

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

Plzeň, 2022

MUDr. Tomáš Pichlík

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

**Prediktivní faktory prekanceróz vulvy - optimalizace diagnosticko –
terapeutického managementu**

Predictive factors of vulvar precancer lesions – optimisation of diagnostic –
therapeutic management

Disertační práce

Školitel:

prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika UK 3. LF a FN Královské Vinohrady,
Praha

Plzeň, 2022

MUDr. Tomáš Pichlík

Abstrakt

Karcinomy vulvy zahrnují asi jen 5% zhoubných gynekologických nádorů a řadí se tak mezi málo časté nádory. Při incidenci okolo 4 /100 000 žen se mortalita v poslední době výrazně nemění, dosahuje skoro 2/100 000 žen. Terapie kondylomat a prekanceróz vulvy i přes široké možnosti léčebných modalit nevede k výraznému snížení recidiv.

Do práce byly zahrnuty tři odlišné soubory žen. První soubor dat byl zaměřen na distribuci HPV infekce u vulvárních lézí, kam bylo zahrnuto 54 žen s kondylomaty vulvy, 102 žen s prekancerózou vulvy, 49 žen s karcinomem vulvy a 44 žen s vulvární dystrofií. Druhý soubor se zabývá epidemiologií a významem chirurgických okrajů v léčbě HPV asociovaných vulvárních prekanceróz, kam bylo zavzato 65 žen. Třetí soubor dat je soustředěn na problematiku HPV a non HPV asociovaných karcinomů vulvy ve vztahu k recidivám, zařazeno bylo 133 žen s karcinomem vulvy, v konečném souboru bylo analyzováno 105 žen, z toho 53 žen s HPV asociovaný a 52 žen s non HPV asociovaným karcinomem vulvy.

Hlavním cílem je analýza vlastních souborů, rozšíření znalostí o prediktivní faktory vulvárních lézí. Získané poznatky využít do praxe k optimalizaci diagnosticko-terapeutického managementu kondylomat, prekanceróz a karcinomů vulvy.

Abstract

Vulvar cancer accounts for only 5% of gynaecological malignancies and belongs to uncommon gynaecological tumours. The incidence is around 4/100,000 women and the mortality reaches almost 2/100,000 women and has not changed a lot during last decades. The therapy of genital warts and premalignant lesions of the vulva does not lead to significant drop of recurrence despite various therapeutic modalities.

Three different data sets of women were included into this work. The first set focuses on data of HPV distribution across different vulvar lesions, where 54 genital warts, 102 vulvar precancer lesions, 49 vulvar cancers and 44 vulvar dystrophies were included respectively. Second set focuses on epidemiology and the importance of surgical margins in the treatment of vulvar H-SIL, where 65 women were included. The last set is focused on the problems of HPV and non-HPV associated vulvar cancers in relation to recurrence. 133 vulvar cancers were included into the data set and 105 vulvar cancers were analysed with the portion of 53 HPV associated and 52 non-HPV associated vulvar cancers.

The main objective is to analyse own data sets and expand the knowledge of predictive factors of vulvar lesions. Our findings will be applied in clinical practice with the intention to optimise diagnostic-therapeutic management of genital warts, premalignant lesions and vulvar carcinomas.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 4.7.2022

Tomáš Pichlík

Podpis

Obsah

1 Úvod	10
2 Cíl práce	11
3 Vlastní soubory	12
3.1 Distribuce HPV infekce u vulvárních lézí, analýza vlastního souboru	12
3.1.1 Soubor a metodika.....	12
3.1.1.1 Zpracování preparátu.....	12
3.1.1.2 Zpracování histologických řezů – izolace DNA	13
3.1.1.3 Detekce a typizace HPV DNA	13
3.1.2 Výsledky.....	13
3.1.2.1 Kondylomata akuminata	13
3.1.2.2 uVIN 2-3, karcinomy vulvy	14
3.1.2.3 Dystrofie vulvy, dVIN.....	15
3.1.3 Diskuse a hodnocení výsledků	15
3.1.3.1 Kondylomata akuminata	15
3.1.3.2 uVIN 2, 3, karcinomy vulvy.....	17
3.1.3.3 Dystrofie vulvy, dVIN.....	18
3.1.4 Závěr.....	18
3.2 Epidemiologie a význam chirurgických okrajů v léčbě HPV asociovaných vulvárních prekanceróz (H-SIL), analýza vlastního souboru	19
3.2.1 Úvod.....	19
3.2.2 Soubor pacientek a metodika	20
3.2.3 Výsledky.....	20
3.2.4 Diskuse	22
3.2.5 Závěr.....	24
3.3 HPV a non HPV asociované karcinomy vulvy ve vztahu k recidivám, analýza vlastního souboru	25
3.3.1 Úvod.....	25
3.3.2 Soubor žen a metodika	25
3.3.3 Výsledky.....	27
3.3.3.1 Charakteristika souborů, interpretace vybraných charakteristik	27

3.3.3.2 Recidivy	32
3.3.4 Diskuse	39
3.3.5 Závěr.....	41
4 Aplikace výsledků do diagnosticko-terapeutických postupů pro jednotlivé vulvární léze	43
4.1 Vývoj a změny klasifikací vulvárních prekanceróz	43
4.2 Incidence a mortalita karcinomů vulvy – věkově specifická.....	49
4.3 HPV benigní virové léze – kondylomata	52
4.3.1 Etiologie a přenos.....	52
4.3.2 Klinický obraz a diagnostika.....	52
4.3.3 Terapie.....	53
4.3.3.1 Podophylotoxin	54
4.3.3.2 Imiquimod krém 5% (Aldara®).....	54
4.3.3.3 Sinekatechiny	55
4.3.3.4 Kryoterapie.....	55
4.3.3.5 Roztok trichloroctové kyseliny (80-90%).....	55
4.3.3.6 Excize, elektrokauterizace, elektroexcize	55
4.3.3.7 Laserové ošetření kondylomat	55
4.3.3.8 Léčebné modality s omezenou evidencí.....	57
4.3.3 Vakcinace	57
4.3.4 Follow-up	58
4.4 Low-grade SIL, VIN 1, ploché kondylomy - kontroverze	59
4.5 High grade SIL – VIN 2, 3	62
4.5.1 Klinický obraz a diagnostika.....	62
4.5.2 Terapie.....	63
4.5.2.1 Terapie laserem	63
4.5.2.2 Chirurgické okraje.....	65
4.5.2.3 Imiquimod	65
4.5.2.4 Další léčebné modality	66
4.5.3 Vakcinace	66
4.5.4 Follow-up	66
4.6 dVIN	68
4.6.1 Vztah ke karcinomu	68

4.6.2 Klinický obraz	68
4.6.3 Histologický obraz	69
4.6.4 Terapie.....	69
4.6.5 Follow-up	69
4.7 Invazivní karcinomy vulvy	71
4.7.1 Diagnostika.....	71
4.7.2 Management karcinomu vulvy.....	71
4.7.2.1 HPV asociované karcinomy vulvy.....	75
4.7.2.2 Non HPV asociované karcinomy vulvy.....	76
4.7.3 Recidivy ve vztahu k follow-up	76
5 Bibliografické citace	78

Seznam použitých zkratek

ACS – American College of Surgeons

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ASCCP – Americká společnost pro kolposkopii a cervikální patologii

CAP – College of American Pathologists

CIS – carcinoma in situ

CoA – kondylomata akuminata

dVIN – vulvární intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu

HNSCC – dlaždicobuněčný karcinom dutiny ústní a horních cest dýchacích

HPV – human papillomavirus

HSIL – high grade skvamózní intraepiteliální neoplázie

IFLE – inkuinofemorální lymfadenektomie

ISSVD – International Society for Study of Vulvovaginal Disease

KV – karcinom vulvy

LAST – Lower Anogenital Squamous Terminology

LSIL – low grade skvamózní intraepiteliální neoplázie

LS – lichen sclerosus

LCH – lichen simplex chronicus

SLNB – biopsie sentinelové uzliny

US NSDB – US National Cancer Database

uVIN - vulvární intraepiteliální neoplázie obvyklého typu

VIN – vulvární intraepiteliální neoplázie

WHO – World health organisation

1 Úvod

Histologicky více než 90% tvoří různé varianty spinocelulárních karcinomů (SCa). U této histopatologické skupiny máme definované prekancerózy i když jejich terminologie a klasifikace se s novými poznatky několikrát za posledních 40 let změnila. Tyto změny byly vždy vedeny snahou o standardizaci terminologie, tak aby patolog a kliník měl jednotnější a srozumitelná kritéria pro prognózu i optimální řešení lézí. Dnes je akceptován dualistický model, kdy v patogenezi prekanceróz a karcinomů prvního typu hraje klíčovou roli infekce HPV (**HPV dependentní prekancerózy** – HPV asociované, ve starší terminologii uVIN – VIN obvyklého typu, dnešní HG SIL – high grade squamózní léze) s jasným vztahem k basaloidní a kondylomatózní (warty) variantě karcinomů vulvy. Snaha o jednotnou terminologii pro prekancerózy HPV asociovaných lézí vedla Mezinárodní společnost pro výzkum vulvovaginálních nemocí – ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) k akceptaci konceptu LAST – dolní anogenitální skvamózní terminologie LG SIL a HG SIL. Tím vzniká i na vulvě samostatná kategorie HPV infekcí LG SIL léze jejíž onkogenní potenciál je ve většině případů sporný a HG SIL s definovaným rizikem vzniku karcinomů, které jsou asociovány s onkogenními HPV typy. Mimo klasifikaci prekanceróz jsou typické kondylomatózní léze způsobené neonkogenními HPV typy, mají však pro gynekology význam klinický.

