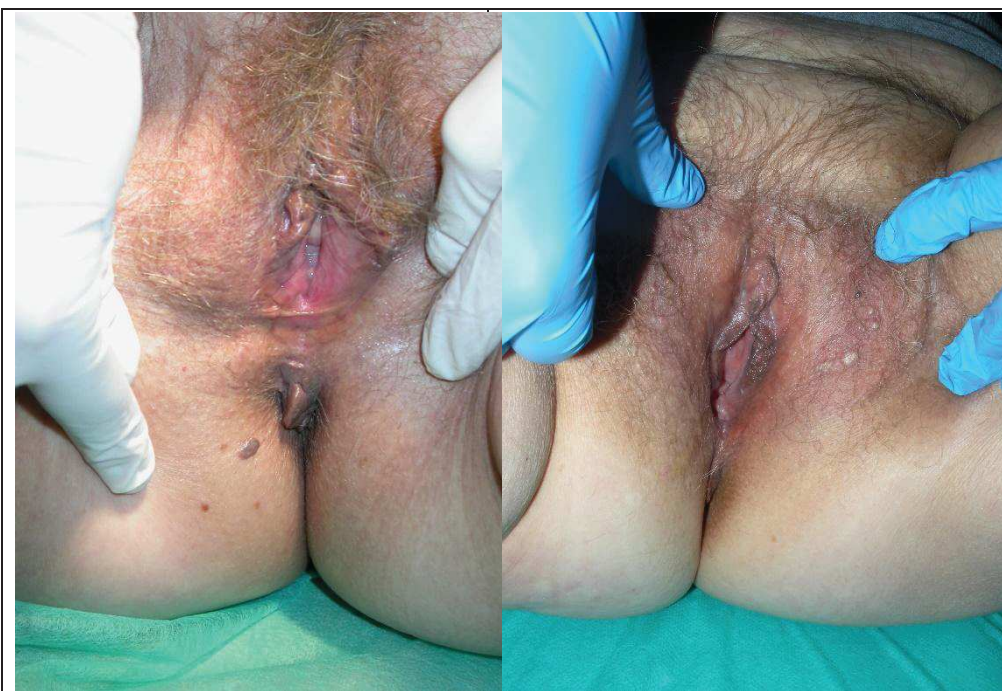


**Rycina 50. Obrzęk warg sromowych większych po przyjęciu flukonazolu.**



**Rycina 51. Wyprysk kontaktowy w obrębie warg sromowych większych po zastosowaniu perfumowanych wkładek higienicznych.**





**Rycina 52. Brodawka łojotokowa u 63-letniej chorej.**

**Rycina 53. Zwapnienia w obrębie warg sromowych większych.**



**Rycina 54. Zajęcie sromu w przebiegu choroba Hayley-Hayley.**

**Rycina 55. Bielactwo w obrębie warg sromowych większych u 79-letniej kobiety.**



**Rycina 56. Napięte pęcherze w okolicy wżgórka łonowego i pachwin u chorej z rozpoznaniem pemphigoidu.**



**Rycina 57. Liczne, rozsiane zmiany rumieniowe, nadzěrki, pęcherze i strupy u 84-letniej chorej z rozpoznaniem pemphigoidu.**



**Rycina 58. Pęcherzyca zwykła u 58-letniej chorej.**



**Rycina 59. Pęcherzyca zwykła u 58-letniej chorej.**





**Rycina 60. Zespół Stevensa-Johnsona po karbamazepinie oraz bielactwo sromu u 63- letniej chorej.**



**Rycin 61. Nadzerki w przebiegu pemphigoidu oraz włókniak miękki.**



**Rycina 62. AGEP po biseptolu u 81- letniej chorej.**



**Rycina 63. Ostra pokrzywka- bąble pokrzywkowe zlokalizowane na całym ciele u 66-letniej chorej.**



### 5.1.2.3 Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3) oraz nowotwory złośliwe.

Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3) oraz nowotwory złośliwe (raka kolczysto komórkowego, SCC oraz pozasutkową postać choroby Pageta, *Extramammary Paget Disease*, EMPD) zdiagnozowano łącznie u 15 chorych, co stanowi 3,9% wszystkich chorych, przy czym VIN 3 zdiagnozowano u 2,6 %, SCC u 0,78%, zaś EMPD u 0,52% chorych. Schorzenia te występowały prawie wyłącznie w grupie chorych powyżej 50 roku życia (93,3%,  $p=0,0066$ ). Odnotowano tylko jeden przypadek VIN 3 w grupie chorych w wieku 19-50 lat (kobieta 44-letnia). Spośród nowotworów złośliwych rozpoznano 3 przypadki raka kolczystokomórkowego (SCC) oraz 2 przypadki pozasutkowej postaci choroby Pageta. Częstość występowania VIN 3 oraz nowotworów złośliwych wraz z podziałem na grupy wiekowe przedstawiono w Tabeli 21.

**Tabela 21. Częstość występowania śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia (VIN 3) oraz nowotworów złośliwych z uwzględnieniem wieku chorych.**

Rozpoznanie kliniczne	Liczba chorych Wiek: 0-18 lat		Liczba chorych Wiek: 19-50 lat		Liczba chorych Wiek: powyżej 50 lat		Razem	
	n	%	n	%	n	%	n	%
VIN 3	0	0%	1	100%	7	50%	8	53,2%
SCC	0	0%	0	0%	1	7,1%	1	6,7%
Choroba Pageta	0	0%	0	0%	2	14,5%	2	13,3%
VIN 3+LS	0	0%	0	0%	1	7,1%	1	6,7%
SCC+LS	0	0%	0	0%	1	7,1%	1	6,7%
SCC+LSC	0	0%	0	0%	1	7,1%	1	6,7%
VIN 3+LP	0	0%	0	0%	1	7,1%	1	6,7%
Razem	0	0%	1	100%	14	100%	15	100%

## 5.2 Diagnostyka dermatoz sromu w oparciu o badanie histopatologiczne.

W celu ustalenia rozpoznania badanie histopatologiczne wykonano u 173 chorych, co stanowiło 45,3% wszystkich kobiet ze zmianami chorobowymi.

Biorąc pod uwagę wskazania do wykonania badania histopatologicznego chore podzielono na cztery grupy, które wraz z ich liczebnością przedstawiono w Tabeli 22.

**Tabela 22. Podział badanej grupy ze względu na wskazania do wykonania badania histopatologicznego.**

Grupa	Wskazania	Liczba chorych (n)	% N=173*	% N=382**
I	Niespecyficzny obraz kliniczny	42	24,3	11,0
II	Podjęzanie nowotworu złośliwego( <i>in situ</i> bądź inwazyjnego)	16	9,2	4,2
III	Podjęzanie zmian potencjalnie złośliwych (LS, PL, LSC)	106	61,3	27,7
IV	Podjęzanie rozwoju nowotworu złośliwego ( <i>in situ</i> bądź inwazyjnego) na podłożu zmian potencjalnie złośliwych	9	5,2	2,4

\* odsetek w grupie pacjentek poddanych diagnostyce histopatologicznej

\*\* odsetek w grupie wszystkich pacjentek ze zmianami chorobowymi

Najczęstszym wskazaniem do wdrożenia diagnostyki histopatologicznej było w badanej grupie podjęzanie zaburzeń potencjalnie złośliwych (61,3%).

### 5.2.1 Wyniki badań histopatologicznych.

W grupie 173 chorych poddanych badaniu histopatologicznemu wyodrębniono 2 podgrupy:

(A) - chore ze zmianami potencjalnie złośliwymi i nowotworami złośliwymi (inwazyjnymi bądź *in situ*)

(B) - chore ze schorzeniami nie wiążącymi się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu.

Do zmian potencjalnie złośliwych zaliczono liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus*, LS), liszaj płaski (*lichen planus*, LP) oraz liszaj prosty przewlekły (*lichen simplex chronicus*, LSC). Do nowotworów złośliwych (inwazyjnych bądź *in situ*) zaliczono raka kolczystokomórkowego (*squamous cell carcinoma*, SCC), śródnabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (*vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN 3) oraz chorobę Pageta.

Zaburzenia potencjalnie złośliwe oraz nowotwory złośliwe (podgrupa A) stwierdzono u 134 chorych, co stanowi 77,5% badanych poddanych diagnostyce histopatologicznej (35,1% wszystkich kobiet z chorobami sromu). W podgrupie A najczęstszymi schorzeniami były LS, LSC i LP, stanowiące odpowiednio 42,8%, 16,8% i 13,9% wszystkich chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej.

Choroby nie związane z ryzykiem rozwoju nowotworu (podgrupa B) stwierdzono u 39 chorych, co stanowi 22,5% wszystkich chorych poddanych badaniu histopatologicznemu. W podgrupie B najczęściej występowała łuszczyca i śródnabłonkowe nowotworzenie sromu niskiego stopnia (VIN 1), stanowiące odpowiednio 3,5% i 2,3% wszystkich chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej. Obraz histopatologiczny był niespecyficzny u 14 chorych. Częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych w obu podgrupach z uwzględnieniem współwystępowania 2 jednostek chorobowych u części chorych przedstawiono w Tabeli 23.

**Tabela 23. Rozpoznanie histopatologiczne w grupie chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej.**

Chore z zaburzeniami potencjalnie złośliwymi i nowotworami złośliwymi (A)	Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba pacjentek	Razem
		LS	69
	LSC	24	
	LP	22	
	VIN 3/Choroba Bowena	8	
	LS+LSC	3	
	SCC	1	
	Ch. Pageta	2	
	LP+LSC	1	
	LS+ VIN3	1	
	LS+SCC	1	
	SCC+LSC	1	
	VIN3+LP	1	
Chore z pozostałymi schorzeniami (B)	Łuszczyca	6	39
	VIN 1	4	
	Kłykciny kończyste	3	
	Brodawka łojotokowa	3	
	Hayley- Hayley	2	
	Wyprysk	2	
	Syringoma	2	
	Epidermolytic acanthoma	1	
	Guz desmoidalny	1	
	Choroba Dariera	1	
	Obraz niespecyficzny	14	
Chore podgrupy A i B			173

Spośród chorób potencjalnie złośliwych najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był liszaj twardzinowy (LS) rozpoznany u 74 chorych (42,8% wszystkich chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej), przy czym u 69 chorych stanowił on jedyne rozpoznanie, a u 5 chorych współistniał z innymi chorobami. Spośród nowotworów złośliwych (*in situ* i inwazyjnych) najczęstsze było śród nabłonkowe nowotworzenie wysokiego stopnia (VIN 3/choroba Bowena), które rozpoznano u 10 chorych (5,8% chorych poddanych weryfikacji histopatologicznej), przy czym u 8 chorych stanowiło ono jedyne rozpoznanie, a u 2 chorych współistniało z innymi chorobami (LS i LP). Raka kolczystokomórkowego (SCC) zdiagnozowano u 3 chorych (1,7% w grupie poddanej badaniu histopatologicznemu), w tym w jednym przypadku nowotwór rozwinął się na podłożu LS oraz w jednym przypadku współistniał z LSC. Pozasutkową postać choroby Pageta rozpoznano u 2 kobiet (1,2% w grupie poddanej badaniu histopatologicznemu).

## **5.2.2 Analiza zgodności pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a histopatologicznym**

### **5.2.2.1 Niespecyficzny obraz kliniczny (grupa I)**

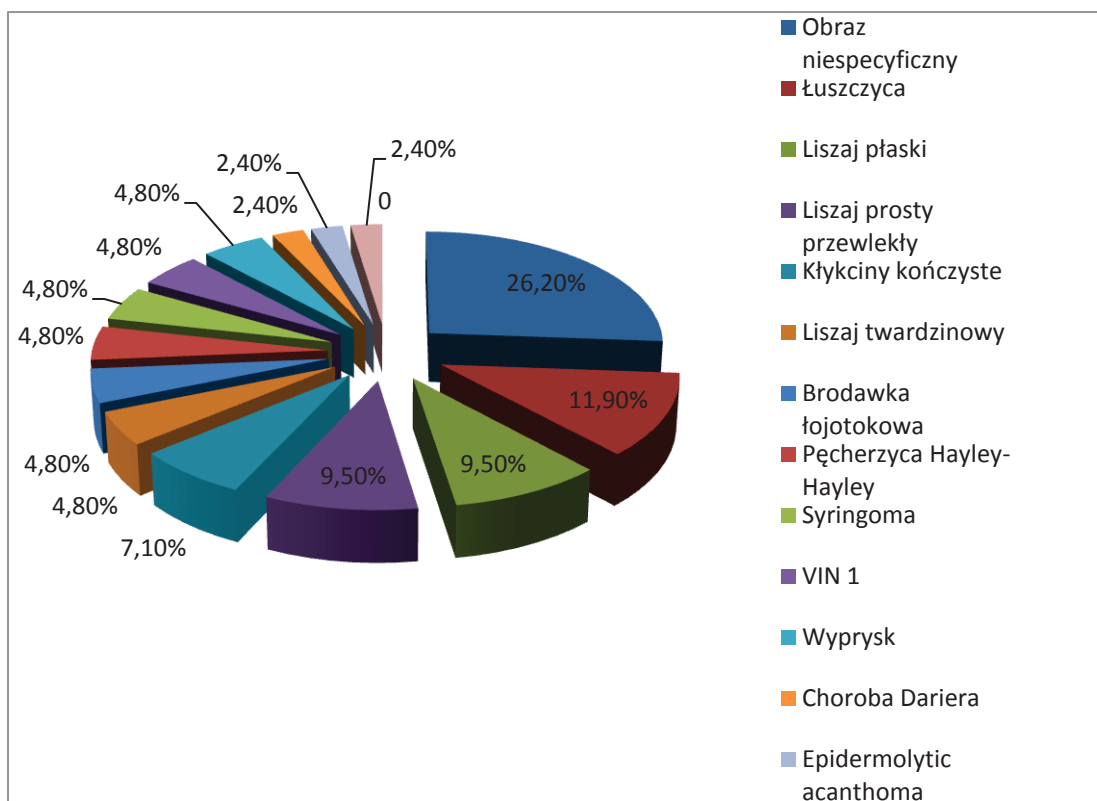
Wśród 42 chorych poddanych biopsji z powodu niespecyficznego obrazu klinicznego (grupa I), u 31 na podstawie badania histopatologicznego udało się postawić rozpoznanie, co stanowi 74%. U pozostałych 11 obraz histopatologiczny był niespecyficzny. Zaburzenia potencjalnie złośliwe takie jak: liszaj płaski, liszaj prosty przewlekły oraz liszaj twardzinowy rozpoznano u 10 chorych (23,8%). Rozpoznania histopatologiczne w grupie I przedstawiono w Tabeli 24, odsetek poszczególnych rozpoznań na Rycinie 64.



**Tabela 24. Rozpoznanie histopatologiczne u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym (grupa I).**

<b>Rozpoznanie histopatologiczne</b>	<b>Liczba chorych (n)</b>	<b>% (N=42)</b>
Łuszczyca	5	11,9%
LP	4	9,5%
LSC	4	9,5%
Kłykciny kończyste	3	7,0%
Brodawka łojotokowa	2	4,8%
LS	2	4,8%
Pęcherzyca Hayley-Hayley	2	4,8%
Syringoma	2	4,8%
VIN 1	2	4,8%
Wyprysk	2	4,8%
Choroba Dariera	1	2,4%
Epidermolytic acanthoma	1	2,4%
Guz desmoidalny	1	2,4%
Obraz niespecyficzny	11	26,1%
Razem	42	100%

**Rycina 64. Odsetek poszczególnych rozpoznań histopatologicznych w grupie I.**



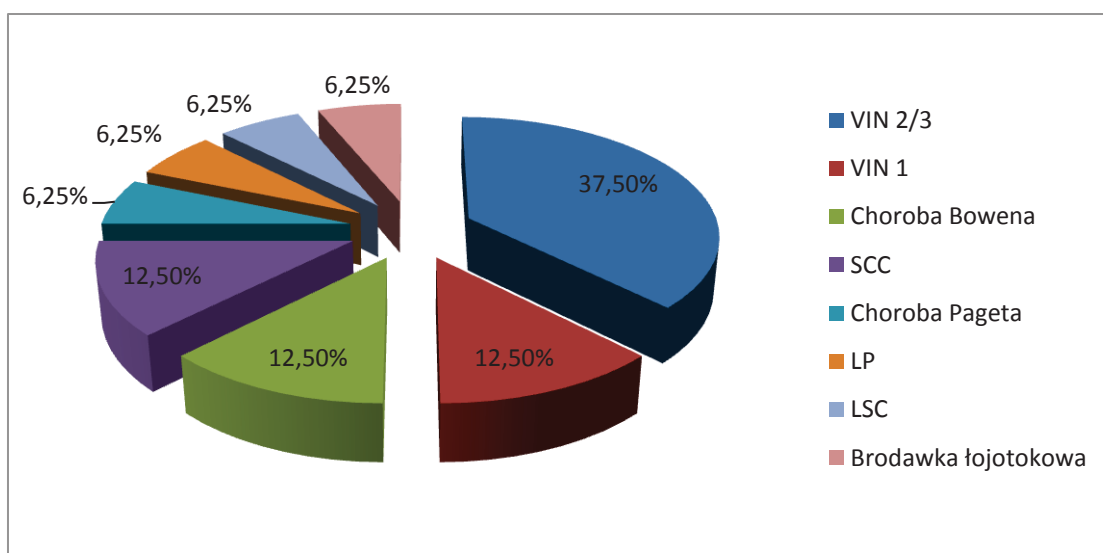
### 5.2.2.2 Podejrzenie nowotworu złośliwego (grupa II)

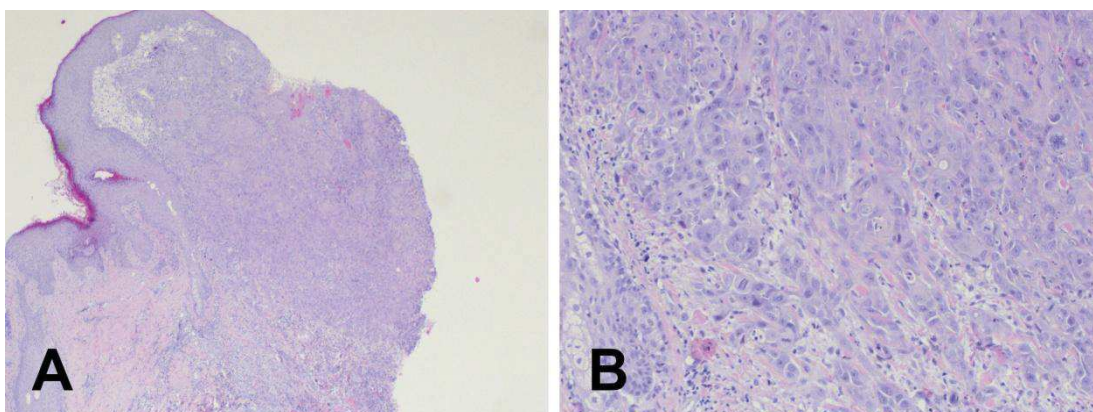
U 16 chorych na podstawie obrazu klinicznego podejrzewano występowanie nowotworu złośliwego sromu *in situ* bądź inwazyjnego (grupa II). U 11 pacjentek w badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie kliniczne (68,75 %). U pozostałych 5 chorych rozpoznano inne jednostki chorobowe. W Tabeli 25 zestawiono rozpoznania kliniczne i histopatologiczne w grupie II, natomiast na Rycinie 65 zobrazowano odsetek poszczególnych rozpoznań histopatologicznych. Na Rycinie 66 przedstawiono obraz histopatologiczny SCC.

**Tabela 25. Analiza zgodności między obrazem klinicznym i histopatologicznym u chorych z podejrzeniem nowotworu złośliwego (grupa II).**

Rozpoznanie kliniczne	Liczba chorych	Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba chorych
VIN 2/3	10	VIN 1	2
		VIN 2/3	6
		VIN 3/Choroba Bowena	1
		SCC+LSC	1
Choroba Bowena	2	VIN 3/Choroba Bowena	1
		LP	1
SCC	3	SCC	1
		Choroba Pageta	1
		LSC	1
Melanoma malignum	1	Brodawka łojotokowa	1

**Rycina 65. Odsetek rozpoznań histopatologicznych w grupie II.**





**Rycina 66. Inwazyjny rak płaskonabłonkowy. Komórki nowotworu z relatywnie obfitą cytoplazmą, dobrze widoczne błony komórkowe z licznymi mostkami międzykomórkowymi. Jądra komórkowe z widocznymi dużymi jąderkami, wysoka aktywność mitotyczna z pojedynczymi mitozami patologicznymi. (B)**

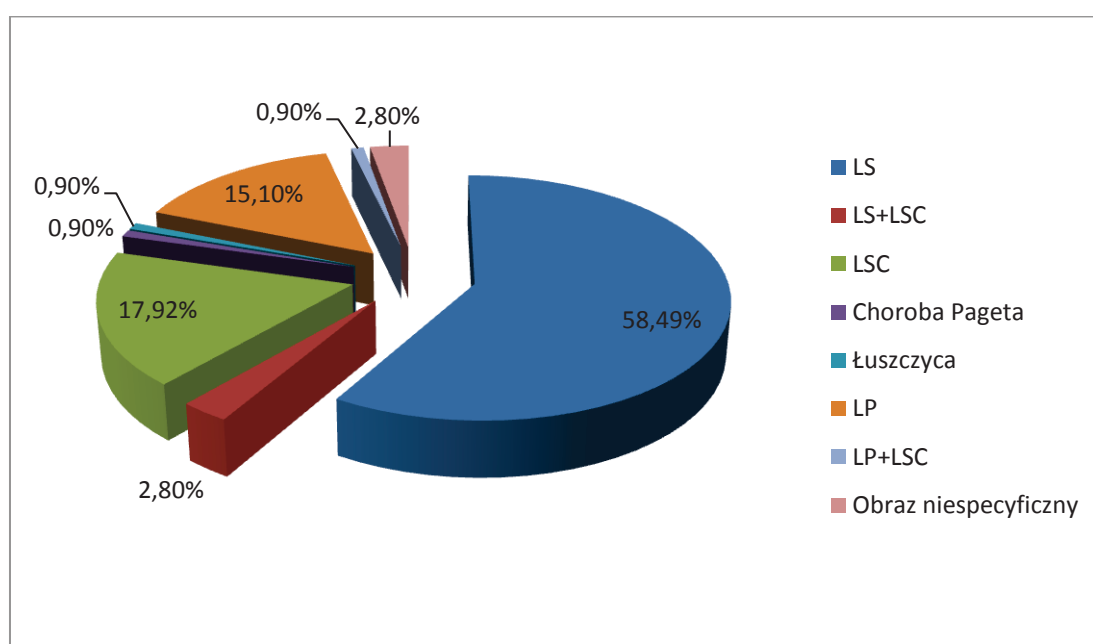
#### **5.2.2.3 Podejrzenie chorób potencjalnie złośliwych (grupa III)**

U 106 chorych klinicznie podejrzewano występowanie zmian potencjalnie złośliwych (LS, LP, LSC), co potwierdzono badaniem histopatologicznym u 101 (95,28%) chorych (grupa III). W pozostałych przypadkach obraz histopatologiczny był niespecyficzny (3 przypadki) lub rozpoznano inne jednostki chorobowe (choroba Pageta, łuszczyca). Analizę zgodności między rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym w grupie III przedstawiono w Tabeli 26, natomiast odsetek poszczególnych rozpoznań na Rycinie 67. Rycina 68 przedstawia obraz histopatologiczny LS.

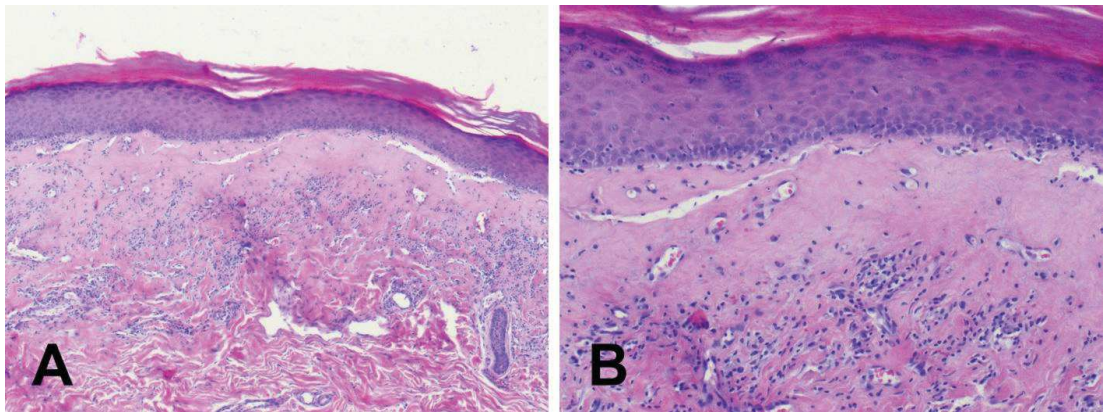
**Tabela 26. Analiza zgodności rozpoznań klinicznych i histopatologicznych w grupie chorych z podejrzeniem zmian potencjalnie złośliwych (grupa III).**

Rozpoznanie kliniczne	Liczba chorych	Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba chorych
LS	64	LS	62
		LS+LSC	2
LSC	23	LSC	19
		LS+LSC	1
		Choroba Pageta	1
		Łuszczyca	1
		Obraz niespecyficzny	1
LP	19	LP	16
		LP+LSC	1
		Obraz niespecyficzny	2

**Rycina 67. Odsetek poszczególnych rozpoznań histopatologicznych w grupie III.**







**Rycina 68. Liszaj twardzinowy (LS).** Naskórek pokryty zbitą hiperkeratocyczną blaszką. Poszerzenie warstwy ziarnistej naskórka. Granica skórno-naskórkowa jest równa, podnaskórkowo widoczna zbita warstwa kolagenu z poszerzonymi drobnymi naczyniami krwionośnymi, z jedynie pojedynczymi komórkami przewlekłego nacieku zapalnego. W głębszych warstwach skóry właściwej naciek zapalny jest nieznacznie bardziej nasilony.

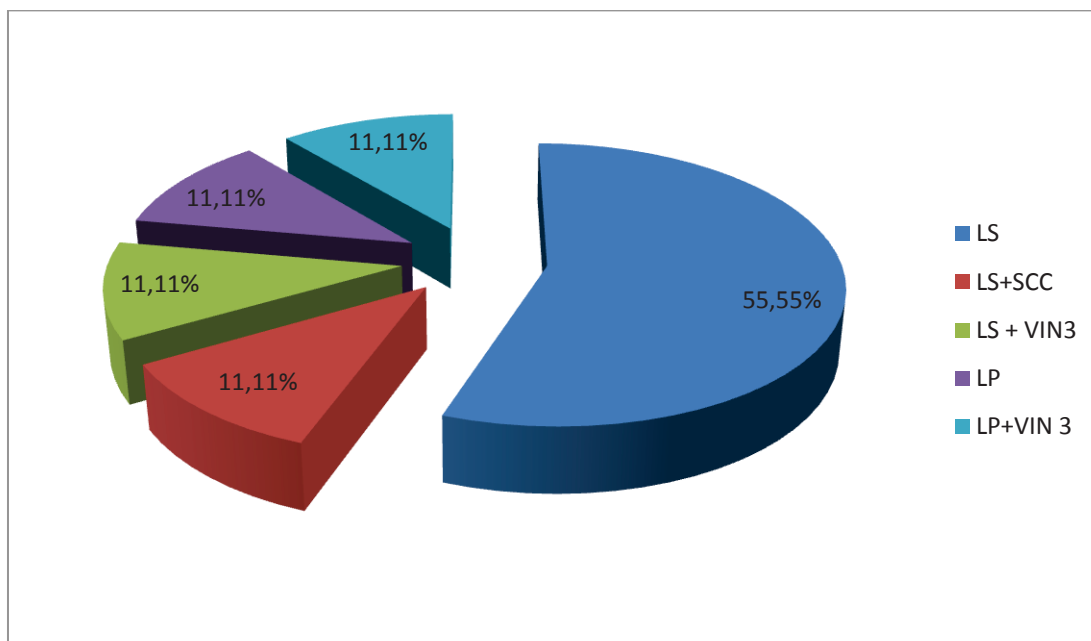
#### **5.2.2.4 Ppodejrzenie nowotworu złośliwego na podłożu chorób potencjalnie złośliwych (grupa IV).**

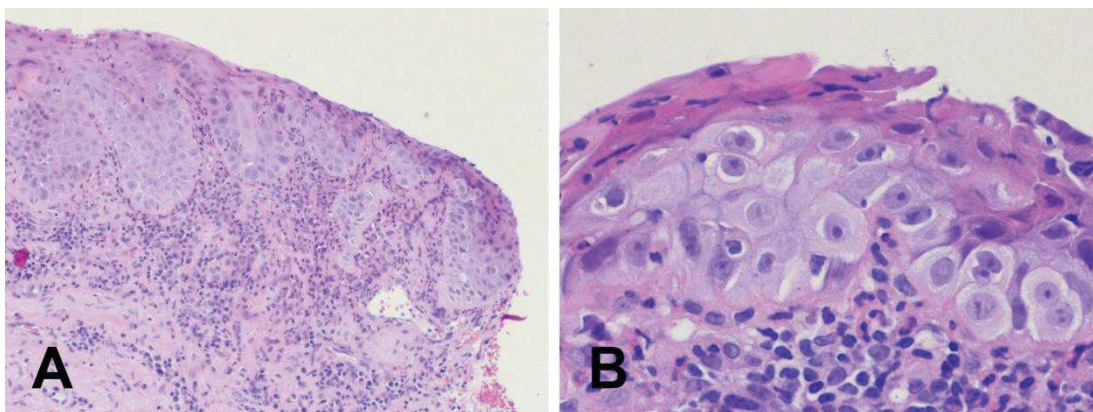
Na podstawie obrazu klinicznego u 9 chorych wysunięto podejrzenie rozwoju raka kolczystokomórkowego (inwazyjnego bądź *in situ*) na podłożu zmian potencjalnie nowotworowych. Rozpoznanie kliniczne zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym jedynie w 3 przypadkach (33,33%). U 1 chorej rozpoznano inwazyjnego raka kolczystokomórkowego na podłożu liszaja twardzinowego ( Rycina XX), u 1 VIN 3 na podłożu liszaja twardzinowego i u 1 VIN 3 na podłożu liszaja płaskiego. W pozostałych przypadkach u 5 chorych rozpoznano liszaj twardzinowy oraz u 1- liszaj płaski. W Tabeli 27 zestawiono rozpoznania kliniczne i histopatologiczne u chorych w grupie IV, na Rycinie 69 odsetek poszczególnych rozpoznań. Na Rycinie 70 przedstawiono obraz histopatologiczny naszej chorej, u której na podłożu LS doszło do rozwoju VIN 3.

**Tabela 27. Analiza zgodności rozpoznań klinicznych i histopatologicznych u chorych z podejrzeniem nowotworu złośliwego na podłożu zmian potencjalnie złośliwych (grupa IV).**

Rozpoznanie kliniczne	Liczba chorych	Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba chorych
LS+VIN3 LS+SCC	7	LS	5
		LS+SCC	1
		LS+VIN 3	1
LP+VIN3 LP+SCC	2	LP	1
		LP+VIN3	1

**Rycina 69. Odsetek poszczególnych rozpoznań w grupie IV.**





**Rycina 70.** Śród nabłonkowe nowotworzenie wysokiego stopnia na podłożu liszaja twardzinowego. Naskórek niemal na całej grubości zajęty przez atypowe komórki z wyraźnym rąbkiem cytoplazmy, jądrami z relatywnie homogeną chromatyną, wyraźnymi jąderkami i zwiększonym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym. W powierzchniowych warstwach naskórka są widoczne cechy parakeratozy. Brak cech naciekania podścieliska. W skórze właściwej jest widoczny średnio nasilony przewlekły naciek zapalny z cechami niewielkiej aktywności, nieliczne komórki zapalne są obecne w obrębie zmienionego naskórka.

Reasumując z przeprowadzonych powyżej analiz wynika, że najwyższa zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a histopatologicznym dotyczy grupy chorych, u których klinicznie podejrzewano występowanie zmian potencjalnie złośliwych (95,28%). Analizę zgodności rozpoznania klinicznego z histopatologicznym w poszczególnych grupach chorych przedstawiono w Tabeli 28.

**Tabela 28. Zgodność rozpoznań klinicznych i histopatologicznych w poszczególnych grupach.**

<b>Grupa</b>	<b>Zgodność rozpoznań (% chorych)</b>
I	nie dotyczy
II	68,75%
III	95,28%
IV	33%

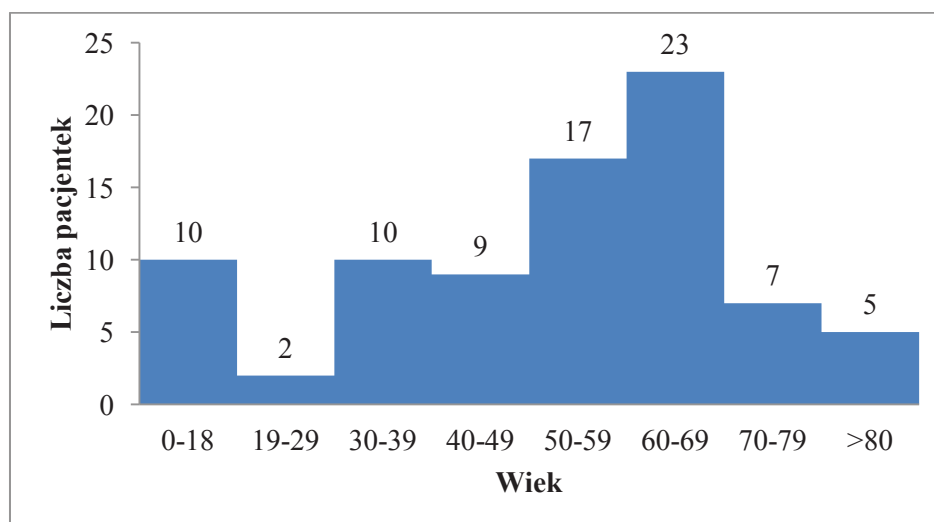
### 5.3. Obraz kliniczny chorób sromu potencjalnie złośliwych i nowotworowych

#### 5.3.1 Liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus*, LS)

Liszaj twardzinowy sromu (LS) rozpoznano u 83 osób, co stanowiło 21,7% wszystkich kobiet ze zmianami chorobowymi. Diagnoza została potwierdzona wynikiem badania histopatologicznego u 74 chorych (w 89,2% przypadków). Od badania histopatologicznego odstąpiono u 9 dziewczynek, z typowym obrazem klinicznym. Izolowane zmiany w przebiegu LS wykazano u 69 chorych, zaś u pozostałych 5 kobiet stwierdzono w badaniu histopatologicznym cechy LS współistniejącego z LSC (3 przypadki), VIN 3 (1 przypadek) oraz SCC (1 przypadek).

