

©Borgis

Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Tomasz Michalski, *Andrzej Bieńkiewicz

Stany przednowotworowe w ginekologii

Precancerous conditions in gynecology

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Bieńkiewicz

Streszczenie

Stany przednowotworowe sromu i pochwy to zmiany, w obrębie których częściej dochodzi do rozwoju nowotworów złośliwych niż w tkance zdrowej. Występują w każdym wieku. Zaobserwowano wzrost ilości ich występowania u osób młodych – do 40. roku życia. Czynniki etiopatogenetycznymi są: zakażenia HPV, przewlekłe procesy zapalne, zaburzenia trofiki tkanek. Diagnostyka zmian zarówno sromu, jak i pochwy polega na badaniu histopatologicznym wycinka ze zmiany. Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania zmiany.

Stany przednowotworowe szyjki i trzonu macicy są zmianami, w obrębie których dochodzi częściej do rozwoju nowotworów złośliwych niż w tkance zdrowej.

Rak szyjki macicy stanowi w Polsce od wielu lat poważny problem epidemiologiczny. Liczba zachorowań stopniowo obniża się, pozostaje jednak wciąż na zbyt wysokim poziomie.

Neoplazja wewnątrz nabłonkowa (CIN) pojawia się najczęściej w strefie transformacji (strefie przejściowej) w okolicy ujścia zewnętrznego. Zmiany mogą ulec progresji do raka inwazyjnego lub mogą przez wiele lat utrzymywać się w formie stacjonarnej. Wśród licznych znanych czynników zwiększonego ryzyka rozwoju raka szyjki macicy największe znaczenie ma przewlekła infekcja wirusem brodawczaka, zwłaszcza typami wirusa o wysokim potencjale onkogennym. Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania zmiany.

Większość raków błony śluzowej trzonu macicy poprzedzona jest nieprawidłowym jej rozrostem. Należy jednak zauważyć, że na podłożu bez atypii rozwój raka obejmuje 1,6% pacjentek, z kolei w przypadku rozrostów atypowych możliwość kancerogenezy stwierdza się u 23-56% chorych. Leczenie rozrostów błony śluzowej macicy uzależnione jest od jego typu.

Słowa kluczowe: stany przednowotworowe sromu, rak szyjki macicy, dysplazja szyjki macicy, rozrosty endometrium, rak endometrium, ginekologia onkologiczna

Summary

Precancerous conditions in gynecologic oncology are the changes where malignant neoplasms occur more frequently than in the healthy tissue of female genital tract

Vulvar and vaginal precancerous lesions occur in any age of women. Significant increase of their occurrence is observed in relatively young patients (i.e. below 40 yrs.). Etiopathogenic factors are: HPV infections, chronic inflammation, altered tissue trophic. Diagnostic of vulvar and vaginal lesions is always based on specimen pathological examination. Treatment depends on the pathologic result as well as clinical status of the patient.

Cervical cancer has been a serious epidemiological problem for many years in Poland. The number of cases gradually decreases but it still remains at too high rate.

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) generally appears in the transformation zone (transient zone), nearby the external orifice. Lesions may progress into invasive cancer or can stay fixed for many years. Among numerous well known cervical cancer development risk factors, the most significant is the infection of human papilloma virus, especially with typical, high potential oncogenic virus. Treatment depends on severity of the changes. The majority of uterine carcinoma is preceded by abnormal proliferation.

The vast majority of endometrial cancers is preceded by pathologic hyperplasia with atypia of the endometrium. However it is noteworthy, that approx. 1.6% of endometrial carcinoma is not preceded by atypia of the endometrium. In case of endometrial hyperplasia with atypia the progression to endometrial carcinoma is observed in 23-56% of all cases. The mode of endometrial hyperplasia treatment depends on precise type of the lesion.

Key words: vulvar precancerous lesions, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, gynecologic oncology

STANY PRZEDNOWOTWOROWE TRZONU MACICY

Rak trzonu macicy należy do jednego z najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet na świecie. Każdego roku urzędy statystyczne notują 189 tysięcy nowych zachorowań i około 45 tysięcy zgonów spowodowanych tą chorobą. Zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy jest znacznie zróżnicowana. Około 60% zachorowań na nowotwory trzonu macicy występuje w krajach wysoko rozwiniętych. Według danych epidemiologicznych rak błony śluzowej trzonu macicy w krajach o wysokim dochodzie w przeliczeniu na jednego mieszkańca stał się najczęstszym nowotworem złośliwym narządu płciowego. Współczynniki zachorowania na nowotwory złośliwe trzonu macicy są najwyższe w krajach Ameryki Północnej, Europy oraz Australii. Średni poziom zachorowań na raka trzonu macicy obserwuje się w krajach Azji Wschodniej oraz Południowo-Wschodniej. Najniższe wskaźniki zachorowalności zaobserwować można w krajach Azji i Afryki. Zachorowalność na raka trzonu macicy we wszystkich rejonach Europy kształtuje się na porównywalnym poziomie, przy czym należy zaznaczyć, że najmniejsza zachorowalność i umieralność dotyczy krajów Europy Północnej, a w szczególności Szwecji (1). W 2008 roku według opracowania Globocan na nowotwory złośliwe trzonu macicy zachorowało 287 107 pacjentek na świecie, a w Polsce 3995 pacjentek, z czego 2174 w wieku do 65 roku życia, a 1819 w wieku 65 lat i więcej. Według Globocan, w 2008 roku na nowotwory złośliwe trzonu macicy zmarło w Polsce 966 pacjentek (2-4).

Większość raków błony śluzowej macicy poprzedzona jest nieprawidłowym jej rozrostem. Należy jednak zauważyć, że na podłożu bez atypii rozwój raka obejmuje 1,6% pacjentek, z kolei w przypadku rozrostów atypowych możliwość karcenogenezy stwierdza się u 23-56% chorych. Nieprawidłowe rozrosty błony śluzowej macicy są częstą przyczyną krwawień z dróg rodnych zwłaszcza u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, nieco rzadziej po menopauzie. W prawidłowym cyklu miesięczkowym po wystąpieniu owulacji wzrasta poziom hormonów produkowanych przez ciało żółte, co powoduje zakończenie fazy proliferacji błony śluzowej i stanowi początek fazy wydzielniczej. Faza ta jest fizjologicznym ograniczeniem procesu rozrostu i jeżeli nie nastąpi zapłodnienie, występuje prawidłowe krwawienie i cały cykl rozpoczyna się od początku (5). U pacjentek ze zwiększonym poziomem hormonów estrogenowych zarówno względnym, jak i bezwzględnym oraz gdy taki stan utrzymuje się dłużej, dochodzi do rozrostu błony śluzowej trzonu macicy. Zdarza się tak, jeśli z jakichkolwiek przyczyn nie wystąpi jajeczkowanie. Błona śluzowa trzonu macicy nie przechodzi wówczas w następną fazę cyklu. Po przekroczeniu granicy wydolności układu naczyniowego dochodzi do jej obumierania i krwawienia z dróg rodnych zbliżonego do miesiączki. Krwawienie tego typu jest zwykle bardziej obfite i trwa dłużej niż fizjologiczna miesiączka. Jeżeli przyczyny, które spowodowały wystąpienie cyklu bezowulacyjnego, ustąpią, nie docho-