U druhého typu prekanceróz vulvy není možné prokázat HPV - HR etiologii (**HPV independentní prekancerózy** – non HPV, v dnešní terminologii dVIN - diferencovaného typu), které nejčastěji vznikají v terénu lichen sclerosus (LS) a lichen simplex chronicus (LSCH). U této skupiny exaktní mechanismus maligní transformace není jasný a je zde řada otevřených otázek v jejich patogenezi. Význam u této skupiny lézí bude hrát chronický zánět v terénu „dystrofických“ změn a s tím související časté mutace v genu p53. Vztah ke keratinizujícím non HPV spinocelulárním karcinomům je jasný.

V posledních 20 letech jsme zaznamenali významné změny v léčebných postupech u invazivních karcinomů vulvy. Detekce sentinelových uzlin byla uznána jako alternativa inquitofemorálních lymfadenektomií u nádorů do 4 cm v roce 2008 a tento postup byl doporučen implementovat do národních doporučených postupů současně s trendem menší lokální radikality.

2 Cíl práce

Analyzovat a vyhodnotit výsledky ze třech samostatných souborů s jejich následným využitím v klinické praxi při řešení diagnosticko-terapeutických postupů pro jednotlivé léze vulvy.

3 Vlastní soubory

3.1 Distribuce HPV infekce u vulvárních lézí, analýza vlastního souboru

3.1.1 Soubor a metodika

Do souboru bylo prospektivně v období od 9/2013 do 9/2016 zařazeno 54 žen s kondylomat vulvy (CoA), 102 žen s prekancerózou vulvy a 49 žen s karcinome vulvy (KV). Dále bylo do studie zařazeno celkem 44 žen s vulvární dystrofií. Ze 102 prekanceróz vulvy bylo 92 žen s H-SIL a 10 s d-VIN. Z 92 H-SIL byly ženy rozděleny podle ISSVD klasifikace 2004 na ženy s uVIN 2 (13 žen) a uVIN 3 (79 žen). Do studie nebyly zařazeny ženy s diagnózou VIN 1. CoA byly odstraněny laserovou vaporizací, prekancerózy byly odstraněny buď excizí skalpelem nebo laserovou skinning vulvektomií, karcinomy byly ošetřeny podle doporučených postupů. U všech nálezů byl odebrán vzorek na histologické zpracování a vyšetření HPV (viz. dále). Soubor žen byl zpracován ve spolupráci s RNDr. Ruth Tachezy, PhD (Ústav hematologie a krevní transfuze).

3.1.1.1 Zpracování preparátu

Detekce HPV DNA byla prováděna v tkáni získané po izolaci z parafinových řezů. Biopsicky odebraná tkáň byla fixována v 10 % neutrálním pufrovaném formalínu, běžnou histologickou technikou zpracována a zalita do parafinových bločků. Z každého bločku byl nařezán první řez pro histologickou analýzu, dále dva následné řezy pro detekci HPV metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) a další řez opět pro histologickou analýzu. Histologickou analýzou bylo ověřeno, zda v materiálu odebraném pro PCR detekci HPV je dostatečný počet buněk vyšetřované léze (alespoň 10 % objemu dodané tkáně) a pouze takové vzorky byly zařazeny do studie. Dva řezy pro PCR detekci HPV, každý 20 µm silný, byly přeneseny do sterilní mikroskopavky. Mezi vzorky biopsií patologických lézí byly vřazeny kontrolní bločky (bločky bez tkáně, nebo s tkání neobsahující HPV), aby byl monitorován eventuální přenos kontaminace mezi klinickými vzorky v průběhu jejich přípravy. Nůž mikrotomu, použité nástroje a plocha v jeho nejbližším okolí byly po každém vzorku otírány xylenem. Řezy byly připraveny na Ústavu patologie a molekulární medicíny UK 2.LF a FN Motol.

3.1.1.2 Zpracování histologických řezů – izolace DNA

Parafín z řezů jsme odstranili xylénem a DNA izolovali inkubací s proteinázou K. Proteinázu K jsme inaktivovali 10 min při 95°C a vzorky skladovali při –20°C. Nepřítomnost inhibitorů a dostatečné množství DNA ve vzorku jsme testovali PCR s primery PC 03 a PC 04, odvozenými z genu pro lidský beta-globin.

3.1.1.3 Detekce a typizace HPV DNA

Detekci a typizaci HPV DNA v histologických řezech jsme prováděli pomocí metody RLB - obrácené hybridizace k pevně ukotvené próbě (reverse line blot assay), která umožňuje detekci a typizaci až 37 různých typů HPV. V PCR reakci jsme používali primer GP5+ a biotinylovaný primer GP6+ a AmpliTaq Gold polymerázu (Applied Biosystems). Oligopróby s aminoskupinou na 5'konci pro detekci 37 typů HPV jsme kovalentně navázali na negativně nabitou membránu Biotinylovanou C. Biotinylované PCR produkty jsme denaturovali v 0.1% roztoku SDS, nanесли na membránu otočenou o 90°, hybridizovali, inkubovali s konjugátem streptavidinu s křenovou peroxidázou. Membránu jsme dále inkubovali s ECL detekčním roztokem firmy Amersham a exponovali 30 sec a 5 minut na LumiFilm firmy Roche.

Vzorky pozitivní po PCR na gelu, ale negativní po hybridizaci s typově specifickými oligonukleotidovými próbami jsme analyzovali sekvencí PCR produktů. Padesát mikrolitrů PCR produktu jsme izolovali z 3% agarozového gelu (NuSieve GTG agarose, FMC BioProducts), purifikovali pomocí MinElute Gel Extraction kitu (Qiagen Ltd., Crawley, UK) a sekvenovali pomocí "BigDye Terminator Primer Cycle Sequencing kitu" (Applied Biosystems, Foster City, CA) a analyzujeme na automatickém sekvenátoru ABI PRISM 310 (Applied Biosystems).

3.1.2 Výsledky

3.1.2.1 Kondylomata akuminata

Průměrný věk žen s kondylomaty byl 28,2 let (17 – 48 let). V kondylomatech byla prevalence LR HPV infekce (6 nebo 11) v 51/54 (94,4%) případů. HPV 6 a 11 byl diagnostikován u 41 (75,9%) a 10 (18,5%) případů respektive (tabulka 1).

Tabulka 1 - Distribuce LR HPV infekce – CoA

Typ HPV	Počet (%)
LR HPV 6	41 (75,9)
Typ HPV	Počet (%)
LR HPV 11	10 (18,5%)
HPV 6 a 11 celkem	51/54 (94,4%)

Současný výskyt jiné HPV infekce při přítomnosti HPV infekce 6 nebo 11 (vícenásobná infekce) byl zjištěn v 8 (14,8%) případech. U dvou (3,7%) žen byl diagnostikován výskyt LR HPV typ 42 (1x ve skupině s HPV 6 a 1x ve skupině s HPV 11), u šesti (11,1%) žen byl diagnostikován výskyt HR HPV (2x HPV 16, 2x HPV 33 a 1x HPV 45 ve skupině s HPV 6 a 1x HPV 51 ve skupině s HPV 11 (tabulka 2).

Tabulka 2 – Vícenásobná infekce Distribuce LR HPV – CoA

LR HPV	Jiné LR HPV	Počet jiné LR HPV (%)	Jiné HR HPV	Počet jiné HR HPV (%)
6	42	1 (1,85)	16	2 (3,7) 5 (9,2)
			33	2 (3,7)
			45	1 (1,85)
11	42	1 (1,85)	51	1 (1,85)
Celkem		2 (3,7)	Celkem	6 (11,1)

3.1.2.2 uVIN 2-3, karcinomy vulvy

Zastoupení HPV HR ve skupině 13 žen s VIN 2, 79 žen s VIN 3 a 49 žen s KV

bylo 100, 84,8% a 36,7% respektive. Ve skupině VIN 2 bylo zastoupení HPV 16, 18, 33 a 56 v 7 (53,8%), 2 (15,4%), 3 (23,1%) a 1 (7,7%) případů respektive. Ve skupině VIN 3 bylo zastoupení HPV 16, 18, 33 a 45 v 56 (70,1%), 1 (1,3%), 8 (10,1%) a 2 (2,5%) případů respektive. Ve skupině s KV bylo zastoupení HPV 16, 33 a 45 v 13 (26,4%), 4 (8,2%) a 1 (2,0%) respektive. V jednom případě byl současně zjištěn HPV 16 a HPV 42 (tabulka 3).

Tabulka 3 - Distribuce HR HPV – VIN 2-3, KV

Typ HPV	Distribuce – počet (%)		
	VIN 2	VIN 3	KV
HPV 16	7 (53,8)	56 (70,1)	13 (26,5) + 1x HPV 42
HPV 18	2 (15,4)	1 (1,3)	-
HPV 33	3 (23,1)	8 (10,1)	4 (8,2)
HPV 45	-	2 (2,5)	1 (2,0)
HPV 56	1 (7,7)	-	-
HPV detekce celkem	13/13 (100%)	67/79 (84,8%)	18/49 (36,7%)

3.1.2.3 Dystrofie vulvy, dVIN

Celkem bylo diagnostikováno 44 žen s dystrofií vulvy, z toho 32 žen s diagnózou lichen sclerosus (LS) a 12 žen s diagnózou lichen simplex chronicus (LSC). 10 žen s diagnózou dVIN. HPV DNA ve skupině lichen sclerosus nebylo prokázáno, ve skupině lichen simplex chronicus byl 1x prokázán HPV typ 16. Ve skupině 10 žen s diagnostikovaným d-VIN nebyl HPV DNA ani jednou prokázán.