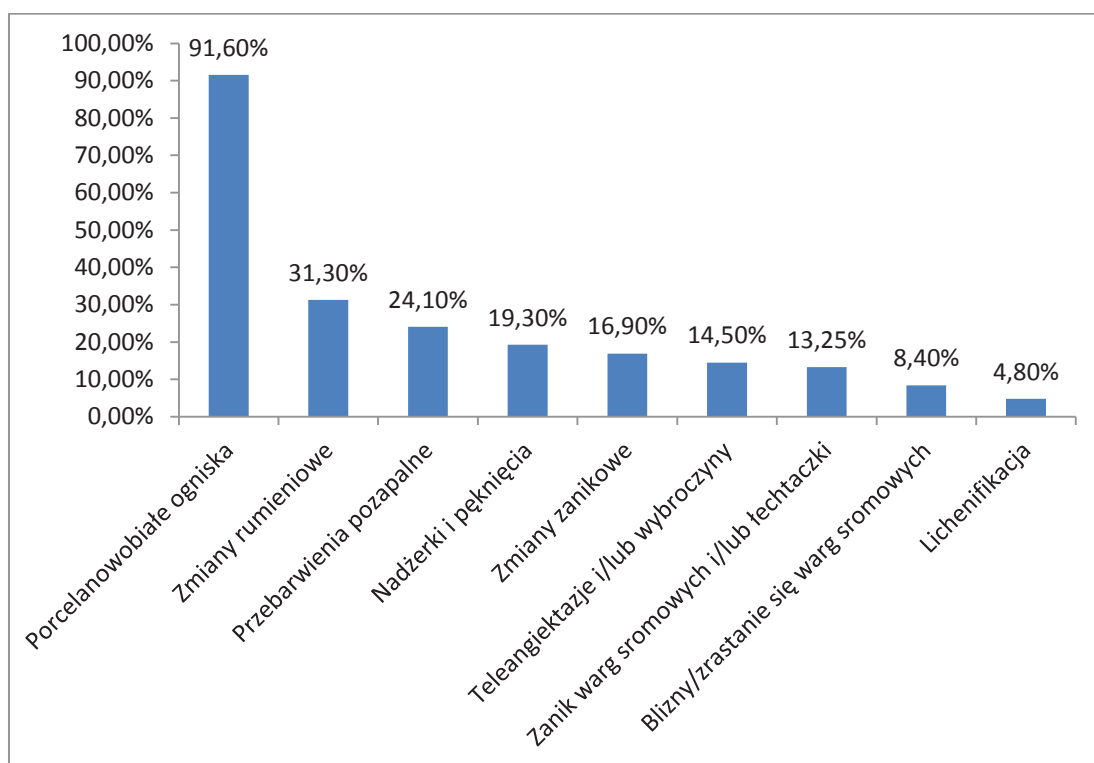
Wiek chorych z rozpoznaniem LS wahał się od 4 do 84 lat (średnia wieku chorych wynosiła 58,14 lat). 54 chore były w okresie menopauzy. Chorobę najczęściej diagnozowano u kobiet w przedziale wiekowym 60-69 lat (23 chore; 27,7%), rzadziej u kobiet w wieku 50-59 lat (17 chorych; 20,5%). Częstość występowania LS w różnych przedziałach wiekowych przedstawia Rycina 71.

**Rycina 71. Występowanie liszaja twardzinowego w różnych grupach wiekowych.**



**Morfologia zmian chorobowych.** W badanej grupie 83 chorych na LS w obrazie klinicznym schorzenia dominowały porcelanowobiałe ogniska, występujące u 76 chorych (91,6%). U 26 chorych obserwowano zmiany rumieniowe, u 20 osób - przebarwienia pozapalne, u 16 osób- nadżerki i pęknięcia, u 14 osób- zmiany zanikowe, u 12 osób- teleangiektazje i/lub wybroczyny. U części chorych doszło do zaburzeń architektury sromu, polegających na zaniku warg sromowych i/lub łechtaczki (11 osób) lub występowania blizn i/lub zrastania się warg sromowych większych i mniejszych (7 osób) (Ryciny 73-96). Lichenifikacja była obecna u 4 chorych. Na Rycinie 72 przedstawiono częstość występowania poszczególnych objawów u chorych na LS.

**Rycina 72. Objawy występujące u chorych na liszaj twardzinowy.**



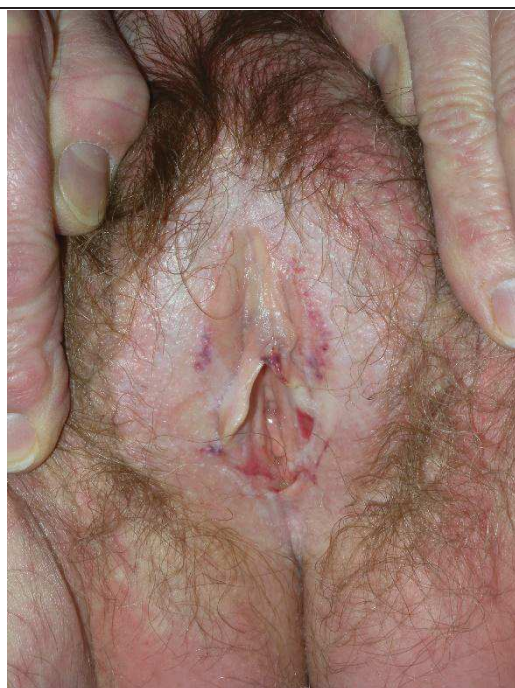




**Rycina 73. LS. Porcelanowobiałe ogniska w obrębie warg sromowych mniejszych, większych i krocza.**



**Rycina 74. LS. Białe hiperkeratyczne grudki otoczone białymi plamistymi zmianami.**



**Rycina 75. Porcelanowobiałe ogniska oraz wybroczyny w przebiegu LS**



**Rycina 76. LS. Białe, połyskujące ogniska oraz wybroczyna.**





**Rycina 77. Przebarwienia w przebiegu LS.**



**Rycina 78. Porcelanowobiałe ogniska oraz zmiany rumieniowe w przebiegu LS.**



**Rycina 79. LS. Biała plama w okolicy krocza oraz drobna nadżerka w obrębie spoidła tylnego.**



**Rycina 80. LS. Porcelanowobiałe plamy zlokalizowane w górnej części sromu.**





**Rycina 81. LS. Nieostro odgraniczone białawe plamy oraz grudki.**



**Rycina 82. LS. Zmiany rumieniowe, połyskujące zbielenia, zanik warg sromowych mniejszych oraz lechtaczki.**



**Rycina 83. LS. Porcelanowobiałe ogniska, zmiany rumieniowe oraz płytkie nadżerki.**



**Rycina 84. LS. Białawe plamy oraz zmiany rumieniowe.**





**Rycina 85. Zanik warg sromowych mniejszych oraz lechtaczki.**



**Rycina 86. Zbielenia w przebiegu LS przyjmujące figurę „8”.**



**Rycina 87. LS. Zmiany rumieniowe i nadżerki.**



**Rycina 88. LS. Zmiany rumieniowe oraz porcelanowo białe ogniska.**



**Rycina 89. LS. Zrośnięcie warg sromowych mniejszych poniżej lechtaczki.**



**Rycina 90. LS w miejscu blizny po nacięciu krocza.**



**Rycina 91. LS Białawe blaszki, nadżerki, zmiany rumieniowe, zanik warg sromowych mniejszych oraz lechtaczki.**



**Rycina 92. Hiperkeratotyczne blaszki w przebiegu LS oraz białe plamy w przebiegu bielactwa.**





**Rycina 93. LS. Porcelanowobiałe ogniska o układzie „8”.**



**Rycina 94. LS. Białawe blaszki oraz wybroczyny.**



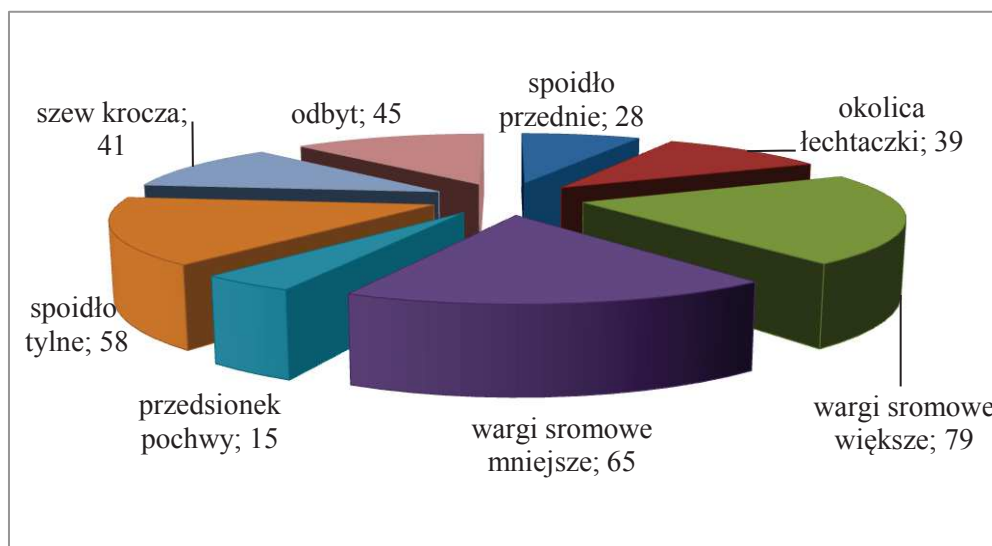
**Rycina 95. LS. Porcelanowobiałe ogniska.**



**Rycina 96. LS. Porcelanowobiałe ognisko otoczone rumieniem, rozległa nadżerka, zanik lechtaczki oraz całkowite zrośnięcie warg sromowych większych i mniejszych.**

**Lokalizacja zmian chorobowych.** Najczęstszą okolicą zajmowaną przez zmiany chorobowe były wargi sromowe większe (79 osób; 95,2%), wargi sromowe mniejsze (65 osób; 78,3%) oraz spoidło tylne (58 osób; 69,9%). Obecność wykwitów w poszczególnych lokalizacjach przedstawia Rycina 97.

**Rycina 97. Lokalizacja zmian w przebiegu liszaja twardzinowego**



U 7 (8,4%) chorych obserwowano współistnienie odmiany pozagenitalnej LS. U wszystkich chorych występowały, mnogie (2-11), rozsiane ogniska w różnych lokalizacjach (Ryciny 99-102). U 2 chorych wykwitły pojawiły w okolicach wcześniejszego urazu; u jednej w miejscach przylegania aparatu Ilisarowa (stosowany po zabiegu wydłużenia kończyny), u drugiej w miejscu podania preparatu do skleroterapii (Rycina 98).

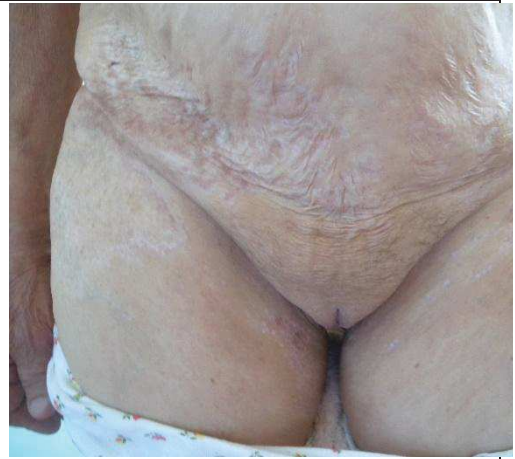


**Rycina 98. Ognisko EGLS zlokalizowane na podudziu prawym, w miejscu podania preparatu do skleroterapii.**





**Rycina 99. Pojedyncza zmiana w przebiegu EGLS na skórze pleców.**



**Rycina 100. Zmiany w przebiegu EGLS zlokalizowane na skórze podbrzusza.**



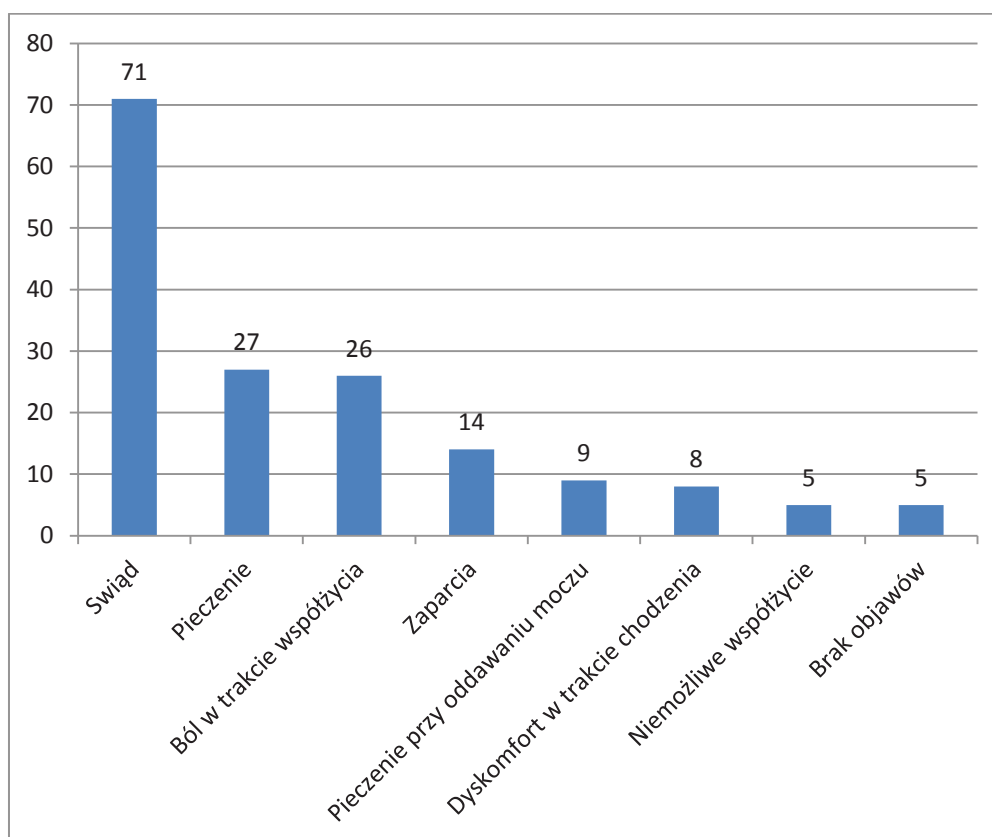
**Rycina 101. EGLS. Krwotoczne ogniska w okolicy krzyżowo-lędźwiowej.**



**Rycina 102. Rozległe ogniska EGLS na bocznej powierzchni brzucha.**

**Objawy podmiotowe.** Dominującym objawem subiektywnym był świąd, występujący u 71 (85,5%) chorych z LS. Średnia wartość nasilenia świądu w skali NRS w trakcie pierwszej wizyty wynosiła 8,2. Pieczenie zgłaszało 27 (32,5%) chorych, a ból w trakcie współżycia 26 (31,2%) chorych. Rzadziej występowały zaparcia (obaw ten był obecny u wszystkich chorych <18 roku życia), pieczenie w trakcie oddawania moczu, dyskomfort w trakcie siedzenia lub chodzenia, ból (5 chorych). Ponadto u 5 chorych podjęcie współżycia było w ogóle niemożliwe. Jedynie 5 chorych nie odczuwało żadnych dolegliwości subiektywnych. Na Rycinie 103 przedstawiono objawy subiektywne zgłaszane przez chore.

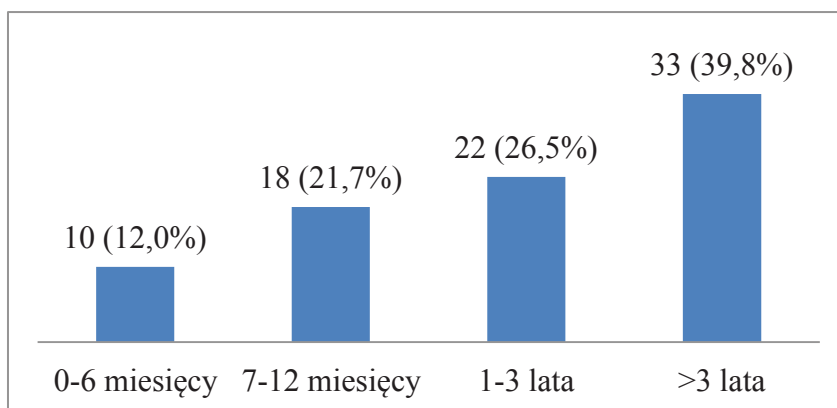
**Rycina 103. Objawy podmiotowe zgłaszane przez chore z liszajem twardziniowym.**



**Czas trwania choroby.** U wszystkich chorych na LS przeanalizowano czas trwania choroby (Rycina 104). Stwierdzono, że u 39,8% chorych objawy choroby utrzymywały się przez okres dłuższy niż 3 lata (3-17 lat). Średni czas trwania objawów wynosił 54,6 miesięcy.



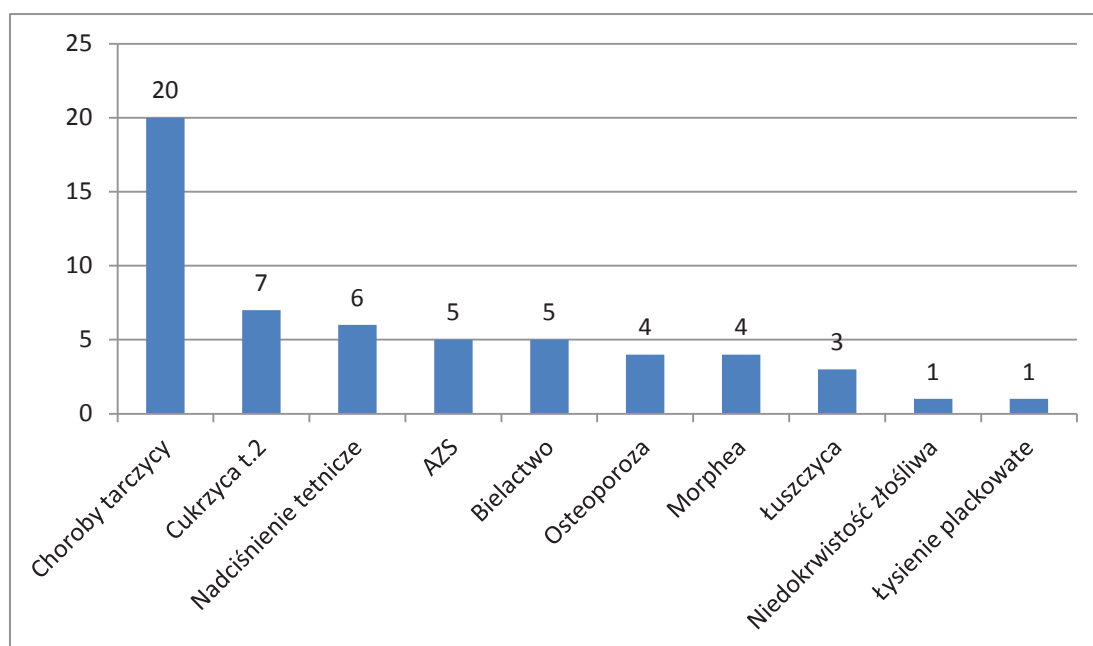
**Rycina 104. Czas trwania objawów u chorych z liszajem twardzinowym.**



**Wywiad rodzinny.** W badanej grupie chorych obserwowano 4 przypadki rodzinnego występowania LS (dwa przypadki sióstr, nie bliźniąt).

**Towarzyszące choroby ogólnoustrojowe.** Wśród chorób przewlekłych zgłaszanych przez chore z LS zdecydowanie dominowały choroby tarczycy (20 chorych; 24,1%, w tym u 15 (18,1%) zdiagnozowano wcześniej chorobę Hashimoto) oraz cukrzyca (7 chorych; 8,4%) i nadciśnienie tętnicze (6 chorych; 7,2%). Na Rycinie 105 przedstawiono choroby przewlekłe, występujące w grupie pacjentek z LS.

**Rycina 105 . Choroby współistniejące u chorych z liszajem twardzinowym.**

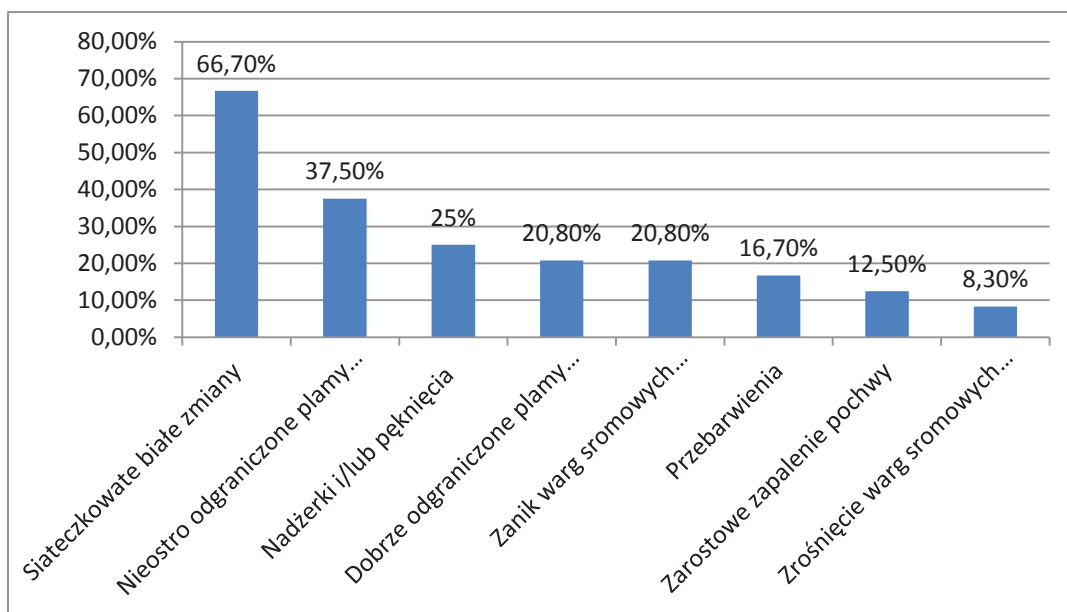


### **5.3.2 Liszaj płaski (*lichen planus*, LP)**

Liszaj płaski sromu (LP) rozpoznano u 24 chorych w wieku od 29 do 85 lat (średnia wieku 59,4 lata), co stanowiło 6,3 % wszystkich kobiet ze zmianami chorobowymi oraz 13,9% chorych poddanych biopsji. U 22 chorych w badaniu histopatologicznym wykazano izolowane zmiany LP, u 1- współistnienie liszaja płaskiego z liszajem prostym przewlekłym (LP+LSC), natomiast u 1 chorej współistnienie LP z VIN 3 (LP+VIN3).

**Morfologia zmian chorobowych.** W badanej grupie chorych na LP w obrazie klinicznym dominowały białe, siateczkowate zmiany obecne u 16 (66,7%) chorych, często występowały również nieostro odgraniczone plamy rumieniowe obserwowane u 9 (37,5%) chorych oraz nadżerki i/lub pęknięcia w wejściu do pochwy obecne u 6 (25%) chorych. Rzadziej obserwowano dobrze odgraniczone rumieniowe plamy, przebarwienia, zanik warg sromowych i/lub łechtaczki oraz zrośnięcie warg sromowych większych i mniejszych (Ryciny 107-118). U 3 chorych zdiagnozowano zarośnięcie światła pochwy i znaczne zwężenie wejścia do pochwy. Na Rycinie 106 przedstawiono częstość występowania poszczególnych zmian w przebiegu liszaja płaskiego.

**Rycina 106. Objawy występujące u chorych z liszajem płaskim sromu.**



**Rycina 107. LP. Zmiany rumieniowe i nadżerki.**



**Rycina 108. LP. Zanik warg sromowych mniejszych i lechtaczki oraz drobne nadżerki.**



**Rycina 109. LP. Zmleczenie błony śluzowej przedsionka pochwy oraz zmiany rumieniowe.**



**Rycina 110. LP. Polyskujący rumień otoczony drzewkowatymi zbieleniami.**



**Rycina 111. LP. Zmleczenia, zmiany rumieniowe oraz płytkie nadżerki.**



**Rycina 112. LP. Drzewkowate zbielenia.**





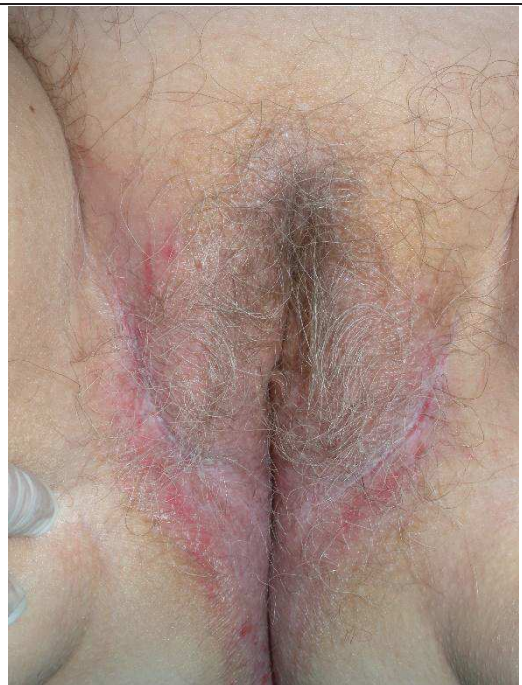
**Rycina 113. LP. Zanik warg sromowych mniejszych, lechtaczki, drzewkowate zblienia oraz nadżerki i zmiany rumieniowe.**



**Rycina 114. LP. Białe hiperkeratotyczne grudki.**



**Rycina 115. LP. Polyskujące białawe ognisko oraz zmiany rumieniowe.**



**Rycina 116. LP. Nieostro odgraniczone białawe ogniska oraz zmiany rumieniowe.**



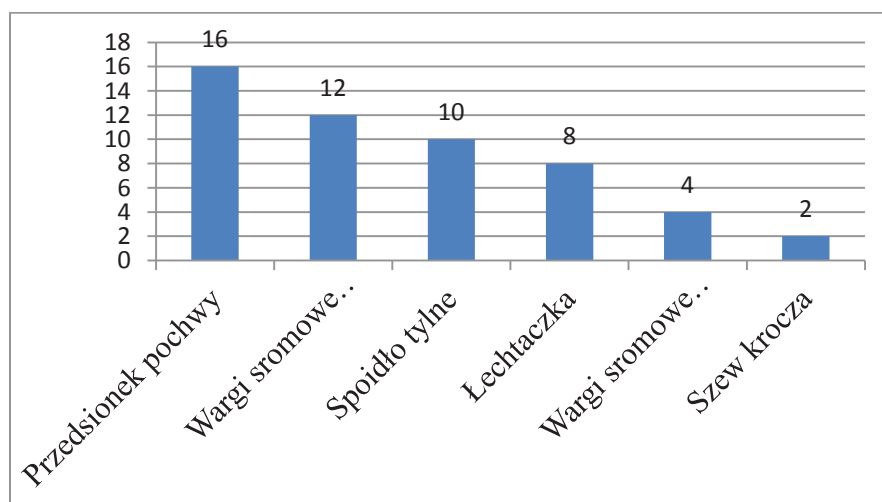
Rycina 117. LP. Pojedyncza nadżerka.



Rycina 118. LP. Zmiany rumieniowe, nadżerki i przebarwienia.

**Lokalizacja zmian chorobowych.** W badanej grupie chorych na LP zmiany lokalizowały się najczęściej w przedsionku pochwy (16 chorych; 66,7%) oraz w obrębie warg sromowych mniejszych (12 chorych; 50%) i spoidła tylnego (10 chorych; 41,7%). Rzadziej obserwowano zajęcie łechtaczki, warg sromowych większych i szwu krocza. Szczegółowo lokalizację zmian przedstawiono na Rycinie 119.

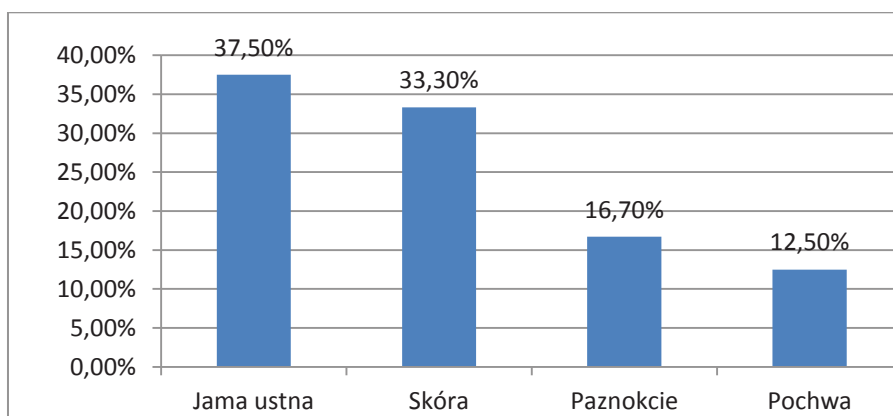
Rycina 119. Lokalizacja zmian u chorych z liszajem płaskim.



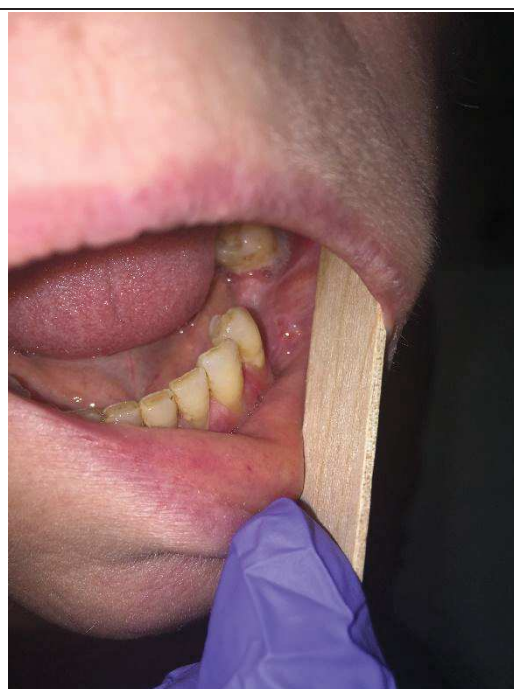


Najczęściej zajęтым obszarem poza okolicą sromu u chorych na LP była błona śluzowa jamy ustnej, gdzie zmiany obserwowano u 9 chorych (Rycina 122-124). Ponadto u 8 chorych występowały typowe dla LP zmiany skórne (płaskowyniosłe, połyskujące grudki barwy fioletkowej) (Rycina 121), u 4 zmiany dotyczyły paznokci. U 3 chorych zmiany chorobowe zlokalizowane były również w obrębie pochwy. Na Rycinie 120 przedstawiono częstość współlistnienia zmian w innych okolicach ciała u chorych z VLP.

**Rycina 120. Częstość współlistnienia zmian w innych okolicach ciała u chorych z liszajem płaskim sromu.**



**Rycina 121. Liczne rozsiiane grudki**

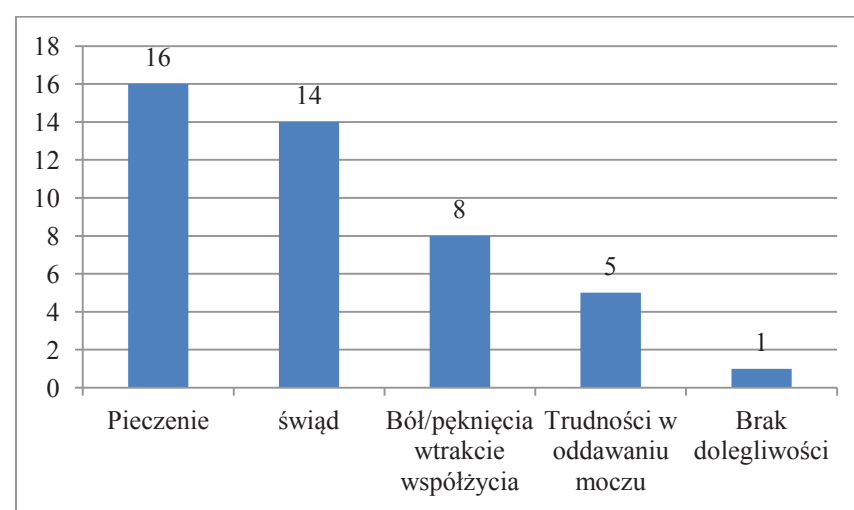


**Rycina 122. OLP. Białe drzewkowate**

rumieniowe w przebiegu LP zlokalizowane w okolicy tułowia, pośladków oraz kończyn górnych.	zbielenia w obrębie dziąseł oraz błony śluzowej policzka.
	
Rycina 123. OLP. Drzewkowate zbielenia w obrębie błony śluzowej policzka.	Rycina 124. OLP. Zajęcie bocznej powierzchni języka.

**Objawy podmiotowe.** Chore na LP najczęściej skarżyły się na pieczenie oraz świąd, które występowały odpowiednio u 16 (66,7%) i 14 (58,3%) osób. Nasilenie świądu oceniane według skali NRS wynosiło 6,4. Rzadziej chore zgłaszały ból w trakcie współżycia i występowanie pęknięć w wejściu do pochwy oraz trudności w oddawaniu moczu. Tylko jedna kobieta nie odczuwała żadnych dolegliwości w obrębie zewnętrznych narządów płciowych (Rycina 125).

**Rycina 125. Objawy podmiotowe u chorych z liszajem płaskim.**

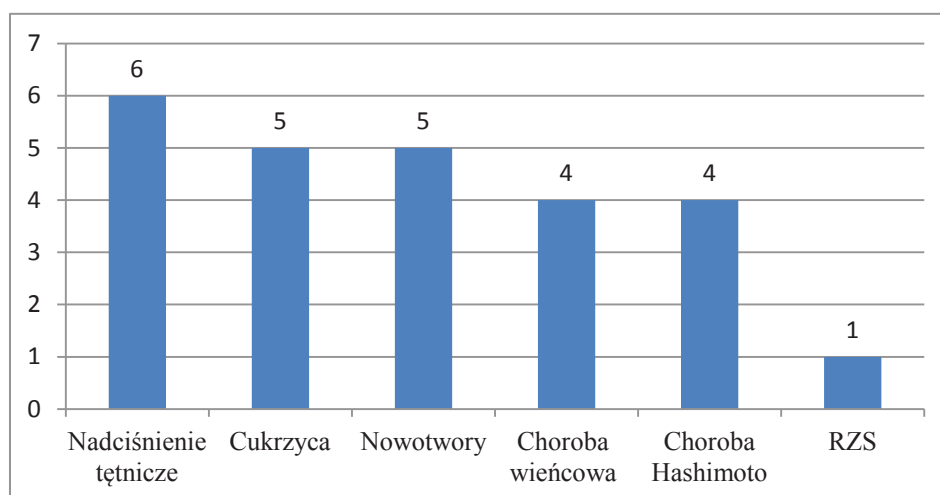


**Czas trwania objawów.** Czas występowania objawów podmiotowych towarzyszących LP wahał się od 5 miesięcy do 9 lat (średnio 53,7 miesiąca).



**Towarzyszące choroby ogólnoustrojowe.** Najczęściej zgłaszanymi chorobami współistniejącymi były: nadciśnienie tętnicze (6 chorych; 25%), cukrzyca (5 chorych; 20,8%) oraz choroba wieńcowa (4 chore; 16,7%). Ponadto 5 chorych było leczonych w przeszłości (okres krótszy niż 10 lat) z powodu nowotworów (3 chore-rak jelita grubego, 1- rak piersi, 1 - choroba Bowena sromu). U 4 chorych w wywiadzie występowała choroba Hashimoto, u 1- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W żadnym przypadku nie stwierdzono infekcji wirusami HBV i HCV. Na Rycinie 126 przedstawiono choroby przewlekłe, występujące w grupie pacjentek z LP.