dzi do trwałych zmian w błonie śluzowej trzonu macicy, a w kolejnych cyklach procesy proliferacji i wydzielania odbywają się już prawidłowo. Liczne badania dowodzą, że większość raków błony śluzowej macicy poprzedzone są jej rozrostem. Stwierdzono także, że im bardziej nasilone są zmiany rozrostowe, tym większe jest prawdopodobieństwo rozwoju raka endometrium. We wszystkich rodzajach rozrostów błony śluzowej trzonu macicy stwierdza się w badaniu ultrasonograficznym jej pogrubienie (6). Częstym miejscem występowania ognisk rozrostu endometrium są także polipy endometrialne, nierzadko stwierdzane przypadkowo w rutynowo wykonywanym przezpochwowym USG. Polipy mogą wywodzić się zarówno z błony śluzowej trzonu macicy, jak i kanału szyjki macicy. Polipy są zwykle widoczne jako hiperechogenne zmiany znajdujące się w różnych częściach macicy (6). Od początku badań nad rozrostami endometrium zainteresowania i obserwacje badaczy skupiały się na związku tych stanów z ryzykiem transformacji nowotworowej. Pojęcie rozrostu i możliwości powstania na jego podłożu raka błony śluzowej trzonu macicy po raz pierwszy opisał Cullen w 1900 roku. Podział Światowej Organizacji Zdrowia zaproponowany przez Sculliego, Normana i Norrisa **powszechnie używany po dziś dzień wyróżnia cztery grupy rozrostów:**

1. rozrost prosty – bez atypii,
2. rozrost złożony – bez atypii,
3. rozrost prosty atypowy,
4. rozrost złożony atypowy.

Rozrost prosty stanowi naturalną odpowiedź prawidłowo funkcjonującej błony śluzowej macicy na nadmierny bodziec estrogenowy. Jego charakterystyczną cechą jest proliferacja gruczołów i podścieliska z niewielkim przesunięciem stosunku gruczołów do podścieliska na korzyść gruczołów. W porównaniu do endometrium proliferacyjnego cewy gruczołowe układają się w sposób bardziej przypadkowy i często są torbielowato rozdęte, mitozy są nieliczne, a nabłonek nie wykazuje cech polimorfizmu. W rozroście złożonym stwierdza się większe zaburzenia architektury błony śluzowej: gruczoły są stłoczone, a podścielisko skąpe, ale polimorfizm i atypia komórek są niewielkie. Rozrost atypowy endometrium występuje najczęściej w formie rozrostu złożonego. Cechą charakterystyczną jest duży polimorfizm (atypia) komórek nabłonkowych, większe stłoczenie gruczołów. Jądra komórkowe są w większości przypadków większe od cytoplazmy, wykazują nieregularny kształt, wzmożoną barwliwość i zawierają wyraźne jąderka. Układ komórek w cewach gruczołowych jest chaotyczny, występuje duża różnorodność wielkości i kształtu komórek, pojawiają się liczne figury mitotyczne. Mimo uproszczenia i licznych poprawek, klasyfikacja rozrostów WHO, ISGO i FIGO z 1994 roku nie jest satysfakcjonująca. Jej główną wadą jest niska powtarzalność rozpoznań histopatologicznych. Połączenie rozrostów atypowych i gruczolakoraka endometrium zwiększa powtarzalność i zgodność rozpoznań wśród histopatologów. Klasyfikacja zapro-

ponowana w 2000 roku przez Muttera i jego grupę i w 2003 roku przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia jako alternatywna dla klasyfikacji WHO, **dzieli zmiany endometrium na trzy grupy:**

- łagodny rozrost błony śluzowej macicy (ang. *endometrial hyperplasia*),
- endometrialna śródnabłonkowa neoplasia (ang. *endometrial interepithelial neoplasia*),
- rak endometrium (ang. *endometrial cancer*).

Endometrialną śródnabłonkową neoplazję (EIN) rozpoznaje się przez analogię do CIN w szyjce macicy, VIN w sromie, VAIN w pochwie, PIN w prostaty, PanIN w trzustce i traktuje jako stan przedrakowy. EIN jest klonalną proliferacją zmienionych architektonicznie i cytologicznie gruczołów, które mają skłonność do przemiany złośliwej w raka trzonu macicy typu endometrialnego. Przemiana w EIN wymaga odpowiednich czynników hormonalnych i kumulacji dodatkowych genetycznych uszkodzeń w przynajmniej jednej latentnej komórce przednowotworowej, której monoklonalny rozrost powoduje powstanie grup ciasno upakowanych i cytologicznie zmienionych gruczołów, znanych jako EIN. Szacuje się, że u 39% pacjentek ze zmianami o charakterze endometrialnej śródnabłonkowej neoplazji rak rozwinie się w ciągu jednego roku, a całkowite ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jest u tych chorych 45 razy wyższe niż w przypadku zmian łagodnych. Dlatego zmiany te powinny być wcześniej rozpoznawane i odpowiednio leczone (7-10).

Rozrosty endometrium są jedną z najczęstszych przyczyn krwawień z żeńskich narządów płciowych i to właśnie krwawienie zmusza pacjentkę do wizyty u ginekologa. Wykrycie zmian nowotworowych w miednicy mniejszej we wczesnym etapie ich rozwoju jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych u chorych na raka trzonu macicy. **Klasyczna ultrasonografia już od ponad dwudziestu lat jest jedną z najczęściej wykorzystywanych metod wstępnej diagnostyki zmian w trzonie macicy.** Ultrasonografia jest podstawowym i najprostszym sposobem obrazowania zmian patologicznych błony śluzowej macicy. W trakcie badania ultrasonograficznego głowicą przezpochwową oceniana jest grubość błony śluzowej macicy, jej echostruktura oraz granice między błoną śluzową a błoną mięśniową. Należy również zaobserwować kształt jamy macicy, obecność echa środkowego oraz ewentualny płyn w jamie macicy. Echogeniczność zmian w macicy jest porównywalna do prawidłowej błony mięśniowej trzonu, która jest określana mianem normoechogenicznej. Zmiany ciemniejsze są określane jako hipoechogenne, a zmiany jaśniejsze opisuje się jako ogniska hiperechogenne. Endometrium u pacjentek miesiączkujących jest otoczone hiperechogeniczną warstwą, którą są najprawdopodobniej drobne naczynia położone między błoną śluzową a błoną mięśniową trzonu macicy. U kobiet po menopauzie endometrium w obrazie ultrasonograficznym to najczęściej cienka, regularna w obrysie linia o wysokiej echogeniczności. Niekiedy w