3.1.3 Diskuse a hodnocení výsledků

3.1.3.1 Kondylomata akuminata

Léčba kondylomat navzdory četným léčebným modalitám zůstává problematická

pro vysoké procentu recidiv. Prevalenci LR HPV typu 6 a 11 jsme u CoA prokázali v 94,4%, což je v souladu s literárně publikovanými daty pro českou populaci [Škapa et al., 2007]. V zahraniční studii se souborem 8800 žen byla prevalence LR HPV 6 a 11 86% [Garland et al., 2009]. Primární prevencí proti HPV infekci je očkování HPV naivní populace. Začleněním očkování proti HPV do národních očkovacích programů došlo k výraznému poklesu cervikálních prekanceróz a CoA [Arbyn et al. 2018, Steben et al. 2018, Dillner et al. 2010, Zeybek et al. 2018, Patel et al. 2018, Wangu et al. 2016].

Sekundární prevence proti recidivám CoA na rozdíl od primární prevence je složitější. Rob F et al. se zabýval distribucí HPV virů mezi monogamními páry, kde ženy podstoupily chirurgickou léčbu pro histologicky potvrzené CoA nebo cervikální dysplázii. Ve skupině s CoA byla zjištěna přítomnost stejné HPV infekce v páru ve 32,5% [Rob et al. 2017 J Med Virol]. Alespoň jeden LR HPV typ u mužů žen léčených s CoA byl detekován v 50% a alespoň jeden HR HPV typ u mužů žen léčených CoA byl detekován ve 40%. [Rob et al. 2017 Dermatol Ther.]. Clearance HPV infekce u mužů se v literatuře udává průměrně 6 měsíců [Moreira et al. 2014]. Vysoká prevalence LR HPV infekce u partnerů žen léčených pro CoA tak jistě může představovat rizikový faktor k tvorbě recidiv po předchozí léčbě. Očkováním při chirurgickém ošetření cervikální prekanceróz bylo dosaženo nižší incidence HPV infekce, včetně H SIL děložního hrdla [Kang et al. 2013, Garland et al. 2016]. V současné době není jasné, zda-li očkování, která se ukazují účinná při chirurgickém ošetření prekanceróz děložního čípku je efektivní i při prevenci CoA. V jediné dosud publikované metaanalýze, zahrnující pouze dvě randomizované studie s CoA nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi vakcinovanou a nevakcinovanou skupinou [Husein et al. 2020]. Účinnou primární i sekundární prevencí je užití kondomu [Hogewoning et al. 2003, Bleeker et al. 2003, 2005].

Nezodpovězenou otázkou zůstává klinický význam positivity HR HPV infekce v CoA. Prevalence v našem souboru byla 11,1%, což koresponduje s českými daty [Škapa et al., 2007]. V zahraniční studii byla prevalence HR HPV infekce v CoA prokázána až v 31% [Garland et al., 2009]. Výskyt dalších HR HPV spolu s HPV 6 a 11 u kondylomat je běžný [Oon et al. 2010]. Maligní transformace kondylomat je u zdravých žen vzácná, vyšší riziko je ve skupině imunokompromitovaných žen [Gormley et al. 2012, Paul et al. 2015]. Ve skupině 11 imunokompromitovaných žen (HIV infekce, imunosupresivní terapie po transplantaci) byl kromě CoA současně přítomen i hig-grade VIN [Maniar et al. 2013].

V roce 2012 byla publikovaná dánská kohortová studie jejímž cílem bylo stanovit riziko vzniku karcinomu s anamnézou CoA [Blomberg et al. 2012]. Do studie bylo zahrnuto více jak 30.000 žen s kondylomaty, průměrným věkem 23 let a průměrným follow-up 13 let. Riziko vzniku karcinomu bylo přepočteno na standardizované incidenční riziko (SIR). Nejvyšší SIR bylo u žen pro karcinom vulvy (14,8) následované análním karcinomem (7,8). Přestože nejvyšší SIR pro karcinomy vulvy a konečníku bylo během prvního roku, zůstává významně zvýšené i s odstupem ≥ 10 let od stanovené diagnózy CoA. Místa předchozího výskytu CaA jsou nejvyšším rizikem vzniku následného CoV. Obdobně i vyšší věk v době diagnózy CoA byl spojen s vyšším rizikem KV. Možným vysvětlením vyššího rizika vzniku KV u žen s anamnézou CoA je současná koincidence HR HPV infekce při výskytu CoA. Dalšími rizikovými faktory může být pokles imunity s rostoucím věkem, vyšší počet sexuálních partnerů, nižší psychosexuální statut a nikotinismus [Blomberg et al. 2012].

3.1.3.2 uVIN 2, 3, karcinomy vulvy

Prevalence HR HPV v našem souboru pro uVIN 2, uVIN3 a KV byla 100, 84,8 a 36,7% respektive. Vyšší zastoupení non HPV KV vysvětluje výrazně nižší prevalenci HR HPV u KV. V celosvětové studii zaujímající více jak 2000 případů VIN a KV byla prevalence HR HPV v 86,7 a 28,6% [de Sanjosé et al., 2013]. V systematickém review a meta-analýze byla prevalence HR HPV pro uVIN a KV 86,2 a 39,7% respektive [Faber et al., 2017]. V obou citovaných studiích byl nejčastějším genotypem ve VIN i KV typ 16, následovaný typem 33, třetím nejčastějším byl typ 18. Distribuce nejčastějších HPV typů plně koreluje s výsledky našeho souboru. Čtvrtým nejčastějším typem ve skupině KV byl typ 45, který byl, ale minimálně zastoupený ve skupině VIN [de Sanjosé et al., 2013]. Obdobný nepoměr v zastoupení HPV 45 je pozorován i mezi prekancerózami a karcinomy děložního hrdla, kde se předpokládá ve srovnání s ostatními HPV HR vyšší maligní potenciál s rychlou progresí do invaze [Tjalma et al., 2013, Hall et al., 2015]. Na rozdíl od nádorů děložního čípku asociovaným s HPV 45 nespádají ženy s KV do mladší věkové kategorie [de Sanjosé et al., 2011].

V poslední době přibývá studií potvrzující účinnost vakcinace proti HPV infekci jako sekundární prevence při chirurgickém ošetření děložního hrdla. Recentně publikovaná metaanalýza prokázala signifikantní snížení rizika vzniku nových H-SIL po konizaci (RR 0,41) [Jentschke et al., 2020]. Prospektivní studie prokázala signifikantní snížení recidiv po

chirurgickém ošetření uVIN ve srovnání s kontrolní skupinou (22,3 versus 4,8%) u žen do 45 let [Ghelardi et al., 2021].

3.1.3.3 Dystrofie vulvy, dVIN

Žádné nebo minimální zastoupení HPV infekce ve skupině vulvárních dystrofií nebo dVIN tak potvrzují odlišnou cestu patogenese. Nálezy jsou ve shodě s jinými publikovanými daty [Skapa et al., 2007, Faber et al., 2017].

3.1.4 Závěr

Primární prevence proti kondylomatům je očkování v dětském věku před zahájením pohlavního života.

Sekundární prevence - očkování žen s CoA při léčbě je experimentální, s ohledem na výsledky našeho souboru očkování žen při léčbě doporučujeme, nicméně k vyhodnocení efektu je potřeba dalších studií.

Současný výskyt HPV HR infekce v kondylomatech může být z dlouhodobého pohledu rizikovým faktorem pro vznik prekanceróz a karcinomů vulvy. Ke zhodnocení je potřeba studií s dlouhodobým follow-up.

3.2 Epidemiologie a význam chirurgických okrajů v léčbě HPV asociovaných vulvárních prekanceróz (H-SIL), analýza vlastního souboru

3.2.1 Úvod

Poprvé byla prekancerózy vulvy popsána před 100 lety v roce 1922 jako dyskeratosa erythroplasmiforme de la muqueusa [Hudele et al., 1922]. Od té doby klasifikace vulvárních intraepiteliálních neoplázií (VIN) prodělala značný vývoj [Ševčík et al., 2016]. Aktuálně užívaná terminologie LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) dělí prekancerózy vulvy na HPV asociované (L-SIL, H-SIL) a prekancerózy non HPV asociované (d-VIN) [Bornstein et al., 2016, Yang et al., 2017]. Během vývoje léčby H-SIL došlo k ústupu od rozsáhlých chirurgických zákroků (vulvektomie), které nahradily konzervativní zákroky na vulvě (excize) [van Seters et al. 2005]]. Důvodem bylo zjištění, že vulvektomie nezabrání vniku recidiv H-SIL a přítomnost pozitivních okrajů není prediktivním faktorem ke vzniku invaze [Ioffe et al., 2013]. Navíc dochází u žen k nárůstu psychosexuální morbidity [Likes et al. 2007, Green et al., 2000]. Excize patří ke standardu léčby a je nejčastěji prováděným zákrokem na vulvě. Přesto i v dnešní době zůstává v klinických postupech léčby H-SIL řada nezodpovězených otázek, které s sebou přináší odlišné postupy v managementu těchto lézí. Ideálním léčebným postupem je takový, který kompletně odstraní lézi, povede k vymizení symptomů, vyloučí invazi, bude maximálně šetrný k původní tkáni, zachová původní funkci vulvy, bude minimalizovat možný psychosexuální dopad chirurgické léčby a zabráni recidivám [Todd et al., 2005]. Do dnešního dne žádná z léčebných modalit nedosahuje takových výsledků. Recidivy po chirurgickém zákroku na vulvě bez ohledu na typ výkonu nebo léčby dosahují 20-50% [Hillemans et al., 2006, Lebron et al., 2020, van Seters et al., 2005]. Zda-li se jedná o recidivu původní HPV infekce nebo „novou“ reinfekci není zcela jasné [Hoang et al., 2016]. Mezi udávané rizikové faktory patří dosah H-SIL do okrajů, věk nad 50 let, HIV pozitivita, imunosuprese, multifokalita a předchozí radioterapie vulvy [van de Nieuwenhof et al., 2008, Satmary et al., 2018, Lebreton et al., 2020]. V současné době není shoda na optimální velikosti laterálních okrajů H-SIL. Jako dostatečný zdravý lem je v literatuře uváděno 5 mm, robustní data podporující toto tvrzení však chybí [Prete et al., 2014, Ahr et al., 2006, Olawaiye et al., 2021].