**Rycina 126. Choroby współistniejące u chorych z liszajem płaskim.**



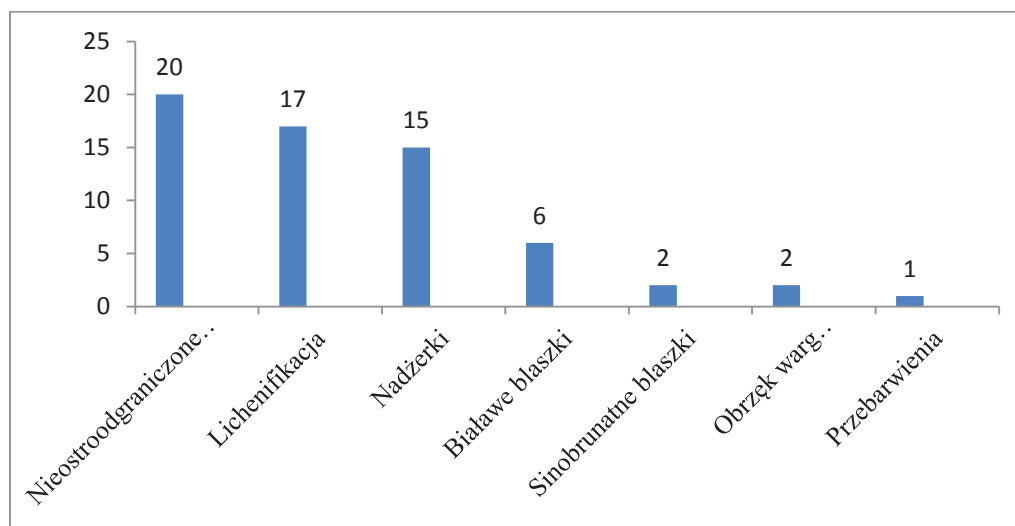
### 5.3.3 Liszaj prosty przewlekły (*neurodermitis, lichen simplex chronicus, LSC*)

LSC sromu rozpoznano u 29 chorych w wieku od 20 do 76 lat (średnia wieku 45,3 lata), co stanowiło 7,6 % wszystkich kobiet ze zmianami chorobowymi (16,8% chorych poddanych biopsji). U wszystkich chorych rozpoznanie LSC potwierdzono za pomocą badania histopatologicznego, przy czym u 24 chorych wykazano izolowane zmiany typu LSC, u 3 współistnienie LSC z liszajem twardzinowym (LSC+LS), u 1 chorej LSC z liszajem płaskim (LSC+LP) u 1 chorej współistnienie LSC z VIN 3 (LSC+VIN3).

**Morfologia zmian chorobowych.** W badanej grupie chorych na LSC w obrazie klinicznym dominowały nieostro odgraniczone ogniska rumieniowe, niekiedy z umiarkowanym złuszczeniem obecne u 20 chorych (68,97%), lichenifikacja oraz

nadżerki obserwowano odpowiednio u 17 (58,62%) oraz 15 (51,72%) chorych. Rzadziej występowały białawe lub sinobrunatne blaszki, obrzęk warg sromowych większych i mniejszych oraz przebarwienia (Rycina 128—131 i 133-136). Na Rycinie 127 przedstawiono częstość występowania poszczególnych objawów u chorych z LSC.

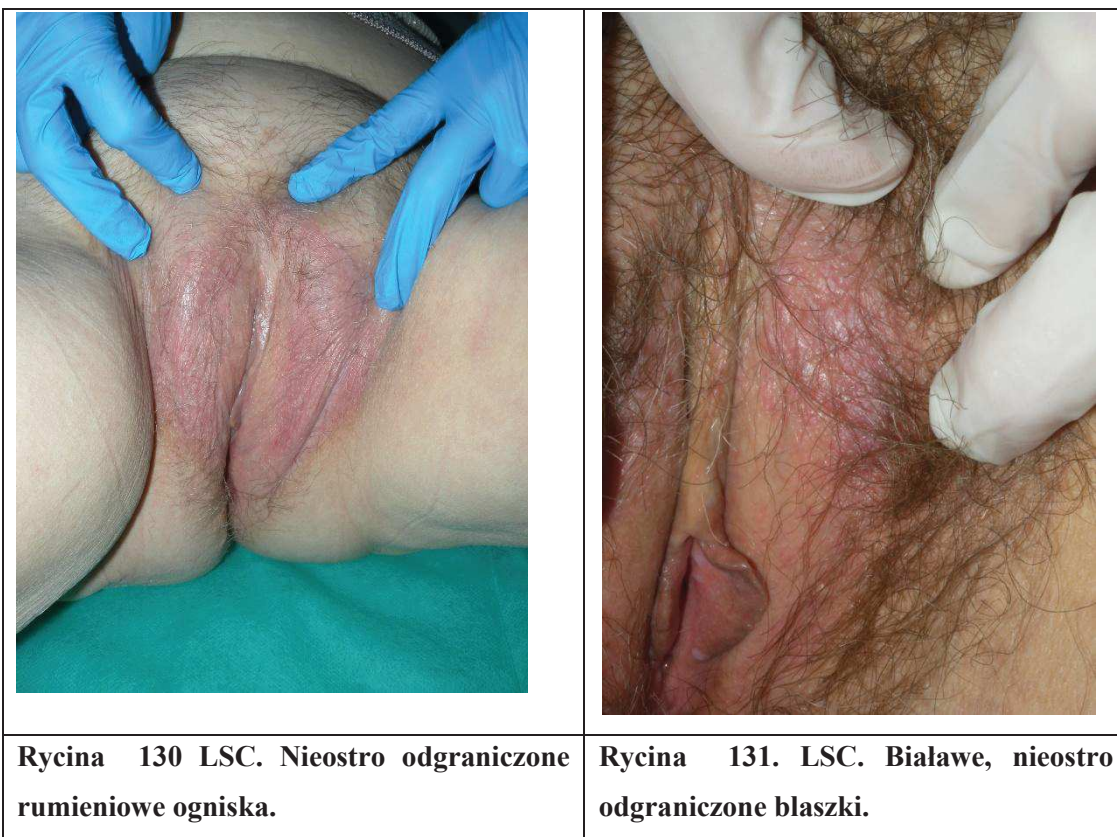
**Rycina 127. Objawy występujące u chorych na liszaj prosty przewlekły.**



**Rycina 128. LSC. Linijnie układające się białawe, hiperkeratotyczne grudki.**

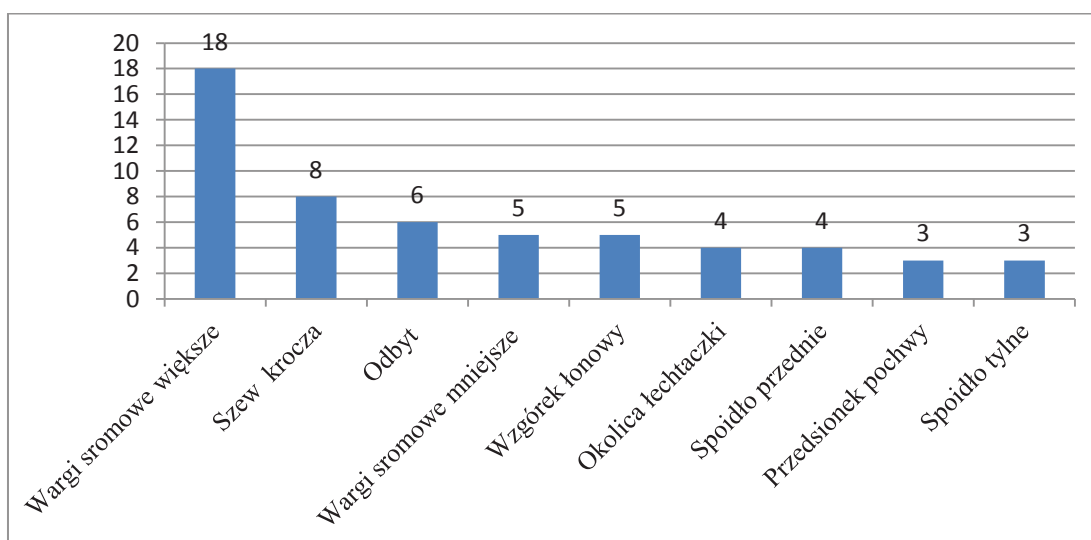


**Rycina 129. LSC. Nieostro odgraniczone zmiany rumieniowe, nadżerki.**



**Lokalizacja zmian chorobowych.** U badanych chorych na LSC zmiany lokalizowały się najczęściej w obrębie warg sromowych większych (18, 62,1%). Często obserwowano również zajęcie okolicy szwu krocza (8; 27,6% chorych) oraz okolicy odbytu (6; 20,7%). Szczegółowo lokalizację zmian u chorych z LSC przedstawiono na Rycinie 132.

**Rycina 132. Lokalizacja zmian u chorych liszajem prostym przewlekłym.**







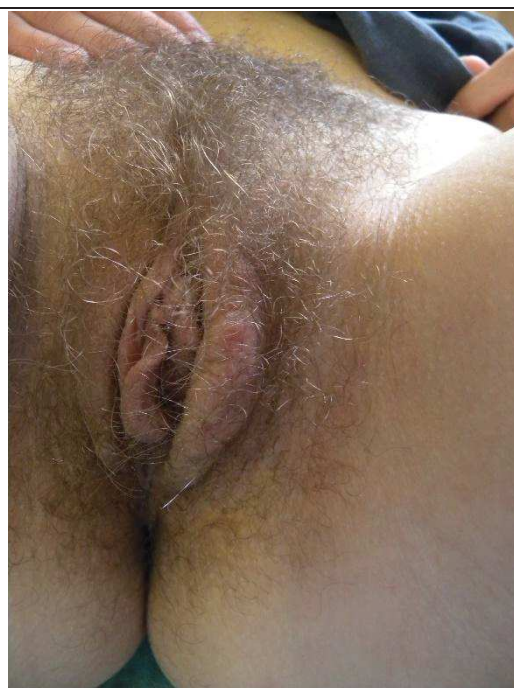
**Rycina 133. LSC. Nieostro odgraniczone białawe ogniska oraz nadżerki.**



**Rycina 134. LSC. Nieostro odgraniczone rumieniowe ogniska z delikatnym zbieleniem na powierzchni.**



**Rycina 135. LSC. Nieostro odgraniczone różowo-białe ogniska, przebarwienia oraz nadżerki.**

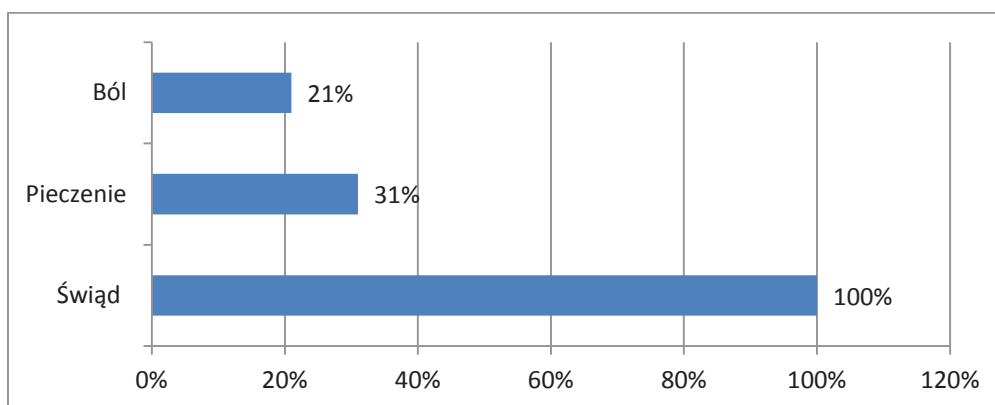


**Rycina 136. LSC. Obrzęk i lichenifikacja wargi sromowej większej.**



**Objawy podmiotowe.** Dominującym objawem, występującym u wszystkich chorych na LSC był świąd. Średnia wartość nasilenia świądu w trakcie pierwszej wizyty, oceniana w skali NRS, wynosiła 7,3. Ponadto 9 (31%) chorych zgłaszało występowanie pieczenia, a 6 (21%) chorych ból i pojawianie się nadżerek i pęknięć w przedsionku pochwy w trakcie współżycia. Na Rycinie 137 przedstawiono odsetek pacjentek z poszczególnymi objawami podmiotowymi.

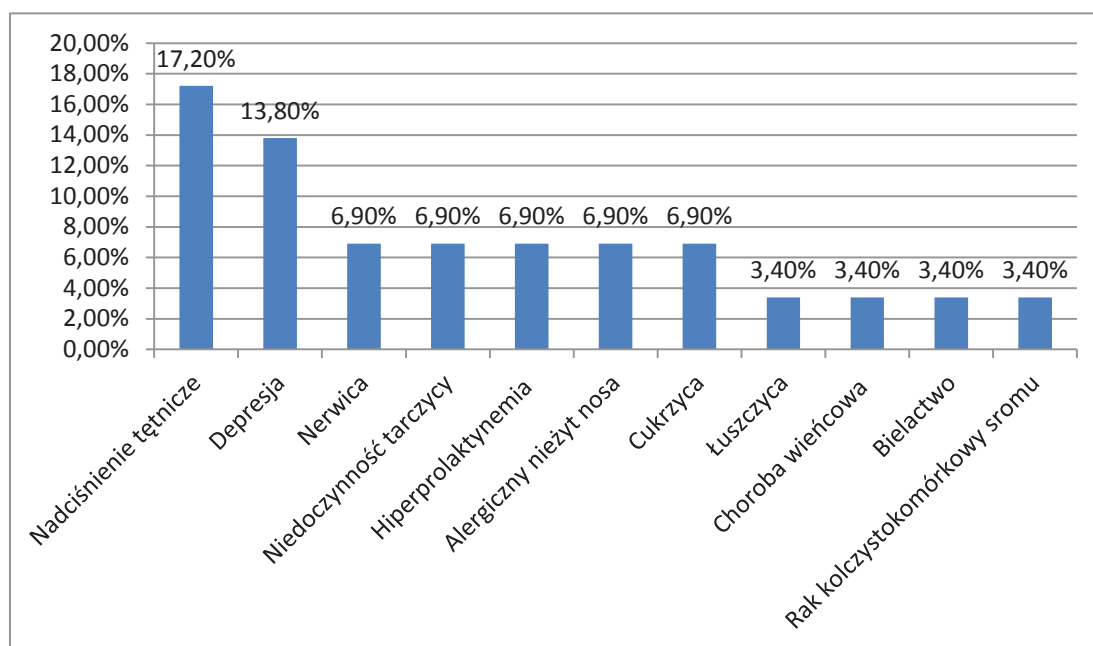
**Rycina 137. Objawy podmiotowe u chorych z liszajem prostym przewlekłym.**



**Czas trwania choroby.** Czas występowania objawów podmiotowych wahał się od 6 miesięcy do 20 lat (średnio 57,65 miesięcy).

**Towarzyszące choroby ogólnoustrojowe.** U badanych chorych z LSC najczęściej zgłaszanymi chorobami współistniejącymi były: nadciśnienie tętnicze (5 chorych), depresja (4 chore), nerwica (2 chore), cukrzyca (2 chore), niedoczynność tarczycy (2 chore), hiperprolaktynemia (2 chore). Ponadto jedna chora z rozpoznaniem LSC była w przeszłości poddana vulvektomii z powodu raka kolczystokomórkowego sromu. Na Rycinie 138 przedstawiono choroby przewlekłe występujące w grupie chorych z LSC.

**Rycina 138. Choroby przewlekłe u pacjentek z liszajem prostym przewlekłym.**



U wszystkich chorych z rozpoznaniem LSC wykonano testy płytkowe z zestawem standardowych alergenów Europejskiej serii podstawowej (S-100). U 6 (20,7%) chorych uzyskano pozytywny wynik testu. U 4 chorych wykazano alergię kontaktową na siarczan niklu, u 1 chorej na siarczan niklu oraz mieszaną zapachową I, u 1 na siarczan neomycyny.

#### **5.3.4. Śród nabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3) oraz nowotwory złośliwe sromu.**

Na podstawie badania histopatologicznego śród nabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3), raka kolczystokomórkowego (SCC) oraz pozasutkową postać choroby Pageta rozpoznano u 15 chorych w wieku od 44 do 86 lat (średnia wieku 64,9 lat), co stanowiło 8,7% chorych poddanych diagnostyce histopatologicznych (3,93% wszystkich chorych) ze zmianami chorobowymi w obrębie sromu. W Tabeli 29 przedstawiono liczebność grup chorych na VIN 3, SCC i chorobę Pageta.

**Tabela 29. Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu i nowotwory złośliwe sromu.**

Rozpoznanie histopatologiczne	Liczba chorych
VIN 3	10 *
SCC	3 **
Choroba Pageta	2

\* współistnienie VIN 3 z LS (1 przypadek), VIN 3 z LP (1 przypadek)

\*\* współistnienie SCC z LS (1 przypadek), SCC z LSC (1 przypadek)

**Morfologia zmian chorobowych.** W grupie chorych z VIN 3 liczba zmian chorobowych wahała się od 1 do 3. Największą ilość zmian (3) obserwowano u chorej z VIN 3 współistniejącym z liszajem płaskim. W przypadku chorych VIN 3 zmiany chorobowe miały najczęściej charakter tarczki, bądź plam zanikowych o różowym i białym zabarwieniu, miejscami nieostro odgraniczonych (Rycina 139-141). Rzadziej stwierdzano w tej grupie obecność nadżerek czy grudek. U 2 chorych w trakcie badania, z uwagi na łatwą urażalność zmian obserwowano ich krwawienie po dotknięciu.

W grupie 3 chorych na SCC, u 2 z nich zmiany były pojedyncze, natomiast u jednej badanej stwierdzono obecność 3 ognisk nowotworu. U 2 chorych na SCC obserwowano obecność zmian o charakterze guzów ostro odgraniczonych, u 1 chorej występowały nieostro odgraniczone białawe tarczki o szorstkiej powierzchni na podłożu rumieniowym (Rycina 142). U chorej z najbardziej zaawansowaną klinicznie postacią choroby guz miał charakter egzofitycznego tworzywa pokrytego kruchą, rozpadającą się tkanką (Rycina 143).



**Rycina 139. VIN 3 na podłożu liszaja płaskiego. W obrębie warg sromowych mniejszych połyskujące ogniska rumieniowe otoczone drzewkowatymi zbieleniami.**





Rycina 140. VIN 3 na podłożu liszaja twardzinowego. Niegojąca się nadżerka w okolicy spoidła tylnego i krocza.



**Rycina 141. VIN 3. Nieostro odgraniczone ognisko rumieniowo- naciekowe.**





**Rycina 142. SCC. Biała hiperkeratyczna blaszka otoczona zmianami rumieniowymi.**



**Rycina 143. SCC. Guz pokryty kruchą, rozpadającą się tkanką.**

U 2 chorych z pozasutkową postacią choroby Pageta zmiany miały charakter rozległych, nieostro odgraniczonych rumieniowych ognisk (Rycina 147-148). U żadnej chorej z Chorobą Pageta w badaniu fizykalnym nie stwierdzono limfadenopatii. Dokładną charakterystykę morfologii zmian u poszczególnych chorych z VIN 3, SCC oraz chorobą Pageta przedstawiono w Tabelach 30, 31, 32.



**Tabela 30. Obraz kliniczny śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia (VIN 3).**

Lp.	Liczba zmian	Wykwity				Zabarwienie zmian			Ostra granica zmian
		Grudki	Tarczki	Plamy zanikowe	Nadżerki	Czerwone	Różowe	Białe	
1	1	-	+	-	+	-	+	-	+/-
2	1	+	-	-	-	-	+	+	+
3	1	-	+	-	-	-	+	+	-
4	1	+	-	-	-	-	+	+	+
5	1	-	-	+	+	+	+	-	+/-
6	2	+	+	-	-	-	+	+	+
7	1	-	+	+	-	-	+	+	+/-
8	2	-	+	+	-	-	+	+	-
9	1*	-	-	+	+	+	+	+	+/-
10	3**	-	+	+	+	+	-	+	+/-

\* zmiany na podłożu LS

\*\* zmiany na podłożu LP

**Tabela 31. Obraz kliniczny raka kolczystokomórkowego.**

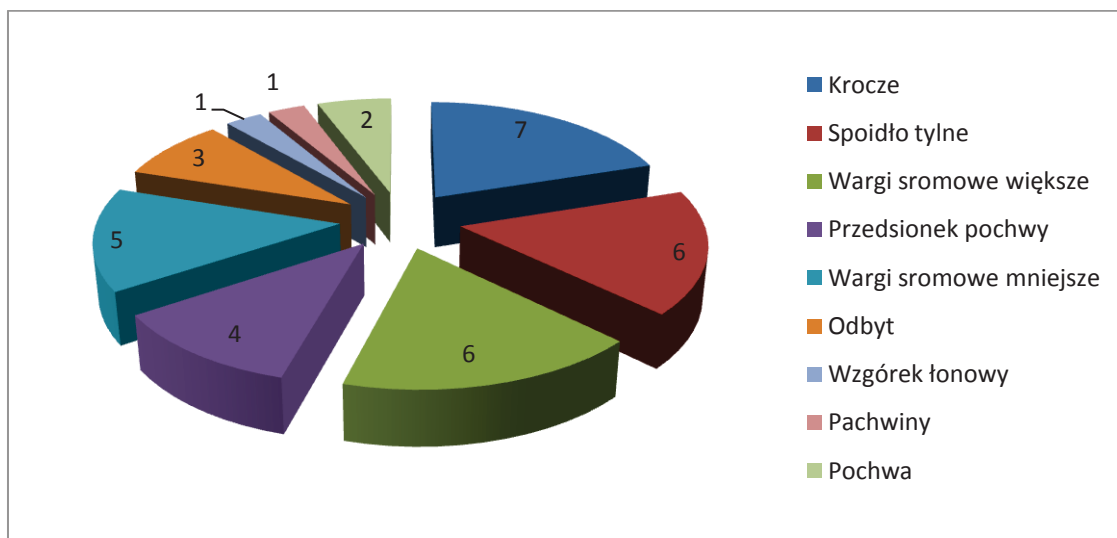
Lp	Liczba zmian	Wykwity				Zabarwienie zmian				Ostra granica zmian
		Guz	Owrzodzenie	Tarczki	Nadżerki	Czerwone	Różowe	Białe	Żółtawe	
1	1	+	-	+	-	-	+	+	-	+
2	1	+	+	-	-	-	+	+	-	+
3	3	-	-	+	-	-	+	+	+	-

**Tabela 32. Obraz kliniczny pozasutkowej postaci choroby Pageta.**

Lp	Wykwity				Zabarwienie zmian				Ostra granica zmian
	Grudki	Plamy	Tarczki	Nadżerki	Czerwone	Różowe	Białe	Brązowe	
1	-	+	+	+	+	+	+	+	-
2	-	+	+	-	+	+	+	-	-

**Lokalizacja zmian chorobowych.** U chorych z VIN 3 i nowotworami złośliwymi sromu zmiany chorobowe zlokalizowane były najczęściej w okolicy krocza (7 chorych, 46,7%), spoidła tylnego (6 chorych, 40%) oraz warg sromowych większych (6 chorych, 40%). Poza tym obecność wykwitów patologicznych obserwowano również na wargach sromowych mniejszych (5 chorych), w przedsionku pochwy (5 chorych) i w okolicy odbytu (3 chore). W grupie kobiet z rozpoznaniem SCC zmiany zlokalizowane były w okolicy krocza, przedsionka pochwy, spoidła tylnego i odbytu (1 przypadek), w obrębie przedsionka pochwy (1 przypadek) oraz na wardze sromowej mniejszej (1 przypadek). Wśród chorych z rozpoznaniem pozasutkowej choroby Pageta w pierwszym przypadku zmiany chorobowe obejmowały niesymetrycznie lewą połowę sromu wraz ze wzgórkami łonowymi oraz przechodząc w okolicę pachwiny, w drugim- zajmowały okolicę spoidła przedniego, warg sromowych mniejszych, przedsionka pochwy oraz krocza. Szczegółowo lokalizację zmian chorobowych przedstawiono na Rycinie 144. W dwóch przypadkach SCC zmiany obecne były również w obrębie pochwy.

**Rycina 144. Lokalizacja zmian u chorych ze zmianami nowotworowymi sromu.**





**Rycina 145. VIN 3. Biały guzek zlokalizowany w obrębie wargi mniejszej lewej.**



**Rycina 146. VIN 3. Nieostro odgraniczone ognisko rumieniowo-naciekowe otoczone liniowym zbieleniem.**



**Rycina 147. EMPD. Nieostro odgraniczone ognisko rumieniowo-złuszczające obejmujące lewą wargę sromową większą, wznórek łonowy oraz pachwinę.**





**Rycina 148. EMPD. Nieostro odgraniczona zmiana rumieniowo-naciekowa pokryta białym nalotem.**

**Objawy podmiotowe.** U chorych z VIN 3 i nowotworami złośliwymi sromu występowanie dolegliwości podmiotowych zgłaszało 10 (66,6%) spośród 15 chorych. U 4 były one związane z występowaniem przewlekłych schorzeń w obrębie sromu (LS, LSC oraz LP). U pozostałych 6 chorych występował umiarkowany świąd, u jednej pieczenie oraz u 2 chorych z SCC ból, przy czym w jednym przypadku uniemożliwiał normalne, codzienne funkcjonowanie (związany z naciekaniem przez nowotwór ściany odbytu).

**Czas trwania choroby.** U chorych z VIN 3 i nowotworami złośliwymi sromu czas występowania objawów subiektywnych oraz zmian chorobowych wahał się od 6 miesięcy do 10 lat w grupie chorych z VIN 3, od 6 do 15 lat w przypadku inwazyjnego SCC oraz od 6 miesięcy do roku u kobiet z chorobą Pageta.

#### 5.4. Czynniki ryzyka rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego sromu u chorych na te schorzenia

Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN 3) rozpoznano u 10 chorych, a raka kolczystokomórkowego sromu (SCC) u 3 chorych, co stanowi odpowiednio 2,6% i 0,78% wszystkich badanych przez nas kobiet dermatozami zewnętrznymi narządów płciowych (382 chore).

W grupie 136 kobiet z przewlekłymi chorobami sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym takimi jak: liszaj twardzinowy (LS), liszaj płaski (LP) oraz liszaj prosty przewlekły (LSC) doszło do rozwoju VIN 3 i SCC łącznie u 4 (2,9%) chorych. U kobiet z innymi chorobami przewlekłymi sromu nie stwierdzono przypadków współistnienia z VIN 3 i SCC. W Tabeli 33 zilustrowano częstość występowania VIN 3 oraz SCC, które rozwinęły się na podłożu zmian potencjalnie nowotworowych (LS, LP i LSC) w badanym materiale.

**Tabela 33. Częstość występowania śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia (VIN 3) oraz raka kolczystokomórkowego (SCC) na podłożu przewlekłych dermatoz zapalnych.**

Rozpoznanie kliniczne	Liczba chorych	Współistnienie z VIN3		Współistnienie z SCC		Razem współistnienie VIN 3 i SCC	
		n	%	n	%	n	%
LS	83	1	1,2%	1	1,2%	2	2,4%
LP	24	1	4,2%	0	0%	1	4,2%
LSC	29	0	0%	1	3,4%	1	3,4%
Razem	136	2	1,47%	2	1,47%	4	2,9%

W grupie kobiet, u których na podłożu przewlekłych dermatoz doszło do rozwoju VIN 3 lub SCC czas od pojawienia się pierwszych objawów podmiotowych, do postawienia rozpoznania wynosił w przypadku VIN 3 około 6 lat (75 miesięcy), natomiast dla SCC 4 lata (Tabela 34). Tylko u jednej chorej rozpoznanie VIN 3

postawiono wcześniej, po około 12 miesiącach. W pierwszym badaniu histopatologicznym u tej chorej rozpoznano LS i włączono leczenie miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi. W trakcie leczenia obserwowano u niej pojawienie się niegojącej się nadżerki. Zmianę poddano biopsji i w drugim badaniu histopatologicznym rozpoznano VIN 3. U kolejnej chorej na podstawie pierwszego badania histopatologicznego rozpoznano LSC, jednak obecność białej, szorstkiej, hiperkeratotycznej zmiany skłoniła nas do weryfikacji rozpoznania. W powtórnej biopsji u tej chorej wykazano SCC. W pozostałych 2 przypadkach pierwsza biopsja wykazała VIN3 i SCC.

**Tabela 34. Czas utrzymywania się objawów podmiotowych przed postawieniem rozpoznania VIN 3 i SCC.**

<b>Choroba przewlekła</b>	<b>Średni czas występowania objawów przewlekłej choroby zapalnej</b>	<b>Średni czas do wystąpienia objawów VIN 3*</b>	<b>Średni czas do wystąpienia objawów SCC*</b>
LS	4,7 lat	Około 10 lat	6 lat
LP	4,5 lat	Około 2-3 lata	
LSC	4,8 lat		1,5-2 lata
Średnia	4,7 lat	około 6 lat	4 lata

\* okres od wystąpienia pierwszych objawów podmiotowych do postawienia rozpoznania (VIN 3 lub SCC)

W grupie 4 chorych, u których na podłożu przewlekłych dermatoz zapalnych o charakterze potencjalnie złośliwym (LS, LP, LSC) doszło do rozwoju VIN 3 lub SCC przeanalizowano również obecność innych, opisywanych w literaturze, czynników ryzyka rozwoju SCC. Wykazano, że u jednej chorej z SCC na podłożu LS występowały oprócz przewlekłej choroby zapalnej jeszcze 4 czynniki ryzyka rozwoju nowotworu takie jak: obecność wirusa HPV, palenie papierosów, zwiększona liczba partnerów seksualnych oraz obecność raka szyjki macicy *in situ* (w wywiadzie). U jednej chorej oprócz przewlekłej choroby zapalnej stwierdzono jeszcze 2 czynniki ryzyka, u jednej chorej 1 czynnik ryzyka. W jednym przypadku nie występowały inne niż przewlekła choroba zapalna czynniki ryzyka rozwoju SCC. Częstość występowania czynników ryzyka rozwoju SCC przedstawiono w Tabeli 35.

**Tabela 35. Obecność poszczególnych czynników ryzyka rozwoju SCC w grupie chorych z VIN 3 lub SCC na podłożu chorób potencjalnie złośliwych.**

Czynnik ryzyka	VIN 3+ LP	VIN3+LS	SCC + LS	SCC+LSC
Zakażenie wirusem HPV	Nie	Nie	Tak	Nie
Palenie papierosów	Tak	Nie	Tak	Nie
Immunosupresja	Nie	Nie	Nie	Nie
Liczba partnerów seksualnych w ciągu życia >5	Nie	Nie	Tak	Nie
Nowotwór szyjki macicy ( <i>in situ</i> lub inwazyjny)	Nie	Nie	Tak	Nie
Inny nowotwór	Nie	Nie	Nie	Nie
Wykształcenie wyższe	Nie	Nie	Nie	Nie
Wykształcenie zasadnicze	Nie	Nie	Nie	Nie
Trudne warunki socjoekonomiczne	Tak	Tak	Nie	Nie

Przeanalizowano również całą grupę 13 chorych z rozpoznanymi w badaniu histopatologicznym VIN 3 i SCC pod kątem występujących w tej grupie czynników ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych sromu. Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu były: palenie papierosów oraz współistniejące zakażenie wirusem HPV stwierdzone u 61,5% badanych. Te czynniki ryzyka występowały częściej niż inne, jednakże nie wykazano istotności statystycznej ( $p > 0,05$ ). Obecność Zakażenia HPV stwierdzono na podstawie obecności kłykcin kończystych lub wykrycia DNA wirusów metodą PCR. Zwiększoną liczbę partnerów w ciągu życia (>5) zgłaszało 6 chorych (46,2%). U 4 kobiet (30,8%) wykryto wcześniej raka szyjki macicy, u 2 (15,4%) inny nowotwór (u jednej chorej raka jelita grubego, u jednej raka odbytu). Jak przedstawiono powyżej przewlekły stan zapalny współistniał u 4 (30,8%) chorych. Ponadto u 4 badanych



stosowano przeszłości leczenie immunosupresyjne (u 2 glikokortykosteroidy systemowe z powodu astmy oskrzelowej, u 1 chemioterapię z powodu raka jelita grubego oraz u 1, cyklosporynę A, methotrexat i etanercept przez 5 lat z powodu łuszczycy). Wykształcenie zasadnicze podawało 5 badanych, trudne warunki socjoekonomiczne 3 chore. Współistnienie 3 i więcej czynników ryzyka stwierdzono u 9 chorych, w tym u 3 kobiet obecnych było jednocześnie 5 czynników ryzyka oraz u 3 kobiet 4 czynników ryzyka. W Tabeli 36 przedstawiono występowanie poszczególnych czynników ryzyka rozwoju nowotworu wśród badanych.

**Tabela 36. Czynniki ryzyka rozwoju śródnapłonkowego nowotworzenia sromu oraz raka kolczystokomórkowego u chorych na te schorzenia.**

Czynnik ryzyka	Liczba chorych z VIN 3 i SCC (N=13)	
	n	%
Zakażenie wirusem HPV	8	61,5%
Przewlekły stan zapalny (LS, LP, LSC)	4	30,8%
Palenie papierosów	8	61,5%
Immunosupresja	4	30,8%
Liczba partnerów seksualnych w ciągu życia >5	6	46,2%
Nowotwór szyjki macicy ( <i>in situ</i> lub inwazyjny)	4	30,8%
Inny nowotwór	2	15,4%
Wykształcenie wyższe	2	15,4%
Wykształcenie zasadnicze	5	38,5%
Trudne warunki socjoekonomiczne	3	23,1%

## 6. DYSKUSJA

Zmiany występujące w obrębie zewnętrznych narządów płciowych, które nie są związane z chorobami przenoszonymi drogą płciową nazywane są nie-wenerycznymi schorzeniami (*non-venereal dermatoses*) [99]. Objawy zarówno chorób wenerycznych jak i nie-wenerycznych mogą być podobne, zatem pojawienie się objawów podmiotowych i przedmiotowych w okolicy sromu wiąże zazwyczaj ze stresem, strachem oraz poczuciem winy opóźniającym wczesną diagnostykę. Kobiety zgłaszające się z powodu chorób układu moczowo-płciowego najczęściej skarżą się na jeden z czterech objawów: świąd, ból, pieczenie oraz dyspareunię, czyli bolesne współżycie [100]. Objawy te są niespecyficzne i mogą towarzyszyć wielu schorzeniom sromu. Stanowią one często problem przewlekły i prowadzą do zaburzeń życia seksualnego oraz obniżają jakość życia chorych. Kobiety cierpiące na dolegliwości w obrębie zewnętrznych narządów moczowo-płciowych szukają pomocy u specjalistów różnych dziedzin, zgłaszając się do ginekologów, dermatologów oraz urologów. Dla lekarzy badanie okolicy sromu często stanowi wyzwanie, gdyż nawet prawidłowy obraz tej okolicy zmienia się z wiekiem oraz wahaniem hormonalnymi, a objawy chorobowe mogą być niekiedy subtelne i trudne do odróżnienia od wariantów normy. W trakcie trwania prowadzonego badania (okres 7 lat) z powodu dolegliwości w obrębie zewnętrznych narządów płciowych do Kliniki Dermatologii Wenerologii i Alergologii GUMed zgłosiły się 433 kobiety. Poniżej szczegółowo omówiono zebrane dane kliniczne i zestawiono je z doniesieniami literaturowymi.

### 6.1 Aspekty epidemiologiczne chorób zewnętrznych narządów płciowych

**Częstość występowania zmiany stanowiących odmiany normy.** W badanej grupie odmiany normy zdiagnozowano u 11,77% wszystkich kobiet. Podobnie w doniesieniu Tan i wsp. wśród 417 kobiet, które zgłosiły się przez okres 5 lat do Klinik Chorób Sromu w Nowej Zelandii u 7,7% nie stwierdzono żadnej patologii [82]. W zgromadzonym materiale, w grupie dziewcząt odmiany normy rozpoznano w 7 przypadkach (5 dziewczynek znamiona barwnikowe łagodne, 2 dziewczynki naczylniaki). W badaniu Fischer wsp. w grupie 130 dzieci ze zmianami w okolicy

zewnątrznych narządów płciowych, zmiany stanowiące wariant normy (znamiona barwnikowe łagodne oraz naczyńniaki) stwierdzono u 10,8% osób [84]. Danych literaturowych dotyczących tego zagadnienia jest niewiele, co wynika przede wszystkim z faktu, iż w większości badań skupiających się na problematyce okolic zewnątrznych narządów płciowych, analizowano dane pacjentek, które odczuwały dolegliwości w tej okolicy i w związku z tym w odmiany normy nie były uwzględniane [79].