jamie macicy można stwierdzić niewielką ilość płynu, który nie jest objawem patologii. Pomiary błony śluzowej macicy wskazują, że grubość jednej warstwy endometrium w prawidłowej macicy najczęściej nie przekracza 4-5 mm. Weryfikacji histopatologicznej powinny być poddawane pacjentki w wieku pomenopauzalnym, u których stwierdza się endometrium o grubości powyżej 8-10 mm. Mogą u nich częściej występować zmiany rozrostowe i rak błony śluzowej trzonu macicy. W badaniu zmian rozrostowych duże znaczenie ma wykrywanie angiogenezy. Jest to złożony i wieloetapowy proces związany z przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej, migracją i proliferacją śródbłonnków oraz różnicowaniem mikronaczyń. U pacjentek po menopauzie powstawanie nowych naczyń w narządzie płciowym często współistnieje z rozrostami nowotworowymi. Spektrum przepływów dopplerowskich w guzie złośliwym wykazuje z reguły wzrost przepływu późnorozkurczowego oraz spadek indeksów oporu i pulsacji (6). W diagnostyce patologii błony śluzowej macicy duże znaczenie mają techniki endoskopowe. Histeroskopia to technika endoskopowa, która w ostatnich latach wykonała milowy krok w diagnostyce nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych i podejrzeniu patologii endometrium stwierdzanym w rutynowym badaniu ultrasonograficznym. Techniki te pozwalają na precyzyjne rozpoznawanie na podstawie oceny histopatologicznej materiału pobranego w sposób celowany pod kontrolą wzroku. W wielu ośrodkach jeszcze podstawową metodą pobierania materiału do oceny histopatologicznej pozostaje diagnostyczna abrazja kanału szyjki i jamy macicy. Tak zwane „ślepe” łyżeczowanie macicy obarczone jest dużym błędem, ze względu na możliwość ominięcia z przyczyn technicznych fragmentów błony śluzowej okolic ujść macicznych jajowodów, rzadziej dna macicy. Należy zauważyć, że początek rozrostu i wczesne postacie raka endometrium znajdują się często w tych właśnie obszarach. Dokładność pozyskania materiału tą metodą jest związana bezpośrednio ze starannością wykonania zabiegu, doświadczeniem lekarza oraz zaawansowaniem procesu chorobowego. **Histeroskopia przy użyciu najnowszych urządzeń po pierwsze może być już wykonana w warunkach ambulatoryjnych, a po drugie jest bardzo wartościową metodą precyzyjnego weryfikowania miejsc, z których należy pobrać materiał do oceny histopatologicznej.** Histeroskopowe uwidocznienie jamy macicy wraz z wyścielającym ją endometrium, wykrycie i określenie obszarów patologicznych oraz celowane pobranie wycinka sprawiają, że ta technika endoskopowa wykazuje największą wartość diagnostyczną w odniesieniu do rozrostów endometrium (9-11). Wśród sposobów leczenia zmian rozrostowych endometrium należy wymienić postępowanie zachowawcze – leczenie hormonalne oraz leczenie zabiegowe, które może mieć charakter pośredni polegający na destrukcji endometrium lub może być radykalne, polegające na wycięciu macicy (14, 15).

Celem leczenia zachowawczego – terapii hormonalnej stosowanej głównie u pacjentek w wieku rozrodczym, jest doprowadzenie do prawidłowych przemian endometrium potwierdzonych obrazem histopatologicznym. U kobiet niemiesiączkujących, po menopauzie, należy doprowadzić do atrofii endometrium. Podstawowym preparatem terapeutycznym jest progesteron i jego pochodne (15). Operacyjne leczenie pośrednie rozrostów endometrium może zostać wdrożone tylko i wyłącznie u pacjentek z rozrostem endometrium bez atypii, również przeciwwskazane jest w raku endometrium. Leczenie operacyjne pośrednie zastosować można również u pacjentek, u których terapia zachowawcza była nieskuteczna lub też u pacjentek z nawracającymi krwawieniami, oczywiście po wykluczeniu raka. Pośrednie leczenie operacyjne rozrostów endometrium polega na jego destrukcji, przy zastosowaniu metod niepozwalających na uzyskanie w czasie zabiegu materiału do oceny histopatologicznej, dlatego też przed zabiegiem destrukcji endometrium należy dokonać weryfikacji histopatologicznej materiału uzyskanego z jamy macicy. Metody destrukcji błony śluzowej macicy znane są już od ponad 20 lat i są wynikiem postępu i doświadczeń prowadzonych z użyciem histeroskopii (15). Wycięcie macicy jest najbardziej radykalnym sposobem leczenia rozrostów błony śluzowej trzonu macicy, może ono zostać wykonane z dostępu brzuszego i pochwowego. Postępowanie operacyjne radykalne powinno być rozważone wspólnie z pacjentką po uwzględnieniu jej preferencji oraz po rozważeniu możliwości transformacji nowotworowej (15).

STANY PRZEDNOWOTWOROWE SZYJKI MACICY

Rak szyjki macicy stanowi w Polsce od wielu lat poważny problem epidemiologiczny. **Liczba zachorowań stopniowo obniża się, pozostaje jednak wciąż na zbyt wysokim poziomie.** Rocznie rozpoznawanych jest około 3450 nowych przypadków raka szyjki macicy – problemem głównym przy tej liczbie zachorowań jest fakt, że pomimo prowadzonych od kilku lat, powszechnie dostępnych, cytologicznych badań profilaktycznych i coraz szerszego dostępu do badań diagnostycznych, nadal przeważająca część nowo rozpoznawanych przypadków to raki w wysokim stopniu zaawansowania. Wpływa to niekorzystnie na efekty leczenia, gdyż, podobnie jak w przypadku innych nowotworów, u chorych na raka szyjki macicy stopień klinicznego zaawansowania procesu nowotworowego jest głównym czynnikiem determinującym szanse na wyleczenie – im wyższe jest zaawansowanie nowotworu w momencie rozpoznania, tym prawdopodobieństwo wyleczenia jest mniejsze (16).

Wśród licznych znanych czynników zwiększonego ryzyka rozwoju raka szyjki macicy wyodrębniono te, których udział w nowotworzeniu w szyjce macicy ma największe udowodnione znaczenie (poniżej pozycje 1-4) oraz te, których rola jest prawdopodobna, a ich znaczenie wzbudza kontrowersje wśród badaczy (poniżej pozycje od 5 do 11).

Czynnikami zwiększonego ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy, podawanymi najczęściej w literaturze, są:

- 1) przewlekła infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus* – HPV),
- 2) wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, duża liczba partnerów seksualnych,
- 3) liczne ciążę i porody (powyżej 2), szczególnie w młodszym wieku,
- 4) wiek i pochodzenie etniczne,
- 5) przewlekłe stany zapalne pochwy (infekcje *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, wirusem opryszczki (HSV), wirusem Ebstein-Barr, wirusem cytomegalii),
- 6) stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych,
- 7) niski status socjoekonomiczny,
- 8) niski poziom wykształcenia,
- 9) palenie papierosów,
- 10) niski poziom higieny osobistej,
- 11) współistnienie zakażenia wirusem HIV,
- 12) narażenie w życiu płodowym na dwuetylostylbestról (DES) (17).