3.2.2 Soubor pacientek a metodika

Celkem do naší prospektivní studie od 10/2016 do 1/2021 bylo zařazeno 65 žen s histologicky potvrzeným H-SIL. U 53 žen (81,5%) byla provedena excize, u 7 (10,8%) žen byla provedena vulvektomie, u 5 (7,7%) žen laser skinning vulvektomie. Podle histologicky popsaného dosahu nebo vzdálenosti H-SIL od okraje byly ženy rozděleny do skupin. U 23 (35,4%) žen dosahoval H-SIL do okraje (NIS), u 10 (15,4%) žen byl okraj \leq 1 mm, u 24 (37%) žen byl okraj 1-3 mm, u 2 (3%) žen byl okraj $>$ 3 mm a 6 (9,2%) žen bylo ve skupině, kde se okraje nedaly blíže specifikovat (NS) (tabulka 4). Multifokální léze byly zařazeny do skupiny podle nejmenšího popsaného okraje. Po zákroku byly ženy sledovány v kolposkopické ambulanci v pravidelných 3 až 6 měsíčních intervalech. Při každém vyšetření byla provedena expertní vulvoskopie s aplikací 5% kyseliny octové a současně byly ženy dotazovány na přítomnost symptomů, které mohou souviset s přítomností H-SIL. V případě podezření na recidivu byla indikovaná histologická verifikace (biopsie/excize). Výsledky mezi jednotlivými skupinami byly vyhodnoceny statisticky pomocí Fischerova exaktního testu.

3.2.3 Výsledky

Celkem u 17 žen byla indikovaná biopsie/excize pro podezření na recidivu, v histologii u 12 (18,5%) žen byl potvrzen H-SIL, u čtyř (6,2%) byl potvrzen pouze L-SIL, u jedné ženy (1,5%) byl potvrzen pouze d-VIN.

Medián follow-up byl 23 měsíců (3-56). Medián věku byl 59 let (22-87). Pouze 26,% žen bylo ve věku do 49 let, 74% žen bylo starších 50 let (tabulka 5).

Tabulka 5 – Věková distribuce v době diagnózy

Věk	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
n (%)	4 (6,2)	6 (9,2)	7 (10,8)	17 (26,2)	13 (20)	16 (24,6)	2 (3,1)

n: počet, (%): procentuální zastoupení

U 49 (75,4%) žen v primární histologii byl H-SIL unifokální, u 16 (24,6%) žen multifokální. Podle okrajů bylo 8 (12,3%) recidiv ve skupině NIS, jedna (1,5%) recidiva ve skupině s okrajem \leq 1 mm, dvě (3,1%) ve skupině s okrajem 1 - 3 mm, žádná recidiva ve skupině s okrajem $>$ 3mm a jedna (1,5%) recidiva ve skupině s nespecifikovaným okrajem (tabulka 4). Pomocí Fisherova exaktního testu ($P < 0,05$) bylo statisticky

vyhodnocen počet recidiv skupiny NIS versus ostatní podskupiny. Jako signifikantní (P value 0.0363) byl pouze ve skupině s okrajem 1-3 mm, ve skupině do 1 mm bylo riziko statisticky nesignifikantní.

Medián času od primárního léčby do potvrzení recidivy je 6,5 měsíců. Dvě recidivy ze skupiny NIS a jedna recidiva ve skupině 1-3 mm byly diagnostikovány s odstupem 26, 31 a 18 měsíců respektive. Zbýlých devět recidiv bylo diagnostikováno do 10 měsíců od primární léčby (tabulka 3.2.2). Ve skupině s dosahem H-SIL do okraje byla ve dvou případech (3,1%) zastižena mikroinvaze (do 1mm) v odstupu 3 a 24 měsíců od primárního výkonu.

U třech žen (4,6%) byla anamnéza předchozího zákroku na vulvě, ve dvou případech pro H-SIL, v jednom případě pro HPV asociovaný ca IA s odstupem 11, 12 a 13 let. Ve skupině NIS, bylo pět recidiv (62,5%) lokalizováno v místě předchozího zákroku, tři recidivy (37,5%) byly lokalizovány v místech vzdálených primárního ošetření. Dvě z těchto třech vzdálených recidiv byly multifokální. Při primární chirurgické léčbě byla multifokalita diagnostikovaná v 16 ze 65 (24,6%) žen. Ze 12 recidiv byly čtyři (33,3%) recidivy primárně multifokální, tři ve skupině NIS, jedna ve skupině s okrajem 1-3 mm.

Tabulka 4 – H-SIL okraje – recidivy H-SIL

	NIS	≤ 1mm	1 – 3mm	> 3mm	NS	Celkem
n (%)	23 (35,4)	10 (15,4)	24 (37)	2 (3)	6 (9,2)	65 (100)
Rec H-SIL (%)	8 (12,3)	1 (1,5)	2 (3,1)	0 (0)	1 (1,5)	12 (18,4)
Hodnota P		0,2166	0,0363	>0,9999	0,6328	
Fisherův exaktní test		NES	signifikantní	NES	NES	
Čas do recidivy (měsíce)	26, 31, 4, 3, 3, 8, 9, 4	10	18, 2	-	5	6,5 (medián)

n: počet, (%): procentuální zastoupení, NIS: non in sano, NS: nespecifikováno, NES: nesignifikantní, Rec: recidivy

3.2.4 Diskuse

V našem souboru je medián pro histologicky potvrzený H-SIL 59 let (22-87), což je v rozporu s literárně udávanými údaji věkové distribuce H-SIL. V systematickém review obsahující 97 studií s více než 3200 žen je průměrný věk v době diagnózy H-SIL 46 let [van Seters et al., 2005]. Další studie uvádí výskyt H-SIL u žen mladších 50 let v 75% [Judson et al., 2006, Joura et al., 2000]. Tyto data jsou v opačném poměru k našemu zjištění, kdy naopak 76% žen bylo starších 50 let. To lze vysvětlit histopatologickými kritérii nové SIL klasifikace, kdy ve starších souborech byly zařazovány i ženy s uVIN, které dnes řadíme do LG VIN a v našem souboru nebyly zahrnuty. V recentně publikované studii je medián věku v době stanovení diagnózy H-SIL 49,2 let, ale současně dochází k zvýšení mediánu věku H-SIL mezi lety 1995 - 2006 na 53 let ve srovnání s mediánem věku 44,9 let mezi lety 1991 – 1995 [Thuijs et al., 2021]. Dalším možným vysvětlením současné distribuce H-SIL ve vyšším věku je stárnutí populace, neboť většina publikovaných studií výskytu H-SIL je starých 10 – 22 let a během této doby se výskyt H-SIL mohl přirozeně posunout do vyššího věku výskytu.

Ve studii jsme zaznamenali 18,4% recidiv H-SIL vulvy během mediánu follow-up 23 měsíců, což je ve shodě s údaji udávanými v literatuře [van Seters et al., 2005, Satmary et al., 2018, Jones et al., 2005]. Nejvyššího počtu recidiv (12,3%) bylo ve skupině, kde H-SIL dosahoval do okraje, naproti tomu pouze u 4,6% žen se objevila recidiva při zdravém okraji do 3 mm, při mediánu follow-up 23 měsíců. V literatuře 41,7% recidiv při pozitivních a 8,9% recidiv při negativních okrajích bylo zjištěno při mediálu follow up 15,6 měsíců a 43,5 měsíců respektive [Satmary et al., 2018]. Obdobně 46% recidiv při pozitivních okrajích a 17 recidiv při negativních okrajích bylo diagnostikováváno při průměrném follow-up 22 a 44 měsíců respektive [Modesitt et al., 1998]. Prakticky stejných výsledků bylo zaznamenáno v další studii [van Seters et al., 2005]. U 50% žen s pozitivními okraji bylo provedeno alespoň jedno chirurgické ošetření během následných 5 let, oproti tomu pouze 15% žen s negativními okraji vyžadovalo další léčbu [Jones et al., 2005]. Přítomnost pozitivní okrajů zvyšuje riziko recidiv a současně časnější nástupu. V současné době neexistuje jednoznačný konsenzus na velikost zdravých okrajů, přesto se v literatuře doporučuje zdravý lem, alespoň 5 mm v histopatologickém preparátu. Sami dnes považujeme 1-3 mm lem zdravé tkáně za bezpečný, který redukuje rozsah zákroku na vulvě, zlepšující kosmetický efekt a snižující možný psychosexuální dopad.

Pouze ve skupině NIS byly zastiženy dvě (3,1%) recidivy s patrnou mikroinvazí. Riziko progresu H-SIL do invaze u žen s předchozím ošetřením pro H-SIL se v literatuře udává mezi 2,3 – 6,6% [Thuis et al., 2021]. Ve stejné studii bylo 10-leté kumulační riziko vzniku karcinomu vulvy z H-SIL 9,7%, což je výrazně méně při srovnání s 50% rizikem vzniku karcinomu vulvy na podkladě d-VIN. Multifokální H-SIL ve srovnání s unifokálním výskytem není rizikovým faktorem progresu do karcinomu [van de Nieuwenhof et al., 2008].