**Częstość występowania chorób sromu.** Zmiany chorobowe rozpoznano u 382 (88,2%) chorych w wieku od 4 tygodni do 86 lat. Choroby nieinfekcyjne stanowiły zdecydowaną większość w badanym materiale, stwierdzano je bowiem u 63,3% chorych ze schorzeniami sromu. Rzadziej diagnozowano choroby infekcyjne (29,1%) oraz nowotwory złośliwe i śródnałnkowe nowotworzenie wysokiego stopnia (3,7%). Podobne wyniki podają Singh N. i wsp. [87], oceniający grupę 120 kobiet, u których schorzenia nieinfekcyjne dotyczyły 65% badanych, infekcyjne 23,3%, a inwazyjny rak kolczystokomórkowy (SCC) 5% badanych. Inaczej przedstawia się częstość rozpoznań w badaniu przeprowadzonym w Indii, gdzie choroby infekcyjne dominowały, stanowiąc 71,42% wszystkich rozpoznań [91]. Warto jednak zaznaczyć, że badaniem tym objęto jedynie kobiety aktywne seksualnie (średnia wieku badanych to 34,9 lat) [91]. Ponadto uwzględnić należy inne niż w Europie uwarunkowania klimatyczne, epidemiologiczne i kulturowe występujące w Indiach. U badanych przez nas chorych tylko w grupie wiekowej poniżej 18 roku życia choroby infekcyjne (57,4%) występowały częściej niż choroby nieinfekcyjne (42,6%), przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie. Zarówno u kobiet w wieku od 19-50 lat, jak i u kobiet powyżej 50 roku życia choroby nieinfekcyjne stwierdzano istotnie częściej niż infekcyjne.

**Częstość występowania chorób infekcyjnych sromu.** U badanych przez nas chorych najczęstszym rozpoznaniem w grupie chorób infekcyjnych były kłykciny kończyste (37,8%), następnie drożdżakowe zapalenie sromu (16,2%) oraz opryszczka genitalna (9,1%). Odmienne wyniki widzimy w badaniu Singh N., w którym u chorych ze schorzeniami infekcyjnymi dominowały zakażenia grzybicze (14,2%), rzadziej obserwowano czyraki (3,3%) oraz zapalenie mieszków włosowych

(2,5%). W badaniu tym nie oceniano jednak częstości występowania kłykcin kończystych, gdyż nie uwzględniono w nim chorób przenoszonych drogą płciową [82]. Również inne dane literaturowe wykazują, że zakażenia drożdżakowe należą do najczęstszych chorób infekcyjnych [79, 81, 88].

W badanej przez nas grupie chorych na choroby infekcyjne kłykcin kończyste występowały istotnie częściej niż pozostałe choroby infekcyjne. Co istotne, dotyczyły one kobiet w każdym wieku, jednak istotnie częściej występowały w grupie wiekowej od 19-50 roku życia niż w pozostałych grupach wiekowych. W Polsce od pewnego czasu obserwuje się stały wzrost zapadalności na choroby związane z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Kłykcin kończyste stanowią jedno z częściej stawianych rozpoznań przez lekarzy specjalizujących się w leczeniu chorób narządów moczowo-płciowych [101]. Ocenia się, iż kłykcin kończyste można stwierdzić u ponad 1% osób aktywnych seksualnie, ponadto u około 4-5% tej populacji można wykryć infekcję subkliniczną (za pomocą kolposkopii lub próby z kwasem octowym) [101]. Dane te potwierdzają, iż zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego stanowią niezwykle poważny problem epidemiologiczny.

W grupie badanych przez nas chorych z chorobami infekcyjnymi w wieku 0-18 lat najczęściej rozpoznano kłykcin kończyste (22,6%), bakteryjne zapalenie sromu o etiologii paciorkowcowej (22,6%), pieluszkowe zapalenie skóry (16,1%) oraz mięczaka zakaźnego (12,9%). Odmienne wyniki uzyskał Fischer i wsp. w badaniu, obejmującym 130 przypadków dziewczynek w okresie przedpokwitaniowym [84]. Dotyczyły one zwłaszcza rzadkiego występowania brodawek płciowych, które stwierdzono w tym badaniu jedynie u 2 chorych [84]. Obecność brodawek płciowych u dziewczynek stanowi często dylemat dla lekarza diagnozującego chorobę, gdyż powinien on rozważyć możliwość molestowania seksualnego. Do rutynowych działań powinno należeć zgłaszanie wszystkich przypadków kłykcin kończystych u dzieci do odpowiednich pracowników socjalnych. Jednakże należy pamiętać, że zakażenie może zostać przeniesione przez matkę z aktywnymi zmianami w obrębie sromu i pochwy w trakcie porodu, jak również przez domowników z brodawkami zwykłymi [103]. W grupie chorych poniżej 18 roku życia jednym z najczęstszych



zachorowań zgłaszanych ginekologowi należą zapalenia sromu i pochwy o różnej etiologii. Wiele czynników wpływa na podatność tej grupy wiekowej na rozwój zapalenia w okolicy narządów płciowych. Zalicza się do nich: budowę anatomiczną, decydującą o bliskim sąsiedztwie sromu i odbytu, słabą ochronę sromu i pochwy przez nie w pełni rozwinięte wargi sromowe mniejsze, brak owłosienia łonowego, niskie stężenie estrogenów, narażenie na środki drażniące czy wreszcie brak staranności w dbaniu o higienę osobistą [102]. W badaniu Fischera u 10% dziewczynek w wieku przedpokwitaniowym rozpoznano paciorkowcowe zapalenie sromu, u 5% zapalenie mieszków włosowych, brodawki płciowe i u 1 mięszaka zakaźnego (z analizy wyłączono pieluszkowe zapalenie skóry) [84]. Okołodobytnicze paciorkowcowe zapalenie skóry to schorzenie dotyczące przede wszystkim dzieci, głównie w wieku przedszkolnym. W większości przypadków można wyizolować z gardła paciorkowce grupy A, skąd prawdopodobnie są one przenoszone za pomocą rąk w okolicę krocza. Najczęstszym objawem jest rumień wokół odbytu. W retrospektywnym badaniu oceniającym wymazy z okolicy pochwy i sromu u 80 dziewcząt w wieku 1-12 lat z objawami zapalenia pochwy i sromu, w 36 % przypadków wyizolowano bakterie patogenne, w tym w 59% przypadków były to paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A [104]. Należy podkreślić, iż w analizowanym materiale stwierdzono jedynie 2 przypadki drożdżakowego zapalenia sromu w grupie dziewczynek poniżej 18 roku życia, które dotyczyły chorych w wieku 15 i 17 lat. Uważa się, że przewlekłe drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu dotyczy praktycznie wyłącznie dorosłych kobiet, co jest związane z wpływem estrogenów, występującym dopiero po okresie pokwitania [84]. Warto pamiętać o tym fakcie, gdyż diagnoza drożdżakowego zapalenia okolicy sromu jest często stawiana klinicznie u kilkuletnich dziewcząt, bez wykonywania dodatkowych badań.

U badanych przez nas kobiet w wieku pomiędzy 19-50 rokiem życia najczęstszą chorobą infekcyjną były kłykciny kończyste, stanowiące 60,8% wszystkich chorób infekcyjnych w tej grupie wiekowej. Ponadto analiza statystyczna wykazała, że kłykciny kończyste były przez nas rozpoznawane u kobiet w wieku pomiędzy 19-50 rokiem życia istotnie częściej niż w pozostałych grupach wiekowych. Pirotta i wsp. przeprowadzili w 2010 roku badanie oceniające częstość występowania kłykcin kończystych w populacji australijskiej [105]. Oceniono ją na 2,19 przypadków na

1000 mieszkańców [105]. Wśród kobiet najczęściej diagnozowano infekcje HPV w grupie wiekowej 20-24 lata (8,6 przypadków na 1000 mieszkańców) [105]. Biorąc pod uwagę potencjał onkogenny zakażeń HPV, znaczny odsetek kłykcin w grupie młodych kobiet podkreśla konieczność działań profilaktycznych (szczepienia przeciwko HPV) oraz edukacji, gdyż tylko takie działania mogą w przyszłości przyczynić się do zmniejszenia zachorowalności na nowotwory związane z tym zakażeniem. Odmianą od stwierdzanej przez nas częstość występowania chorób infekcyjnych raportuje Singh G, która w badaniu obejmującym tylko aktywne seksualnie kobiety w wieku 20-46 lat stwierdziła, że dominowały zakażenia grzybicze (42,85% przypadków), natomiast rzadziej występowały infekcje wirusowe (10% przypadków) oraz bakteryjne (8% przypadków) [91]. U badanych przez nas chorych w zbliżonej pod względem wieku grupie (19 - 50 lat) zarówno zakażenia drożdżakowe jak i bakteryjne były rzadkie (odpowiednio 5,9% i 2%), co wynika również z faktu, iż w większości przypadków kobiety zgłaszały się w przypadku tych schorzeń do ginekologa luba specjalisty medycyny rodzinnej. Z przeprowadzonych przez nas badań własnych i analizy danych literaturowych wynika zatem, że w ocenianej przez nas populacji zakażenia wirusem HPV stanowią istotny problem epidemiologiczny, zwłaszcza u kobiet aktywnych seksualnie.

W zgromadzonym materiale w grupie kobiet powyżej 50 roku życia z chorobami infekcyjnymi najczęściej stwierdzano zakażenia drożdżakowe (44,8%). Ponad to analiza statystyczna wykazała, że drożdżakowe zapalenie sromu występowało istotnie częściej wśród chorych powyżej 50 roku życia (72,2%), niż w pozostałych grupach wiekowych. Leibovitz i wsp. w 2000 roku przedstawili wyniki badań przeprowadzonych wśród 96 pensjonariuszek domu opieki, gdzie patologię okolicy genitalnej stwierdzono u 29% badanych, w tym jedynie u 4,2% zdiagnozowano drożdżycę pochwy i sromu [83]. Co ciekawe, w badaniu Singh N w grupie kobiet po menopauzie nie zdiagnozowano żadnej choroby infekcyjnej, natomiast drożdżycę sromu była najczęstszym rozpoznaniem w grupie chorych w wieku reprodukcyjnym (49 przypadków) [87]. Trudno wyjaśnić znacznie częstsze występowanie zakażeń drożdżakowych w grupie badanych przez nas kobiet powyżej 50 roku życia, niż to wynika z danych literaturowych. Nie można wykluczyć, że do zakażeń tych mogło predysponować uprzednio zastosowane miejscowe leczenie immunosupresyjne

preparatami sterydowymi, wdrożone przed skierowaniem chorych na konsultację do Kliniki Dermatologii.

**Częstość występowania nieinfekcyjnych chorób sromu.** W zgromadzonym materiale liszaj twardzinowy (LS) jest najczęściej stwierdzanym schorzeniem w grupie chorób nieinfekcyjnych, stanowiącym 33,5% rozpoznań w tej grupie oraz najczęstszą chorobą, diagnozowaną u 21,7% spośród 382 badanych przez nas chorych. Dane te są zgodne z większością doniesień literaturowych, w których LS stanowił od 15 do 44% schorzeń sromu [90, 91, 86, 87, 90]. Jedynie w badaniu Fischera najczęstszym rozpoznaniem było „zapalenie skóry”, obejmujące atopowe, łojotokowe i alergiczne zapalenia skóry, wyprysk z podrażnienia oraz liszaj prosty przewlekły (49% wszystkich rozpoznań). Natomiast chore z LS stanowiły w tym doniesieniu 13% [79]. Warto podkreślić, że w naszym materiale LS jest też najczęściej występującym schorzeniem w każdej grupie wiekowej. Na podstawie dostępnych badań można ocenić, że częstość występowania LS u kobiet zgłaszających się z powodu zmian w obrębie sromu wynosi od 1,7 do 39% (Tabela 37) [79, 80 86, 88, 106]. Niska częstość występowania LS w badaniu Goldstein wsp. wynika z faktu, iż określano w nim częstość występowania LS w ogólnej praktyce ginekologicznej w okresie 3 lat, zatem oceniano tam nie tylko schorzenia okolicy sromu [106].

**Tabela 37. Częstość występowania liszaja twardzinowego (LS) w grupie chorych zgłaszających się z powodu zmian w obrębie zewnętrznych narządów płciowych.**

Piśmiennictwo	Liczba badanych	Liczba chorych na LS	% LS
Fischer i wsp. [79]	144	10	13%
MacLean i wsp. [80]	1000	243	24,3%
Cheung i wsp, [86]	200	78	39%
Singh i wsp. [88]	120	26	21,7%
Goldstein i wsp. [106]	1675	28	1,7%
<i>Analizowana w tym opracowaniu grupa chorych.</i>	<i>382</i>	<i>83</i>	<i>21,7%</i>

\* uwzględniono 81 przypadków LS i 2 przypadki LS+ViN3 i LS+SCC

Drugim pod względem częstości występowania schorzeniem w badanej przez nas grupie była łuszczyca, stanowiąca 13,2% chorób nieinfekcyjnych. Postawienie właściwego rozpoznania wydaje się stosunkowo proste, gdy zmiany łuszczycowe zlokalizowane są również poza okolicą genitalną. W obrębie wzgórka łonowego łuszczyca przyjmuje zwykle typowy obraz kliniczny, jednak w obrębie sromu wykwyty mogą mieć charakter srebrzystych, łuszczących się plam w okolicy warg sromowych większych, wilgotnych szarawych lub lśniących czerwonych blaszek, bez złuszczenia. Częstość występowania łuszczycy u kobiet z objawami dotyczącymi sromu oceniana jest na 2,5 do 8,5% [86, 87, 91].

Liszaj prosty przewlekły (LSC) stanowi trzecie pod względem częstości rozpoznanie w grupie chorób nieinfekcyjnych, stanowiąc 9,9% schorzeń w tej grupie. W analizowanym materiale LSC diagnozowano u 7,6% spośród 382 badanych przez nas chorych. Na podstawie dostępnej literatury częstość występowania LSC u kobiet zgłaszających się do lekarza z powodu zmian w obrębie sromu wynosi od 5,6 do



38,3% (Tabela 38) [79, 80, 86, 87]. Zatem częstość występowania LSC w badanej przez nas populacji chorych mieści się w granicach podawanych w piśmiennictwie.

**Tabela 38. Częstość występowania liszaja prostego przewlekłego w grupie chorych zgłaszających się z powodu zmian w obrębie zewnętrznych narządów płciowych.**

<b>Piśmiennictwo</b>	<b>Liczba badanych</b>	<b>LSC</b>	<b>% LSC</b>
Fischer i wsp. [79]	141	54	38,3%
MacLean i wsp. [80]	1000	56	5,6%
Cheung i wsp. [86]	200	61	30,5%
Singh i wsp. [87]	120	16	13,3%
<i>Analizowana w tym opracowaniu grupa chorych.</i>	<i>382</i>	<i>29</i>	<i>7,6%</i>

Częstość występowania liszaja płaskiego (LP) wynosiła 9,5% w grupie chorób nieinfekcyjnych i 6,3% w całym zgromadzonym materiale obejmującym 382 chorych. Na podstawie dostępnej literatury można oszacować częstość występowania tego schorzenia u chorych zgłaszających się do lekarza z powodu zmian w obrębie sromu na 1,42 do 11,5% (Tabela 39) [79, 80, 86, 87].

**Tabela 39. Częstość występowania liszaja płaskiego u chorych zgłaszających się z powodu zmian w obrębie zewnętrznych narządów płciowych.**

<b>Piśmiennictwo</b>	<b>Liczba badanych</b>	<b>LP</b>	<b>% LP</b>
Fischer i wsp. [79]	141	2	1,42%
MacLean i wsp. [80]	1000	23	2,3%
Cheung i wsp. [86]	200	23	11,5%
Singh i wsp. [83]	120	3	2,5%
<i>Analizowana w tym opracowaniu grupa chorych.</i>	<i>382</i>	<i>24</i>	<i>6,3%</i>

Niski odsetek występowania LP może wynikać z faktu, iż nie we wszystkich przypadkach rozpoznania weryfikowane były za pomocą badania histopatologicznego, a obraz kliniczny LP, zwłaszcza na początku choroby może być niecharakterystyczny. Kobiety zgłaszały się ponadto do poradni i lekarzy różnych specjalności (dermatologa, ginekologa, urologa). Warto podkreślić, że w badaniu Cheung i wsp. ostateczne rozpoznania weryfikowane były w klinice specjalizującej się w chorobach sromu [86], zatem współpracowali ze sobą specjaliści różnych dziedzin, co zwiększa prawdopodobieństwo właściwego rozpoznania, nawet przy nie do końca charakterystycznym obrazie klinicznym.

U badanych przez nas chorych w wieku poniżej 18 roku życia z chorobami nieinfekcyjnymi zdecydowanie dominował LS (43,5%), rzadziej występowały łuszczyca (21,7%), wyprysk (13%) i bielactwo (13%). Natomiast w badaniu Fischera z 2000 roku w nieco młodszej grupie dziewczynek, obejmującej dzieci w wieku od 5 miesięcy do 11 lat, dominowało rozpoznanie zapalenia skóry (głównie atopowego oraz wyprysku z podrażnienia), które stanowiły 33% [84], zatem diagnozowane były zdecydowanie częściej niż u naszych chorych. W badaniu tym LS (18%) oraz łuszczyca (17%) występowały rzadziej niż w naszym materiale [84]. Co ciekawe, w doniesieniu Singh N i wsp. najczęstszymi schorzeniami w grupie dziewczynek przed okresem pokwitania były: bielactwo (57,1%), LS (14,3%) oraz łuszczyca (9,5%) [82]. Tak duży odsetek bielactwa może wynikać z faktu, iż u osób z ciemniejszym fototypem skóry zmiany chorobowe są z reguły bardziej widoczne, skłaniają zatem wcześniej do zgłoszenia się do lekarza. Fischer i wsp. uważają, że alergiczne kontaktowe zapalenie skóry praktycznie nie występuje w okolicy sromu u dzieci [84]. Potwierdzają to spostrzeżenia wyniki przeprowadzonych przez nas badań, gdyż nie odnotowano żadnego przypadku alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w ocenianej grupie dziewczynek.

W naszym materiale, dotyczącym chorych w wieku od 19-50 roku życia z chorobami nieinfekcyjnymi, najczęściej występował LS (21,3%), łuszczyca (20,2%) i LSC (11,7%). Również w obserwacjach Singh G. i wsp wśród kobiet aktywnych seksualnie (wiek 20-46 lat) z chorobami nieinfekcyjnymi, dominowało rozpoznanie LS (10%), zaś pozostałe schorzenia nieinfekcyjne diagnozowano zdecydowanie

rzadziej [91]. Z kolei w badaniu indyjskim z 2008 roku, w grupie chorych w wieku reprodukcyjnym LSC był najczęstszą diagnozą (12,2%), natomiast LS rozpoznano u 10,2% chorych [87]. Autorzy podkreślają, iż otrzymane przez nich wyniki nie odzwierciedlają najprawdopodobniej rzeczywistej częstości występowania LS w populacji indyjskiej, gdyż choroby okolicy anogentalnej nadal stanowią temat tabu w tym kręgu kulturowym i zwłaszcza porównując doniesienia z państw zachodnich należy zakładać, iż pewna grupa chorych z LS, z powodu wstydu nie szuka pomocy lekarskiej [87].

U badanych przez nas chorych w wieku powyżej 50 roku życia z chorobami nieinfekcyjnymi zdecydowanie dominował LS (40,8%), rzadziej występowały LP (15,2%) i LSC (10,4%) i inne dermatozy. W badaniu Singh N. w grupie chorych po menopauzie również najczęściej diagnozowano LS (36%), następnie LSC (20%) oraz u 10% chorych obrzęk limfatyczny (u 4 chorych związany był z wcześniejszą radioterapią raka szyjki macicy, u 1 chorej był powikłaniem filariozy) [87]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w okresie menopauzy z uwagi za obniżanie się poziomu estrogenów o obrębie sromu i pochwy zachodzą znaczące zmiany, polegające na ścięczeniu i atrofii błony śluzowej. Zmniejsza się również ilość wydzieliny z pochwy, obniżając stan nawilżenia pochwy i powodując często dyskomfort w trakcie współżycia. Kolejne zmiany związane z menopauzą obejmują zanik tkanki tłuszczowej w obrębie warg sromowych większych, ścięczenie warg sromowych mniejszych oraz skrócenie pochwy [107]. Według niektórych autorów wyprysk z podrażnienia, zwłaszcza u kobiet cierpiących na nietrzymanie moczu jest najczęstszym schorzeniem sromu w wieku okołomenopauzalnym [108]. W zgromadzonym materiale rozpoznanie to postawiono tylko u 3 kobiet w wieku powyżej 50 roku życia.

**Częstość występowania śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia (VIN 3) oraz nowotworów złośliwych.** W zgromadzonym materiale VIN 3 oraz nowotwory złośliwe (raka kolczystokomórkowego, SCC oraz pozasutkową postać choroby Pageta, EMPD) zdiagnozowano, prawie wyłącznie w grupie chorych powyżej 50 roku życia. Tylko jeden przypadek VIN 3 stwierdzono u chorej 44-letniej. Również Singh i wsp. nowotwory złośliwe obserwowali jedynie w grupie

kobiet po menopauzie, nie odnotowali oni żadnego przypadku u młodszych kobiet [87]. W zebrany przez nas materiale, obejmującym 382 chore z różnorodnymi chorobami sromu, częstość występowania VIN 3 i nowotworów złośliwych łącznie wynosi 3,93%, przy czym VIN 3 zdiagnozowano u 2,6 %, SCC u 0,78%, zaś EMPD u 0,52% chorych.

W badaniu z Nowej Zelandii, gdzie analizie poddano 417 chorych, które zgłosiły się w okresie 5 lat do Kliniki Chorób Sromu, VIN 3 rozpoznano u 47 (11,3%) kobiet, natomiast raka sromu u 21 (5%) kobiet [82]. MacLean i wsp. w trakcie 11-letniej obserwacji 1000 kobiet zgłaszających się do Klinik Chorób Sromu zdiagnozowali VIN 3 u 8,2%, SCC u 2,3% oraz EMPD u 0,4% chorych, zatem częstość występowania VIN 3 i nowotworów sromu w ich obserwacjach wynosiła 10,9% [80]. W porównaniu z danymi raportowanymi przez MacLeau i Tan [80, 82], rzadsze występowanie w naszym materiale przypadków VIN 3 oraz raka sromu wynika z faktu, iż część chorych ze zmianami patologicznymi w obrębie zewnętrznych narządów płciowych diagnozowana była przez ginekologów lub ginekologów onkologicznych, zatem nie trafiały one do dermatologa-wenerologa. Natomiast w Australii, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych czy Kanadzie w klinikach zajmujących się chorobami sromu współpracują specjaliści różnych dziedzin (ginekolog, dermatolog, urolog). W grupie 144 chorych badanych przez Fischera i wsp. zdiagnozowano 1 EMPD, 1 SCC, przy czym nie odnotowano żadnego przypadku VIN 3, co wskazuje na rzadkie występowanie chorób nowotworowych sromu [79]. Zestawienie częstości występowania VIN 3, SCC oraz EMPD w analizowanym materiale w zestawieniu z danymi literaturowymi przedstawiono w Tabeli 40.



**Tabela 40. Częstość występowania śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia (VIN 3), raka kolczystokomórkowego sromu (SCC) oraz pozasutkowej postaci choroby Pageta (EMPD)**

<b>Piśmiennictwo</b>	<b>Liczba badanych</b>	<b>VIN/SCC/PD</b>	<b>% VIN/SCC/PD</b>
Fischer i wsp. [79]	144	0/0/1	0% /0% /0,7%
MacLean i wsp. [80]	1000	82/ 23/0	8,2%/2,3%/0%
Tan I wsp. [82]	417	45/ 21 /0	10,8% / 5% / 0%
Singh i wsp. [87]	120	0/6/0	0% / 5% / 0%
<i>Analizowana w tym opracowaniu grupa chorych.</i>	382	10/3/2	2,6% / 0,8 % / 0,5%

W badanej przez nas grupie chorych, z wyjątkiem 1 przypadku VIN 3 rozpoznanego w grupie chorych w wieku 19-50 lat, pozostałe dotyczą kobiet w wieku powyżej 50 lat. Również w badaniu Singh N. inwazyjnego SCC obserwowano jedynie w grupie kobiet po menopauzie [87]. Oceniana przez nas grupa 15 chorych z chorobami nowotworowymi sromu (w tym 10 przypadków VIN 3/raków *in situ*) bez wątplenia jest zbyt mało liczna, by na jej podstawie wnioskować na temat przedziału wiekowego typowego dla występowania nowotworów sromu. Trzeba jednak w tym miejscu podkreślić, że w prezentowanym badaniu oceniono grupę 382 kobiet z chorobami sromu, które należały do różnych grup wiekowych. U wszystkich tych chorych w ramach diagnostyki różnicowej uwzględniano choroby nowotworowe, o czym świadczy m.in. diagnostyka histopatologiczna wykonana u 173 chorych. Wyniki przeprowadzonych przez nas badań wskazują, że nowotwory złośliwe (SCC i EMPD) nie występowały w grupie 54 chorych poniżej 18 roku życia ani w grupie 155 chorych w wieku 19-50 roku życia. W naszej ocenie uzasadnione jest zatem wnioskowanie, że grupą zagrożoną występowaniem nowotworów są przede wszystkim kobiety powyżej 50 roku życia. Nie zwalnia nas to z obowiązku zachowywania dużej czujności onkologicznej również w przypadku kobiet w wieku poniżej 50 roku życia, zwłaszcza w kontekście danych literaturowych z których wynika, że VIN 3 może występować również u kobiet w tej grupie wiekowej [34].

Podsumowując, obserwacje poczynione na podstawie zebranego materiału można stwierdzić, że częstość występowania poszczególnych chorób sromu w znacznym stopniu była związana wiekiem chorych. W grupie chorób infekcyjnych najczęściej występowały kłykciny kończyste, które dotyczyły chorych wszystkich grup wiekowych, przy czym istotnie częściej rozpoznawano je u kobiet w wieku od 19-50 roku życia. W grupie chorób nieinfekcyjnych dominował LS, stanowiący najczęstsze rozpoznanie stawiane we wszystkich grupach wiekowych. Wykazano również, że LS diagnozowany był u chorych w wieku powyżej 50 lat istotnie częściej niż wszystkie inne schorzenia nieinfekcyjne. Natomiast nowotwory złośliwe sromu stwierdzono wyłącznie u chorych w wieku powyżej 50 roku życia.

## **6.2 Rola badania histopatologicznego w diagnostyce chorób sromu**

W analizowanej grupie 382 chorych z różnorodnymi zmianami chorobowymi w obrębie sromu proces diagnostyczny wymagał przeprowadzenia badania histopatologicznego u 45,3% chorych. Fischer do ustalenia ostatecznego rozpoznania posłużył się biopsją w 89% przypadków; odstąpił od tego badania tylko w przypadku występowania typowych zmian chorobowych w innej lokalizacji lub w przypadku braku jakichkolwiek wykwitów patologicznych w obrębie sromu [79]. Z kolei Tan i wsp. w wykonywali diagnostykę histopatologiczną w 61% przypadków [82], Sullivan i wsp. w 24% przypadków [81]. Z badania Cheung i wsp., w którym przeanalizowano 200 przypadków kierowanych do Kliniki Chorób Sromu przez specjalistów różnych dziedzin wynika, iż najczęściej chore trafiały tam z powodu liszaja twardzinowego (LS; 39%), wyprysku i/lub liszaja prostego przewlekłego (LSC; 30,5%) oraz liszaja płaskiego (LP; 11,5%) [86]. LS został wstępnie właściwie zdiagnozowany w oparciu o obraz kliniczny jedynie w 54,5% przypadków, natomiast wyprysk i/lub LSC tylko w 11,5% przypadków. Jedynie w 10 (5%) przypadkach przed skierowaniem do tej Kliniki Chorób Sromu wykonano badanie histopatologiczne [86]. Podobnie jak w Klinice Chorób Sromu w Worcester (Wielka Brytania) [86], w ocenianym w tej pracy materiale w grupie 173 chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej najczęstszym rozpoznaniem był LS (74 przypadki; 42,8%), następnie LSC (24 przypadki; 13,9%) oraz LP (22 przypadki; 12,7%). W

analizowanym piśmiennictwie LS oraz LSC stanowią najczęstsze rozpoznania u chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej z powodu dolegliwości lub zmian skórnych bądź śluzówkowych w obrębie sromu [92, 93, 109-113]. Biorąc pod uwagę dostępne badania, częstość występowania LS w grupie chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej z powodu zmian w obrębie sromu wynosi od 13 do 38,8% [92, 79, 109-113]. Wysoka częstość występowania LS w badanej grupie chorych, wynosząca 42,8% wynika najprawdopodobniej z faktu, iż w większości przypadków trafne rozpoznanie kliniczne LS zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym (od wykonania badania odstąpiono jedynie u 9 dziewcząt z typowym obrazem klinicznym). Podawane w literaturze różnice dotyczące częstości występowania LS w grupie chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej mogą wynikać z odmiennych wskazań do wykonania badania. Na przykład nie zawsze w przypadku typowego dla LS obrazu klinicznego wykonywano biopsję [79]. W niektórych badaniach biopsji poddawane były kobiety zgłaszające dolegliwości subiektywne, które nie miały widocznych makroskopowo zmian w obrębie sromu [109-110]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na częstość konkretnych rozpoznań jest doświadczenie patologa. Co ciekawe, w badaniu Fischer najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był wyprysk, przy czym uwzględniono w tym badaniu wyprysk alergiczny, wyprysk z podrażnienia, wyprysk łojotokowy oraz LSC [79]. W analizowanej przez nas grupie 173 chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej wyprysk rozpoznano jedynie u 2 chorych, a LSC traktowano jako odrębną jednostkę chorobową. Warto zwrócić uwagę na fakt, że również badanie histopatologiczne nie we wszystkich przypadkach pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania. W analizowanej grupie naszych chorych obraz histopatologiczny był niespecyficzny w 14 (8,1%) przypadkach, podobnie jak to miało miejsce w innych badaniach. Częstość otrzymywania obrazu niespecyficznego raportowana w literaturze mieściła się bowiem w granicach 5,7-14,6% [93, 110-112]. Duży odsetek wyników nie upoważniających do ustalenia ostatecznego rozpoznania w badaniu Bowen i wsp. wynika z faktu, iż diagnostykę przeprowadzono kobiet, cierpiących jednakże na przewlekły ból okolicy sromu, bez towarzyszących tym dolegliwościom zmian patologicznych w obrębie sromu [109] Autorzy zwracają uwagę, iż pomimo braku ewidentnych zmian w badaniu przedmiotowym, za pomocą biopsji udało się ustalić rozpoznanie u 61% chorych, co jest kolejnym dowodem na ogromne

znaczenie badania histopatologicznego w diagnostyce chorób sromu [109]. W zebranym piśmiennictwie zwraca uwagę stosunkowo niewielka częstość rozpoznawania LP, wynosząca od 0 do 9%. Może to wynikać z faktu, że w badaniach Ozalp i wsp. oraz Bowen i wsp. biopsji poddane były kobiety, u których nie występowały objawy przedmiotowe w obrębie zewnętrznych narządów płciowych [109, 110]. Ponadto, zwłaszcza we wczesnych okresach chorób zapalnych, zmiany histopatologiczne mogą być bardzo dyskretne i często potrzebne jest ogromne doświadczenie patomorfologa, by postawić właściwe rozpoznanie. Jest to szczególnie trudne gdy obraz zmian skórnych lub śluzówkowych jest niespecyficzny i w związku z tym brak klinicznego rozpoznania. Chan i wsp. w swojej pracy opisują trudności w odróżnieniu wczesnej postaci LS od LP, co może być przyczyną różnic w częstości rozpoznawania tych jednostek chorobowych w poszczególnych doniesieniach [111]. W badanej grupie chorych LP rozpoznano w oparciu o badanie histopatologiczne u 13,9% chorych. Podobną do obserwowanej wśród naszych chorych częstość rozpoznawania LP, podają tylko O'Keefe i wsp. (9%) [93]. Ponadto Chan i wsp. w swoim materiale zgromadzili znaczący odsetek (8,2%) chorych z zapaleniem sromu *Zoon vulvitis*, czyli plazmocytozowego zapalenia sromu [111]. Autorzy przyznają, że wynika to najprawdopodobniej z faktu, że byli w znacznym stopniu skupieni na rozpoznaniu tej jednostki chorobowej. Co więcej, w 8 z 15 ocenianych przez nich przypadków pierwotne rozpoznanie histopatologiczne nie wykazało rozpoznania *Zoon vulvitis* [111]. Uważa się, że w 8-49% przypadków *Zoon vulvitis* oraz *Zoon balanitis*, w badaniu histopatologicznym widoczne są jedynie pojedyncze plazmocyty, które w połączeniu z naciekiem zapalnym błony podstawnej oraz spongiozą mogą zostać rozpoznane jako wczesny LS lub wyprysk [111, 112, 115]. W zgromadzonym materiale nie odnotowano żadnego przypadku tego schorzenia. Inni autorzy również nie obserwowali wśród swoich badanych *Zoon vulvitis* [79, 110] lub były to tylko pojedyncze przypadki [88, 109]. W Tabeli 41 zestawiono najważniejsze badania, w których przedstawiono wyniki badań histopatologicznych przeprowadzonych u kobiet ze zmianami skórnymi bądź śluzówkowymi i/lub dolegliwościami w obrębie zewnętrznych narządów płciowych.