Problemem głównym jest jednak rozpoznawanie tego nowotworu w zaawansowanych stadiach.

Wydaje się, że problem tkwi w świadomości społecznej, w braku nawyku wykonywania badań profilaktycznych, w niskiej świadomości i małej wiedzy o możliwościach pełnego wyleczenia choroby, jeśli nowotwór zostanie wcześniej wykryty.

W postępowaniu diagnostycznym, czyli wykrywaniu stanów przedrakowych i raka duże znaczenie ma badanie cytologiczne, kolposkopia oraz mikrokolpocerkoskopia. Rozpoznanie ostateczne stawiane jest oczywiście po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego.

Diagnostyka cytologiczna to metoda, która opiera się na cytologii złuszczeniowej nabłonków, którą datuje się od 1943 roku, tj. od chwili opublikowania monografii przez Papanicolaou i Trauta. Prawidłowo pobrany rozmaz powinien zawierać złuszczone komórki, pobrane szczoteczką z tarczy części pochwowowej oraz z kanału szyjki macicy. Pobrany rozmaz powinien być odpowiednio utrwalony i wybarwiony.

Zgodnie z klasyfikacją cytologiczną wg systemu Bethesda i jego modyfikacją z 2001 roku nieprawidłowości komórek nabłonka płaskiego odpowiadające stanom przedrakowym zostały podzielone na:

1. atypowe komórki płaskonabłonkowe ASC:
 - o nieokreślonym znaczeniu – ASC-US,
 - nie można wykluczyć HSIL – ASC-H,
2. zmiany śródnabłonkowe małego stopnia – LSIL,
3. zmiany śródnabłonkowe dużego stopnia – HSIL.

Zgodnie z klasyfikacją i definicją WHO, wewnątrz-nabłonkowa neoplazja szyjki macicy to zmiany ograniczone do nabłonka, z których potencjalnie może rozwinąć się płaskonabłonkowy rak inwazyjny. Zmiany te, dawniej określane terminami dysplazja i rak przedinwazyjny, dzisiaj bardziej szczegółowo opisuje się akronimami CIN i SIL (18, 19).

Krokiem milowym, zarówno w cytodiagnostyce, jak i histopatologii raka szyjki macicy było wprowadzenie przez Richarta i Barrona pojęcia histopatologicznego CIN (ang. *cervical intraepithelial neoplasia*), obejmującego zmiany przedrakowe zaliczane do dysplazji oraz raka przedinwazyjnego. Określono nasilenie tych zmian, wprowadzając trzystopniową skalę, gdzie CIN1 odpowiada dysplazji małego stopnia, CIN2 dysplazji średniego stopnia oraz CIN3, która oznacza dysplazję znacznego stopnia i raka przedinwazyjnego. Określenie SIL (ang. *squamous intraepithelial lesion*) wprowadzono w 1988 roku w klasyfikacji Bethesda stosowanej w ocenie rozmazów cytologicznych i oznacza ono zmianę wewnątrz nabłonka wielowarstwowego płaskiego w odniesieniu do cech patologicznych na poziomie komórkowym (18).

Histologicznie dysplazja/CIN/SIL obejmuje zaburzenia różnicowania (dojrzwania) komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego i dotyczy różnych poziomów grubości nabłonka, co stanowi podstawę do jej podziału na trzy stopnie:

- I. CIN1 (dysplazja małego stopnia): dojrzwanie komórkowe obecne w górnych 2/3 nabłonka, komórki powierzchniowe cechuje umiarkowana atypia (koilocytoza). Nieprawidłowe jądra obecne są rzadko, nieliczne figury podziału obecne są w 1/3 podstawnej nabłonka.
- II. CIN2 (dysplazja średniego stopnia): dojrzwanie komórkowe obejmuje górną połowę nabłonka, atypia komórkowa jest obecna w całej grubości nabłonka, figury podziału obecne są w 2/3 dolnych nabłonka. Występują formy atypowe komórek.
- III. CIN3 (dysplazja dużego stopnia): brak dojrzwania komórek lub tylko w/w powierzchniowej 1/3, nieprawidłowe komórki oraz liczne figury podziału obecne w całej grubości nabłonka, częste nieprawidłowe mitozy (20, 21).

Neoplazja wewnątrz nabłonkowa (CIN) pojawia się najczęściej w strefie transformacji (strefie przejściowej) w okolicy ujścia zewnętrznego. Zmiany mogą ulec progresji do raka inwazyjnego lub mogą przez wiele lat utrzymywać się w formie stacjonarnej. Dla dysplazji dużego stopnia (CIN3) ryzyko rozwoju raka inwazyjnego wynosi około 70%, a przynajmniej 10% tych zmian ulegnie progresji do postaci inwazyjnej w ciągu 10 lat. Dla dysplazji małego stopnia (CIN1) ryzyko rozwoju raka inwazyjnego jest znacznie niższe: około 50-60% zmian ulega regresji, ponad 20% pozostaje w stanie niezmiennym/stacjonarnym, poniżej 11% ulega progresji do CIN3, a ok. 1% do raka inwazyjnego (18, 19).

Diagnostyka kolposkopowa jest cenną i uznaną metodą wykrywania zmian przednowotworowych w obrębie szyjki macicy. Po raz pierwszy została wprowadzona w 1925 roku przez Hinselmanna. W ostatnich latach rozwija się dynamicznie i odgrywa coraz większą rolę w diagnostyce ginekologiczno-położniczej, ginekologii onkologicznej w kwalifikacji terapeutycznej i kontrolnym badaniu po leczeniu. Kolposkopia jest niekonkurencyjną metodą diagnostyczną, uzupełniają-

cą w stosunku do diagnostyki cytologicznej. Badanie kolposkopowe powinno być częścią integralną badania ginekologicznego. Badania ginekologiczne, kolposkopowe, cytologiczne uzupełnione w niektórych przypadkach badaniem mikrokolpocerwikoskopowym pozwalają na wykrycie stanów przednowotworowych i wczesnych postaci raka szyjki macicy w około 100% przypadków. Charakter i nasilenie zmian w obrębie kolposkopowym w wysokim odsetku koreluje ze stopniem zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy. Większość ginekologów ogranicza wykorzystanie kolposkopii tylko do weryfikacji nieprawidłowych wyników badań cytologicznych i określenia miejsca pobrania wycinka do badania histopatologicznego. Charakterystycznymi obrazami zmian CIN1 i CIN2 są punkcikowanie i poletkowanie (mozaika) zwykłe, wtórne zmniejszenie przejrzystości – objawy podobne do tych, jakie obserwuje się w subklinicznym zakażeniu HPV. W przypadku zmian CIN1 i CIN2 granice zmian są jednak ostre. Zmianom CIN3 w największym odsetku odpowiadają obrazy kolposkopowe nietypowej strefy regeneracji, odmiana punkcikowania i mozaiki. Znaczenie kolposkopii w wykrywaniu stanów przedrakowych raka gruczołowego, tj. dysplazji gruczołowej, określanej jako śród nabłonkowa neoplazja gruczołowa, jest niejednoznaczna. Coppelson i Pitley w dysplazji i wczesnej postaci raka gruczołowego opisują obrazy kolposkopowe, które przypominają brodawki wykazujące zbielenie po kwasie octowym. Według opinii wielu autorów brak jest jakichkolwiek kolposkopowych cech charakterystycznych dla śród nabłonkowej neoplazji gruczołowej (21, 22).