V našem souboru u třech (4,6%) žen byly anamnestická data o léčbě prekanceróz vulvy s historií 11, 12 a 13 let respektive, pravděpodobně se tedy jedná o pozdní recidivy. Naše výsledky potvrzují riziko pozdních recidiv. Až 25% riziko pro pozdní recidivy bylo zjištěno v odstupu 44 – 196 měsíců od primární léčby [Satmary et al., 2017]. Považujeme proto za nutné všechny ženy léčené pro H-SIL bez ohledu na velikost zdravého okraje dlouhodobě nebo spíše trvale sledovat v pravidelných šesti měsíčních intervalech a optimálně 1x ročně provedenou expertní kolposkopií. Současně by měly být ženy důkladně poučeny o riziku pozdních recidiv i s mnohaletým odstupem.

Ve skupině NIS jsme diagnostikovali u třech žen z osmi (37,5%) recidivy na jiném místě vulvy než odpovídalo původní topografii, což je v kontrastu s pozitivními okraji. U dvou ze třech těchto žen byly primární léze multifokální. Multifokalita primárních lézí je rizikovým faktorem pro vznik recidiv [Lebreton et al. 2020].

Otázkou zůstává následný management žen, u kterých H-SIL dosahoval do okraje, kde riziko recidiv je nejvyšší. Význam vakcinace považujeme za sporný, zejména s ohledem na vyšší věk žen. Za perspektivnější považujeme v těchto případech aplikaci imiquimodu. Terlou et al. udává 89% kompletní léčebnou odpověď žen s léčených pro H-SIL vulvy imiquimodem při mediánu follow-up více jak 7 let [Terlou et al., 2011]. Trutnovski et al. v recentní studii udává kompletní léčebnou odpověď H-SIL vulvy imiquimodu (80%) srovnatelnou s chirurgickým ošetřením vulvy (79%) [Trutnovski et al. 2022]. Aplikace imiquimodu u žen, u kterých nebyl H-SIL kompletně odstraněn by mohla zvýšit clearance HPV infekce, snížit nutnost opakovaných chirurgických intervencí a minimalizovat tak morbiditu žen. Bohužel léčba by měla trvat tři až šest měsíců a v současnosti u nás není hrazena, což pro většinu žen je limitací.

Při hodnocení slabších stránek studie je potřeba zmínit omezený počet žen v souboru, relativně krátký follow-up a neuvedenou hloubku preparátů. Protože HPV infekce může postihovat kožní adnexa a zasahovat do vlasovým folikulů měla by hloubka

excize v ochlupené části vulvy dosahovat 4 mm. V neochlupené části vulvy se za dostatečnou hloubku excize považuje 1 mm [Preti et al., 2014].

3.2.5 Závěr

Recidivy H-SIL při pozitivních okrajích zdaleka nedosahují 100% a obráceně recidivy H-SIL a karcinomy vulvy mohou vzniknout po chirurgickém ošetření s dostatečným zdravým lemem. Úspěšná léčba H-SIL není závislá pouze na dosažení zdravých okrajů, ale i na biologickém chování HPV HR virové infekce. Proto není předpoklad, že rozsáhlejší excizní výkony zvyšují úspěch léčby H-SIL, naopak mohou výrazně zhoršit kvalitu života žen. Progrese H-SIL je ve srovnání s d-VIN výrazně nižší proto se u žen bez přítomnosti rizikových faktorů přikláníme ke konzervativní léčbě vulvy. Při non in sano výkonu doporučujeme follow up v prvním roce a tři měsíce a indikovat reexcizi až při jasném klinickém nálezu. Za perspektivní v těchto případech považujeme aplikaci Imiquimodu. Chirurgické ošetření H-SIL s lemem zdravé tkáně 1-3 mm s následnou trvalou dispenzarizací považujeme za výkon dostatečný s příznivým kosmetickým efektem a minimálním dopadem na psychosexuální funkce žen.

3.3 HPV a non HPV asociované karcinomy vulvy ve vztahu k recidivám, analýza vlastního souboru

3.3.1 Úvod

Chirurgická léčba představuje hlavní terapeutickou modalitu časných stádií KV. Během posledních desetiletí došlo k zavedení do praxe méně radikálních postupů, kdy en bloc vulvektomie byla nahrazena samostatnými incizemi, při kterých s ohledem na odstranění menšího množství „zdravé“ tkáně nedošlo ke zhoršení onkologické bezpečnosti [Flannelly et al., 1992, Sillers et al., 1994]. Dalším krokem snižující morbiditu žen za předpokladu splnění indikačních kritérií byl přechod od systematické inkuinofemorální lymfadenektomie (IFLE) k cílené biopsii sentinelové uzliny (SLNB) [van der Zee et al., 2008, Levenback et al., 2012, Te Grootenhuis et al., 2016]. Přestože se vývoj léčby KV během posledních decenií změnil, stále zůstává řada nezodpovězených otázek. Cílem chirurgické léčby KV je kompletní odstranění tumoru s dostatečným lemem zdravé tkáně, aby se minimalizovalo riziko lokálních recidiv. Příliš široký okraj nepostižené kůže může zhoršovat hojení, psychosexuální funkce žen a zvyšovat morbiditu, zejména, pokud je tumor situován v blízkosti klitoris, uretry nebo konečníku [Chan et al., 2007]. Neexistuje jednoznačný konsensus k velikosti zdravého okraje při chirurgické léčbě KV, který by byl podpořen robustními daty s vysokou evidencí. V současné době se doporučuje histologický zdravý okraj alespoň 8 mm, což odpovídá 1-2 cm chirurgickému okraji [Heaps et al., 1990, De Hullu et al., 2002, Chan et al., 2007, Palaia et al., 2011]. Jsou práce, které naopak nezaznamenali statistický rozdíl v počtu lokálních recidiv KV při okraji menším jak 8 mm [Woelber et al., 2016]. Někteří autoři při histologickém okraji < 8 mm doporučují reexcizi jako prevenci lokálních recidiv [Hacker et al., 2015]. V případě tumorů lokalizovaných v blízkosti uretry nebo konečníku excize s chirurgickým lemem 1-2cm nebo reexcize je výrazně limitovaná nebo není možná.

Cílem studie je analýza souborů HPV a non HPV KV a jejich vzájemné porovnání.

3.3.2 Soubor žen a metodika

Od listopadu 2016 do konce prosince 2021 bylo prospektivně zařazeno celkem 133 žen s karcinomem vulvy. 13 žen bylo vyřazeno pro lokálně pokročilý nález, který nebyl indikován k primární radikální operační léčbě. Jedna žena byla vyřazena pro

neuroendokrinní karcinom vulvy. Ze 119 žen byly čtyři ženy vyřazeny pro léčbu sekundární malignity (2x radioterapie ca anu, 1x adjuvantní radioterapie ca endometria, 1x systémová léčba pro generalizovaný ca prsu). Ze 115 žen bylo 10 žen zařazeno do skupiny žen s anamnézou zákroku na vulvě (VIN nebo karcinom) > 3 roky. Konečný soubor obsahuje 105 žen s nově vzniklým karcinomem vulvy stádia FIGO I-III (tabulka 6).

Staging byl hodnocen podle FIGO 2009 [Hacker et al., 2009]. Všechny ženy podstoupily na vulvě podle nálezu prostý nebo radikální excizní výkon typu excize, hemivulvektomie nebo vulvektomie. Při postižení pochvy byla provedena částečná kolpektomie. Primární nález lokalizace tumoru byl zakreslen do karty. Všechny karcinomy vulvy byly rozděleny podle histopatologických parametrů i imunohistochemického vyšetření p16 na HPV KV a non HPV KV [WHO 2020]. Při hloubce invaze > 1 mm byla provedena biopsie sentinelové uzliny (SLB) podle jednotného ultrakrátkého protokolu s použitím radiokoloidu technecia a patentovou modří a/nebo inquitofemorální lymfadenektomie (IFLE). Po úvodu do celkové anestézie v „ultrakrátkém“ protokolu byl aplikován radiokoloid Tc značený koloidálním albuminem (SENTI-SINT) dávce 20mBq a následně 2ml modří Bleu Patenté V (Guerbet) subepiteliálně peritumorózně do třech až čtyřech míst. Sentinelové uzliny byly detekovány zrakem v kombinaci s gama-sondou (NEOPROBE) a histologicky zpracovány ultramikrostagingem (prokrajování 250 µm), řezy barvené HE s doplněním protilátky proti cytokeratinu. Histologické vyšetření se neliší od zpracování sentinelových uzlin nádoru děložního čípku [Rob et al. 2005]. Indikace jednostranné nebo oboustranné SLB nebo IFLE vychází z topografie a velikosti tumoru podle doporučených postupů [ESGO 2016, Koh et al., 2019]. Při oboustranném výkonu je každý výkon v tříse (SLNB nebo IFLE) započítán samostatně.

Podle histologicky popsaného dosahu nebo vzdálenosti od okraje karcinomu při primární operaci byly ženy v HPV KV a non HPV KV rozděleny do skupin – non in sano (NIS), ≤ 3 mm, 3-8 mm, ≥ 8 mm a NS (okraj nespecifikován). Multifokální léze byly zařazeny do skupiny podle nejmenšího popsaného okraje. V souborech s HPV a non HPV KV byly počty recidiv skupiny NIS versus ostatní skupiny vyhodnoceny pomocí Fisherova exaktního testu ($P < 0,05$) (Tabulka 7, 8).

Všechny ženy s KV byly po operaci referovány skrze multioborový onkogynekologický board, kde byl podle výsledku operace a doporučených postupů stanoven další postup spočívající v dispenzarizaci nebo adjuvantní radioterapii. Součástí boardu byl i osobní pohovor, při kterém byl všem pacientkám vysvětlen výsledek operace

a další postup. Po operaci anebo ukončení adjuvantní radioterapie byly všechny ženy sledovány zpočátku v kolposkopické ambulanci v pravidelných 3 měsíčních intervalech. Během kontroly byly ženy dotazovány na obtíže, které by mohly souviset s recidivou, bylo provedeno kolposkopické vyšetření vulvy doplněné palpačním vyšetřením vulvy a třísel. Při více jak dvouleté remisi byl interval kontrol prodloužen na 6 měsíců. Všechny ženy byly poučeny, že v případě zhoršení subjektivních obtíží nebo abnormality při pohmatu se mají na kontrolu dostavit neodkladně. V případě podezření na recidivu byla zaznamenána topografie recidivy obrázkem a indikována biopsie s následným stanovením dalšího postupu.