**Tabela 41. Badania dotyczące diagnostyki histopatologicznej przeprowadzone u kobiet ze zmianami i/lub objawami w obrębie żeńskich zewnętrznych narządów płciowych.**

<b>Piśmiennictwo</b>	<b>Liczba biopsji</b>	<b>Obraz histopatologiczny (liczba/odsetek chorych)</b>
Fischer GO i wsp. [79]	126	Wyprysk (49%)
		LS ( 13%)
		LP (1.6%)
		Choroba Pageta (0,8%)
		Obraz niespecyficzny (3,2%)
O'Keefe i wsp. [93]	114	LS (25%)
		LSC(35%)
		nienadżerkowe zapalne dermatozy (13%)
		nadżerkowe dermatozy (LP) (9%)
		obraz niespecyficzny (6%)
		inne (13%)
Bowen i wsp.* [109]	90	LS (22/24%)
		wyprysk (19/21%)
		LP (4/4%)
		inne (10/12%)
		Obraz niespecyficzny (35/39%)
Ozalp i wsp. ** [110]	137	LSC (35/25,5%)
		LS (28/20,4%)
		przewlekły stan zapalny (10/14,6%)
Chan i wsp. [111]	183	LS (71/38,8%)
		LSC (53/29%)
		wyprysk alergiczny/kontaktowy (42/23%)
		zapalenie sromu Zoon (15/8,2%)
		LP 3 (1,6%)
		Obraz niespecyficzny (13/7,1%)
Ozdemir i wsp. [112]	263	LSC (64/24,3%)
		LS (46/17,5%)

		Kłykciny kończyste (31/11,8%)
		VIN (5/1,9%)
		Rak sromu (5/1,9%)
		Obraz niespecyficzny (15/5,7%)
Micheletti [113]	3350	LS (486/13,9%)
		LP (125/3,7%)
		VIN 2/3 (69/2%)
		SCC (139/4,1)
<i>Analizowana w tym opracowaniu grupa chorych</i>	173	LS (74/42,8%)
		LSC (29/ 16,8%)
		LP (24/13,9%)
		Łuszczyca (6/3,5%)
		Obraz niespecyficzny (14/8,1%)

\*badaniem objęto kobiety z przewlekłym bólem okolicy sromu ( bez zmian skórnych i śluzówkowych)

\*\*badaniem objęto kobiety z przewlekłym świądem sromu (zmiany skórne bądź śluzówkowe były obecne u 73,7% kobiet)

Z przeprowadzonej analizy zebranego materiału wynika, że najwyższą zgodność między rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym, wynoszącą 95,2% uzyskano w grupie chorych, u których na podstawie obrazu klinicznego podejrzewano występowanie zmian potencjalnie złośliwych (grupa III), natomiast najniższą 33% w grupie chorych z podejrzeniem rozwoju nowotworu złośliwego na podłożu zmian potencjalnie złośliwych (grupa IV). Ta rozbieżność wynika z faktu, iż w grupie III trafnie rozpoznawano schorzenia o znanym obrazie klinicznym takie jak: LS, LSC, LP, których diagnostyką i leczeniem zajmujemy się w codziennej praktyce. Natomiast w przypadku rozwoju nowotworu złośliwego, na podłożu zmian potencjalnie złośliwych – grupa IV (nowotwór na podłożu LS, LSC lub LP) morfologia ogniska nowotworowego (nadżerka, naciekowa blaszka) może należeć do obrazu klinicznego choroby podstawowej, co znacznie utrudnia rozpoznanie powstającego procesu nowotworowego jedynie na podstawie obrazu klinicznego. Jeżeli jednak zmiana chorobowa nie poddaje się leczeniu lub budzi niepokój onkologiczny zawsze powinna być poddana biopsji. Sumarycznie, uwzględniając wszystkie 4 grupy chorych poddane biopsji w przeprowadzonym przez nas badaniu,

uzyskano zgodność rozpoznań klinicznych i histopatologicznych wynoszącą 65,7%. W materiale Sullivan i wsp. zgodność pomiędzy tymi rozpoznaniami była podobna, wynosiła bowiem 63% [81]. Palamaras wsp. w 68% przypadków potwierdzili diagnozę kliniczną badaniem histopatologicznym, jednak oceniane były biopsje z narządów płciowych męskich i żeńskich łącznie, a materiał z okolicy sromu stanowił mniejszość [116].

Ogromne znaczenie badania histopatologicznego przeprowadzanego u chorych z niespecyficznym obrazem klinicznym (grupa I) nie budzi wątpliwości, bowiem w tej grupie chorych stanowi ono podstawowe narzędzie diagnostyczne. Potwierdzają to wyniki przeprowadzonych przez nas badań, z których wynika, że spośród 42 kobiet poddanych biopsji z powodu niecharakterystycznego obrazu klinicznego, u 74% na podstawie obrazu histologicznego udało się postawić rozpoznanie kliniczne. Najczęściej w omawianej grupie rozpoznano łuszczycę (11,9%), rzadziej stwierdzono LSC (9,5%), LP (9,5%) oraz LS (4,8%). Co istotne, w omawianej grupie nie zdiagnozowano żadnego przypadku nowotworu złośliwego. Natomiast w badaniu Bowen i wsp. gdzie analizowano wyniki badania histopatologicznego w grupie kobiet z przewlekłym bólem sromu u 12 % chorych zdiagnozowano „inne jednostki chorobowe”, w tym 2 przypadki śródnablonkowego nowotworzenia sromu (VIN) oraz 2 przypadki inwazyjnego raka kolczystokomórkowego sromu (SCC) [109]. Dane te podtrzymują tezę o konieczności weryfikacji histopatologicznej wszystkich przypadków zmian i dolegliwości w obrębie narządów płciowych opornych na stosowane przez nas leczenie, nawet jeśli zmiany te są nieznacznie nasilone. Warto zwrócić uwagę na fakt, że u 26% chorych grupy I obraz histopatologiczny był niespecyficzny. Stosunkowo duża częstość występowania obrazu niespecyficznego w tej grupie może wynikać z faktu, iż w przypadku schorzeń zapalnych obraz histopatologiczny może się zmieniać w zależności od fazy choroby (ostra lub przewlekła) oraz od przeprowadzonego wcześniej leczenia. Dlatego dla zoptymalizowania wyniku badania histopatologicznego zaleca się odstawienie leczenia na 1-2 tygodnie, a w przypadku wątpliwości pobranie ponownej biopsji [109].

W przeprowadzonym przez nas badaniu u 16 chorych na podstawie obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie nowotworu złośliwego (grupa II), które potwierdzono u 11 kobiet, przy czym VIN 3 rozpoznano u 8 chorych, SCC u 2 chorych, a chorobę Pageta u 1 chorej. Zatem zgodność rozpoznań klinicznych i histopatologicznych w grupie II wynosiła 68,75%. Uzyskany wynik wskazuje na nadmierną rozpoznawalność raka sromu w oparciu o obraz kliniczny i w związku z tym w pełni uzasadnia celowość wykonywania badania histopatologicznego w przypadku podejrzenia nowotworu sromu. Co ciekawe, w badaniu przeprowadzonym w Nowej Zelandii zgodność rozpoznań klinicznych i patologicznych w przypadku VIN była znacznie wyższa, gdyż oceniono ją na 95% [82].

W analizowanym przez nas materiale, dotyczącym 106 chorych z podejrzeniem zmian potencjalnie złośliwych takich jak: LS, LSC, LP (grupa III), występowanie tych chorób potwierdzono badaniem histopatologicznym w 101 przypadkach. Uzyskano zatem bardzo wysoką zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym i histopatologicznym wynoszącą 95,28%. Co istotne, w LS podejrzenie kliniczne potwierdzono badaniem histopatologicznym we wszystkich przypadkach. W przypadku LSC zgodność rozpoznania klinicznego i histopatologicznego wynosiła 82,6%, zaś w LP 89,5%. Dla porównania w badaniu Tan i wsp. zgodność rozpoznania klinicznego i histopatologicznego dla LS wynosiła 87% , natomiast u Cheung i wsp. w przypadku LS wynosiła 54%, w przypadku LP 26%, natomiast w przypadku LSC tylko 11,5% [82, 86]. Przedstawione powyżej duże rozbieżności dotyczące zgodności rozpoznania klinicznego i histopatologicznego wynikają przede wszystkim z faktu, iż w badaniu brytyjskim większość chorych kierowana była przez lekarzy pierwszego kontaktu, którzy w codziennej praktyce nie spotykają się często z chorobami sromu. Ponadto niska zgodność w przypadku LP oraz LSC może wynikać z faktu, że obraz kliniczny bywa mało charakterystyczny, zwłaszcza w przypadku LSC. Warto podkreślić, iż w naszym badaniu w grupie III u 1 chorej z podejrzeniem klinicznym LSC sromu w badaniu histopatologicznym wykazano chorobę Pageta, która rzadko występuje w tej lokalizacji. Stanowi to kolejny argument przemawiający za koniecznością weryfikowania wszystkich wątpliwych przypadków za pomocą badania histopatologicznego. Istotne jest zwrócenie uwagi na fakt, że schorzenia sromu mogą manifestować się klinicznie w bardzo skąpo



objawowy sposób. Bowen wsp. opisują przypadek kobiety z izolowaną, dyskretną zmianą rumieniową, z której biopsja wykazała utkanie choroby Pageta [109]. Warto podkreślić, iż w badaniach Bowen i wsp. oraz Ozalp i wsp. wskazaniem do wykonania badania histopatologicznego była jedynie obecność objawów podmiotowych w obrebie sromu (ból i świądu) [109, 110]. Jednakże pomimo braku klinicznych zmian w obrebie zewnętrznych narządów płciowych w znacznym odsetku przypadków (61% i 45,9%), na podstawie wyniku biopsji udało się postawić rozpoznanie, co świadczy to o toczącym się subklinicznie procesie chorobowym.

Na szczególną uwagę zasługuje grupa 9 chorych, u których wysunięto podejrzenie nowotworu złośliwego rozwijającego się na podłożu zmian potencjalnie złośliwych (grupa IV). Wstępne rozpoznanie kliniczne nowotworu potwierdzono u 3 chorych, zatem zgodność obrazu klinicznego i histopatologicznego w grupie IV wynosiła jedynie 33%. W 1 przypadku rozpoznano SCC na podłożu LS z oraz w 2 przypadkach stwierdzono VIN 3, który rozwinął się u 1 chorej na LS i 1 chorej na LP. Wyniki te świadczą o dużych trudnościach w trafnym rozpoznawaniu chorób nowotworowych rozwijających się na podłożu przewlekłych chorób sromu w oparciu o obraz kliniczny. Przeprowadzone badania dowodzą zatem, że wykonywanie badania histopatologicznego jest niezbędne u wszystkich chorych ze zmianami potencjalnie złośliwymi, u których podejrzewa się transformację nowotworową. Leibowitch i wsp. w swojej pracy retrospektywnie przeanalizowali badania histopatologiczne 78 przypadków SCC, aby ocenić częstość współistnienia LS oraz VIN [117]. Stwierdzili oni, że VIN rozwinęło się na podłożu LS w 61% przypadków, przy czym VIN 3 (zróżnicowany, dVIN) współistniał z LS 50% przypadków [117]. Z kolei w doniesieniu van de Nieuwenhof i wsp. badano częstość błędnego rozpoznania dVIN jako LS w badaniu histopatologicznym [118]. Retrospektywnie przeanalizowano 61 przypadków rozpoznanych jako LS, które nie uległy progresji do nowotworu oraz 60 przypadków LS które uległy transformacji nowotworowej. W 25 (42%) przypadkach zmian, na podłożu których rozwinął się SCC, zmieniono wcześniejszą diagnozę LS na dVIN. Średni czas przejścia dVIN w SCC był krótszy (28 miesięcy) niż w przypadkach LS (84 miesiące). Ponadto zwrócono uwagę, że w badaniach histopatologicznych w przypadkach LS, które uległy progresji nowotworowej częściej obserwowano parakeratozę, dyskeratozę,

hyperplasię oraz atypię komórek warstwy podstawnej niż w przypadkach LS bez progresji do nowotworu [118]. Sugeruje to, że kobiety u których obserwuje się wymienione powyżej cechy w badaniu histopatologicznym powinny znajdować się pod stałą kontrolą, z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju SCC na ich podłożu [118]. Jednakże część autorów twierdzi, iż zjawiska parakeratozy i dyskeratozy są stosunkowo często obserwowane w badaniach histopatologicznych pacjentek z LS i nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem nowotworu [119].

### **6.3 Obraz kliniczny chorób sromu potencjalnie złośliwych i nowotworowych.**

W świetle najnowszych danych literaturowych do chorób sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym zaliczyć można: liszaj twardzinowy sromu (*lichen sclerosus*, LS), liszaj prosty przewlekły (*lichen simplex chronicus*, LSC) i liszaj płaski (*lichen planus*, LP), przy czym najlepiej udokumentowane jest ryzyko rozwoju raka sromu na podłożu LS [45, 53-59, 62-69].

Liszaj twardzinowy sromu (*lichen sclerosus*, LS) jest przewlekłą, zapalną chorobą, która może pojawić się w każdym wieku, choć rzadko występuje poniżej 2 roku życia. Najczęściej opisywane są dwa szczyty zachorowań: okres okołomenopauzalny oraz przedpokwitaniowy [120]. Z danych literaturowych wynika, że większość przypadków tego schorzenia pojawia się u kobiet w wieku 50-60 lat [121-123]. W zgromadzonym materiale średnia wieku chorych z LS mieściła się w tym zakresie, wynosiła bowiem 58,14 lat, podobnie jak w badaniu Goldstein i wsp. (52,6 lat) oraz Simpkin i wsp. (59 lat) [123, 124]. Częstość występowania LS w populacji ogólnej jest trudna do oszacowania, gdyż chore trafiają do specjalistów różnych dziedzin (ginekologia, dermatologia, urologia), ponadto część kobiet z powodu wstydu i zażenowania w ogóle nie szuka pomocy medycznej [121]. W zgromadzonym materiale częstość występowania LS w całej grupie 382 chorych ze zmianami patologicznymi w obrębie sromu wynosiła 21,7%. Na podstawie dostępnych doniesień częstość występowania LS u waha się od 1,7 do 39% [79, 86, 88, 106]. Zatem uzyskane wyniki dotyczące częstości występowania LS są zgodne z danymi literaturowymi.

LS sromu manifestuje się najczęściej jako obszary zbieleń, utworzonych z nieregularnych plam, grubo wen i wsp. oraz Ozalp i wsp. dek lub blaszek. Skóra staje się ścięczała, atroficzna, pomarszczona oraz łatwo ulega urazom. Za najbardziej charakterystyczny dla LS objaw uznaje się występowanie obszarów zbieleń, które obserwuje u 89% - 98% [124, 132]. Podobny do opisywanego w literaturze obraz kliniczny występował u większości naszych chorych na LS, gdyż dominowały typowe porcelanowo białe ogniska stwierdzone u 91,6% chorych, rzadziej obserwowano zmiany rumieniowe (31,3%) oraz przebarwienia pozapalne (24,1%). W literaturze opisuje się także występowanie w części przypadków LS teleangiektazji, wybroczyn, nadżerek, bolesnych pęknięć oraz rzadko krwotocznych pęcherzy [121]. Z czasem może pojawić się bliznowacenie zaburzające prawidłową architekturę sromu, zwężające niekiedy przedsionek pochwy, czego konsekwencją jest bolesne lub nawet niemożliwe współżycie. U niektórych chorych wargi sromowe mniejsze zrastają się z większymi, powodując zaburzenia w oddawaniu moczu, lub w trakcie trwania choroby całkowicie zanikają [120-122, 126, 128]. W analizowanym przez nas materiale obecność nadżerek i pęknięć stwierdzono u 19,3% chorych, a teleangiektazje i/lub wybroczyny występowały u 14,5% chorych. Zaburzenia architektury sromu pod postacią zaniku warg sromowych i/lub lechtaczki obserwowano 13,2% chorych, a występowanie blizn i/lub zrastanie się warg sromowych większych i mniejszych u 8,4% chorych. W badaniu Simkin i wsp. w grupie 202 kobiet z LS zbielenia występowały u 98% chorych, zmiany zanikowe u 74% chorych, zwłóknienia u 68 % chorych, nadżerki / pęknięcia u 67%, zrastanie warg sromowych u 40%, natomiast wybroczyny u 32% chorych [124]. Z kolei Cooper i wsp. wśród 327 kobiet z LS u 89% obserwowali zbielenia, u 62%, zmiany zanikowe u 28,7% zmiany rumieniowe, u 49,5% nadżerki/ pęknięcia, u 28,7% teleangiektazje/wybroczyny, u 1,2% przebarwienia oraz u 2,4% zwężenie wejścia do pochwy [132]. Ponadto badacze ci stwierdzili występowanie zmian pęcherzowych u 2,7% chorych na LS, które należą do spektrum zmian występujących w tej chorobie [132]. Co ciekawe, w badanej przez nas grupie 83 chorych z LS nie obserwowano występowania zmian pęcherzowych, zarówno u dziewcząt jak i u dorosłych chorych. Należy podkreślić, iż zebrany przez nas materiale LS stanowił najczęstsze rozpoznanie w grupie wiekowej poniżej 18 roku życia (18,5% wszystkich rozpoznań w tej grupie oraz 43,5% wśród chorób nieinfekcyjnych). U wszystkich dziewczynek

obserwowano występowanie porcelanowo-białych ognisk, ponadto stosunkowo często występowały wybroczyny (50%). Jest to warte podkreślenia, gdyż u młodych dziewcząt występowanie LS sromu może nasunąć podejrzenie molestowania seksualnego. Zdaniem niektórych autorów może to być czynnik prowokujący chorobę z uwagi na opisywany w LS objaw Koebnera, polegający na powstawaniu zmian chorobowych w miejscach po urazie mechanicznym [129-131]. Wśród naszych chorych poniżej 18 roku życia nie uzyskano danych z wywiadu rodzinnego, czy wywiadu zebranego od chorej, sugerujących możliwość urazu mechanicznego zewnętrznymi narządami płciowymi, ani też w badaniu fizykalnym nie stwierdzono cech takiego urazu.

Zmiany w przebiegu LS mogą zajmować niewielki obszar lub obejmować całą okolice sromu, krocza oraz odbytu. Najczęściej obserwuje się obecność wykwitów w obrębie bruzd między wargami sromowymi, samych warg sromowych oraz łechtaczki. Występowanie zmian w tej lokalizacji stwierdzono również w badanej przez nas grupie chorych. Najczęstszą lokalizacją były wargi sromowe większe (95,2%) i mniejsze (78,3%), spoidło tylne (69,9%) oraz okolica odbytu (54,2%). Łechtaczka oraz spoidło przednie zajmowane były odpowiednio w 47% i 33,7% przypadków. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych w 1998 roku, obejmującym 81 chorych wykazano zajęcie warg sromowych we wszystkich przypadkach, łechtaczki w 70%, krocza w 68% oraz odbytu w 32% przypadków [136]. Podobne wyniki uzyskali Simpkin i wsp., którzy obserwowali zmiany LS w okolicy warg sromowych mniejszych (85%), krocza (85%), łechtaczki (72%) oraz odbytu (50%) [124]. W odróżnieniu do LP, LS nie obejmuje błony śluzowej pochwy oraz szyjki macicy, choć u części chorych przedsionek pochwy może być również zajęty [128, 131, 133]. Występowanie zmian w przedsionku pochwy potwierdzają także nasze obserwacje dotyczące występowania ognisk LS w tej lokalizacji u 18% chorych. Współistnienie postaci pozagenitalnej LS (*extragenital lichen sclerosus*, EGLS) oceniane jest na około 6-20% [120, 127, 131]. Najczęstszą lokalizacją EGLS są pośladki, uda, piersi, szyja okolica pachowa oraz nadgarstki [120, 128]. Okolice oczu nie są zajęte. Rzadko donoszono o występowaniu wykwitów LS w obrębie błony śluzowej jamy ustnej (dotychczas około 20 dobrze udokumentowanych przypadków) [134]. Opisywano



również zajęcie skóry owłosionej głowy, z ogniskami łysienia bliznowaciejącego [135]. W ocenianej przez nas grupie chorych współistnienie EGLS występowało u 7 (8,4%) chorych. Zbliżone wyniki uzyskali Cooper i wsp. (11%), Simpkin i wsp. (13%) oraz Thomas i wsp (13%) [124, 132, 137]. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że występowanie EGLS znacznie ułatwia wstępną diagnostykę opartą na obrazie klinicznym choroby.

Dominującym objawem podmiotowym, na który uskarżały się badane przez nas chore z LS był świąd, najczęściej nasilający się w nocy. Objaw ten zgłaszany był przez 71(85,5%) kobiet. Rzadziej występowały: pieczenie (32,5%), dyspareunia (31,3%), zaparcia (16,9%) oraz dyskomfort podczas siedzenia i/lub chodzenia (9,6%). Ponadto u 6% chorych podjęcie współżycia było niemożliwe. Tylko 6% badanych z LS nie zgłaszało dolegliwości. Podobne dane podają Cooper i wsp., donoszący, że świąd dotyczył 83,8% chorych, pieczenie 7,9%, dyspareunia 22,9%, zaburzenia oddawania moczu 11,9% oraz zaparcia 6,7% [132]. W zgromadzonym przez nas materiale tylko u 10 (12,0%) chorych objawy LS pojawiły się w okresie krótszym niż 6 miesięcy, natomiast u zdecydowanej większości (39,8%) utrzymywały się przez okres dłuższy niż 3 lata, w tym u 5 chorych dłużej niż 10 lat, co świadczy o znacznym opóźnieniu w stawianiu diagnozy, zwłaszcza, że większość chorych szukała w tym czasie porady specjalisty (ginekologa, dermatologa). Z kolei Cooper i wsp. w swojej pracy podają średni okres opóźnienia postawienia diagnozy na 4,6 lat, przy czym największe opóźnienie w przypadku dziecka wynosiło 11 lat, natomiast w grupie dorosłych 51 lat [132]. W grupie badanych przez Simpkin i wsp. świąd było obecny przez ponad rok u 85% chorych [124].

W zgromadzonym materiale wykazano 4 (4,8%) przypadki rodzinnego występowania LS, dotyczące 2 par sióstr. Wywiad był w każdym przypadku znacznie obciążony chorobą Hashimoto (3 chore, oraz obie matki i pozostałe rodzeństwo). Analogiczne dane uzyskali Sampkin i wsp, którzy u 5% kobiet z LS odnotowali dodatni wywiad rodzinny [124]. W 2010 roku przeprowadzono badanie obejmujące 1052 kobiety z LS, w którym stwierdzono występowanie LS wśród członków rodzin w 11% przypadków. Kobiety z rodzinie występującym LS częściej były obciążone chorobami autoimmunologicznymi (7%), niż kobiety bez takiego

wywiadu (5%), jednak różnica dotycząca częstości występowania tych chorób nie była znamienna statystycznie. Co istotne, przypadki rodzinnego występowania LS obarczone były istotnie statystycznie większym ryzykiem rozwoju nowotworu złośliwego sromu [138]. Otrzymane w przeprowadzonym przez nas badaniu wyniki nie odzwierciedlają z pewnością rzeczywistej częstości rodzinnego występowania LS, gdyż większość chorych przyznawała, że nigdy nie poruszała tematu choroby sromu z innymi członkami rodziny.

Dane dotyczące występowania chorób towarzyszących LS sromu zebrano jedynie w oparciu o szczegółowo zebrany wywiad lekarski. Nie przeprowadzono rutynowo u wszystkich chorych badań w kierunku współwystępowania chorób autoimmunologicznych, gdyż ocena częstości występowania tych chorób nie stanowiła celu pracy. Dane dotyczące tego zagadnienia uznano jednak za interesujące i w związku z tym opisano w wynikach i poddano je dyskusji. W analizowanej grupie kobiet ze zmianami patologicznymi w obrębie sromu choroby autoimmunologiczne zgłaszało w wywiadzie 34,9% kobiet chorujących na LS. Najczęściej współistniejącym schorzeniem była choroba Hashimoto (18,1%). Ponadto u 4 kobiet obserwowano liczne, rozsiane ogniska *morphea* oraz u 3 blaszki łuszcycowe poza okolicą sromu. Rzadziej występowało bielactwo, niedokrwistość złośliwa oraz łysienie plackowate. W badaniu obejmującym 350 chorych z LS wykazano współistnienie chorób autoimmunologicznych u 21,5%; ponadto 21% badanych miało dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunologicznych [127]. Najczęściej występowała choroba Hashimoto (12%), łysienie plackowate (9%) oraz bielactwo (6%) [127]. Cooper i wsp. wykazali obecność chorób autoimmunologicznych u 28% (u 9% w grupie kontrolnej), natomiast Kreuter i wsp. u 18,9% chorych z LS [139, 140]. Z kolei Birenbaum i wsp. donoszą o występowaniu chorób tarczycy u 30% chorych z LS [140]. Lutz i wsp. podkreślają konieczność oceny zewnętrznych narządów płciowych u pacjentów z *morphea*, gdyż wykazano, iż u 38% badanych współistniał LS okolicy genitalnej [142]. Ponadto w badaniu Sampkin i wsp. w grupie chorych z LS, 17% kobiet obciążonych było łuszcycą, natomiast ogniska *morphea* obserwowano u 2% badanych. Kreuter i wsp. w swoim doniesieniu stwierdzili ogniska *morphea* u 2,3%, natomiast łuszcycę u 0,3% chorych z LS [140]. Zatem zarówno wyniki badań

własnych, jak i dane literaturowe sugerują, że chore na LS powinny być obserwowane i diagnozowane w kierunku potencjalnych chorób autoimmunologicznych. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań, których celem będzie ocena współwystępowania LS i chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Z dostępnej literatury wynika, że ryzyko rozwoju SCC na podłożu LS wynosi od 0,3 do 4,9% [55, 120, 127, 132, 143, 144]. Co istotne, występowanie cech histopatologicznych LS stwierdza się u 25-76,1% chorych na SCC sromu [117, 143, 145-148], co przedstawiono w Tabeli 42.

**Tabela 42. Częstość występowania histopatologicznych cech liszaja trądzinowego u chorych z rakiem kolczystokomórkowym sromu (SCC).**

<b>Piśmiennictwo</b>	<b>Liczba chorych z SCC sromu</b>	<b>% chorych z LS</b>
Leibowitch i wsp. [117]	78	61%
Hagedorn i wsp. [143]	1287	33%
Chiesa-Vottero i wsp. [145]	44	33%
Zaino i wsp. [146]	60	25%
MacLean wsp. [147]	171	43%
Vilmer i wsp. [148]	67	76,1%

W zebranych przez nas materiale SCC na podłożu LS zdiagnozowano tylko w jednym przypadku, u chorej 71-letniej (LS obecny około 6 lat przed zdiagnozowaniem nowotworu). Ponadto u jednej chorej na podłożu LS, po około 10 latach trwania choroby doszło do rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia (VIN 3). W tym przypadku LS rozpoznano na podstawie badania histopatologicznego około 12 miesięcy przed pojawieniem się nadżerki, która nie wykazywała tendencji do gojenia się. Zmiana ta została poddana weryfikacji histopatologicznej w wyniku której rozpoznano VIN 3. W badaniu Cooper i wsp. w grupie 327 chorych z LS, u 6 (1,8%) doszło do rozwoju SCC [132]. Bradford i wsp. w długotrwałej obserwacji chorych z LS stwierdzili obecność SCC u 5 z 45 chorych,

które nie stosowały się w pełni do zaleceń terapeutycznych oraz nie stwierdzili SCC u żadnej z 84 całkowicie stosujących się do zaleceń chorych [149]. Mechanizm prowadzący transformacji nowotworowej nie jest znany. Według niektórych autorów istnieje zależność między czasem występowania objawów (świądu oraz powstających w trakcie drapania uszkodzeń skóry) a ryzykiem rozwoju nowotworu [150]. Jones i wsp. analizowali dane kliniczne 102 kobiet z rozpoznaniem SCC sromu. Stwierdzili oni, że objawy w okolicy sromu były obecne przez okres dłuższy niż 6 miesięcy w 83% przypadków oraz dłużej niż 5 lat w 28% przypadków [151]. Przed postawieniem diagnozy SCC 30% chorych było przynajmniej trzykrotnie konsultowanych z powodu dolegliwości w obrębie zewnętrznych narządów płciowych, a 25% miało wcześniej wykonywane badanie histopatologiczne [151]. W wytycznych EADV (*European Academy of Dermatology and Venereology*-Europejska academia Dermatologii i Wenerologii) z 2015 roku zwrócono uwagę, iż nie związane z HPV (*Human Papilloma Virus*-wirus brodawczaka ludzkiego) przypadki SCC powstające na podłożu przewlekłych dermatoz, takich jak LS i LP wykazują ekspresję p53, natomiast brak w tych przypadkach ekspresji p16<sup>ink4a</sup> [131]. Podkreślono ponadto, iż brak aktualnie jednoznacznych dowodów, by skuteczne leczenie LS zmniejszało ryzyko rozwoju SCC lub by miejscowe leczenie immunosupresyjne zwiększało to ryzyko [131]. Z jednej strony bowiem leczenie powoduje poprawę stanu miejscowego, z drugiej strony stosowane w terapii glikokortykosteroidy oraz inhibitory kalcyneuryny mogą powodować lokalną immunosupresję, a w konsekwencji reaktywację latentnej infekcji potencjalnie onkogennych wirusów HPV [152]. Istnieją również pojedyncze doniesienia sugerujące występowanie zwiększonego ryzyka rozwoju SCC na podłożu LS, u osób z grupą krwi A [153]. Zarówno przedstawione powyżej obserwacje własne, jak i zebrane dane literaturowe wskazują, że na podłożu LS może dochodzić do rozwoju procesu nowotworowego *in situ* lub inwazyjnego. Przeprowadzona szczegółowa analiza obrazu klinicznego LS, VIN 3 i SCC rozwijającego się na podłożu LS wykazuje brak markerowych objawów podmiotowych i przedmiotowych, mogących świadczyć o transformacji nowotworowej. W związku z tym przeprowadzenie badania histopatologicznego jest wskazane, zwłaszcza w przypadkach opornych na leczenie oraz u chorych przewlekłym przebiegiem klinicznym LS.



Liszaj płaski (*Lichen planus*, LP) jest przewlekłym schorzeniem zajmującym skórę i błony śluzowe jamy ustnej, sromu, pochwy, jak również skórę owłosioną głowy oraz paznokcie [96]. W literaturze znajdujemy również pojedyncze doniesienia o występowaniu LP w obrębie przełyku, spojówek oraz krtani [154-156]. U około 15-35% chorych z LP stwierdza się izolowane zmiany w obrębie błon śluzowych, natomiast u 65% chorych typowym dla LP zmianom skórnymi towarzyszą ogniska LP błon śluzowych jamy ustnej (*oral lichen planus*, OLP) [157]. Szacuje się, iż w populacji ogólnej częstość OLP wynosi 0,5-2% [158-160]. Z kolei zajęcie skóry i okolicy genitalnej u chorych z OLP opisywano w 10-19% przypadków [160-163]. Jedynie Di Fede i wsp. wykazali zajęcie okolicy zewnętrznych narządów płciowych w 75,6% przypadków chorych z OLP [164]. LP sromu może dotyczyć dorosłych kobiet w różnym wieku. Dotychczas opublikowano tylko jeden przypadek występowania choroby u dziewczynki [164]. W zgromadzonym materiale średnia wieku chorych z LP wynosiła 59,4 lata. Dane te są zgodne z doniesieniami innych autorów, gdyż raportowana średnia wieku kobiet z LP sromu wynosi od 40 do 58 lat [113, 166-169]. Częstość występowania LP w obrębie błon śluzowych żeńskich zewnętrznych narządów płciowych (izolowanych lub współistniejących z innymi odmianami LP) w ogólnej populacji kobiet nie jest znana. W zgromadzonym materiale częstość występowania LP sromu w grupie 382 kobiet ze zmianami chorobowymi w obrębie zewnętrznych narządów płciowych wynosiła 6,3%. Na podstawie dostępnej literatury można oszacować częstość występowania tego schorzenia w obrębie sromu na 1,42 do 11,5% [79, 80, 86, 87]. Z kolei w grupie naszych 173 chorych ze zmianami w obrębie żeńskich zewnętrznych narządów płciowych, poddanych diagnostyce histopatologicznej, częstość występowania LP wynosi 13,9%. W oparciu o dane literaturowe można stwierdzić, że odsetek ten wynosi od 0 do 9% [93, 110, 112]. Znaczne rozbieżności dotyczące częstości występowania LP u chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej mogą wynikać z różnic we wskazaniach do przeprowadzenia tej diagnostyki, bowiem w niektórych badaniach biopsję pobierano u klinicznie bezobjawowych osób, u których występowały jedynie dolegliwości subiektywne. Prawdopodobnie nie u wszystkich chorych z typowym obrazem klinicznym rozpoznanie weryfikowano histopatologicznie. Ponadto istotny dla prawidłowego rozpoznania jest wybór odpowiedniego miejsca do pobrania wycinka (brzeg zmiany), co również może

wpływać na wynik badania histopatologicznego. Dodatkowo obraz histopatologiczny odmiany nadżerkowej LP bywa niespecyficzny, a mieszany naciek z limfocytów i histiocytów (odczyn lichenoidalny) można obserwować oprócz LP również w LS, reakcjach alergicznych, chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi, pemfigoidzie błon śluzowych oraz toczniu rumieniowatym [126]. Ponadto Chan i wsp. podkreślili, że część przypadków rozpoznanych przez nich jako *Zoon vulvitis*, byłoby przez innych patologów rozpoznane jako wczesna postać LS lub LP [111]. Jest to kolejny dowód, iż doświadczenie oceniającego materiał biopsyjny jest niezwykle ważne i w pewnych sytuacjach obraz histopatologiczny wymaga korelacji z obrazem klinicznym, a co za tym idzie ścisłej współpracy między klinicystą a patologiem. Reasumując, biorąc pod uwagę dostępne dane literaturowe i wyniki badań własnych można przyjąć, że częstość występowania LP w grupie chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej z powodu zmian w obrębie sromu wynosi od 0 do 13,9% [93, 79, 109-113].

Postać genitalna LP może manifestować się występowaniem płasko-wyniosłych grudek zlokalizowanych głównie w okolicy warg sromowych większych. Ogniska LP błon śluzowych obserwuje się najczęściej w obrębie warg sromowych mniejszych; są to połyskujące ogniska rumieniowe, łatwo krwawiące pod wpływem dotyku [169]. Niekiedy wtórnie mogą pojawić się nadżerki. Najbardziej typowym obrazem klinicznym dla LP jest występowanie na brzegu zmian rumieniowych koronkowych (drzewkowatych) zbieleń, stanowiących najlepsze miejsce, do pobrania materiału do badania histopatologicznego [96, 97, 169]. U większości chorych brak jest patognomonicznych cech LP, a wczesne zmiany rumieniowe mogą przypominać inne dermatozy zapalne, takie jak LS lub VIN. Oprócz typowej postaci LP sromu wyróżnia się również jest postać nadżerkową i przerostową [170]. W 2013 roku Simpson i wsp. opracowali kryteria diagnostyczne dla nadżerkowej postaci LP sromu (tabela 43). Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie 3 z 9 kryteriów [171].

**Tabela 43. Kryteria diagnostyczne dla nadżerkowej postaci liszaja płaskiego sromu wg Simpsona i wsp. [171].**

Kryteria diagnostyczne	
1.	Obecność dobrze odgraniczonych nadżerek lub połyskującego rumienia w przedsionku pochwy
2.	Obecność hiperkeratotycznego białego brzegu na granicy rumienia / nadżerki +/- Obecność siateczki Wickhama w okolicy zmian
3.	Świąd lub pieczenie
4.	Bliznowacenie lub zaburzenia architektury sromu
5.	Obecność stanu zapalnego pochwy
6.	Zajęcia błon śluzowych innych okolic
7.	Dobrze zróżnicowane pasmo „komórek stanu zapalnego” w strefie błony podstawnej
8.	Pasma „komórek stanu zapalnego” utworzone głównie przez limfocyty
9.	Objawy degeneracji komórek warstwy podstawnej, np. ciała Civatte’a, nieprawidłowe keratocyty, apoptoza w obrębie błony podstawnej

U badanych przez nas chorych na LP najczęściej obserwowano obecność siateczkowatych, białych zmian (66,7%) oraz nieostro odgraniczonych, połyskujących wykwitów rumieniowych (37,5%). Rzadziej występowały nadżerki (25%), zanik warg sromowych i/lub łechtaczki (20,8%) oraz postępujące zarostowe zapalenie pochwy (12,5%). W badaniu Cooper i wsp. w grupie 144 chorych z LP dominowały nadżerki (97%) białe, siateczkowate zmiany (82%), zwężenie wejścia do pochwy (59%) oraz zmiany rumieniowe (45%). Co ciekawe, stosunkowo rzadko obserwowano zbielenia (21%) oraz wybroczyny (2%) [172]. Z kolei Belfiore i wsp. najczęściej opisywali występowanie zmian zanikowych (66%) oraz nadżerek (50%), rzadziej blaszek (25%), zaś siateczkowate wykwit stwierdzono jedynie u 6% chorych z LP sromu [173].