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Leczenie zmian CIN polega na usunięciu tkanki, w której toczy się ten proces chorobowy. **W tym celu zastosować można zarówno metody ablacyjne, które niszczą zmienioną tkankę, jak również chirurgiczne, za pomocą których następuje wycięcie zmiany CIN.** Do metod ablacyjnych zaliczamy: kriochirurgię, laseroterapię i koagulację termiczną. Wdrożenie postępowania ablacyjnego może być w pełni skuteczne w leczeniu zmian CIN, jednak muszą być spełnione ściśle określone warunki pozwalające na bezpieczne wykonanie tego typu procedur. Należy pamiętać, że po leczeniu ablacyjnym nie uzyskuje się materiału tkankowego do badania histologicznego. Tym samym nie jest możliwa ocena radykalności wykonanego zabiegu. Zastosowanie metod chirurgicznych umożliwi uzyskanie materiału do badania histologicznego i tym samym pozwala na ocenę radykalności wykonanego zabiegu. Do metod chirurgicznych zaliczamy: konizację chirurgiczną („zimnym nożem”), wycięcie zmiany za pomocą pętli elektrochirurgicznej (LLETZ/LEEP), konizację laserową oraz operację amputacji szyjki macicy lub całej macicy. Brak jest danych klinicznych mówiących o tym, że metody inne niż wymienione wyżej mogą być skuteczne w leczeniu CIN. Wybór metody leczenia powinien zawsze zależeć od oceny sytuacji

klinicznej, dostępności metody oraz od doświadczenia lekarza wykonującego zabieg. W ocenie klinicznej należy wziąć pod uwagę wiek chorej, przebyte ciąży i plany dotyczące rozrodu, wynik poprzedzających badań cytologicznych i histopatologicznych oraz oczekiwania chorej. Znaczenie ma również fakt, czy biopsja, w wyniku której uzyskano wynik CIN, była wykonana pod kontrolą kolposkopu. Zmiany CIN mogą rozwijać się wieloogniskowo w różnych miejscach na szyjce macicy i mogą mieć różny stopień zaawansowania. Wynik badania histologicznego materiału tkankowego pobranego bez oceny kolposkopowej może nie odzwierciedlać rzeczywistego stopnia zaawansowania zmian dysplastycznych na szyjce macicy. W szczególnych sytuacjach klinicznych, jeśli wynik badania histopatologicznego jest niejednoznaczny lub nie wyłóżczkowano kanału szyjki macicy, lub gdy obraz kliniczny sugeruje istnienie bardziej zaawansowanego procesu chorobowego, należy powtórnie wykonać całą procedurę diagnostyczną przed wdrożeniem leczenia. Żadna z metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu CIN nie likwiduje zakażenia HPV.

Postępowanie w CIN1

Wybór postępowania w zmianach CIN1 jest najbardziej niejednoznaczny i najtrudniejszy. Jest to związane z heterogennością samej zmiany oraz z jej biologią. Rozpoznanie CIN1 odznacza się małą powtarzalnością. Ten sam obraz mikroskopowy może zostać oceniony przez różnych patologów jako CIN1 lub stan prawidłowy. Mimo że większość tych zmian jest spowodowana zakażeniem onkogennymi typami HPV, jednak za znaczną ich część odpowiadają typy nieonkogenne. Wykazano także niejednorodność zmian CIN1 pod względem obecności markerów procesu neoplazji. Zmiany CIN1 bardzo często ulegają samoistnej regresji bez leczenia i rzadko obserwuje się ich progresję do stopnia CIN2+ w ciągu dwóch lat obserwacji. Uważa się, że wiele zmian CIN2+ rozpoznanych u kobiet obserwowanych z powodu CIN1 jest wynikiem niewykrycia bardziej zaawansowanego stopnia neoplazji we wstępnym badaniu. Prawdopodobieństwo niewykrycia istniejącego CIN2+ lub AIS w czasie pierwotnych procedur diagnostycznych jest większe, gdy rozpoznanie CIN1 było poprzedzone nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego, które oceniono jako HSIL lub AGC. Dlatego proponuje się różne algorytmy postępowania u kobiet z CIN1, w zależności od poprzedzającego wyniku badania cytologicznego.

CIN1 poprzedzona w badaniu cytologicznym ASC lub LSIL

W przypadku rozpoznania CIN1 u kobiet, u których w badaniu cytologicznym uzyskano wynik ASC lub LSIL, zaleca się następujący algorytm postępowania:

- test HR DNA HPV, co 12 miesięcy,
lub
- powtarzanie cytologii, co 6 miesięcy.

Uzyskanie dodatniego wyniku testu DNA lub wyniku ASC-US (i powyżej) w cytologii powinno zdecydować o wykonaniu kolposkopii. Jeśli wynik testu był negatywny lub dwa kolejne wyniki badania cytologicznego były prawidłowe, można skierować kobietę do badania przesiewowego. W przypadku utrzymywania się zmian CIN1 przez 2 lata należy podjąć decyzję o zastosowaniu leczenia. Można zastosować metody ablacyjne pod warunkiem, że wynik badania kolposkopowego jest satysfakcjonujący, a zmiana nie jest obecna w kanale szyjki macicy. W przypadku niesatysfakcjonującej kolposkopii lub obecności zmiany CIN1 w kanale szyjki macicy rekomenduje się wykonanie diagnostycznego wycięcia zmiany z przekazaniem materiału tkankowego do badania histopatologicznego. Zmiany CIN1 poprzedzone cytologicznym wynikiem HSIL lub AGC można poddać obserwacji kolposkopowej lub/i cytologicznej, pod warunkiem, że badanie kolposkopowe jest satysfakcjonujące oraz wynik badania biopsji z kanału szyjki jest prawidłowy. Badania należy wykonać dwukrotnie, co 6 miesięcy. Nieprawidłowy wynik badań kontrolnych powinien zdecydować o diagnostyczno-terapeutycznym wycięciu zmiany. Prawidłowe wyniki kolposkopii i cytologii uzyskane dwukrotnie w ciągu roku pozwalają na powrót kobiety do rutynowych badań przesiewowych. Zmianę CIN1 poprzedzoną HSIL i AGC należy wyciąć, jeżeli kolposkopia jest niesatysfakcjonująca. Materiał tkankowy należy przekazać do badania histologicznego. Histerektomia nie powinna być stosowana jako metoda z wyboru w leczeniu CIN1.