Tabulka 6 – Soubor žen s KV, vylučující kritéria, konečný počet žen zařazených do studie.

Celkový počet žen diagnostikovaných s vulvárním karcinomem 11/2016 – 12/2021	133
- Primárně inoperabilní nález	13
- Neuroendokrinní karcinom vulvy	1
- Sekundární malignita před nebo po léčbě ca vulvy (2x ca anu, 1x ca endometria – adj. RT, 1x generalizovaná ca prsu)	4
- Anamnéza > 3 roky s nálezem prekancerózy/karcinomu vulvy	10
Konečný počet žen zařazených do studie	105

3.3.3 Výsledky

3.3.3.1 Charakteristika souborů, interpretace vybraných charakteristik

Přehledné zobrazení výsledků je patrné v tabulce 9.

Tabulka 9 – Charakteristika souboru – počty, věk, FIGO stádia, histologie, grade, follow-up, velikost, invaze, přítomnost dystrofie, výkony v třísle			
	HPV KV	non HPV KV	Celkem
Počet žen s ca	53	52	105
Průměrný věk v době diagnózy (min. –	61 let	67 let	64,5

max.)		(32-89)	(43-89)	(32-89)
FIGO	IA	21 (39,6%)	7 (13,5%)	28 (26,7%)
	IB	25 (47,2%)	29 (55,8%)	54 (51,4%)
	II	0	1 (1,9%)	1 (1%)
	I-II celkem	46 (87,8%)	37 (71,2%)	83 (78,1%)
	IIIA	3 (5,7%)	7 (13,5%)	10 (9,5%)
	IIIB	2 (3,8%)	3 (5,8%)	5 (4,8%)
	IIIC	2 (3,8)	5 (9,6%)	7 (6,7%)
	III celkem	7 (13,2%)	15 (28,8%)	22 (21%)
Histologie	spinocelulární	51	52	103
	Bazaloidní	1	-	1
	bazoskvamozní	1	-	1
Grade	1	2	11	13
	1-2	2	4	6
	2	15	18	33
	2-3	6	5	11
	3	8	6	14
	3-4	0	1	1
	1-3	0	1	1
	NS	20	6	26
Lymfangioinvaze	Lymfangioinvaze	9	10	19
Angioinvaze Perineurální šíření	Angioinvaze	0	1	1
	Perineurální šíření	1	2	3
	Negativní	25	27	52
	NS	19	12	31
Max. rozměr horizontálně průměr mm		20,2	26,9	24
Invaze průměr mm (bez stádia IA)		6,6	5,5	-
Počet žen s KV > 4 cm		7	10	17
Počet žen s KV = 4 cm		1	5	6
Dystrofie (LS, LSCH, AL)		4 (7,5%)	42 (81%)	46
Follow-up měsíce (min. – max.)		24,8 (3-58)	24,8 (3-61)	24,8 (3-61)

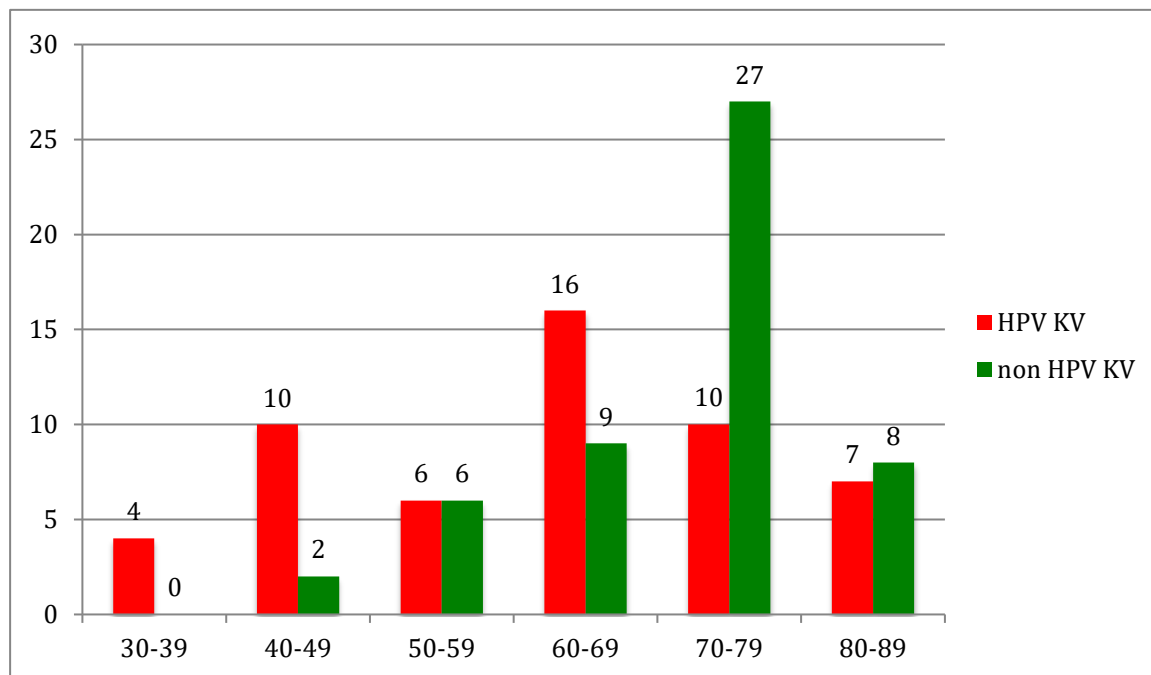
Počet výkonů v tříslech celkem	44	67	111
Počet SLNM (každá strana)	24 (55,5%)	11 (16,4%)	35 (31,5%)
Počet IFLE (každá strana)	20 (45,5%)	56 (83,6%)	76 (68,5%)
Pozitivní IFLE (každá strana)	7 (35%)	20 (35,7%)	27 (35,5%)

HPV a non HPV KV

Počet HPV a non HPV KV je vyrovnaný. Při zpětném započtení žen, které byly primárně vyřazeny, se počet žen s non HPV KV navýší. Počet HPV a non HPV KV je poté 62 (47%) a 71 (53%) respektive.

Průměrný věk v době diagnózy

Ve skupině HPV KV je průměrný věk 61 let, což je jen o 6 let méně než ve skupině non HPV KV. Při srovnání věkové distribuce diagnostiky HPV a non HPV KV je zřejmé, že do 49 roku jednoznačně převažuje HPV KV. Mezi 50-59 rokem je distribuce vyrovnaná, mezi 60 a 69 rokem opět převažuje HPV KV. Naopak mezi 70 a 79 rokem života je věková distribuce jednoznačně ve prospěch non HPV KV. Paradoxně mezi 80-89 rokem je distribuce opět vyrovnaná (graf 1).



Graf 1 - Věková distribuce HPV a non HPV KV

Srovnání stádií

Ve skupině HPV KV bylo zastoupení stádia I-II a III v 87,8 a 13,2% respektive. Ve skupině non HPV KV bylo zastoupení stádia I-II a III v 71,2 a 28,8% respektive. Rozdílné zastoupení vychází z odlišné patogenese KV, rychlejším růstem a časnějším metastazováním do regionálních lymfatických uzlin ve skupině non HPV KV.

Grade

U non HPV KV převládá dobrý až střední stupně diferenciacie, na rozdíl od HPV KV, kde jsou častěji zastoupeny špatně diferencované karcinomy. Vysoké procento nespecifikované diferenciacie (NS) ve skupině HPV KV je způsobeno vysokým zastoupením mikroinvazivních KV (21 IA), u kterých je velmi obtížné až nemožné histologicky při invazi desetin milimetrů určit grade.

Maximální horizontální rozměr – průměr

Ve skupině HPV KV byl průměrný největší horizontální rozměr 20,2 mm, zatímco ve skupině non HPV KV 26,9 mm. Příčinou je nižší zastoupení IA stádií ve skupině non HPV KV a vyšší zastoupení tu ≥ 4 cm.

Přítomnost dystrofie

Pouze u čtyř žen (7,5%) HPV KV byly v histologickém preparátu popsány dystrofické změny charakteru LS a LSCH. Naproti tomu ve skupině non HPV KV byly tyto změny popsány v 81%. Rozdílní distribuce tak potvrzuje odlišnou etiologii vzniku HPV a non HPV KV.

Tabulka 10 – Charakteristika počtu výkonů v třísle rozdělených podle asociace s HPV a podle stádií

	HPV KV		non HPV KV	
Počet pozitivních IFLE k celkovému počtu výkonů v třísle	11/44 – 25%		25/67 – 37,3%	
	FIGO I-II	FIGO III	FIGO I-II	FIGO III
Počet výkonů v třísle celkem	33	11	42	25
Počet třísel – pouze sentinel	24 (73%)	0	11 (26,2%)	0
Počet třísel – sentinel + IFLE	9 (27%)	11	31 (73,8%)	25
Oboustranně pozitivní uzliny	0		5	

Výkony v třísle

Nižší počet pouze provedené SLNB, vyšší počet IFLE a vyšší počet pozitivních IFLE ve skupině non HPV KV vychází z větší velikosti tumorů a vyššího potenciálu metastazovat do regionálních uzlin (Tabulka 10, 11).