W badanej grupie chorych najczęściej zajęтым obszarem był przedsionek pochwy (66,7%), wargi sromowe mniejsze (50%) oraz spoidło tylne (41,7%). Belfiorei wsp. podają zbliżone dane dotyczące lokalizacji zmian chorobowych; ogniska w obrębie warg sromowych mniejszych (47%), spoidła tylnego (31%) oraz przedsionka

pochwy (12%) [173]. Najczęściej zajmowanym obszarem poza okolicą sromu w badanej grupie z LP była błona śluzowa jamy ustnej (37,5%) oraz skóra (33,3%). Rzadziej obserwowano zajęcie paznokci (16,7%) i pochwy (12,5%). Nie odnotowano w naszym materiale współistnienia zmian LP w obrębie skóry owłosionej głowy. W badaniu Byrd i wsp. współistnienie zmian na błonach śluzowych jamy ustnej stwierdzono u 87,5% , natomiast wykwity LP na skórze u 31,2% chorych z LP sromu [174]. Cooper i wsp. w grupie 114 chorych z LP sromu obserwowali zajęcie jamy ustnej w 59%, zmiany skórne w 19% oraz pochwy w 52% przypadków. Rzadziej wykwity zlokalizowane były na skórze owłosionej głowy (8%) oraz paznokciach (4%) [172]. W badaniu Olszewskiej i wsp., oceniającej częstość występowania zmian w obrębie skóry owłosionej głowy u chorych z rozpoznaniem *vulvovaginal gingival* LP (VVG-LP, zespół obejmujący współistnienie zajęcia pochwy, sromu oraz okolicy dziąseł), wykazano obecność zajęcia okolicy skalpu u 75% chorych [175].

W obserwowanej grupie chorych z LP sromu dominującymi objawami były pieczenie oraz świąd, zgłaszane przez odpowiednio 66,7% i 58,3% chorych. Ponadto u 33,3% badanych występował ból i pojawiały się pęknięcia w trakcie współżycia. Zbliżone do naszych obserwacje poczynili Cooper i wsp., którzy podają, że u badanych przez niego chorych dominowały: ból (80%), świąd (65%) oraz ból w trakcie współżycia (61%) [172]. Z kolei Kirtsching i wsp. donosi, że 75% chorych skarżyło się na bolesność, a 64% na świąd okolicy sromu [169]. Przedstawiona powyżej znaczna różnorodność objawów klinicznych LP i zasadnicze różnice dotyczące częstości występowania poszczególnych objawów sugerują, że trudno jednoznacznie ustalić typowy obraz kliniczny tego schorzenia. Istotną pomoc w rozpoznaniu LP sromu stanowi stosunkowo częste występowanie objawów typowych dla tej choroby w okolicach pozagenitalnych, niemniej jednak rozstrzygającą rolę w diagnostyce LP odgrywa badanie histopatologiczne.

Średni okres między pojawieniem się pierwszych objawów a postawieniem rozpoznania w badanej grupie wynosił 53,7 miesięcy. Konsekwencją tak znaczącego opóźnienia we wdrożeniu właściwego leczenia mogą być powikłania, takie jak zanik warg sromowych, łechtaczki oraz zarostowe zapalenie pochwy, obserwowane w

badanej grupie w ponad 20% przypadków. Zatem wczesna diagnostyka i leczenie LP może w znacznym stopniu przyczynić się do poprawy jakości życia chorych oraz istotnie zmniejszyć ryzyko ciężkich powikłań. Ponadto należy podkreślić, iż częste występowanie w LP objawów zlokalizowanych poza okolicą sromu wskazuje na celowość ścisłej współpracy specjalistów różnych dziedzin, zwłaszcza dermatologa, stomatologa i ginekologa.

Dane dotyczące występowania chorób współistniejących z LP zebrano na podstawie wywiadu lekarskiego. Podobnie jak w przypadku LS, nie przeprowadzono rutynowo u wszystkich chorych badań w kierunku chorób autoimmunologicznych, w związku z tym ocena częstości występowania chorób towarzyszących nie została ujęta w celach pracy. Uzyskane na podstawie wywiadu dane są jednak interesujące, zwłaszcza w kontekście danych literaturowych. Na przestrzeni ostatnich lat sugeruje się bowiem, iż zarówno LP, jak i LS są chorobami o podłożu autoimmunologicznym. Oba schorzenia, podobnie do innych chorób autoimmunologicznych przeważają u kobiet [96, 120]. Ponadto w obu schorzeniach często współistnieją inne choroby autoimmunologiczne (choroby tarczycy, bielactwo) [126, 127, 176]. Interesujący jest fakt, że u ponad 60% chorych z odmianą nadżerkową LP sromu wykazano obecność krążących przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom błony podstawnej [177, 178]. Terlou i wsp. wykazali wysokie stężenie BIC/miR 155 oraz zwiększoną ekspresję genów kodujących prozapalne cytokiny, zaangażowane w procesy autoimmunologiczne (CXCR3 oraz CCR5) w grupie chorych z LS i LP sromu (zjawiska te były bardziej wyrażone u chorych z LP) [179]. Autorzy podkreślają jednak konieczność dalszych badań nad rolą mir-155 i odpowiedzi immunologiczną w obu schorzeniach, co z kolei mogłoby się przyczynić do poszukiwań terapii celowanych [179]. Z kolei Olszewska i wsp. obserwowali podwyższone stężenie SES-ANA (*Squamous Epithelium-Specific Antinuclear Antibodies*), czyli przeciwciał charakterystycznych dla przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej, w grupie chorych z VVG-LP, zwłaszcza u osób ze znacznym nasileniem zmian w obrębie błon śluzowych [175]. Autorzy sugerują jednocześnie, iż przeciwciała te stanowią mogą marker VVG-LP oraz odmian LP z ciężkim i opornym na leczenie zajęciem błon śluzowych [175]. W badanej przez nas grupie najczęściej zgłaszanymi chorobami współistniejącymi były: nadciśnienie tętnicze



(25%) oraz cukrzyca (20,8%). U 20,8% chorych zdiagnozowano przeszłości nowotwór (jelita grubego, piersi, chorobę Bowena sromu). Ponadto 20,8% chorych było obciążonych chorobami autoimmunologicznymi (16,7% choroba Hashimoto i 4,2% RZS). Kirtsching i wsp. w grupie 44 chorych z LP sromu stwierdzili, że 15,9% badanych było przeszłości leczonych z powodu nowotworów, zaś 15,9% było obciążonych chorobami tarczycy, po 4,5% cukrzycą i łuszczycą [169]. Z kolei Setterfield i wsp. obserwowali współistnienie chorób autoimmunologicznych u 30% chorych oraz łuszczycy u 25% chorych z LP sromu [180].

Pomimo, iż pierwsze doniesienie dotyczące rozwoju SCC na podłożu LP sromu pochodzi z 1989 roku, to zjawisko transformacji nowotworowej w ogniskach LP nie jest jak dotąd dobrze udowodnione i opiera się głównie na opisach przypadków [182, 66-69] oraz krótkich wzmiankach zawartych w pracach skupiających się na diagnostyce i leczeniu LP [65, 169, 172, 181-183]. W Tabeli 44 zebrano opisane w literaturze przypadki transformacji nowotworowej zmian w przebiegu liszaja płaskiego.

**Tabela 44. Charakterystyka udokumentowanych przypadków transformacji nowotworowej w liszaju płaskim.**

Autor, rok	Wiek	typ	Lokalizacja	Współistnienie innych typów LP	Monitorowanie
Lewis 1994 [66]	79	przerosły	warga większa	Jama ustna	Ca w trakcie diagnozy
	80	przerosły	warga większa	Jama ustna	Ca w trakcie diagnozy
Dwyer 1995[67]	58	nadżerkowy	warga mniejsza	Jama ustna, skóra	Ca w trakcie diagnozy
Frank 1995 [68]	70	nadżerkowy	Przedsionek pochwy	Jama ustna, skóra	Ca w trakcie diagnozy
Jones 2001 [69]	62	rumień	warga mniejsza	Jama ustna, gardło, skóra	Po 22 latach

Istnieją hipotezy, iż do transformacji nowotworowej może dochodzić na drodze zaburzeń regulacji podziałów komórek, uszkodzeń DNA oraz zaburzeń w integralności nabłonka, spowodowanych stresem oksydacyjnym oraz cytokinami uwalnianymi przez komórki uczestniczące w przewlekłym procesie zapalnym w przebiegu LP [126]. Ryzyko rozwoju nowotworu na podłożu LP sromu, jak również czynniki mogące wpływać na powstanie zmian złośliwych nie są poznane. W literaturze częstość występowania SCC sromu oraz VIN 3 w grupie chorych z LP sromu oceniana jest od 1,5 do 7,9% (Tabela 45) [65, 169, 172, 181, 183, 184].

**Tabela 45. Częstość występowania raka kolczystokomórkowego sromu i śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia w grupie chorych z liszajem płaskim sromu.**

<b>Piśmiennictwo</b>	<b>Liczba chorych liszajem płaskim sromu</b>	<b>Liczba VIN3/SCC</b>	<b>Ryzyko transformacji nowotworowej</b>
Simpson wsp. [65].	172	4 (2 VIN 3; 2 SCC)	2,3%
Kirtschig I wsp. [169]	44	1 (SCC)	2,3%
Cooper i wsp. [172]	114	9 (7 VIN 3, 2 SCC)	7,9%
Kennedy i wsp. [181]	113	2 (SCC) (oraz 2 SCC w jamie ustnej)	1,8%%
Santegoets i wsp. [183]	95	2 (SCC)	2,1%
Bradford i wsp. [184]	131	2(VIN 3)	1,5%
<i>Analizowana w tym opracowaniu grupa chorych.</i>	<i>24</i>	<i>1 (VIN3)</i>	<i>4,2%</i>

W badanej grupie chorych z LP, jedynie u jednej 85-letniej kobiety zdiagnozowano współistnienie VIN 3. Pierwsze objawy w postaci świądu pojawiły się kilka lat (3-4 lata) przed postawieniem diagnozy. U chorej zajęte były również błony śluzowe

jamy ustnej. Zmiany zlokalizowane były głównie w przedsionku pochwy oraz w okolicy spoidła tylnego. Miały charakter hiperkeratotycznych, białawych blaszek znajdujących się na granicy ostro odgraniczonych, połyskujących plam rumieniowych otoczonych drzewkowatymi zbieleniami. Regauer i wsp. dokonali klinicznej analizy 38 chorych z SCC sromu na podłożu LP [185]. Większość nowotworów objawiała się klinicznie jako rozległe owrzodzenia. Około 30% wszystkich przypadków SCC powstało na podłożu postaci nadżerkowej LP, pozostałe poprzedzone były występowaniem grudek lub blaszek. Wszystkie przypadki dotyczyły nieowłosionego obszaru błon śluzowych sromu, przy czym SCC najczęściej obserwowano w przedsionku pochwy [185]. Obserwacje tych autorów pokazują, iż SCC pojawiające się na podłożu LP są agresywnymi nowotworami, charakteryzującymi się wysokim odsetkiem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych i ponad 30% ryzykiem zgonu, najczęściej w okresie 3 lat od rozpoznania [185]. W naszym przypadku VIN 3, który rozwinął się na podłożu LP o przewlekłym przebiegu, rozpoznanie postawiono na wczesnym etapie rozwoju procesu nowotworowego, co umożliwiło podjęcie właściwego leczenia.

Liszaj prosty przewlekły (*Lichen simplex chronicus*, LSC) jest przewlekłą, zapalną dermatozą, cechującą się występowaniem świądu i lichenifikacji [186]. W literaturze znaleźć można wiele synonimów dla tej jednostki chorobowej: neurodermit (*neurodermitis*), dystrofia przerostowa (*hyperplastic dystrophy*) czy rozrost płaskonabłonkowy (*squamous cell hyperplasia*) [78, 186, 187]. Większość autorów uważa, że jest to po prostu zlokalizowana odmiana atopowego zapalenia skóry [78, 188]. Przyczyną powstawania zmian skórnych typowych dla LSC jest świąd, którego konsekwencją jest mechaniczne drażnienie przez drapanie i pocieranie. Powstałe pryzmosy i lichenifikacja powodują świąd, tworząc błędne koło chorobowe, którego przerwanie jest niezbędne do uzyskania poprawy klinicznej [78, 188]. Schorzenie pojawia się zwykle w populacji dorosłych w średnim wieku (30-50 lat), choć może występować również u dzieci [96]. W zgromadzonym materiale średnia wieku chorych z LSC wynosiła 45,3 lat. Nie obserwowano żadnego przypadku występowania u dzieci. Schorzenie występowało częściej w grupie chorych powyżej 50 roku życia (58,6%), niż w grupie między 18 a 50 rokiem życia (41,4%). W badaniu Rajalakshmi i wsp. średnia wieku chorych z LSC wynosiła 44,85, natomiast

grupą wiekową, gdzie najczęściej rozpoznano LSC były kobiety w wieku 31-45 lat [189]. Uważa się, iż LSC okolicy anogenitalnej jest częstą chorobą. Szacuje się, że częstość występowania tego schorzenia w populacji zachodnioeuropejskiej i amerykańskiej wynosi około 0,5 % [78]. W analizowanym materiale w całej grupie chorych ze zmianami patologicznymi w obrębie sromu LSC zdiagnozowano u 7,6%, co odpowiada częstości występowania LSC u kobiet zgłaszających się do lekarza z powodu zmian w obrębie sromu, którą szacuje się na 5,6-38,3% [79, 80, 86, 87]. Duże rozbieżności w częstości występowania LSC mogą wynikać przede wszystkim z braku ujednoczenia na przestrzeni lat terminologii dotyczącej schorzeń sromu. W niektórych badaniach wszystkie dermatozy mogące przebiegać z lichenifikacją były rozpatrywane łącznie [79]. Ponadto podstawową trudnością w diagnostyce różnicowej LSC jest ustalenie czy mamy do czynienia z pierwotną, czy wtórną postacią choroby, co stanowi znaczne utrudnienie w postawieniu właściwego rozpoznania. W badanej grupie chorych współwystępowanie LSC z innymi schorzeniami zdiagnozowano w 5 przypadkach (3 LS, 1 LP, 1 VIN3).

W oparciu o dane literaturowe odsetek LSC wśród chorych poddanych diagnostyce histopatologicznej z powodu dolegliwości w obrębie sromu waha się od 21 do 42,9% [79, 109]. Znaczne różnice w częstości występowania LSC u tych chorych mogą wynikać z faktu, iż część autorów łączyła w jedną grupę LSC oraz wyprysk (alergiczny, niealergiczny i inne postaci) [79]. Ponadto w niektórych przypadkach diagnostykę histopatologiczną wykonywano u chorych zgłaszających się jedynie z powodu świądu sromu [110].

Podstawowym objawem, stwierdzanym u wszystkich chorych z LSC jest świąd. Cechą charakterystyczną jest brak możliwości kontrolowania przez chorą tego objawu, zwłaszcza w nocy. Ponadto drapanie i pocieranie przynosi chorym ulgę, a część osób drapie skórę, dopóki nie powstaną uszkodzenia i świąd nie zostanie zastąpiony przez ból. [78, 188] Typowe jest nasilenie objawów świądu związane z ciepłem, poceniem się, czy drażnieniem przez ubranie i środki higieniczne, jak również w czasie menstruacji i aktywności seksualnej [78, 189]. Najczęściej obserwuje się obustronne występowanie zmian, choć czasem, prawdopodobnie jako skutek drapania ręką dominującą, mogą one występować asymetrycznie [89, 78,

190, 191]. Chore mogą zgłaszać występowanie nasilonego świądu pochwy, lecz nigdy nie obserwuje się zmian w tej okolicy [78]. W grupie przez nas badanej świąd obecny był u wszystkich chorych z rozpoznaniem LSC. Nasilenie świądu oceniane w skali NRS wynosiło średnio na 7,3, co świadczy o dużym nasileniu tego objawu u chorych na LSC. Rzadziej Chore zgłaszały pieczenie (31%) oraz ból (21%). Średni czas występowania objawów, przed postawieniem rozpoznania wynosił 57,65 miesięcy. Zbliżone dane otrzymano w badaniu Rajalakshmi i wsp., w którym 100% chorych zgłaszało występowanie świądu, przy czym średni stopień nasilenia świądu w skali VAS (*visual analogue scale*, wizualna skala analogowa oceny świądu) wynosił tam 6,39, natomiast średni czas od pojawienia się dolegliwości do postawienia rozpoznania oceniono na 30,6 miesięcy [190].

U kobiet chorujących na LSC wykwity lokalizują się najczęściej w obrębie warg sromowych większych, jednakże mogą zajmować również wargi sromowe mniejsze, przedsionek pochwy oraz okolicę odbytu [78, 191]. W analizowanym materiale, zgodnie z doniesieniami literaturowymi, najczęstszą lokalizacją zmian chorobowych były wargi sromowe większe (62,1%), okolica krocza (27,6%) oraz odbytu (20,7%). W grupie naszych chorych z LSC w obrazie klinicznym dominowały nieostro odgraniczone ogniska rumieniowe (69%). Rzadziej obserwowano lichenifikację (58,6%) oraz nadżerki (51,7%). W jedynym z badań oceniających obraz kliniczny chorych z odmianą genitalną LSC obecność lichenifikacji była konieczna do postawienia rozpoznania, zatem występowała u wszystkich badanych [190]. Autorzy, podobnie jak w naszym materiale, obserwowali zmiany chorobowe głównie w obrębie warg sromowych większych (78,2%) [190].

Dane dotyczące współistnienia chorób przewlekłych zebrano jedynie w oparciu o szczegółowy wywiad lekarski. W zebranych materiale u 20,7% chorych z LSC stwierdzono występowanie chorób psychiatrycznych (depresja, nerwica), ponadto 13,8% leczonych było z powodu chorób autoimmunologicznych (choroba Hashimoto, łuszczyca, bielactwo). Uważa się, iż LSC częściej występuje w grupie chorych z depresją, schorzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, czy z niepokojem [78, 193, 194]. Pomimo, że chorzy z LSC rzadko zgłaszają, by czynniki psychologiczne miały związek z nasileniem objawów chorobowych, udowodniono wpływ



czynników psychogennych na nasilenie objawów chorobowych [195, 196, 197]. Dla porównania Rajalakshmi i wsp. obserwowali współistnienie chorób psychiatrycznych u 6,7% chorych z LSC okolicy anogenitalnej [190]. Wyprysk kontaktowy alergiczny lub wyprysk z podrażnienia mogą predysponować do rozwoju zmian typowych dla LSC [78, 188]. W związku z tym u wszystkich naszych chorych z LSC wykonano testy płatkowe, uzyskując dodatni wynik u 20,7% badanych (siarczan niklu w większości przypadków, rzadziej mieszanka zapachowa i siarczan neomycyny). Z kolei Virgili i wsp. wykazali obecność dodatnich testów płatkowych na przynajmniej jeden alergen u 47,5% chorych z LSC okolicy sromu (w 26% wykryty alergen był przyczyną zaostrzeń choroby) [191]. Zatem wykonywanie testów płatkowych może być przydatne w codziennej praktyce, zwłaszcza u chorych nie reagujących na standardowe metody leczenia [188, 198, 199]. Biorąc pod uwagę zebrane dane wydaje się, że podstawą w diagnostyce LSC jest dobrze zebrany wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem świądu oraz występowanie lichenifikacji. Pomocne może okazać się również wykonywanie testów płatkowych. W przypadkach klinicznie wątpliwych oraz w przypadku podejrzenia rozwoju procesu nowotworowego rozstrzygające znaczenie posiada badanie histopatologiczne. W niektórych przypadkach celowe staje się podjęcie współpracy ze specjalistą psychiatrii, gdyż wdrożenie leczenia ewentualnych chorób psychiatrycznych może przyczynić się do poprawy efektów leczenia dermatologicznego (np. przez zmniejszenie niepokoju, lęku).

Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące powstania SCC na podłożu LSC [57-60, 200]. Uważa się, że przewlekły świąd i pocieranie mogą działać jako „promotory” rozwoju nowotworu m.in. przez pobudzenie proliferacji komórek [78, 150]. Ponadto warto podkreślić, iż istnieje możliwość współistnienia LSC z innymi schorzeniami, w tym również VIN. W takiej sytuacji brak weryfikacji histopatologicznej może skutkować progresją, zwłaszcza w przypadku stosowania miejscowej immunosupresji zalecanej u chorych z LSC [98]. W grupie badanych przez nas chorych na LSC współistnienie SCC sromu zdiagnozowano u jednej chorej, która zgłaszała występowanie świądu od około 1,5 roku. Okres ten wydaje się zbyt krótki do powstania SCC na podłożu wcześniej występującego LSC, nie wyklucza jednak rozwoju nowotworu na podłożu tej przewlekłej dermatozy. Dotychczas brak

jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów na podłożu LSC, jednakże pojedyncze przypadki opisywane w literaturze pokazują, iż należy zachować czujność w przypadku chorych z wieloletnim wywiadem chorobowym, jak również u osób nie odpowiadających na wdrożone leczenie. Konieczne są jednak dalsze, wieloletnie obserwacje, które pozwolą określić rzeczywiste ryzyko wystąpienia transformacji nowotworowej w przebiegu LSC. Ponadto należy podkreślić możliwość współistnienia LSC z innymi schorzeniami, w tym z nowotworami. Warto zwrócić uwagę na fakt, że objawy subiektywne, zwłaszcza świąd towarzyszący LSC, mogą w sposób znaczący zdominować obraz kliniczny i jednocześnie odsunąć podejrzenie innych chorób leżących u podłoża zmian.

Śródnaślukowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3), uznawane za zmianą prekursorową dla rozwoju inwazyjnego raka kolczystokomórkowego sromu (SCC), jest rakiem płaskonabłonkowym *in situ* [45]. VIN 3 stanowił 2,6% (10 przypadków) rozpoznań stawianych u wszystkich badanych przez nas chorych ze zmianami w okolicy sromu, co jest zgodnie z danymi literaturowymi raportującymi częstość od 0 do 10,8% [79, 80, 82, 87]. Badania ostatnich lat nad etiopatogenezą SCC sromu wykazały, że różni się ona pod wieloma względami u młodych i u starszych kobiet [201]. U młodych chorych najczęstszą przyczyną powstania nowotworu sromu jest infekcja HPV i rozwija się on przez długi okres na podłożu VIN 3 [201,202]. U starszych kobiet SCC poprzedzony jest najczęściej występowaniem przewlekłych dermatoz sromu [202, 203]. Uważa się, że w grupie chorych z rozpoznaniem VIN 3, około 20% jest w wieku poniżej 50 roku życia [204]. Z kolei SCC sromu pojawia się głównie u kobiet w wieku 65 do 75 lat [205]. Natomiast w zgromadzonym przez nas materiale zarówno VIN 3, jak i SCC występował głównie u kobiet po 60 roku życia (średnia wieku chorych z rozpoznaniem VIN 3 62,5 lat, z SCC 67,3 lata). Co ciekawe, zdiagnozowano tylko 1 przypadek VIN 3 w grupie wiekowej poniżej 50 roku życia. Z kolei w badaniu Siegler i wsp. średnia wieku chorych z VIN 3 wynosiła 43 lata, natomiast w badaniu McNally i wsp. -53,9 lat, czyli mniej niż w naszych obserwacjach [206, 207]. W ostatnich latach notuje się systematyczny wzrost rozpoznawalności VIN 3, zwłaszcza u młodych kobiet [208]. Nie zaobserwowaliśmy takiej tendencji wśród naszych chorych, jednak niewielka liczba przypadków VIN 3,

wynikająca najprawdopodobniej z faktu, że kobiety te trafiają przede wszystkim na konsultacje do specjalistów ginekologii nie upoważnia nas do formułowania jednoznacznych wniosków.

Klinicznie VIN 3 może manifestować się jako szaro-biały obszar o szorstkiej powierzchni, czerwona wrzodziejąca zmiana lub nieostro odgraniczona, nieco uniesiona biała lub rumieniowa blaszka [203]. Przyjmuje się, że wykwyty są zwykle mało specyficzne, a podejrzenie choroby powinna zawsze nasunąć obecność opornych na leczenie ognisk u kobiet z LSC, LP lub wieloletnim świadkiem okolicy sromu w wywiadzie [202]. Objawy subiektywne zgłaszane przez osoby z rozpoznaniem VIN 3 wynikają przede wszystkim z chorób współistniejących, głównie LS [203].

Obszarami najczęściej zajęтыми przez ogniska chorobowe są wargi sromowe większe i mniejsze oraz spoidło tylne, rzadziej łechtaczka, wzgórek łonowy, krocze, czy okolica odbytu [203, 2012]. W ponad 40% przypadków zmiany występują wielogniskowo [212, 213]. Jednak w badanej przez nas grupie chorych, w większości przypadków VIN 3 (70%) obserwowano występowanie izolowanych zmian. Wykwity miały charakter uniesionych tarcz (60% przypadków) i/ lub zanikowych plam (50% przypadków), niekiedy z obecnością nadżerek na powierzchni (40% przypadków). W naszym badaniu najczęstszą lokalizacją VIN 3 były okolica krocza (40%) oraz rzadziej wargi sromowe większe (30%). Objawy subiektywne zgłaszały wszystkie chore z współistniejącymi przewlekłymi dermatozami (LS i LP) oraz 4 chore z izolowanymi zmianami w przebiegu VIN 3, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa [203]. Czas występowania objawów subiektywnych w naszej grupie chorych wynosił od 6 miesięcy do 10 lat.

Rak kolczystokomórkowy (*squamous cell carcinoma*, SCC) sromu jest rzadkim nowotworem, stanowiącym około 90% wszystkich nowotworów sromu, którego zapadalność w krajach rozwiniętych oceniana jest na 2-3 przypadki na 100000 [209]. U badanych przez nas chorych SCC stanowił 0,78% (3 przypadki) wszystkich zmian chorobowych w obrębie sromu, co odpowiada częstości podawanej przez innych autorów (0-5%) [79, 80, 82, 87].

SCC sromu objawia się najczęściej pod postacią guzów, zlokalizowanych przede wszystkim w obrębie warg sromowych większych i mniejszych (2/3 przypadków) [214]. Do obrazu klinicznego należą również naciekowe blaszki, guzki lub owrzodzenia. [216]. W analizowanej grupie SCC manifestował się w 2 przypadkach pod postacią typowych, ostro odgraniczonych guzów. Natomiast w 1 przypadku obserwowano rozległe białe, hiperkeratotyczne blaszki naciekowe o nieostrej granicy, zlokalizowane na rumieniowym podłożu. Zmiany w przebiegu SCC obserwowano u 2 chorych w okolicy krocza i przedsionka pochwy, natomiast u jednej chorej na wardze sromowej większej.

W przypadkach SCC cechujących się długim wywiadem chorobowym z reguły występuje świąd [215]. Niekiedy, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych przypadkach, chore zgłaszają występowanie bólu, pieczenia lub krwawienia. Gdy proces chorobowy obejmuje okolicę cewki moczowej mogą pojawić się objawy dyzuryczne [214, 215]. W analizowanym materiale objawy nasilonego świądu, występujące wiele miesięcy (1,5 roku -15 lat) przed pojawieniem się zmian w przebiegu SCC, zgłaszały wszystkie 3 kobiety. Również w badaniu Derrick i wsp. objawy przewlekłego świądu przed pojawieniem się nowotworu występowały u przeważającej liczby chorych; świąd zgłaszało 91,3% spośród 23 badanych [216]. Dolegliwości bólowe obecne były w 2 (66,6%) przypadkach.

W naszym materiale u 2 z 3 chorych obserwowano współistnienie przewlekłych dermatoz (LS, LSC). Warto podkreślić, iż również Derrick wsp. podają, że u prawie wszystkich chorych współistniały objawy LS lub LP (tylko w jednym przypadku nie stwierdzono współistnienia innej przewlekłej dermatozy) [216].

Pozasutkowa postać choroby Pageta (*extramammary Paget disease*, EMPD), to choroba wywodząca się z gruczołów apokrynowych, stanowiąca około 1-2% wszystkich nowotworów sromu [210, 211]. Zachorowalność na EMPD w krajach europejskich wynosi średnio 0,7 na 100000 [210]. W grupie badanych przez nas chorych EMPD zdiagnozowano u 2 kobiet (0,5% wszystkich zmian chorobowych w obrębie sromu), co odpowiada częstości występowania tego nowotworu podawana w piśmiennictwie wynoszącej od 0 do 0,7 [79, 80, 82, 87].

EMPD klinicznie manifestuje się jako rumieniowe tarczki wraz z typowym białawym złuszczeniem na powierzchni. W obrębie wyniosłych zmian mogą pojawiać się nadżerki, owrzodzenia oraz strupy, przy czym powierzchnia wykwitów może być brodawkowata [209]. W zgromadzonym materiale oba przypadki EMPD cechowały się znaczną rozległością zmian. Obserwowano nieostro odgraniczone ogniska rumieniowo-naciekowe. W jednym przypadku na całej powierzchni rozległej zmiany barwy różowo-czerwonej obecne było białawe złuszczenie oraz w kilku miejscach drobne nadżerki. Warto nadmienić, iż chora przed postawieniem rozpoznania była kilkakrotnie konsultowana przez specjalistów dermatologii i ginekologii, którzy rozpoznali wyprzenia drożdżakowe. Większość chorych z EMPD zgłasza objawy świądu i pieczenia [217]. W badanej grupie osób u jednej chorej z EMPD występował świąd. Uważa się, że jedynie około 10-15% chorych jest bezobjawowa [217, 218]. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi średni czas występowania objawów choroby, przez postawieniem rozpoznania, wynosi 2 lata [218]. U naszych chorych diagnostyka EMPD była szybsza, bowiem objawy choroby występowały od 6 miesięcy do roku przed postawieniem ostatecznego rozpoznania.

Podsumowując analizę obrazu klinicznego schorzeń potencjalnie nowotworowych i nowotworów sromu można stwierdzić, że istnieją pewne objawy typowe dla poszczególnych jednostek chorobowych. W LS dominują obszary zbieleń utworzone z nieregularnych plam, grudek i blaszek, dla LP charakterystyczne jest występowanie płasko-wyniosłych grudek z obecnością drzewkowatych zbieleń, zaś w LSC dominuje lichenifikacja. Jednak w większość wykwitów takich jak: grudki, plamy rumieniowe, białawe ogniska, nadżerki i pęknięcia, zmiany zanikowe i bliznowaciejące, przebarwienia czy wybroczyny może występować w większości chorób sromu, a obraz typowy dla poszczególnych jednostek chorobowych dotyczy jedynie części chorych. Rozwój VIN 3 i nowotworów sromu sugeruje wystąpienie nadżerki, owrzodzenia i/lub guzka jednak zmiany o tym charakterze mogą występować również w przebiegu innych chorób sromu. Zatem obecność guzów, guzków, owrzodzeń oraz zmian nie wykazujących tendencji do gojenia się budzi uzasadniony niepokój onkologiczny, nie przesądza jednak o ostatecznym rozpoznaniu. Objawy podmiotowe takie jak: świąd, ból, pieczenie czy dyspareunia występować mogą z różną częstością i nasileniem we wszystkich analizowanych



schorzeniach, zatem wnoszą niewiele do diagnostyki różnicowej. Pewną pomocą w rozpoznawaniu chorób sromu jest obecność zmian w okolicach pozagenitalnych, zwłaszcza w przypadku LP. Diagnostykę opartą na obrazie klinicznym komplikuje częste współistnienie dwóch chorób o podobnej morfologii zmian, występujących w bliskiej lokalizacji, będące wynikiem rozwoju VIN 3 lub inwazyjnej postaci raka na podłożu przewlekłych chorób sromu. Zatem rozstrzygające znaczenie posiada badanie histopatologiczne.

#### **6.4 Ryzyko rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego sromu u kobiet ze zmianami chorobowymi w obrębie zewnętrznych narządów płciowych**

W badanej przez nas grupie 382 kobiet z dermatozami zewnętrznych narządów płciowych choroby nowotworowe rozpoznawano rzadko, bowiem śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN 3) stwierdzono u 10 chorych, a raka kolczystokomórkowego sromu (SCC) u 3 chorych, co stanowi odpowiednio 2,6% i 0,78%. Zebrane przez nas dane nie odzwierciedlają rzeczywistej częstości występowania VIN 3 i SCC populacji, co związane jest to z faktem, że chore z patologią okolicy sromu trafiają do specjalistów różnych dziedzin, przede wszystkim do ginekologów, urologów i onkologów. W interdyscyplinarnych klinikach leczenia chorób sromu częstość występowania SCC wynosi 0-5%, natomiast VIN 3- 0-10,8% [79, 80, 82].

Występowanie przewlekłych chorób zapalnych sromu takich jak: liszaj twardzinowy (LS), liszaj płaski (LP) oraz liszaj prosty przewlekły (LSC) uważa się za jeden z istotnych czynników ryzyka rozwoju SCC i w związku z tym określa się te je jako dermatozy o charakterze potencjalnie złośliwym [62, 70, 71, 72]. W związku z tym grupę chorych na te schorzenia poddaliśmy szczegółowej analizie pod kątem współistnienia VIN 3 i SCC. W ocenianym materiale klinicznym była to grupa licząca 136 (31,4% wszystkich kobiet z chorobami sromu) chorych. Tak duża liczebność grupy kobiet z rozpoznaniem przewlekłych chorób zapalnych o charakterze potencjalnie złośliwym wynika zarówno ze znacznej częstości występowania tych chorób w całej populacji kobiet z patologią okolicy sromu, jak i z faktu, że są one przedmiotem zainteresowania głównie dermatologów. Wydawało się

zatem celowe szczegółowe przeanalizowanie przypadków, w których doszło do rozwoju VIN 3 i SCC na podłożu LS, LP i LSC. Dermatozy te stanowią grupę schorzeń, z którymi każdy dermatolog w swojej codziennej praktyce może się zetknąć.

W grupie 136 kobiet z przewlekłymi zapalnymi chorobami skóry o charakterze potencjalnie nowotworowym doszło do rozwoju VIN 3 i SCC łącznie u 4 (2,9%) chorych. U kobiet z LS powstały zmiany o charakterze VIN 3 i/lub SCC na podłożu tego schorzenia u 2,4% chorych. Natomiast u chorych z LP i LSC doszło do rozwoju VIN 3 i/lub SCC odpowiednio u 4,2% oraz 3,4%. Zgodnie z danymi literaturowymi ryzyko rozwoju SCC na podłożu LS wynosi od 0,3 do 4,9% [55, 120, 127, 132, 143, 144]. Częstość występowania SCC skóry oraz VIN 3 w grupie chorych z LP nie jest dobrze poznana; szacuje się, że wynosi ona od 1,5 do 7,9% [65, 169, 172, 181, 183, 184]. Nie ma możliwości oceny ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych na podłożu LSC, gdyż w literaturze opisywane są jedynie pojedyncze przypadki takiej transformacji [57-60, 200]. Z uwagi na fakt, iż w badanej przez nas grupie chorych z przewlekłymi dermatozami skóry o charakterze potencjalnie złośliwym występowały jedynie pojedyncze przypadki rozwoju VIN 3 i SCC trudno ocenić na tej podstawie rzeczywistą skalę zjawiska. Jednak zarówno dane literaturowe, jak i występowanie w naszej grupie badanych współistnienia SCC i VIN 3 z LS, LSC i LP u przynajmniej jednej chorej w każdym z tych schorzeń zapalnych, skłaniają do zachowania szczególnej czujności onkologicznej oraz monitorowania przebiegu choroby u kobiet z rozpoznaniem LS, LP i LSC.