Postępowanie w CIN2

Zmiany CIN2+ należy poddać leczeniu. Nie rekomenduje się (poza szczególnymi przypadkami, patrz niżej) postępowania polegającego na obserwacji kolposkopowej lub/i cytologicznej.

W leczeniu wybranych pacjentek można zastosować metody ablacyjne, jednak w takim przypadku muszą być spełnione następujące warunki: kolposkopia satysfakcjonująca, brak zmian dysplastycznych w kanale szyjki macicy, pełna zgodność wyniku badania kolposkopowego i wyniku badania histologicznego materiału pobranego ze zmiany, wykluczenia obecności raka szyjki macicy, średnica zmiany mniejsza niż 3 cm. **Rekomendowanym sposobem leczenia zmian CIN2+ jest chirurgiczne wycięcie zmiany (konizacja „zimnym nożem”, zabieg LLETZ/LEEP, konizacja laserowa) z histopatologicznym badaniem materiału pooperacyjnego.** Brak radykalności wykonanego zabiegu stwierdzony w badaniu histologicznym powoduje konieczność wykonania powtórnej diagnostyki histologicznej zmiany po upływie 4-6 miesięcy. Przypadki występowania nawracającego CIN2+ obecnie w kanale szyjki macicy mogą być wskazaniem do wykonania histerektomii. W zależności od preferencji pacjentki można także wykonać histerektomię, jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku zmian CIN2+ obecnych na szyjce macicy. Niepowodzenia leczenia CIN stwierdza się u 1-25% kobiet. Większość nawro-

tów obserwuje się w ciągu pierwszych dwóch lat po leczeniu. Po przebyciu CIN2+ ryzyko rozwoju raka szyjki macicy przez 20 lat jest dziesięciokrotnie wyższe niż w populacji, która nie chorowała na CIN. Wszystkie kobiety, które przebyły CIN2+, powinny mieć wykonywane testy HR DNA HPV po 6-12 miesiącach oraz kolposkopię lub/i cytologię, co 6 miesięcy. U kobiet HPV DNA dodatnich oraz tych, u których stwierdzono nieprawidłowy wynik cytologii, należy wykonać kolposkopię (i biopsję, jeśli są wskazania) oraz pobrać materiał z kanału szyjki. Jeśli wynik testu HR DNA HPV jest ujemny, należy skierować pacjentkę do badań przesiewowych, które powinny być wykonywane co 12 miesięcy przez 20 lat (18, 23).

STANY PRZEDNOWOTWOROWE SROMU

Zmiany przednowotworowe to stany, w obrębie których częściej niż w tkance zdrowej rozwijają się nowotwory złośliwe.

Klasyfikacja zmian sromu została zaproponowana w 1987 roku przez Międzynarodowe Towarzystwo do Badań Chorób Sromu (International Society for the Study of Vulvar Disease – ISSVD) skupiające ginekologów, dermatologów i patomorfologów oraz Międzynarodowe Towarzystwo Patologów Ginekologicznych (International Society of Gynecological Pathologists – ISGYP) (24).

Zmiany nabłonkowe:

- a. *dystrophia hyperplastica sine atypia*,
- b. *dystrophia hyperplastica cum atypia*,
- c. *lichen sclerosus*,
- d. *dystrophia mixta sine atypia*,
- e. *dystrophia mixta cum atypia*.

Zmiany śródnabłonkowe (*carcinoma praeinvasivum*):

- a. *morbus Bowenii* – w obrębie skóry sromu,
- b. *erythroplasia Queyrata* – w obrębie błony śluzowej sromu,
- c. VIN (*vulvar intraepithelial neoplasia*) I, II, III,
- d. *carcinoma in situ*.

Zmiany śródnabłonkowe niedotyczące nabłonka wielowarstwowego płaskiego:

- a. *morbus Pageti* – nieinwazyjny rak z komórek gruczołów apokryfowych,
- b. *melanoma malignum in situ*.

Zmiany typu VIN rozpoznaje się obecnie u 2 na 100 000 kobiet (25, 26). Badania nad chorobami sromu wskazują na wzrost częstości występowania stanów przednowotworowych u kobiet 20-40-letnich (26-28). Etiologią tych zmian jest zakażenie wirusem HPV typu 5, 9, 16, 18, 31, 33, 35, 41, 49, 54, 56, 66, 69. U kobiet starszych z VIN istotną rolę odgrywają czynniki związane z przewlekłym procesem zapalnym, zaburzeniem trofiki nabłonka i tkanki podnabłonkowej oraz z nadmierną proliferacją płaskonabłonkową (29, 31-34). Zarówno u młodszych, jak i starszych kobiet proces kancerogenezy rozpoczyna się od utraty prawidłowej funkcji białka p53 – dzieje się tak z powodu spontanicznej mutacji strażnika genomu (35).

Dysplazja rozwija się wielogniskowo, najczęściej na wargach sromowych większych oraz w okolicy łechtaczki i cewki moczowej. Rzadziej zajęte są wargi sromowe mniejsze i okolica odbytu. Zakażenie wirusem HPV następuje podczas kontaktu płciowego. Pierwszymi objawami klinicznymi u większości kobiet są nocny świąd, ból i pieczenie podczas mikcji i współżycia. U części kobiet proces przebiega bez żadnych objawów subiektywnych (36).

W preparatach histopatologicznych dają się uwidocznić komórki koilocytarne, pleomorfizm komórkowy i jądrowy, przesunięcie stosunku jądrowo-cytoplazmatycznego na korzyść jądra, nadbarwność jądra, nieregularne rozmieszczenie chromatyny jądrowej, przedwczesne dojrzewanie komórek, nieprawidłowe figury podziału oraz zaburzenia warstwowości nabłonka (37, 38). Zgodnie z definicją WHO zmianę określa się jako VIN I gdy zmienione morfologicznie komórki obejmują dolną 1/3 nabłonka. Jeśli tak znamienne morfologicznie komórki zajmują 2/3 grubości, mamy do czynienia ze zmianą VIN II, a jeśli powyżej 2/3 –VIN III. W zmianach z ciężką dysplazją występuje zwykle aneuploidalna zawartość DNA (30).

Wprowadzone do profilaktyki chorób sromu (oraz chorób szyjki macicy) dwu- i czterowalentne szczepienia przeciwko HPV są nadzieją na zmniejszenie zachorowalności na HPV-zależne schorzenia narządów płciowych (37).

Z obserwacji klinicznych wynika, iż VIN występuje w czterech postaciach: brodawczakowatej, bowenoidalnej, bazaloidalnej i dobrze zróżnicowanej (38-41).