Tabulka 11 – Charakteristika počtu získaných uzlin podle typu výkonu

	HPV KV	non HPV KV
Počet uzlin SLNB/tříslu	1,5	1,8
Počet uzlin při IFLE/tříslu (FIGO I-II)	5	5,2
Počet uzlin při IFLE/tříslu (FIGO III)	6,2	6
Počet pozitivních uzlin k celkovému počtu získaných uzlin (FIGO III)	11/68 – 16%	33/149 – 22%

3.3.3.2 Recidivy

Přehledné zobrazení recidiv KV je v tabulce 12.

Tabulka 12 – Recidivy KV na vulvě a v tříslech u HPV a non HPV KV – přehled

	HPV KV	non HPV KV
Recidivy v tříslech při N0 (FIGO I-II)	0/46 – 0%	1/37 – 2,7%
Recidivy v tříslech při N1 (FIGO III)	1/7 – 14,3%	2/15 – 13,3%
Recidivy v tříslech celkem	1/53 – 1,9%	3/52 – 5,7%
Recidivy na vulvě při N0 (FIGO I-II)	2/46 – 4,3%	4/37 – 10,8%
Recidivy na vulvě při N1 (FIGO III)	2/7 – 28,6%	4/15 – 26,7%
Recidivy na vulvě celkem	4/53 – 7,5%	8/52 – 15,4%

Recidivy v tříse

Recidivy v tříse při N0 u HPV KV (FIGO I-II).

V souboru celkem 46 žen, 21 žen stádia IA a 25 žen stádia IB. Celkem bylo u 28 žen provedeno 33 výkonů v tříse (Tabulka 10). V dané skupině nebyla zjištěna žádná recidiva v tříse (Tabulka 12, 13).

Recidivy v tříse při N1 u HPV KV (FIGO III).

V souboru celkem sedm žen stádia III (IIIA 3x, IIIB 2x, IIIC 2x) bylo provedeno 11 IFLE (Tabulka 10). V souboru byla zjištěna jedna recidiva v tříse u 69 leté ženy pět měsíců od operace se stádiem IIIA (Tabulka 12, 13). U ženy byla primárně provedena radikální zadní hemivulvektomie s oboustrannou IFLE. Karcinom i u-VIN byly odstraněny do zdravého okraje (ca od laterálního okraje 3 mm, 1,1 mm od spodiny, u-VIN 4,5 mm od okraje), v karcinomu byla lymfangioinvaze a perineurální šíření. V levém tříse byla diagnostikována jedna pozitivní uzlina ze čtyř 1/4, z pravého třísla byla získána jedna negativní LU. Vzhledem k polymorbiditě byla indikovaná adjuvantní radioterapie na levé tříse.

Recidivy v tříse při N0 u non HPV KV (FIGO I-II)

V souboru celkem 37 žen, 7 žen stádia IA, 29 žen stádia IB a 1 žena stádia II. Celkem bylo u 28 žen provedeno 42 výkonů v tříse (Tabulka 10). V souboru byla zjištěna

jedna recidiva v třísle současně s recidivou na vulvě, bližší popis recidivy na vulvě u non HPV KV FIGO I-III (Tabulka 12, 13, 15).

Recidivy v třísle při N1 u non HPV KV (FIGO III).

Ve skupině celkem 15 žen stádia III (IIIA 7x, IIIB 3x, IIIC 5x) bylo provedeno 25 IFLE (Tabulka 10). Při průměrném follow-up 22,8 měsíců byly zjištěny dvě recidivy v tříslech (Tabulka 12, 13). V prvním případě u 73 leté ženy s lateralizovaným karcinomem byla provedena radikální vulvektomie s oboustrannou IFLE. Karcinom i d-VIN byly odstraněny in sano (ca 2 mm od spodiny, 3 mm od laterálního okraje, d-VIN in sano), v levém třísle byly diagnostikovány tři pozitivní uzliny ze šesti 3/6, fokálně s extrakapsulárním šířením, v pravém třísle čtyři negativní uzliny 0/4. S ohledem na polymorbiditu byla provedena jen RT na levé tříslo. Recidiva byla diagnostikovaná pět měsíců od primární operace ve stejném třísle. U druhé pacientky byla diagnostikována recidiva v třísle a na vulvě, bližší popis v části recidivy na vulvě u non HPV KV FIGO I-III (tabulka 15).

Tabulka 13 - recidivy v třísle při N0 a N1 u HPV a non HPV KV srovnání

FIGO	I-II		III		
	HPV +	HPV-	HPV+	HPV-	
PPU (%)	0/46 (0)	1/37 (2,7)	1/7 (14,3)	2/15 (13,3)	
Věk		60 ¹	69	73	78 ²
Stádium		IB	IIIA	IIIC	IIIC
Multif.		ano ³	ne	ne	ne
Okraje KV lat. (mm)		> 8 (10)	1-3 (3)	1-3 (2)	> 8 (18)
Okraje KV spod. (mm)		> 8 (16)	1-3 (1,1)	1-3 (3)	3-8 (7)
Okraje dVIN (mm)		IS	3-8 (4,5)	IS	IS
L/A/P		A	L/P	L	-
Dystrofie		ano	ne	ano	ano
Lat. léze		ano	ne	ano	ano
LU P/CP		0/6 l. sin.	0/1 1/4	0/4 3/6	0/5 1/5
A RT		ne	ano ⁴	ano	ano ⁵
ČDR		4,5	5	5	5
F-U		13	5	12	10
TR		SS	SM	SM	KL

Legenda: 1současně recidiva vulva ipsilaterálně, 2současně recidiva vulva kontraleterálně, 3d-VIN 3x multifokálně, 4A RT pouze levé tříslo (polymorbidita), 5A RT pouze levé tříslo 36Gy – covid, PPU počet pozitivních uzlin, Okraje KV lat.: okraje KV laterální, okraje KV spod.: okraje KV spodina, Lat. léze: lateralizovaná léze, LU P/CP: lymfatické uzliny, pozitivní/celkový počet, ČDR: čas do recidivy, F-U: Follow-up, TR: topografie recidivy, SM: stejné místo, SS: stejná strana, KL: kontralaterálně, L/A/P: lymfangioinvaze/angioinvaze/perineurální šíření

Recidivy na vulvě - okraje

Výsledky recidiv na vulvě NIS versus ostatní skupiny v souboru HPV KV + uVIN a non HPV KV + dVIN vyšly statisticky nesignifikantní. Důvodem jsou široké intervaly spolehlivosti, malé počty a minimální skupina (tabulka 7, 8).

Tabulka 7 - HPV KV okraje – recidivy KV + uVIN

Okraje	NIS	≤ 3mm	3 – 8mm	> 8mm	NS	Celkem
n KV (%)	1 (1,9)	13 (24,5)	21 (39,6)	7 (13,2)	11 (20,8)	53 (100)
Rec uVIN (%)	-	-	2 (3,8)	1 (1,9)	2 (3,8)	5 (9,4)
Rec KV (%)	-	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)	0	4 (7,5)
Rec celkem (%)	-	1 (1,9)	4 (7,5)	2 (3,8)	2 (3,8)	9 (17)
Hodnota P	-	1,0 NS	1,0 NS	1,0 NS	1,0 NS	1,0 NS
Fisherův exaktní test (OR, 95%CI)	-	0,333 0.008938 to 12.431)	0,6279 (0.02184 to 18.056)	1,0 (0.02999 to 33.347)	0,6522 (0.02006 to 21.200)	0,5327 (0.02015 to 14.086)

Legenda: n KV (%): počet KV (procenta), Rec: recidivy, ČDR: čas do recidivy (měsíce), NS: nespecifikováno

Tabulka 8 non HPV KV okraje – recidivy KV + dVIN

Okraje	NIS	≤ 3mm	3 – 8mm	> 8mm	NS	Celkem
n KV (%)	2 (3,8)	9 (17,3)	17 (32,7)	17 (32,7)	7 (13,5)	52 (100)
Rec dVIN (%)	-	-	2 (3,8)	-	1 (1,9)	3 (5,8)
Rec KV (%)	-	2 (3,8)	1 (1,9)	2 (3,8)	3 (5,8)	8 (15,4)
Rec celkem (%)	-	2 (3,8)	3 (5,8)	2 (3,8)	4 (7,7)	11 (21,2)
Hodnota P	-	1,0 NS	1,0 NS	1,0 NS	1,0 NS	1,0 NS
Fisherův exaktní test	-	1,316 (0.04656	1,00 (0.03890	0,7143 (0.02598	3,0 (0.1158	1,095 (0.04917

(OR, 95%CI)		to 37.188)	to 25.708)	to 19.635)	to 77.706)	to 24.396)
----------------	--	---------------	------------	---------------	---------------	---------------

Legenda: n KV (%): počet KV (procenta), Rec: recidivy, NS: nespecifikováno.

Recidivy na vulvě – prekancerózy

Během follow-up bylo ve skupině HPV KV diagnostikováno pět recidiv uVIN, ve skupině non HPV KV byly diagnostikovány tři recidivy dVIN. Protože se jedná o prekancerózy nebyly do další analýzy započteny.

Ve skupině HPV KV FIGO I-II byl primárním nálezem ve čtyřech recidiv uVIN KV stádia IA, v jednom případě malý IB. Ve všech případech byl primární karcinom odstraněn IS, ve třech případech byla prokázána multifokalita a dosah uVINu do okraje u primárního nálezu. V jednom případě byla recidiva na kontralaterální straně předchozí excize, ve čtyřech případech v místě předchozí excize. Průměrný věk pěti žen s recidivou uVIN byl 43 let. Ve skupině zůstaly dvě ženy u kterých byla potvrzena recidiva KV, věkový průměr 80,5 let.