Część autorów podaje występowanie zależności między czasem pojawienia się objawów (świądu oraz powstających w trakcie drapania uszkodzeń skóry) w przebiegu przewlekłych dermatoz, a ryzykiem rozwoju nowotworu na ich podłożu [150]. W grupie naszych chorych z współistnieniem VIN 3 lub SCC z przewlekłymi dermatozami skóry zwraca uwagę długi wywiad (1,5 do 10 lat) dotyczący utrzymywania się objawów świądu przed postawieniem rozpoznania VIN 3 i SCC. Warto podkreślić, że tylko jedna chora była wcześniej poddana badaniu histopatologicznemu, co sugeruje, że nie jest to jeszcze standard postępowania diagnostycznego w grupie chorych z uporczywymi, opornymi na stosowane metody

terapeutyczne dolegliwościami w obrębie sromu. Jones i wsp. w grupie 102 kobiet z rozpoznaniem SCC sromu podają występowanie świądu w okolicy zewnętrznych narządów płciowych przez okres dłuższy niż 6 miesięcy w 83% przypadków oraz dłużej niż 5 lat w 28% przypadków [151]. Interesujący w tym badaniu jest fakt, że przed postawieniem diagnozy SCC 30% chorych było przynajmniej trzykrotnie konsultowanych z powodu dolegliwości w obrębie zewnętrznych narządów płciowych, a 25% miało wcześniej wykonywane badanie histopatologiczne [151]. Doniesienia te zwracają uwagę na kluczową rolę badania histopatologicznego, zwłaszcza w grupie chorych opornych na leczenie, lub w każdym przypadku pojawienia się w obrębie dotychczas występujących zmian nowego wykwitu (nadżerka, zmiana rumieniowo-naciekowa, guzek, owrzodzenie). Jones i wsp. w swoim badaniu z 2004 roku próbowali znaleźć kliniczne cechy sugerujące ryzyko transformacji nowotworowej w pewnych przypadkach LS [219]. Wykazano, iż wiek chorych, u których doszło do rozwoju nowotworu w obrębie LS był wyższy, niż kobiet z LS, u których progresja nie wystąpiła. Nie wykazano jednak, by czas utrzymywania się objawów, lub zaburzenia architektury sromu były przydatnymi czynnikami sugerującymi możliwość transformacji nowotworowej [219]. Poczynione przez nas obserwacje sugerują, iż wiek może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Średnia wieku badanych przez nas chorych z VIN 3 i SCC na podłożu zmian potencjalnie złośliwych wynosiła bowiem 78 lat i była wyższa niż w całej grupie chorych z VIN 3 i SCC (64,9 lat). Na przestrzeni lat zastanawiano się również czy morfologia zmian chorobowych i ich lokalizacja może stanowić czynnik ryzyka rozwoju SCC. Regauer i wsp. przeanalizowali 38 przypadków SCC sromu na podłożu LP [185]. Około 30% wszystkich przypadków SCC powstało na podłożu postaci nadżerkowej LP, pozostałe poprzedzone były występowaniem grudek lub blaszek. Wszystkie przypadki dotyczyły nieowłosionego obszaru błon śluzowych sromu, przy czym SCC najczęściej obserwowano w przedsionku pochwy [185]. U naszej chorej z VIN 3 na podłożu LP zmiany naciekowe również obserwowane były w przedsionku pochwy. Obserwacje te powinny skłonić lekarzy do szczególnej czujności, jeśli zmiany w przebiegu LP pojawią się właśnie w tej lokalizacji. Pleimes i wsp. opisują przypadek pacjenta, u którego na podłożu zmian o charakterze LSC okolicy anogenitalnej, po 12 latach rozwinął się rak płaskonabłonkowy [60]. W obserwowanym przez nas przypadku współistnienia LSC z SCC wywiad dotyczący

występowania objawów wynosił 1,5-2 lata, co nie wyklucza ryzyka transformacji nowotworowej w przebiegu tej przewlekłej dermatozy [57-60, 200]. Konieczne są jednak dalsze badania i obserwacje w dużej populacji chorych z LSC dla potwierdzenia tego zjawiska.

Za jeden z istotnych czynników ryzyka rozwoju SCC uznaje się infekcję wirusem HPV o wysokim potencjale onkogennym, głównie HPV 16 [203, 221]. Zgodnie z danymi literaturowymi postać zróżnicowana VIN (*differentiated* VIN/ VIN 2-3) diagnozowana jest głównie wśród kobiet w wieku około menopauzalnym i najczęściej współistnieje z LS [220]. Z kolei postać zwykła (*usual* VIN/ VIN 2-3), obejmująca ponad 90% przypadków, jest związana z infekcją wirusem HPV o wysokim potencjale onkogennym, głównie HPV 16 [203, 221]. W analizowanym materiale oparto się na klasyfikacji wg ISSVD uwzględniającej podział VIN na VIN 1-VIN 3 [29]. W ostatnich latach na całym świecie obserwuje się zwiększoną zachorowalność na VIN 3, zwłaszcza w grupie młodych kobiet, prawdopodobnie jako konsekwencja częstszych infekcji wirusami HPV [215, 222]. Udowodniono, iż na choroby narządów płciowych, których ryzyko wzrasta z zakażeniem wirusem HPV znaczący wpływ mają między innymi: odpowiedź immunologiczna gospodarza, palenie papierosów oraz immunosupresja [223- 225]. Ponadto obserwuje się zwiększoną częstość występowania nowotworów szyjki macicy, pochwy oraz odbytu (*in situ* bądź inwazyjnych) w grupie kobiet obciążonych VIN [203, 213]. Ryzyko rozwoju raka inwazyjnego na podłożu VIN 3 wynosi 3% w grupie chorych poddanych terapii oraz 9% w grupie nieleczonych [49, 50, 203]. Natomiast wśród chorych z upośledzoną odpornością ryzyko rozwoju nowotworu na podłożu VIN 3 wzrasta pięćdziesięciokrotnie, w porównaniu z ogólną populacją [226]. SCC sromu jest chorobą diagnozowaną najczęściej wśród kobiet powyżej 60 roku życia [227]. Etiopatogeneza rozwoju tego nowotworu nie jest w pełni poznana. Udowodniono rolę infekcji HPV, głównie typów wysoko onkogennych w powstaniu SCC [93, 228, 229]. Ponadto zgodnie z doniesieniami literaturowymi istnieje również związek pomiędzy ilością partnerów seksualnych, obecnością kłykcin kończystych, paleniem papierosów oraz niskim statusem socjoekonomicznym, a zwiększonym ryzykiem rozwoju SCC sromu [226, 229-232].

W prezentowanym przez nas badaniu częstość występowania opisywanych w literaturze czynników ryzyka rozwoju SCC oceniono oddzielnie u chorych, u których stwierdzono VIN 3 lub SCC na podłożu chorób potencjalnie złośliwych oraz u wszystkich chorych na SCC i VIN3. U 4 kobiet, u których VIN 3 lub SCC rozwinął się na podłożu chorób potencjalnie złośliwych palenie papierosów, podobnie jak trudne warunki socjoekonomiczne występowały u 2 osób. Ponadto u jednej chorej stwierdzono obecność 4 czynników ryzyka rozwoju nowotworu takich jak: obecność infekcji wirusem HPV, palenie papierosów, więcej niż 5 partnerów seksualnych oraz rak szyjki macicy *in situ* w wywiadzie. Według danych z piśmiennictwa częstość występowania infekcji HPV w grupie chorych z LS szacowana jest na 1-21% [144]. W literaturze pojawiały się różne hipotezy wyjaśniające związek infekcji HPV z LS sugerujące m.in. zwiększoną podatność chorych z LS na zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego oraz reaktywację utajonej infekcji w konsekwencji stosowania miejscowych leków immunosupresyjnych [152, 233]. Część autorów uważa, iż współistnienie HPV u chorych z LS jest dla nich dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu [144]. Zagadnienia te są nadal przedmiotem dyskusji i wymagają dalszych badań. W zgromadzonym materiale w grupie wszystkich chorych z VIN 3 i/lub rakiem kolczystokomórkowym sromu (13 chorych) najczęściej występującymi czynnikami ryzyka były: palenie papierosów (61,5%) oraz współistniejące zakażenie wirusem HPV (61,5%). Z analizy piśmiennictwa widzimy, że częstość występowania infekcji HPV w grupie chorych z SCC sromu waha się od 15 do 79% [234-238]. Różnice w częstości występowania HPV w poszczególnych badaniach mogą wynikać z jednej strony z różnic geograficznych, z drugiej strony z wykorzystanych do wykrycia zakażenia różnych technik identyfikacji wirusa. W badanej przez nas grupie chorych z VIN 3 i SCC, w 46% przypadków chore podawały zwiększoną liczbę partnerów seksualnych, 30,8% było w przeszłości leczonych powodu raka szyjki macicy. W literaturze wykazano niższy poziom wykształcenia wśród chorych z rozpoznaniem SCC sromu. Ponadto w czterech badaniach wykazano, że kobiety z SCC sromu krócej uczęszczały do szkoły, miały niższe dochody oraz częściej pochodziły z niższych grup społecznych [93, 228, 231, 233]. Zebrane w naszym materiale dane dotyczące czynników ryzyka rozwoju SCC są zgodne z obserwacjami innych autorów, gdyż u części badanych chorych również stwierdzaliśmy obecność liczby partnerów seksualnych powyżej 5,



niskiego status socjoekonomicznego, obecność kłykcin kończystych oraz palenie papierosów [93, 231]. Jednakże należy podkreślić, iż otrzymane przez nas wyniki, z uwagi na nieliczną grupę chorych z VIN 3 i SCC (13 chorych) nie są istotne statystycznie. Ponadto obserwacje poczynione na podstawie niewielkiej grupy badanej nie upoważniają do wysuwania wniosków dotyczących znaczenia czynników ryzyka rozwoju SCC. Co ciekawe, w niektórych badaniach zwracano uwagę, na możliwą rolę infekcji wirusem opryszczki zwykłej w etiopatogenezie SCC sromu [229, 230]. Obserwacje te nie znalazły jednak potwierdzenia w innych doniesieniach [93]. Również w naszym materiale nie wykazano związku z tą infekcją.

Podsumowując, warto podkreślić, iż częste występowanie przewlekłych dermatoz o charakterze potencjalnie złośliwym w analizowanym materiale oraz rzadkie przypadki VIN3 i SCC rozwijające się na podłożu tych chorób dowodzą, iż znajomość obrazu klinicznego schorzeń zewnętrznych narządów płciowych oraz wiedza dotycząca diagnostyki i terapii tych chorób może w przyszłości przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania nowotworów na podłożu LS, LP i LSC. Aktualnie działania dotyczące metodyki badań przesiewowych i profilaktyki nowotworów sromu znajdują się daleko z tyłu za postępem dokonującym się w tym zakresie w raku szyjki macicy. Jednakże zwiększona zgłaszalność tych nowotworów, jak również coraz niższy wiek chorych nie pozwalają na ignorowanie tego schorzenia. Profilaktyczne szczepienia przeciwko HPV, jak również kampanie społeczne dotyczące szkodliwości palenia papierosów, prawdopodobnie w znacznym stopniu zmniejszą częstość występowania VIN i SCC w przyszłości. Aktualnie największym wyzwaniem wydaje się szczegółowe poznanie etiopatogenezy LS i innych przewlekłych dermatoz zapalnych sromu oraz HPV-niezależnej „ścieżki” prowadzącej do rozwoju nowotworu. Może to bowiem w przyszłości przyczynić się do wyodrębnienia rzeczywistych grup ryzyka rozwoju SCC na podłożu zmian potencjalnie złośliwych.

Zebrany w niniejszej pracy materiał kliniczny stanowi inspirację do dalszych badań. Szczególnie interesujące wydaje się zbadanie ewentualnego związku pomiędzy przewlekłymi chorobami zapalnymi charakterze potencjalnie nowotworowym a

chorobami autoimmunologicznymi, podawanymi w wywiadzie przez dość liczną grupę kobiet z dermatozami zewnętrznych narządów płciowych. Nasze obserwacje sugerują, iż korzystne byłoby również utworzenie interdyscyplinarnej grupy specjalistów zajmujących się chorobami sromu o różnej etiologii.

## 7. Wnioski

1. Częstość występowania chorób sromu o różnej etiologii była w pewnym stopniu związana z wiekiem chorych. Choroby nieinfekcyjne, stwierdzone dwukrotnie częściej niż infekcyjne, dominowały zarówno w grupie kobiet w wieku 19-50 lat, jak i powyżej 50 roku życia, przy czym liszaj twardzinowy stanowił najczęstsze rozpoznanie. Nowotwory złośliwe występowały rzadko i rozwijały się wyłącznie u kobiet w wieku powyżej 50 roku życia.

2. Badanie histopatologiczne stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne u kobiet z nieinfekcyjnymi chorobami sromu, niezbędne przede wszystkim w przypadkach niespecyficznego obrazu klinicznego i podejrzenia nowotworu złośliwego.

3. Obraz kliniczny przewlekłych, zapalnych chorób sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym takich jak: liszaj twardzinowy, liszaj prosty przewlekły i liszaj płaski oraz nowotworów sromu jest heterogenny i często niecharakterystyczny, co powoduje, że wczesna diagnostyka śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia oraz nowotworów złośliwych rozwijających się na podłożu przewlekłych chorób zapalnych możliwa jest jedynie w oparciu o badanie histopatologiczne.

4. Przeprowadzenie wymiernej oceny ryzyka rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego sromu nie jest możliwe ze względu na niewielką pod względem liczebności grupę badanych z tymi schorzeniami, jednak poczynione obserwacje wskazują na konieczność zachowania czujności onkologicznej i monitorowania kobiet z przewlekłymi chorobami sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym.

## 8. Streszczenie

Dermatozy żeńskich zewnętrznych narządów płciowych stanowią istotny problem interdyscyplinarny. Kobiety cierpiące na dolegliwości ze strony zewnętrznych narządów moczowo-płciowych szukają pomocy u specjalistów różnych dziedzin, zgłaszając się do dermatologów ginekologów oraz urologów. Dla lekarzy badanie okolicy sromu często stanowi wyzwanie, gdyż nawet prawidłowy obraz tej okolicy zmienia się z wiekiem oraz wahaniem hormonalnymi, a objawy chorobowe mogą być niekiedy nieznacznie nasilone i trudne do odróżnienia od niewymagających leczenia nieprawidłowości morfologicznych. W literaturze niewiele jest opracowań, w których dokonuje się pełnej oceny częstości występowania chorób sromu o charakterze infekcyjnym, zapalnym i nowotworowym w określonych populacjach chorych z uwzględnieniem wieku chorych, obrazu klinicznego, histologicznego. Ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego (SCC) sromu na podłożu liszaja twardzinowego (LS) oceniane jest na 3-5%, natomiast w liszaju płaskim (LP) i liszaju prostym przewlekłym (LSC) ryzyko to pozostaje nadal przedmiotem badań, bowiem nieliczne doniesienia dotyczące tego zagadnienia mają charakter kazuistyczny. Uzasadnione wydawało się zatem podjęcie badań nad chorobami zewnętrznych narządów płciowych u kobiet zgłaszających się z tego powodu do Kliniki Dermatologii Wenerologii i Alergologii GUMed.

Głównymi celami pracy były: 1. określenie częstości występowania chorób zewnętrznych narządów płciowych o różnorodnej etiologii z uwzględnieniem wieku w badanych kobietach, 2. ocena znaczenia badania histopatologicznego w diagnostyce chorób sromu, 3. analiza obrazu klinicznego przewlekłych chorób zapalnych sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym, śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia oraz nowotworów złośliwych sromu, 4. ocena ryzyka rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego u kobiet ze zmianami chorobowymi w obrębie zewnętrznych narządów płciowych.

W latach 2009-2016 badaniem prospektywnym objęto 433 kobiety w wieku od 4 tygodni do 86 lat. U 51 (11,78%) tych kobiet stwierdzono nieprawidłowości morfologiczne, które nie wymagały leczenia ze wskazań medycznych. U pozostałych

382 (88,2%) rozpoznano choroby infekcyjne, nieinfekcyjne, nowotworowe lub zmiany niespecyficzne.

Choroby nieinfekcyjne (63,3%) rozpoznawano istotnie częściej, niż wszystkie pozostałe (36,7%) ( $p < 0,00001$ ). W grupie liczącej 14 chorych (3,7%) po przeprowadzeniu badań dodatkowych, w tym również badania histopatologicznego, rozpoznano zmiany niespecyficzne. Zmiany chorobowe występowały częściej w grupie kobiet powyżej 50 roku życia (45,3%), w porównaniu do pozostałych grup wiekowych ( $p = 0,0092$ ).

W grupie wiekowej 0-18 lat liczącej 54 chore, choroby infekcyjne (57,4%) występowały częściej, niż nieinfekcyjne (42,6%). W grupie kobiet w wieku 19-50 lat, liczącej 155 chorych, istotnie częściej diagnozowano choroby nieinfekcyjne (60,6%), niż infekcyjne (32,9%) ( $p < 0,00001$ ). W grupie kobiet powyżej 50 roku życia, liczącej 173 chore, również choroby nieinfekcyjne stanowiły zdecydowaną większość (72,2%), w porównaniu z chorobami infekcyjnymi (16,8%) ( $p < 0,00001$ ). Śródnabłonkowe nowotworzenie sromu (VIN 3) i nowotwory złośliwe, zdiagnozowane łącznie u 15 (3,9%) chorych, występowały istotnie częściej u kobiet w wieku powyżej 50 lat niż w grupie wiekowej 19-50 lat ( $p = 0,001$ ).

Do najczęstszych schorzeń infekcyjnych należały kłykciny kończyste (37,8%), drożdżakowe zapalenie sromu (16,2%) oraz opryszczka genitalna (9,1%). W grupie 111 osób z chorobami infekcyjnymi zdecydowaną większość (46,0%) stanowiły kobiety w wieku 19-50 lat. Kłykciny kończyste występowały istotnie częściej, niż pozostałe choroby infekcyjne ( $p = 0,0003$ ); rozpoznawano je istotnie częściej w grupie wiekowej od 19 do 50 roku życia (60,8%), niż w pozostałych grupach wiekowych ( $p = 0,0003$ ). Natomiast drożdżakowe zapalenie sromu występowało statystycznie częściej u kobiet powyżej 50 roku życia (44,9%), niż w pozostałych grupach wiekowych ( $p < 0,00001$ ).

Najczęstszymi chorobami nieinfekcyjnymi były liszaj twardzinowy (LS), łuszczyca, liszaj prosty przewlekły (LSC) oraz liszaj płaski (LP), rozpoznane odpowiednio u 33,5%, 13,2%, 9,9% i 9,5% chorych. LS występował istotnie częściej, niż pozostałe choroby nieinfekcyjne sromu ( $p < 0,00001$ ). Ponadto LS obserwowano z podobną częstością w grupie chorych 0-18 lat (43,5%) oraz wśród kobiet powyżej 50 roku



życia (41%) i w obu tych grupach wiekowych diagnozowany był istotnie częściej, niż w grupie wiekowej 19-50 lat ( $p=0,0014$ ). Łuszczycę obserwowano istotnie częściej w grupie chorych w wieku 0-18 lat (21,7%) oraz 19-50 lat (20,2%), niż wśród kobiet powyżej 50 roku życia ( $p=0,0012$ ). LSC występował z podobną częstością w grupach wiekowych 19-50 lat i powyżej 50 roku życia (odpowiednio 45,8% i 54,2%), przy czym nie obserwowano tego schorzenia u chorych w wieku poniżej 18 roku życia. Z kolei LP diagnozowany był istotnie częściej w grupie kobiet w wieku powyżej 50 lat, niż w pozostałych grupach wiekowych ( $p=0,0018$ ).

Śródnabłonkowe nowotworzenie wysokiego stopnia (VIN 3) rozpoznano u 10 kobiet, zaś nowotwory złośliwe występowały łącznie u 5 kobiet. Spośród nowotworów złośliwych rozpoznano 3 przypadki raka kolczystokomórkowego (SCC) oraz 2 przypadki pozasutkowej postaci choroby Pageta. Nowotwory złośliwe występowały wyłącznie u chorych w wieku powyżej 50 roku życia. W grupie chorych w wieku 19-50 lat rozpoznano tylko jeden przypadek VIN 3.

W celu ustalenia rozpoznania badanie histopatologiczne wykonano u 173 chorych, co stanowiło 45,3% wszystkich kobiet ze zmianami chorobowymi. Zaburzenia potencjalnie złośliwe oraz nowotwory złośliwe stwierdzono łącznie u 134 chorych, co stanowi 77,5% badanych poddanych diagnostyce histopatologicznej. Najczęstszymi schorzeniami rozpoznawanymi na podstawie obrazu histologicznego były przewlekłe choroby zapalne o charakterze potencjalnie złośliwym takie jak: LS, LSC i LP, stanowiące odpowiednio 42,8%, 16,8% i 13,9%. Choroby nie związane z ryzykiem rozwoju nowotworu stwierdzono u 39 chorych, co stanowi 22,5% wszystkich chorych poddanych badaniu histopatologicznemu.

Analiza zgodności pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a histopatologicznym została przeprowadzona w 4 grupach chorych, które wyodrębniono uwzględniając wskazania do biopsji. U 42 kobiet poddanych biopsji z powodu niespecyficznego obrazu klinicznego (grupa I), u 31 (74%) na podstawie badania histopatologicznego udało się postawić rozpoznanie. U 16 chorych na podstawie obrazu klinicznego podejrzewano występowanie nowotworu złośliwego sromu *in situ* bądź inwazyjnego (grupa II), co potwierdzono badaniem histopatologicznym u 11 (68,75 %) kobiet. U 106 chorych podejrzewano występowanie zmian potencjalnie złośliwych (grupa III),

co potwierdzono badaniem histopatologicznym u 101 (95,28%) chorych. Na podstawie obrazu klinicznego u 9 chorych wysunięto podejrzenie rozwoju raka kolczystokomórkowego rozwijającego się na podłożu zmian potencjalnie nowotworowych (grupa IV), które zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym jedynie w 3 przypadkach (33,33%). Niewielka zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a histopatologicznym u chorych grupy IV i II wskazuje, że diagnostyka histopatologiczna jest konieczna zwłaszcza u chorych z podejrzeniem rozwoju raka kolczystokomórkowego, zwłaszcza w przypadkach gdy rozwija się on na podłożu chorób potencjalnie nowotworowych.

Liszaj twardzinowy sromu (LS) rozpoznano u 83 kobiet. W obrazie klinicznym schorzenia dominowały porcelanowobiałe ogniska (91,6% chorych), rzadziej obserwowano zmiany rumieniowe (31%) oraz przebarwienia pozapalne (24%). Najczęstszą lokalizacją zmian chorobowych były wargi sromowe większe i mniejsze oraz okolica spoidła tylnego. U 8,4% chorych obserwowano współistnienie odmiany pozagenitalnej LS. Dominującym objawem subiektywnym był świąd (85,5%) rzadziej zgłaszano pieczenie (32,5%) oraz ból w trakcie współżycia (31,2%). U 39,8% chorych objawy choroby utrzymywały się przez okres dłuższy niż 3 lata przed postawieniem rozpoznania. Średni czas występowania objawów, przed postawieniem rozpoznania choroby wynosił 4,7 lat.

Liszaj płaski sromu (LP) rozpoznano u 24 chorych. W obrazie klinicznym dominowały białe, siateczkowate zmiany (66,7%), często występowały również nieostro odgraniczone plamy rumieniowe (37,5%) oraz nadżerki i/lub pęknięcia obecne (25%). Zmiany lokalizowały się najczęściej w przedsionku pochwy (66,7%) oraz w obrębie warg sromowych mniejszych (50%) i spoidła tylnego (41,7%). Najczęściej zajęтым obszarem pozagenitalnym u chorych na LP była błona śluzowa jamy ustnej (9 chorych). Najczęściej zgłaszanymi przez chore na LP objawami były pieczenie (66,7%) oraz świąd (58,3%). Objawy pojawiły się średnio 4,5 lat przed postawieniem rozpoznania choroby.

Liszaj prosty przewlekły sromu (LSC) rozpoznano u 29 chorych. W grupie chorych na LSC w obrazie klinicznym dominowały nieostro odgraniczone ogniska

rumieniowe, niekiedy z umiarkowanym złuszczeniem (68,97%), lichenifikacja (58,62%) oraz nadżerki (51,72%). Zmiany lokalizowały się najczęściej w obrębie warg sromowych większych (62,1%). Dominującym objawem, występującym u wszystkich chorych na LSC był świąd. Objawy występowały przez średnio 4,8 lat, zanim postawiono rozpoznanie choroby.

Śród nabłonkowe nowotworzenie sromu wysokiego stopnia (VIN 3) rozpoznano u 10 chorych; zmiany chorobowe miały najczęściej charakter tarczki, bądź plam zanikowych o różowym i białym zabarwieniu, miejscami nieostro odgraniczonych.

SCC rozpoznano u 3 chorych; u 2 z nich zmiany były pojedyncze, natomiast u 1 badanej stwierdzono obecność 3 ognisk nowotworu. Obserwowano obecność zmian o charakterze guzów oraz nieostro odgraniczonych białawych tarczki o szorstkiej powierzchni. U chorej z najbardziej zaawansowaną klinicznie postacią choroby guz miał charakter egzofitycznego tworzywa pokrytego kruchą, rozpadającą się tkanką.

Pozasutkowa postać choroby Pageta, rozpoznana u 2 chorych, manifestowała się obecnością rozległych, nieostro odgraniczonych ognisk rumieniowo-naciekowych.

U chorych z VIN 3 i nowotworami złośliwymi występowanie dolegliwości podmiotowych zgłaszało 10 (66,6%) spośród 15 chorych; były to przede wszystkim świąd, pieczenie oraz ból.

Zgodnie z celami pracy podjęto próbę oceny ryzyka występowania VIN 3 i SCC u kobiet ze zmianami chorobowymi w obrębie sromu. W badanej grupie 136 kobiet z przewlekłymi chorobami zapalnymi takimi jak: LS, LP oraz LSC doszło do rozwoju VIN 3 i SCC jedynie u 4 (2,9%) chorych. U kobiet z innymi chorobami przewlekłymi sromu nie stwierdzono przypadków współistnienia z VIN 3 i SCC. W grupie 13 chorych z VIN 3 oraz SCC najczęściej występującymi czynnikami ryzyka rozwoju nowotworu były: palenie papierosów oraz współistniejące zakażenie wirusem HPV stwierdzone odpowiednio u 60% oraz 53,3% badanych, jednak nie występowały one istotnie częściej niż inne badane czynniki ryzyka rozwoju SCC.

Na podstawie przeprowadzonych sformułowano następujące wnioski:

1. Częstość występowania chorób sromu o różnej etiologii była w pewnym stopniu związana z wiekiem chorych. Choroby nieinfekcyjne, stwierdzone dwukrotnie częściej niż infekcyjne, dominowały zarówno w grupie kobiet w wieku 19-50 lat, jak i powyżej 50 roku życia, przy czym LS stanowił najczęstsze rozpoznanie. Nowotwory złośliwe występowały rzadko i rozwijały się wyłącznie u kobiet w wieku powyżej 50 roku życia.
2. Badanie histopatologiczne stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne u kobiet z nieinfekcyjnymi chorobami sromu, niezbędne przede wszystkim w przypadkach niespecyficznego obrazu klinicznego i podejrzenia nowotworu złośliwego.
3. Obraz kliniczny przewlekłych, zapalnych chorób sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym takich jak: liszaj twardzinowy, liszaj prosty przewlekły i liszaj płaski oraz nowotworów sromu jest heterogenny i często niecharakterystyczny, co powoduje, że wczesna diagnostyka śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia oraz nowotworów złośliwych rozwijających się na podłożu przewlekłych chorób zapalnych możliwa jest jedynie w oparciu o badanie histopatologiczne.
4. Przeprowadzenie wymiernej oceny ryzyka rozwoju śródnabłonkowego nowotworzenia sromu wysokiego stopnia i raka kolczystokomórkowego sromu nie jest możliwe ze względu na niewielką pod względem liczebności grupę badanych z tymi schorzeniami, jednak poczynione obserwacje wskazują na konieczność zachowania czujności onkologicznej i monitorowania kobiet z przewlekłymi chorobami sromu o charakterze potencjalnie nowotworowym.

## 9. Abstract

Dermatoses of female external genitalia constitute a significant interdisciplinary problem. Women affected by conditions related to external genitourinary organs look for help from various specialists, such as dermatologists, gynaecologists and urologists. The examination of vulval area is often challenging for physicians since even a regular picture of this area changes along with age and hormonal fluctuations. What is more, the symptoms of disease may, from time to time, be slightly intensified and difficult to distinguish from morphological irregularities which do not require any treatment. In literature there are not many case reports performed where a full assessment of frequency with which vulval diseases of infectious, inflammatory and neoplastic nature occur in specified populations of patients with their age and clinical as well as histological pictures taken into account. The risk of squamous cell carcinoma (SCC) of vulva being developed due to lichen sclerosus (LS) is rated at the level of 3-5%. However, when it comes to lichen planus (LP) and lichen simplex chronicus (LSC), the risk is still the subject of research due to casuistic nature of few reports concerning this issue. Therefore, it seemed reasonable to start the examination of external genitalia diseases of female patients in the Clinic of Dermatology, Venereology and Alergology at GUMed.

The main objectives of the study: 1. defining the frequency with which the external genitalia diseases of various etiology occur with the age of examined female patients taken into account, 2. the assessment of a histopathological examination's importance for diagnostics of vulval diseases, 3. the clinical picture's analysis of chronic inflammatory vulval diseases of potentially neoplastic nature as well as of a high-grade vulval intraepithelial neoplasia and malignant vulval neoplasms, 3. the assessment of risk factors of a high-grade vulval intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma development for women with lesions within external genitalia.

In the years 2009-2016, 433 female patients at the age from 4 weeks to 86 years were included in the prospective study. 51 of them (11.78%) were diagnosed with morphological irregularities which did not require any treatment for medical reasons. The remaining 382 (88.2%) patients were diagnosed with infectious, non-infectious and neoplastic diseases as well as lesions not-otherwise-specified.



Non-infectious diseases (63.3%) were identified much more frequently than the other (36.7%) ( $p < 0.00001$ ). The group of 14 patients (3.7%) was diagnosed with non-specific lesions after the additional tests, including a histopathological examination, were conducted. Vulvar abnormalities were identified more often in the group of women aged over 50 years (45.3%) in comparison to other groups ( $p = 0.0092$ ).

In the age group of 0-18 years, including 54 patients, infectious diseases (57.4%) occurred more frequently than non-infectious ones (42.6%). In the group of women at the age of 19-50 years, including 155 patients, non-infectious diseases (60.6%) were much more often identified than infectious ones (32.9%) ( $p < 0.00001$ ). When it comes to the group of women aged over 50 years, including 173 patients, non-infectious diseases also constituted a definitive majority of cases (72.2%) in comparison to infectious ones (16.8%) ( $p < 0.00001$ ). Vulval intraepithelial neoplasia (VIN 3) and malignant neoplasms, diagnosed in 15 (3.9%) patients in total, were identified much more frequently among women over 50 years of age than in the group of 19-50 years ( $p = 0.001$ ).

The most frequent infectious conditions were condylomata acuminata (37.8%), candidal vulvovaginitis (16.2%) and genital herpes (9.1%). In the group of 111 patients affected by infectious diseases women at the age of 19-50 years constituted a definitive majority (46.0%). Condylomata acuminata occurred much more often than other infectious diseases ( $p = 0.0003$ ); they were identified much more often in the age group of 19-50 years (60.8%) than in other groups ( $p = 0.0003$ ). On the other hand, candidal vulvovaginitis occurred statistically more frequently among women over 50 years of age (44.9%) than in other groups ( $p < 0.00001$ ).

The most frequent non-infectious diseases were lichen sclerosus (LS), psoriasis, lichen simplex chronicus (LSC) and lichen planus (LP) which were diagnosed among 33.5%, 13.2%, 9.9% and 9.5% of patients respectively. LS occurred much more often than other non-infectious diseases of vulva ( $p < 0.00001$ ). Furthermore, it was observed that LS appeared with a similar frequency in the group of patients at the age of 0-18 years (43.5%) and among women aged over 50 years (41%). What is more, LS was diagnosed in both of these age groups much more often than in the group of 19-50 years ( $p = 0.0014$ ). When it comes to psoriasis, it was observed much more frequently in the groups of patients at the age of 0-18 (21.7%) and 19-50 years

(20.2%) than among women over 50 years of age ( $p=0.0012$ ). LSC occurred with similar frequency in the age groups of 19-50 and over 50 years (45.8% and 54.2% respectively), whereas it was not observed among the patients under 18 years of age. Finally, LP was diagnosed much more often in the group of women aged over 50 years than in the rest of age groups ( $p=0.0018$ ).

10 female patients were diagnosed with a high-grade vulval intraepithelial neoplasia (VIN 3), while malignant neoplasms occurred among 5 women in total. From among these malignant neoplasms we identified 3 cases of squamous cell cancer (SCC) and 2 cases of extramammary Paget's disease. Malignant neoplasms occurred solely among the patients over 50 years of age. Only one case of VIN 3 was identified in the group of patients at the age of 19-50 years.

In order to determine the diagnosis, a histopathological examination was performed among 173 patients, which constituted 45.3% of all women affected by pathology of the vulva. Potentially malignant disorders and malignant neoplasms were noted among 134 patients in total, which constitutes 77.5% of women subjected to a histopathological diagnostics. The most frequent conditions identified on the basis of a histological picture were chronic inflammatory diseases of a potentially malignant nature, such as: LS, LSC and LP which constituted 42.8%, 16.8% and 13.9% of cases respectively. Diseases with no risk of neoplasm development were noted among 39 patients, which constitutes 22.5% of all women subjected to a histopathological examination.

The analysis of accuracy between clinical and histopathological diagnoses was performed in 4 groups of patients chosen on the basis of indications for biopsy. On the basis of a histopathological examination we were able to diagnose 31 from 42 women subjected to biopsy due to non-specified clinical presentation (I group). Based on a clinical picture, it was suspected that 16 patients could have been affected by a malignant neoplasm of vulva either in situ or an invasive one (II group). This hypothesis was later confirmed by a histopathological examination in case of 11 (68.75%) women. Potentially malignant lesions were suspected to occur among 106 patients (III group), which was later confirmed by a histopathological examination among 101 (95.28%) patients. On the basis of a clinical picture of 9 patients, we put forward a hypothesis regarding the development of squamous cell carcinoma

secondary to potentially neoplastic lesions (IV group). It was later confirmed by a histopathological examination only in 3 cases (33.33%). A little accuracy between clinical and histopathological diagnoses in groups IV and II indicates that histopathological diagnostics is necessary especially among the patients with suspicion of squamous cell carcinoma development, especially in cases when it develops secondary to potentially neoplastic diseases.

83 women were diagnosed with lichen sclerosus (LS). The clinical picture was dominated by porcelain-white focuses (91.6% of patients), while erythematous lesions (31%) and post-inflammatory hyperpigmentation (24%) were observed less often. Major and minor labia as well as the area of a posterior commissure were the most frequent locations of lesions. A coexistence of extragenital LS was observed among 8.4% of patients. Itching (85.5%) was a dominant subjective symptom, whereas burning (32.5%) and pain during sexual activities (31.2%) were reported less often. 39.8% of patients were affected by the symptoms of disease for more than 3 years before diagnosis. The average time of the symptoms' presence before diagnosis was 4.7 years.

24 patients were diagnosed with lichen planus (LP). The clinical picture was dominated by white reticular lesions (66.7%), while vaguely demarcated erythematous patches (37.5%) as well as erosions and/or ruptures (25%) also occurred frequently. Lesions were most often located in the vulval vestibule (66.7%) as well as in the area of minor labia (50%) and a posterior commissure (41.7%). The most frequently affected extragenital area among the patients was an oral mucosa (9 patients). Burning (66.7%) and itching (58.3%) were the most often reported symptoms by women suffering from LP. On average, the symptoms occurred 4.5 years before diagnosis.

29 patients were diagnosed with lichen simplex chronicus (LSC). When it comes to the group of women affected by LSC, the clinical picture was dominated by vaguely demarcated erythematous focuses, with a moderate exfoliation occurring at times (68.97%), as well as lichenification (58.62%) and erosions (51.72%). Lesions were most often located in the area of major labia (62.1%). A dominant symptom, which occurred among all women affected by LSC, was itching. On average, the symptoms occurred 4.8 years before being diagnosed.