Postać brodawczakowata dotyczy głównie kobiet młodych. Makroskopowo widoczne są zmiany o charakterze kłykcin kończystych. Występują wielogniskowo. Obok ww. mogą być obecne ogniska mikrobrowczakowate z wtórnie zmniejszoną przejrzystością, spotykane w obrębie przedsionka pochwy, dobrze widoczne w kolposkopie (42).

Postać bowenoidalna to zmiany zaliczane do VIN III. Zmianom tym towarzyszą choroby przednowotworowe pochwy (VAIN) i szyjki macicy (CIN) (43).

Choroba Bowena rozpoznawana jest u kobiet 40-60-letnich. Występuje jako pojedyncza zmiana o brązowo-granatowym lub żółtym zabarwieniu (44).

Postać bazaloidalna występuje pomiędzy 38-60 rokiem życia. Morfologicznie charakteryzuje się niskim zróżnicowaniem. Atypowe komórki obejmują całą grubość nabłonka. Podlega w największym odsetku progresji do raka inwazyjnego (45).

Postać dobrze zróżnicowana rozpoznawana jest w okresie menopauzy. Są to zmiany VIN I lub II. Dają dolegliwości subiektywne (46).

Czynnikiami zwiększającymi ryzyko progresji VIN do raka inwazyjnego są: starczy wiek, rozrost płaskonabłonkowy, leczenie immunosupresyjne oraz infekcja HPV o wysokim potencjale onkogennym (47).

Postępowanie diagnostyczne polega na pobraniu wycinka, najkorzystniej pod kontrolą kolposkopu, i

badaniu histopatologicznym tkanki. Niezbędne jest również badanie bakteriologiczne ze względu na koincydencję zakażeń drobnoustrojami z rodzaju *Candida*, *Trichomonas*, *Chlamydia* (48).

Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania zmian, wieku kobiety, postaci (jedno- lub wieloogniskowa). Zaburzenia trofiki, dolegliwości subiektywne oraz współistniejące zakażenia można leczyć skutecznie zachowawczo (48). W ostatnich latach zmiany VIN I (tylko po zdiagnozowaniu i wykluczeniu ognisk inwazyjnych) oprócz typowego leczenia chirurgicznego leczy się laseroterapią lub kriodestrukcją. W przypadku zmian VIN II i III należy zastosować chirurgiczne wycięcie zmiany z 5-10 mm marginesem zdrowych tkanek, hemivulvectomię lub vulvectomię prostą (39, 50).

Choroba Pageta sromu to najczęstsza, poza sutkiem, lokalizacja tej patologii. Obecność receptora Her-2/neu na komórkach tego guza jest czynnikiem predykcyjnym wysokiego stopnia agresywności choroby i kwalifikuje pacjentkę do terapii herceptyną (51).

STANY PRZEDNOWOTWOROWE POCHWY

Stany przednowotworowe w obrębie pochwy zostały sklasyfikowane w 1992 roku przez ISGYP. W terminologii zalecanej przez system Bethesda dzielą się na

zmiany LGSIL (VAIN I i II) oraz HGSIL równoznaczne z VAIN III. Czynnikiem ryzyka dla rozwoju w/w zmian jest zakażenie HPV oraz promieniowanie jonizujące (52). Leczeniem z wyboru zmian przedinwazyjnych jest chirurgiczne wycięcie zmiany.

Melanoma malignum in situ to według klasyfikacji Clarka lub Breslowa zmiana, której grubość nie przekracza 0,76 mm. Może być umiejscowiony na skórze lub błonie śluzowej zarówno sromu, jak i pochwy. Występuje dość rzadko, stanowi około 2% wszystkich nowotworów. Spotyka się go w trzech postaciach: nabłonkowej, wrzecionowatokomórkowej oraz w postaci niezawierającej melaniny. Wywodzi się z tkanki barwnikotwórczej. Jest to guzek płaski lub brodawkowaty o nierównym brzegu i barwie od ciemnowisniowej do czarnej lub pozbawiony barwnika. Zmiany podejrzane o czerniaka należy wyciąć z przynajmniej 2-milimetrowym marginesem. W przypadku potwierdzenia w badaniu histopatologicznym czerniaka, należy poszerzyć marginesy wycięcia i wykonać biopsję węzła wartowiczego w celu wykrycia przerzutów czerniaka do regionalnych węzłów chłonnych. Procedurę tę przeprowadza się u pacjentek po wycięciu ogniska pierwotnego, w przypadku niepowiększonych węzłów chłonnych (53).

PIŚMIENNICTWO

- Steward BW, Kleihues P (red.): Uterine cancer. World Cancer Report. IARC Press, Lyon 2003: 217-219.
- Globocan: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC Press, Lyon 2008, <http://globocan.iarc.fr>.
- Gabryś M: Epidemiologia i etiopatogeneza raka błony śluzowej trzonu macicy. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, t. 2, Wrocław 2006: 683-685.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii-Instytut, Warszawa 2010 (dane niepublikowane, dostępne na witrynie internetowej).
- Czekierdowski A: Diagnostyka ultrasonograficzna w raku endometrium. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 701-714.
- Bręborowicz J, Bręborowicz D: Diagnostyka histopatologiczna nowotworów trzonu macicy. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 769-775.
- Sobczuk A, Wrona W, Pertyński T: Nowe poglądy na temat klasyfikacji rozrostów błony śluzowej trzonu macicy – endometrialna śródnałonkowa neoplazja (EIN). Ginekologia Polska 2007; 78: 986-989.
- Gabryś M, Jędryka M: Czynniki prognostyczne w raku błony śluzowej trzonu. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 726-730.
- Sajdak S: Diagnostyka endoskopowa rozrostów i raka endometrium. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 716-719.
- Łukaszek S: Rozrost błony śluzowej trzonu macicy w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym – uwagi patomorfologia. Przegląd Menopauzalny 2003; 2: 6-11
- Urbański K, Kornafel J (red.): Ginekologia onkologiczna. [W:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Część I. Onkologia w praktyce klinicznej. Via Media, Gdańsk 2007; 3 (suppl. C): 235-240.
- Znojek W, Wilczyński RW, Hille G: Analiza czynników ryzyka neoplazji endometrium jako sposób uzupełnienia wskazań do diagnostycznego łzyczkowania u kobiet po menopauzie z krwawieniem z jamy macicy. Przegląd Menopauzalny 2007: 110-114.
- Sajdak S: Ocena przydatności współczesnych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu zmian rozrostowych i raka endometrium. Akademia Medyczna, Poznań 1993.
- Sajdak S: Histeroskopia. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000.
- Sajdak S: Leczenie rozrostów błony śluzowej trzonu macicy. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 735-739.
- Kędzia W, Zwierko M: Epidemiologia raka szyjki macicy. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 501-511.
- Kędzia W: Etiopatogeneza raka szyjki macicy. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 512-515.
- Basta A: Stany przedrakowe szyjki macicy – diagnostyka i leczenie. [W:] Markowska J (red.): Ginekologia onkologiczna. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 579-589.
- Olszewski WT: Terminologia zmian przednowotworowych szyjki macicy – od Papanicolaou do systemu Bethesda. Zwalczenie Nowotworów 2001; 1: 4.
- Majak B: Podręczny atlas cytologii ginekologicznej. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002: 23-27.
- Chosia M, Domagała W: Choroby narządu płciowego żeńskiego. [W:] Domagała W (red.): Patologia, znaczy słowo o chorobie. Wydawnictwo PAU, Kraków 2005: 978.

22. Majewski S, Pniewski T, Goyal-Stec M: Rola wirusów brodawczaka w rozwoju zmian łagodnych i złośliwych okolicy narządów płciowych. *Zakażenia wirusowe* 2005; 6: 58.
23. Basta A, Bednarek W, Bidziński M et al.: Postępowanie w przypadku stwierdzenia śródnałonkowej neoplazji i raka gruczołowego *in situ* szyjki macicy. Rekomendacje PTG, PTP i Centralnego Ośrodka Koordynującego Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. *Ginekologia Polska* 2009; 80: 791-794.
24. Wilkinson EJ, Friedrich EG: Disease of the vulva. [W:] Kurman RJ (red.): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer Verlag, New York 1987: 36-39.
25. Friedrich EG: *Vulvar disease*. W.B. Saunders Company, 2 ed., New York 1983.
26. McLachlin CM, Crum CP: Vulvar squamous carcinoma and its precursors: epidemiology and oncogenesis. [W:] Monsone J (red.): *Papillomavirus in Human Pathology*. Ares-Serono Symposia Publ., Roma 1995; 9: 387-395.
27. Andersen WA, Franquemont DW, Williams J et al.: Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses. Two separate entities? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 329-346.
28. Costa S, Guida G, Terzano P, Orlandi C: HPV infection in vulvar neoplasia. [W:] Monsone J (red.): *Papillomavirus in Human Pathology*. Ares-Serono Symposia. Publ., Rome 1995; 9: 403-412.
29. Kaufman RH: Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 8-21.
30. Di Paola GR: Natural history of vulvar neoplasia. 7th World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, Roma 1990. *J Exp Clin Cancer Res* 1990: 170-171.
31. Haefner HK, Tate JE, McLachlin MC, Crum CP: Vulvar intraepithelial neoplasia: age, morphological phenotype, papillomavirus DNA and coexisting invasive carcinoma. *Human Pathol* 1995; 26: 147-151.
32. McLachlin CM, Crum CP: Vulvar squamous carcinoma and its precursors: epidemiology and oncogenesis. [W:] Monsone J (red.): *Papillomavirus in Human Pathology*. Ares-Serono Symposia Publ., Roma 1995; 9: 387-395.
33. Messing MJ, Gallup DG: Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 51-54.
34. Toki T, Kurman RJ, Park JS et al.: Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women a clinicopathologic study using *in situ* hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10: 107-125.
35. Herod JJO, Shafi MI, Rollason TP et al.: Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 33: 157-161.
36. Barhan S, Ezengau L: Choroby sromu u kobiet w wieku podszłym. *Medycyna Po Dyplomie* 1998; 7: 3.
37. Spaczyński M: *Onkologia ginekologiczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1997.
38. Jacobelli S, Sanaa F, Moyal-Barracco M et al.: Anti-HPV E2 protein T-cell responses and Vidal control In women with usual vulvar intraepithelial neoplasia and their healthy partners. *PLoSOne* 2012; 7(5): e36651. Epub 2012 May 9.
39. Basta A, Gudynudis E, Szczepański R, Adamek K: Infekcja HPV w obrębie sromu a śródnałonkowa neoplazja i rak inwazyjny sromu. *Przegl Lek* 1996; 4(53) (suppl. 4): 81-84.
40. Basta A: Taktyka postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wczesnych stadiach zaawansowania raka sromu. *Przegl Lek* 1999; 56: 89-93.
41. Basta A, Adamek K, Pityński K: Intraepithelial neoplasia and early stage vulvar cancer. Epidemiological, clinical and virological observations. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 2: 111-114.
42. Basta A, Adamek K, Pawlak M, Przeszlakowski D: Występowanie stanów przednowotworowych i nowotworów złośliwych sromu u kobiet młodych. *Przegl Lek* 1999; 1: 20-22.
43. Blanc B, Benmoura D, D'Ercole C: Diagnostics Therapeutic approach of VIN 3 among young women. [W:] Monsone J (red.): *Papillomavirus in Human Pathology*. Ares-Serono Symposia Publ., Rome 1995; 9: 413-418.
44. De Palo G, Stefanon B, Pilotti S et al.: High Grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A clinical pathologic and molecular virology study. *Cervix Lower fem. Genital Tract* 1992; 10: 23-31.
45. Friedman M: Vulvar intraepithelial neoplasia III and Human Papillomavirus. [W:] Monsone J (red.): *Papillomavirus in human Pathology*. Ares-Serono Symposia Publ., Rome 1995; 9: 397-401.
46. Okoń K, Basta A, Stachura J: Morphometry separates squamous cell carcinoma of the vulva into two distinct groups. *Pol J Pathol* 1998; 49: 293-295.
47. Starzewski J, Hanski W: Śródnałonkowa neoplazja sromu i choroba Pageta. [W:] Miecznikowski A (red.): *Choroby sromu*. PZWL, Warszawa 1993: 59-78.
48. Piekieł H: Early invasion of the vulva. *Eur J Gynecol Oncol* 1989; 10: 97-99.
49. Micheletti L, Preti M, Barbero M et al.: Association between vulvar intraepithelial neoplasia and other intraepithelial and/or invasive neoplasia of the loer genital tract. [W:] Chanen W, Atkinson K (red.): *Cervical Pathology and Colposcopy*. 9th World Congress. Monduzzi Editore, Bologna 1996: 445-448.
50. Madej J, Basta A, Madej JG, Strama M: An experimental tetracycline and vitamin A therapy of HPV infection of the lower female genital tract. [W:] Stanley MA (red.): *Immunology of Human Papillomaviruses*. Plenum Press, New York 1994: 305-308.
51. Aroonroch R, Visetsiri Y, Wongwaisayawan S et al.: Coexisting vulvar Paget's disease and mucinous carcinoma of the breast: a case report and review of literature. *J Med Assoc Thai* 2012 Jun; 95(6): 847-52.
52. Aho M, Vesterinen E, Meyer B et al.: Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68: 195.
53. Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A: *Onkologia*. Wydawnictwo Medical Press, Gdańsk 2003: 222-226.

otrzymano/received: 24.04.2013

zaakceptowano/accepted: 05.06.2013

Adres/address:

*Andrzej Bieńkiewicz

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej UM

ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

tel.: +48 (42) 689-54-42

e-mail: abienkiewicz@wp.pl