10 patients were diagnosed with high-grade vulval intraepithelial neoplasia (VIN 3); lesions appeared most often in the form of plates or atrophic patches of pink and white color which were vaguely demarcated in some places.

3 patients were diagnosed with SCC; lesions were individual in case of 2 of them, whereas one was diagnosed with 3 neoplastic foci. We observed the presence of lesions in the form of tumors, vaguely demarcated whitish plaques with a rough surface. In case of a patient with the most clinically advanced form of disease, tumor appeared in the shape of an exophytic outgrowth covered with a fragile, disintegrating tissue.

2 patients were diagnosed with extramammary Paget's disease which manifested itself in the presence of extensive, vaguely demarcated erythematous and infiltrative foci.

Among the patients affected by VIN 3 and malignant neoplasms, 10 (66.6%) out of 15 reported the presence of subjective symptoms; these were especially itching, burning and pain.

In accordance with the aims of this study, it was attempted to assess the risk factors of VIN 3 and SCC occurrence among women affected by lesions in the vulval area. In the examined group of 136 female patients with chronic inflammatory diseases such as LS, LP and LSC, only 4 (2.9%) of them encountered the development of VIN 3 and SCC. No cases of coexistence with VIN 3 and SCC were identified among women with other chronic diseases of vulva. In the group of 13 patients affected by VIN 3 and SCC the most frequent risk factors of neoplasm development were smoking cigarettes and coexisting HPV infection noted among 60% and 53.3% of examined patients respectively, however they did not occur much more often than other examined risk factors of SCC development.

The following conclusions were formulated on the basis of performed study:

1. The frequency with which vulval diseases of various etiology occurred was to some extent linked to the age of patients. Non-infectious diseases, noted twice more often than infectious ones, dominated both in the group of women at the age of 19-50 years and in the group over 50 years with LS being the most frequent diagnosis.

Malignant neoplasms occurred rarely and developed only among women older than 50 years.

2. A histopathological examination is the basic diagnostic tool for women with non-infectious vulval diseases. It is necessary especially in cases of a non-specified clinical picture and suspicion of malignant neoplasm.

3. The clinical picture of chronic inflammatory vulval diseases of potentially neoplastic nature such as LS, LSC and LP as well as vulval neoplasms is heterogenous and often atypical. As a result, early diagnostics of VIN 3 and malignant neoplasms which develop secondary to chronic inflammatory diseases is possible only on the basis of a histopathological examination.

4. Performing a measurable assessment of the risk concerning VIN 3 and SCC development of vulva is not possible due to a small number of patients affected by this conditions, however our observations signalize that it is necessary for to stay in oncological alert and monitor women with chronic vulval diseases of potentially neoplastic nature.



## 10. Piśmiennictwo

1. Bochenek A., Reicher M. Anatomia człowieka. Tom II. Wydawnictwo lekarskie PZWL, 1992.
2. Miecznikowski A. Choroby sromu. Wydawnictwo lekarskie PZWL, 1993.
3. Florczak K., Sokołowska-Wojdyło M. Dermatocyty sromu- wulwoskopia . DMITF, 2009.,
4. Edwards L. Genital dermatology atlas. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
5. van Beurden M, van der Vange N, de Craen AJ, Tjong-A-Hung SP, ten Kate FJ, ter Schegget J i wsp. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Mar;104(3):320-4.
6. Edwards L Pigmented vulvar lesions Dermatol Ther. 2010 Sep-Oct;23(5):449-57.
7. Sari R, Akman A, Alpsoy E., Balci M. The metabolic profile in patients with skin tags. Clin Exp Med. 2010 Sep;10(3):193-7.
8. Calonje E, Wilson-Jones E. Vascular tumours. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson Jr BL, Murphy GF, editors. Lever's Histopathology of the skin. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
9. Cohen PR, Young AW Jr, Tovell HM. Angiokeratoma of the vulva: Diagnosis and review of the literature. Obstet Gynecol Surv. 1989;44:339-46.
10. Erkek E, Basar MM, Bagci Y, Karaduman A, Bilen CY, Gokoz A. Fordyce Angiokeratomas as clues to local venous hypertension. Arch Dermatol. 2005;141:1325-6.
11. Vogel AM, Alesbury JM, Burrows PE, Fishman SJ. Vascular anomalies of the female external genitalia. J Pediatr Surg 2006.
12. Altmeyer P, Chliff GN, Holzmann H. Pseudokondylome der Vulva. Geburtshil Frauenheilkd 1981;41:783.
13. Sarifakioglu E, Erdal E, Gunduz C. Vestibular papillomatosis: Case report and literature review. Acta Dermatol Venereol 2006;86:177-8.
14. Welch JM, Nayagam M, Parry G, Das R, Campbell M, Whatley J i wsp. What is vestibular papillomatosis? A study of its prevalence, aetiology and natural history. Br J Obstet Gynaecol 1993 Oct;100(10):939-42.

15. Growdon WA, Fu YS, Lebherz TB, Rapkin A, Mason GD, Parks G. Pruritic vulvar squamous papillomatosis: evidence for human papillomavirus etiology. *Obstet Gynecol* 1985;66: 564–568.4.
16. Bergeron C, Ferenczy A, Richart RM, Guralnick M. Micropapillomatosis labialis appears unrelated to human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 281–286.
17. Rock B, Hood AF, Rock JA. Prospective study of vulvar nevi. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 104.
18. Hunt R, Orlow S., Schaffer J. Genital melanocytic nevi in children. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):429-34.
19. Verma SB. Varicosities of vulva (vulvar varices): a seldom seen entity in dermatologic practice. *Int J Dermatol*. 2012 Jan;51(1):123-4.
20. Bell D, Kane PB, Liang S, Conway C, Tornos C. Vulvar varices: an uncommon entity in surgical pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2007 Jan;26(1):99-101.
21. Wilkinson E., Stone K. Atlas of vulvar disease. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
22. Jeffcoate TNA, Woodcock AS. Premalignant conditions of the vulva with particular reference to chronic epithelial dystrophies. *Br Med J* 1961;2:127-134.
23. Kiryu H., Ackerman B. A critique of current classifications of vulvar diseases, *The American Journal of Dermatopathology* 1990;12(4):377-92.
24. Lynch P.J., Micheletti L. The demise of „dystrophy” a history of evolving terminology. *CME Journal of Gynecologic Oncology* 2006;10: 142-46.
25. Gardner HL, Kaufman RH. Benign diseases of the vulva and vagina. St. Louis. Mosby. 1969.
26. Friedrich EG Jr New nomenclature for vulvar disease: report of the comitee on terminology. *Obstet Gynecol* 1976;47:122-24.
27. Lavery HA . Vulvar dystrophies: New approaches. *Clin. Gynecol Obstet*. 1984;11(1):155-69.
28. Sanchez NP., Mihm MC Jr. Reactive and neoplastoc epithelial alterations of the vulva; a classification of the vulvar dystrophies from the dermatologist’s vievpoint. *J Am Acad Dermatol*. 1982.
29. Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD Terminology Comittee. *J. Reprod Med*. 1986;31:974-4.

30. Lynch PJ. 2006 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Classification of Vulvar dermatoses; A Synopsis. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11: 1-2.
31. Lynch PJ, Moyal-Barracco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Oct;16(4):339-44.
32. Basta A. Stany przedrakowe w raku sromu. W: Rak sromu. Markowska J (red). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
33. Bręborowicz G. położnictwo i Ginekologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
34. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker 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 Aug;45(8):613-5.
35. Krajowy rejestr nowotworów. Nowotwory sromu i pochwy 2010.
36. Jan Kornafel, Radosław Mądry i In. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013rok- WWW.onkologia. Zalecenia.med.
37. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575-80.
38. Schwimmer E. Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle (Leukoplakia buccalis). *Arch Derm Syph* (1877) 9: 511–570.
39. Berkeley C, Bonney V. Leukoplakic vulvitis and its relation to kraurosis vulvae and carcinoma vulvae. *Br. Med. J.* (1909) 2: 1739-44.
40. Taussing F.J., Leukoplakia and cancer of the vulva. *Arch. Derm. Syph.* (1930) 21: 431-445.
41. Agnieszka Maździarz, Aleksandra Zielińska, Beata Osuch Obraz kliniczny chorób nabłonkowych sromu *Gin Prakt* 2009; 4: 31-36.
42. KaufmanRH, Gardner HL. Intra-epithelial carcinoma of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1965; 8:1035.
43. Crum CP. Vulvar intra-epithelial neoplasia: the concept and its application. *Hum pathol* 1982;13:187.

44. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Histological Typing of Female Genital Tract Tumors. Berlin: Springer Verlag, 1994.
45. Wilkinson EJ, Teixeira MR: Epithelial tumours, squamous tumours. In World Health Organization Classification of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Edited by FA Tavassoli, P Devilee. Lyon, IARC Press, 2003.
46. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *Obstet Gynecol Surv.* 2006, 807-10.
47. Medeiros F, Nascimento AF, Crum CP. Early vulvar squamous neoplasia: advances in classification, diagnosis, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2005 Jan;12(1):20-6.
48. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, et al.. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2014.
49. 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 May;97(2):645-51.
50. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1319-26.
51. Jones RW. The natural history of cervical and vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Mar;202(3):12-3.
52. Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, et al. Differentiated-type vulval intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulval squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:741-4.
53. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, Massuger LF i wsp. Differentiated-type vulval intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulval squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:194.
54. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1975 Apr;45(4):369-77.
55. Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. *Eur J Cancer Prev.* 1995 Dec;4(6):491-5.

56. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2006 Jul;10(3):161-9.
57. Tiengo C, Deluca J, Belloni-Fortina A, Salmaso R, Galifi F, Alaibac M. Occurrence of squamous cell carcinoma in an area of lichen simplex chronicus: case report and pathogenetic hypothesis. *J Cutan Med Surg*. 2012 Sep-Oct;16(5):350-2.
58. Wu M, Wang Y, Bu W, Jia G, Fang F, Zhao L. Squamous cell carcinoma arising in lichen simplex chronicus. *Eur J Dermatol*. 2010 Nov-Dec;20(6):858-9.
59. Cao M, Lu X, Luo D, Lin J, He Y. Verrucous carcinoma arising in lichen simplex chronicus. *Eur J Dermatol*. 2011 Jul-Aug;21(4):605-7.
60. Pleimes M., Wiedemeyer K., Hartschuh W. Lichen simplex chronicus des Analbereiches und seine Differenzialdiagnosen. *Hautartz* 2009 Nov; 60 (11):907-12.
61. 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 Mar;24(3):429-41.
62. Nascimento AF, Granter SR, Cviko A, Yuan L, Hecht JL, Crum CP. Vulvar acanthosis with altered differentiation: a precursor to verrucous carcinoma? *Am J Surg Pathol*. 2004 May;28(5):638-43.
63. Ramos-e-Silva M, Jacques Cd, Carneiro SC. Premalignant nature of oral and vulval lichen planus: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Sep-Oct;28(5):563-7.
64. Cardozo Pereira AL, Castro Jacques C de M, Cabral MG, Cardoso AS, Ramos-e-Silva M. Oral lichen planus part II: therapy and malignant transformation. *Skinmed* 2004;3:19-22.
65. Simpson RC, Littlewood SM, Cooper SM, Cruickshank ME, Green CM, Derrick E i wsp. Real-life experience of managing vulval erosive lichen planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):85-91.
66. Lewis FM, Harrington CI. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus. *Br J Dermatol* 1994;131:703-5.
67. Dwyer CM, Kerr REI, Millan DWM. Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:171-2.
68. Franck JM, Young AW. Squamous cell carcinoma arising within lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg* 1995;21:890-4.



69. Jones RW, Rowan DM, Kirker J, Wilkinson EJ. Vulval lichen planus: progression of pseudoepitheliomatous hyperplasia to invasive vulval carcinomas. *BJOG* 2001;108:665-6.
70. Walton DB, Stearns L, Fillman EP, Banks N, Dalton SR. Vulvar acanthosis with altered differentiation: is this entity a variant of hypertrophic lichen sclerosus? *J Cutan Pathol.* 2015 Aug 12.
71. Al-Bannai R, Miller D, Sadownik L, Blake Gilks C. Vulvar Acanthosis With Altered Differentiation (VAAD): Report of a Case With Progression to Poorly Differentiated Carcinoma Over a 5-Yr Period. *Int J Gynecol Pathol.* 2015 Jul;34(4):385-9.
72. Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS, Ritterhouse LL, Dong F, MacConaill LE *et al*. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Mod Pathol.* 2017 Mar;30 (3):448-58.
73. Boardman L.A, Kenenedy C.M., ACOG Practice Bulletin No. 93: diagnosis and management of vulvar skin disorders *Obstet Gynecol.* 2008 May;111(5):1243-53.
74. Współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie genitalnego liszaja twardzinowego Tomasz Pniewski, Katarzyna Smolarczyk, Joanna M. Sałkowska-Wanat, Sławomir Majewski *Przeegl Dermatol* 2016, 103, 491–49.
75. Burgdorf W., Plewig G., Wolf H., Landthaler M. *Dermatologia.. Braun falco.* Tom II. Wydawnictwo Czelej. 2010.
76. Moyal-Barracco M, Edwards L Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):38-46.
77. Lewis FM. Vulval lichen planus. *Br J Dermatol.* 1998 Apr;138(4):569-75
78. Lynch PJ .Lichen simplex chronicus ( atopic/ neurodermatitis) of the anogenital region. *Dermatol Ther* 2004; 17 (1): 8-19.
79. Fischer GO; The commonest causes of symptomatic vulvar disease: a dermatologist's perspective. *Australas J Dermatol.* 1996 Feb;37(1):12-8.
80. MacLean, A.B. Roberts, D.T. Review of 1000 women seen at two specially designated vulval clinics *Current Obstetrics and Gynaecology* 1998; 8 (3) , 159 – 162.
81. Sullivan AK, Straughair GJ, Marwood RP, Staughton RC, Barton SE. A multidisciplinary vulva clinic: the role of genito-urinary medicine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999 Jul;13(1):36-40.

82. Tan AL, Jones R, Mcpherson G, Rowan D Audit of a multidisciplinary vulvar clinic in a gynecologic hospital. *J Reprod Med.* 2000 Aug;45(8):655-8.
83. Leibovitz A , Kaplun V V, Saposhnicov N, Habet B Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents..*Arch Gerontol Geriatr.* 2000 Aug 1;31(1):1-4.
84. Fischer G, Rogers M Vulvar disease in children: a clinical audit of 130 cases. *Pediatr Dermatol.* 2000 Jan-Feb;17(1):1-6.
85. Gokdemir G, Baksu B, Baksu A, Davas I, Koslu A.Features of patients with vulvar dermatoses in dermatologic and gynecologic practice in Turkey: is there a need for an interdisciplinary approach?*J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Oct;31(5):427-31.
86. Cheung ST, Gach JE, Lewis FM A retrospective study of the referral patterns to a vulval clinic: highlighting educational needs in this subspecialty. *J Obstet Gynaecol.* 2006 Jul;26(5):435-7.
87. Singh N, Thappa DM, Jaisankar TJ, Habeebullah S ;Pattern of non-venereal dermatoses of female external genitalia in South India. *Dermatol Online J.* 2008 Jan 15;14(1):1.
88. Al-Yasin ZT. The frequency of symptomatic vulvar disease: a gynaecological's perspective.*MJBU*,2009, No2 Vol 27,104-7.
89. Pathak D, Agrawal S, Dhali TK.Prevalences of and risk factors for vulvar diseases in Nepal: a hospital-based study.*Int J Dermatol.* 2011 Feb;50(2):161-7.
90. Neerja Puri, Asha Puri A Study on non venereal genital dermatoses in North India; *Our Dermatol Online.* 2012; 3(4): 304-7.
91. Singh G, Rathore B., Bhardwaj A., Sharma C. Non venereal benign dermatoses of vulva in sexually active women: a clinical study. *Int J Res Dermatol.* 2016Jun;2(2):25-29.
92. Leighton PC, Langley FA.A clinico-pathological study of vulval dermatoses. *J Clin Pathol.* 1975 May;28(5):394-402.
93. O'Keefe RJ, Scurry JP, Dennerstein G, Sfameni S, Brenan J. Audit of 114 non-neoplastic vulvar biopsies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Oct;102(10):780-6.
94. Szepietowski J., Reich A.: Metody pomiaru świądu. [w:] Świąd, patomechanizm, klinika, leczenie. Szepietowski J., Reich A. (red.). Termedia Wydawnictwo Medyczne. Poznań 2010.

95. Obalek S., Majewski S.: Zakażenia narządów płciowych wywołane wirusem brodawek. [w:] Choroby przenoszone drogą płciową. Mroczkowski T. (red.) Czelej Wydawnictwo Lublin. 2012,126-141.
96. Ferrari A, Zalaudek I, Argenziano G, Buccini P, De Simone P, Silipo V I wsp. Dermoscopy of pigmented lesions of the vulva: a retrospective morphological study. *Dermatology*. 2011;222(2):157-66.
97. Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A i wsp. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS). *Arch Dermatol*. 2011 Oct;147(10):1181-7.
98. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina--population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer*. 2008 Jun 15;122(12):2827-34.
99. Khaitan BK. Non-venereal diseases of genitalia- In: Sharma VK, editor: Sexually Transmitted Diseases and AIDS. New Delhi: Viva books Pvt Ltd. 2003; 1st edn:413-421.
100. Fischer G, Spurrett B, Fischer A. The chronically symptomatic vulva: aetiology and management. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Oct;102(10):773-9.
101. Majewski S., Pniewski T., Goyal-Stec M. Rola wirusów brodawczaka w rozwoju zmian łagodnych i złośliwych w okolicy narządów płciowych . *Zakażenia* 2005;6:58-62.
102. Pawlaczyk M., Jarząbek G. Problem zapaleń pochwy i sromu w okresie przedpokwitaniowym. *Gin. Prakt* 2009; 1: 45-49.
103. Obalek S, Misiewicz J, Jablonska S, Favre M, Orth G. Childhood condyloma acuminatum: association with genital and cutaneous human papillomaviruses. *Pediatr Dermatol*. 1993 Jun;10(2):101-6.
104. Stricker T, Navratil F, Sennhauser FH Vulvovaginitis in prepubertal girls. *Arch Dis Child*. 2003 Apr;88(4):324-6.
105. Pirotta M, Stein AN, Conway EL, Harrison C, Britt H, Garland S. Genital warts incidence and healthcare resource utilisation in Australia. *Sex Transm Infect*. 2010 Jun;86(3):181-6.

106. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med.* 2005 Jul;50(7):477-80.
107. Basaran M, Kosif R, Bayar U, et al. Characteristics of external genitalia in pre- and post-menopausal women. *Climacteric* 2008; 11: 416–421.
108. Lewis FM. Vulval symptoms after the menopause - Not all atrophy! *Post Reprod Health.* 2015 Dec;21(4):146-50.
109. Bowen AR, Vester A, Marsden L, Florell SR, Sharp H, Summers P. The role of vulvar skin biopsy in the evaluation of chronic vulvar pain. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov;199(5):467.e1-6.
110. Ozalp SS, Telli E, Yalcin OT, Oge T, Karakas N. Vulval pruritus: the experience of gynaecologists revealed by biopsy. *J Obstet Gynaecol.* 2015 Jan;35(1):53-6.
111. Chan MP, Zimarowski MJ Vulvar dermatoses: a histopathologic review and classification of 183 cases. *J Cutan Pathol.* 2015 Aug;42(8):510-8.
112. Ozdemir O., Sari ME., Ertugrul FA., Sen E., Ilgin BU., Atalay C. Spectrum of Vulvar Lesions in an Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic. *Medicine Science* 2015;4(1):1876-84.
113. Micheletti L, Preti M, Bogliatto F, Zanotto-Valentino MC, Ghiringhello B, Massobrio M. Vulval lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol.* 2000 Dec;143(6):1349-50.
114. Brix WK, Nassau SR, Patterson JW, Cousar JB, Wick MR. Idiopathic lymphoplasmacellular mucositis-dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2010 Apr;37(4):426-31.
115. Weyers W, Ende Y, Schalla W, Diaz-Cascajo C Balanitis of Zoon: a clinicopathologic study of 45 cases. *Am J Dermatopathol.* 2002 Dec;24(6):459-67.
116. Palamaras I, Hamill M, Sethi G, Wilkinson D, Lamba H.J The usefulness of a diagnostic biopsy clinic in a genitourinary medicine setting: recent experience and a review of the literature. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Sep;20(8):905-10.
117. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Dec; 97 (12):1135-9.

118. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AGI *wsp.*. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011 Feb;24(2):297-305.
119. Weyers W. Hypertrophic lichen sclerosus with dyskeratosis and parakeratosis-- a common presentation of vulvar lichen sclerosus not associated with a significant risk of malignancy. *Am J Dermatopathol.* 2013 Oct;35(7):713-21.
120. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971;57(1):9-30.
121. Powell JJ, Wojnarowska F. *Lancet.* Lichen sclerosus. 1999 May 22;353(9166):1777-83.
122. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:128–133. 8.
123. Val I, Almeida G. An overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:808–817.
124. Simpkin S, Oakley A Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2007 Feb;48(1):28-31.
125. R H Thomas, C M Ridley, D H McGibbon, and M M Black Anogenital lichen sclerosus in women. *J R Soc Med.* 1996 Dec; 89(12): 694–698.
126. Schlosser BJ, Mirowski GW. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Mar;58(1):125-42.
127. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity-a study of 350 women. *Br J Dermatol.* 1988 Jan;118(1):41-6.
128. Fistarol SK, Itin PH Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Feb;14(1):27-47.
129. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol.* 2007 Dec;178(6):2268-76.
130. Dendrinou ML, Quint EH. Lichen sclerosus in children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Oct;25(5):370-4.



131. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC I wsp. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):e 1-43.
132. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol*. 2004 Jun;140(6):702-6.
133. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):672-82.
134. Azevedo RS, Romañach MJ, de Almeida OP, Mosqueda-Taylor A, Vega-Memije ME, Carlos-Bregni R I wsp.. Lichen sclerosus of the oral mucosa: clinicopathological features of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Aug;38(8):855-60.
135. Madan V, Cox NH Extensive bullous lichen sclerosus with scarring alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;34(3):360-2.
136. Lorenz B, Kaufman RH, Kutzner SK. Lichen sclerosus. Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med*. 1998 Sep;43(9):790-4.
137. Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosus in women. *J R Soc Med*. 1996 Dec;89(12):694-8.
138. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, Gao XH, Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Sep;24(9):1031-4.
139. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1432-5.
140. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P i wsp. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. 2013 Mar 27;93(2):238-41.
141. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med*. 2007 Jan;52(1):28-30.
142. Lutz V, Francès C, Bessis D, Cosnes A, Kluger N, Godet J, I wsp. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with

morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol.* 2012 Jan;148(1):24-8.

143. Hagedorn M, Golüke T, Mall G. Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma of the vulva. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003 Nov;1(11):864-8.

144. Gutiérrez-Pascual M, Vicente-Martín FJ, López-Estebanz JL Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2012 Jan;103(1):21-8.

145. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol.* 2006 Mar;30(3):310-8.

146. Zaino RJ, Husseinzadeh N, Nahhas W, Mortel R. Epithelial alterations in proximity to invasive squamous carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 1982;1(2):173-84.

147. MacLean AB, Buckley CH, Luesley D i wsp.. Squamous cell carcinoma of the vulva: the importance of 'non-neoplastic epithelial disorders. *International Journal of Gynecological Cancer* 1995;5:70

148. Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Nogues 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(1):25-31.

149. Bradford J, Fischer G. Long-term management of vulval lichen sclerosus in adult women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Apr;50(2):148-52.

150. Scurry J Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer.* 1999 Mar;9(2):89-97.

151. Jones RW, Joura EA. Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma. Evidence of diagnostic delays. *J Reprod Med.* 1999 Sep;44(9):766-8.

152. von Krogh G, Dahlman-Ghozlan K, Syrjänen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 Mar;16(2):130-3.

153. Rolfe KJ, Nieto JJ, Reid WM, Perrett CW, MacLean AB. Is there a link between vulval cancer and blood group? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(2):111-2.

154. Webber NK, Setterfield JF, Lewis FM, Neill SM Lacrimal canalicular duct scarring in patients with lichen planus. *Arch Dermatol*. 2012 Feb;148(2):224-7.
155. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):175-83.
156. Rennie CE, Dwivedi RC, Khan AS, Agrawal N, Ziyada W. Lichen planus of the larynx. *J Laryngol Otol*. 2011 Apr;125(4):432-5.
157. Strauss RA, Fattore L, Soltani K. The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 Oct;68(4):406-10.
158. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K, Number V oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*. 2005 11:338–349.
159. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 Feb;44(1):89-107.
160. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D .Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(1):86-122.
161. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan-Feb;28(1):100-8.
162. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Oct;88(4):431-6.
163. Rogers RS 3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin*. 2003 Jan;21(1):91-8
164. Di Fede O, Belfiore P, Cabibi D, De Cantis S, Maresi E, Kerr AR i wsp. Unexpectedly high frequency of genital involvement in women with clinical and histological features of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):433-8
165. Hatuel H, Fraïtag S, Thibaud E, Hamel D. Vulvar lichen planus in children. *Ann Dermatol Venereol*. 2006 Oct;133(10):802-3.
166. Hewitt J, Pelisse M, Lessana-Leibowitch M, Sedel D, Fischesser D, Moyal-Barracco M, Frances C, Farcet Y. Vulvovagino-gingival syndrome. *New*

- characteristic grouping of plurimucous erosive lichen planus. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1985;86(2):57-65.
167. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol.* 1994 Nov;130(11):1379-8.
168. Lewis FM, Shah M, Harrington CI Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol.* 1996 Jul;135(1):89-91.
169. Kirtschig G, Wakelin SH, Wojnarowska F. Mucosal vulval lichen planus: outcome, clinical and laboratory features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 May;19(3):301-7.
170. Job AM, Kaimal S. Lichen planus hypertrophicus of the vulva - a rare entity. *Int J STD AIDS.* 2017 Jan 1: 956462417695052.
171. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol.* 2013 Aug;169(2):337-43.
172. Cooper SM, Wojnarowska F Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol.* 2006 Mar;142(3):289-94.
173. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amarù GS, De Cantis S I wsp. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study. *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):994-8.
174. Byrd JA, Davis MD, Rogers RS 3rd. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2004 Jun;140(6):715-20.
175. Olszewska M, Banka-Wrona A, Skrok A, Rakowska A, Górska R, Solomon Lwi wsp.. Vulvovaginal-gingival Lichen Planus: Association with Lichen Planopilaris and Stratified Epithelium-specific Antinuclear Antibodies. *Acta Derm Venereol.* 2016 Jan;96(1):92-6.
176. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2008 Nov;144(11):1432-5.
177. Cooper SM, Prenter A, Allen J, Dean D, Wojnarowska F. The basement membrane zone and dermal extracellular matrix in erosive lichen planus of the vulva: an immunohistochemical study demonstrating altered expression of hemidesmosome components and anchoring fibrils. *Clin Exp Dermatol.* 2005 May;30(3):277-81.

178. Cooper SM, Dean D, Allen J, Kirtschig G, Wojnarowska F. Erosive lichen planus of the vulva: weak circulating basement membrane zone antibodies are present. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Sep;30(5):551-6.
179. Terlouw A, Santegoets LA, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, van der Spek PJ I *wsp*. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 1):658-66.
180. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M *i wsp* The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1\*0201 allele. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jul;55(1):98-113.
181. Kennedy CM, Peterson LB, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer? *J Reprod Med*. 2008 Oct;53(10):781-4.
182. Ruocco V, Satriano RA, De Rosa G, Pettinato G, Gombos F Malignancy in lichen planus. *Int J Dermatol*. 1989 Oct;28(8):542-4.
183. Santegoets LA, Helmerhorst TJ, van der Meijden WI. A retrospective study of 95 women with a clinical diagnosis of genital lichen planus. *J Low Genit Tract Dis*. 2010 Oct;14(4):323-8.
184. Bradford J, Fischer G. Management of vulvovaginal lichen planus: a new approach. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Jan;17(1):28-32.
185. Regauer S, Reich O, Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Oct;71(4):698-70
186. 186. Burrows L J, Shaw H A, Goldstein AT. The Vulvar Dermatoses. *J Sex Med* 2008; 5: 276-83.
187. Goldstein AT, Parneix-Spake A, McCormick CL, Burrows LJ. Pimecrolimus cream 1% for treatment of vulvar lichen simplex chronicus: an open-label, preliminary trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(4):180-6.
188. Ball SB, Wojnarowska F. Vulvar dermatoses: lichen sclerosus, lichen planus, and vulval dermatitis/lichen simplex chronicus. *Semin Cutan Med Surg*. 1998 Sep;17(3):182-8.
189. Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. *Dermatol Clin*. 2010 Oct;28(4):669-80.



190. Rajalakshmi R, Thappa DM, Jaisankar TJ, Nath AK Lichen simplex chronicus of anogenital region: a clinico-etiological study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011 Jan-Feb;77(1):28-36.
191. Virgili A, Bacilineri S, Corazza M. Managing Vulvar Lichen Simplex Chronicus. *J Reprod Med* 2001; 46 (4): 343- 6.
192. Thorstensen KA, Birenbaum DL Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus. *J Midwifery Womens Health*. 2012 May-Jun;57(3):260-75.
193. Burgin S. Nummular eczema and lichen simplex chronicus/prurigo nodularis. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: MacGraw-Hill Companies; 2008. 158-62.
194. Lotti T, Buggiani G, Prignano F. Prurigo nodularis and lichen simplex chronicus. *Dermatol Ther*. 2008 Jan-Feb;21(1):42-6.
195. Konuk N, Koca R, Atik L, Muhtar S, Atasoy N, Bostanci B. Psychopathology, depression and dissociative experiences in patients with lichen simplex chronicus. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 May-Jun;29(3):232-5.
196. Ayyar KS, Bagadia VN. A controlled study of psychosocial factors in neurodermatitis. *Indian J Psychiatry*. 1986 Apr;28(2):155-8.
197. Kouris A, Christodoulou C, Efstathiou V, Platsidaki E, Tsatovidou R, Torlidi-Kordera E i wsp. Comparative Study of Quality of Life and Obsessive-Compulsive Tendencies in Patients With Chronic Hand Eczema and Lichen Simplex Chronicus. 2016 May-Jun;27(3):127-30.
198. Virgili A, Bacilieri S, Corazza M. Evaluation of contact sensitization in vulvar lichen simplex chronicus. A proposal for a battery of selected allergens. *J Reprod Med*. 2003 Jan;48(1):33-6.
199. Crone AM, Stewart EJ, Wojnarowska F, Powell SM. Aetiological factors in vulvar dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 181-186
200. Palak D., Yugal S., Nitin C., Bharat D., Kirti D Multiple Squamous Cell Carcinoma Over Lichen Simplex Chronicus: A Rare Entity. *Indian J Dermatol*. 2013 Jul-Aug; 58(4): 329.

201. Baandrup L, Varbo A, Munk C, Johansen C, Frisch M, Kjaer SK. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007-a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol*. 2011 Jul;122(1):45-9.
202. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):1051-62.
203. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions . *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Nov;68(2):131-56.
204. Iyengar S., Acheson N. Premalignant vulval conditions. *Obstet Gyn and Reprod. Med*. 2008 Mar;18 (3) : 60 – 3.
205. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 1 ; 66(7):1269-74.
206. Siegler E, Segev Y, Mackuli L, Auslender R, Shiner M, Lavie O. Vulvar and Vaginal Cancer, Vulvar Intraepithelial Neoplasia 3 and Vaginal Intraepithelial Neoplasia 3: Experience of a Referral Institute. *Isr Med Assoc J*. 2016 May;18(5):286-9.
207. McNally OM, Mulvany NJ, Pagano R, Quinn MA, Rome RM. VIN 3: a clinicopathologic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Sep-Oct;12(5):490-5.
208. van de Nieuwenhof HP1, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W i wsp. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(5):851-6.
209. Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):143-57.
210. van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MI, de Hullu JA. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 May;101:60-74.
211. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol*. 2000 Oct;53(10):742-9.
212. McNally OM, Mulvany NJ, Pagano R, Quinn MA, Rome RM. VIN 3: a clinicopathologic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Sep-Oct;12(5):490-5.
213. Hart WR Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol*. 2001 Jan;20(1):16-30.

214. Chokoeva AA, Tchernev G, Castelli E, Orlando E, Verma SB, Grebe M, Wollina U Vulvar cancer: a review for dermatologists. *Wien Med Wochenschr.* 2015 Apr;165 (7-8):164-77.
215. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2006 May; 107(5):1018-22.
216. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, McKee PH, Neill SM. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol.* 2000 Dec;143(6):1217-23.
217. Perez DR, Trakarnsanga A, Shia J, Nash GM, Temple LK, Paty PB i wsp. . Management and outcome of perianal Paget's disease: a 6-decade institutional experience. *Dis Colon Rectum.* 2014 Jun;57(6):747-51.
218. De Magnis A, Checcucci V, Catalano C, Corazzesi A, Pieralli A, Taddei G, Fambrini M Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(2):104-10.
219. Jones RW, Sadler L, Grant S, Whineray J, Exeter M, Rowan D. Clinically identifying women with vulvar lichen sclerosus at increased risk of squamous cell carcinoma: a case-control study. *J Reprod Med.* 2004 Oct;49(10):808-11.
220. van Esch EM, Dam MC, Osse ME, Putter H, Trimpos BJ, Fleuren G i wsp. MI. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Oct;23(8):1476-83.
221. Garland SM, Insinga RP, Sings HL, Haupt RM, Joura EA. Human papillomavirus infections and vulvar disease development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jun;18(6):1777-84.
222. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24.
223. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, i wsp. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000 Apr;82(7):1332-8.

224. Khan AM, Freeman-Wang T, Pisal N, Singer A. Smoking and multicentric vulval intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol.* 2009 Feb;29(2):123-5.
225. Petry KU, Köchel H, Bode U, Schedel I, Niesert S, Glaubitz M i wsp. Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol.* 1996 Jan;60(1):30-4.
226. Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, Massuger LF, de Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2010 Feb;23(2):191-9.
227. Mabuchi K, Bross DS, Kessler II. Epidemiology of cancer of the vulva. A case-control study. *Cancer.* 1985 Apr 15;55(8):1843-8.
228. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B i wsp. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol.* 2002 Feb;84(2):263-70.
229. Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet Gynecol.* 1997 Nov;90(5):748-54.
230. Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, Kurman RJ, Beckmann AM, Hagensee ME, Galloway DA. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Oct 15;89(20):1516-23.
231. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Baptiste MS, Wilbanks GD, Richart RM. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol.* 1990 May;75(5):859-66.
232. Sherman KJ, Daling JR, Chu J, Weiss NS, Ashley RL, Corey L. Genital warts, other sexually transmitted diseases, and vulvar cancer. *Epidemiology.* 1991 Jul;2(4):257-62.
233. Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol.* 2001;145:85---9.
234. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jul;18(7):2061-7.

235. Alonso I, Fusté V, del Pino M, Castillo P, Torné A, Fusté P i wsp. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol Oncol*. 2011 Sep;122(3):509-14.
236. Carter JJ, Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, Cushing-Haugen KL, Wipf GC i wsp. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. *Cancer Res*. 2001 Mar 1;61(5):1934-40.
237. Sznurkowski JJ, Żawrocki A, Biernat W. The overexpression of p16 is not a surrogate marker for high-risk human papilloma virus genotypes and predicts clinical outcomes for vulvar cancer. *BMC Cancer*. 2016 Jul 13;16:465.
238. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013 Jan;62(1):161-75.
239. Stern BD, Kaplan L. Multicentric foci of carcinomas arising in structures of cloacal origin. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 May 15;104(2):255-6.