Ve skupině non HPV KV FIGO I-II byl primárním nálezem u recidiv dVIN ve dvou případech KV stádia IA v jednom případě stádia IB. Karcinom byl ve všech případech odstraněn IS, ve dvou případech byly prokázána multifokalita a dosah dVINu v jednom případě do okraje a v jednom případě do těsné blízkosti okraje – 0,1 mm. V jednom případě byla recidiva dVINu na kontralaterálním místě, ve dvou případech na straně předchozí excize. Průměrný věk třech žen s recidivou dVINu byl 71 let. Ve skupině zůstaly čtyři ženy s potvrzenou recidivou KV, věkový průměr 65,7 let.

Recidivy na vulvě ve skupině HPV KV FIGO I-III

Průměrný věk v době stanovení diagnózy ve skupině byl 80 let, zastoupení primárních stádií bylo 1x IA, 1x IB, 2x IIIB, multifokalita nebyla potvrzena u žádného KV. Všechny karcinomy byly odstraněny do zdravého okraje, ve dvou případech dosahoval dVIN do okraje. Lymfangioinvaze byla pozitivní u dvou žen s pozitivními uzlinami v třísele. Obě recidivy ve skupině FIGO I-II byly zastiženy s invazí do 1 mm, zatímco u obou žen stádia FIGO III byla invaze recidiv již nad 1 mm. V jednom případě KV IIIB při dostatečném zdravém okraji došlo k recidivě na kontralaterální straně, ostatní tři recidivy v místě předchozího tumoru (tabulka 14).

Tabulka 14 – Recidivy na vulvě u HPV KV FIGO I-III

	FIGO I-II		FIGO III	
Věk v době stanovení dg.	79	82	78	81
Stádium	IA	IB	IIIB	IIIB
Multifokalita	ne	Ne	ne	ne
Okraje KV lat. (mm)	2 (< 3)	4 (3-8)	4 (3-8)	11 (> 8)
Okraje KV spod. (mm)	1 (< 3)	5,5 (3-8)	IS	IS
Okraje uVIN (mm)	2 (< 3)	NIS	NIS	6 (3-8)
L/A/P	-	-	L	L
Lat. léze	ano	Ano	ano	ano
LU P/C	-	-	2/5	2/9
A RT	-	-		
ČDR (měsíce)	4	12	31	13
F-U	28	24	31	13
TR	SM	SM	SM	KL

Legenda: Okraje KV lat: okraje karcinom vulvy laterální, Okraje KV spod: okraje karcinom vulvy spodina, LU P/CP: lymfatické uzliny pozitivní/celkový počet, Lat. léze: lateralizovaná léze, L/A/P: lymfangioinvaze/angioinvaze/perineurální šíření, A RT: adjuvantní radioterapie, ČDR: čas do recidivy, F-U: Follow-up, TR: topografie recidivy, SM: stejné místo, SS: stejná strana, KL: kontralaterálně

Recidivy na vulvě ve skupině non HPV KV FIGO I-III

Průměrný věk v době stanovení diagnózy je 72,6 let. Zastoupena stádia byla 2x IA, 2x IB, 2x IIIA, 1x IIIB a 1x IIIC (tabulka 15). Multifokalita byla potvrzena ve dvou případech KV FIGO I-II. Všechny karcinomy byly odstraněny do zdravého okraje, u čtyř žen dosahoval dVIN okraje resektátu. Angioinvaze byla pozitivní u jedné pacientky, v jednom případě nebyla L/A/P specifikována, u ostatních byla negativní. U všech žen s recidivou byla invaze nad 1 mm. Ve třech případech byla recidiva na kontralaterální straně, z toho v jednom případě při pozitivní okraji na dVIN, u zbylých byl okraj na dVIN negativní.

Ve dvou případech byla diagnostikována recidiva na vulvě a metastázou v tříslu (tabulka 15). V prvním případě byla u 60 leté ženy provedena radikální vulvektomie s jednostrannou IFLE pro lateralizovaný KV stádiu IB1. Při IFLE bylo získáno 6 negativních uzlin. Laterální okraje byly 10 mm a spodina 16 mm. Na dvou místech preparátu z vulvektomie byl po dříve provedené biopsii popsán d-VIN, který nezasahoval do okrajů excize, dále pak multifokální LS. Za 4,5 měsíce od primární operace byla diagnostikovaná recidiva KV na straně předchozího tumoru s pozitivní uzlinou na stejné straně. Ve druhém případě se jednalo o 78 leté žena s lateralizovaným karcinomem vulvy podstoupila radikální přední hemivulvektomie s oboustrannou IFLE. Karcinom i d-VIN byly odstraněny in sano (ca 18 mm laterální okraj, 7 mm spodina, d-VIN in sano). Z levého třísla byla diagnostikována jedna pozitivní uzlina z pěti s perinodálním šířením 1/5, v pravém tříslu bylo extirpováno pět negativních uzlin 0/5. U ženy byla indikovaná adjuvantní RT na oblast levého třísla, vzhledem k současnému covid onemocnění bylo podáno jen 36Gy. Za pět měsíců od operace byla zjištěna „recidiva“ na kontralaterální straně vulvy s pozitivní uzlinou s extrakapsulárním šířením na straně „recidivy“.

Tabulka 15 – recidivy na vulvě u non HPV KV FIGO I-III

	FIGO I-II				FIGO III			
Věk v době stanovení dg.	60* uzlina	54	75	74	77	89	74	78* uzlina
Stádium	IB	IA	IA	IB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
Multifokalita	ano	ne	ano	Ne	ne	ne	ne	ne
Okraje KV lat. (mm)	10 (> 8)	IS	1,5 (< 3)	IS	IS	6 (3-8)	IS	18 (> 8)
Okraje KV spod. (mm)	16 (> 8)	IS	1 (< 3)	IS	4,75 (3-8)	6 (3-8)	4 (3-8)	7 (3-8)
Okraje dVIN (mm)	IS	NIS	IS	NIS	NIS	IS	NIS	IS
Dystrofie	ano	ano	ano	Ano	ano	ano	ano	ano
L/A/P	A	ne	ne	Ne	ne	NS	ne	ne
Lat. léze	ano	ano	ano	Ano	ano	ne	ne	ano

LU P/C	-	-	-	-	1/5 (mmeta)	1/9 0/13	1/6 1/7	0/5 1/5
A RT	-	-	-	-	ne	ano	ano	ano
ČDR (měsíce)	4,5	9	43	17	23	36	26	5
F-U	13	66	54	29	62	51	30	10
TR	SM	SM	SM	KL	SM	KL	SM	KL

Legenda: mmeta: mikrometastáza, Okraje KV lat: okraje karcinom vulvy laterální, Okraje KV spod: okraje karcinom vulvy spodina, LU P/CP: lymfatické uzliny pozitivní/celkový počet, Lat. léze: lateralizovaná léze, L/A/P: lymfangioinvaze/angioinvaze/perineurální šíření, A RT: adjuvantní radioterapie, ČDR: čas do recidivy, F-U: Follow-up, TR: topografie recidivy, SM: stejné místo, SS: stejná strana, KL: kontralaterálně

3.3.4 Diskuse

Navzdory zpětnému započítání vyřazených karcinomů a dosažení tak původního počtu 133 KV byl poměr HPV a non HPV KV 47 a 53% respektive, což je v rozporu s dříve uváděnými daty, že HPV KV jsou zastoupeny ve 40% [Škapa et al., 2006]. Současně na grafu věkové distribuce obou karcinomů je patrné výrazné zastoupení HPV KV i ve věku > 50 let. Naše data jsou v souladu s recentně publikovanou studií, kde celková incidence KV se zásadně nemění, ale výrazně narůstá incidence HPV KV u žen > 50 let za současného poklesu incidence non HPV KV u žen > 50 let za současného vyrovnávání poměru obou KV [Eva et al., 2020].

Ve skupině HPV KV FIGO I-II nedošlo během follow-up ke vzniku recidivy v tříslech. Vysvětlením je, že v souboru bylo 21 KV stádia IA s minimálním rizikem pro metastazování do třísel a současně je potvrzena bezpečnost SLNB pro 25 stádií KV IB.

Výsledky recidiv na vulvě pro HPV KV + uVIN a non HPV KV + dVIN, které se stratifikovaly podle velikosti okraje a porovnávaly se se skupinou NIS vyšly statisticky nesignifikantní. Důvodem jsou široké intervaly spolehlivosti, malé počty a minimální skupina NIS. V poměrně recentní retrospektivní studii zaujímající 287 žen a mediánem follow-up 80 měsíců nebyly zaznamenány rozdíly v četnosti lokální recidiv při cutt-off ≥ 8 mm versus < 8 mm ani při cutt-off (3-8 mm) ($p=0,308$), cutt-off ≤ 3 mm obsahoval malé počty a nedala se statisticky vyhodnotit [Te Grootenhuis et al., 2019].

Při porovnání recidiv v třísle a na vulvě jsou skutečným problémem recidivy na vulvě ve skupině non HPV asociovaných KV. Zatím-co ve skupině HPV KV byly dvě ze čtyř recidiv s invazí do 1 mm, bylo všech osm recidiv na vulvě ve skupině non HPV KV s invazí > 1 mm, což koreluje s horší prognózou non HPV KV [Eva et al., 2020]. Ve skupině HPV KV a non HPV KV byl u dvou a čtyř žen s recidivou potvrzen dosah uVIN do okraje při primární operaci respektive. Mohlo by se jednat o významný rizikový faktor recidiv. V retrospektivní studii byla frekvence lokálních recidiv 28,1% u žen s uVIN, 30,7% u žen bez prekancerózy, 44,2% u žen s LS, 44,8% u žen s dVIN a 76,4% u žen současně s LS a sVIN v resekcích okrajích 10 let po léčbě respektive [Te Grootenhuys et al., 2019]. Při porovnání okraje s uVIN s okrajem bez uVIN nebyl v počtu recidiv statistický rozdíl [Grootenhuys et al., 2019]. V retrospektivním review je přítomnost LS v preparátu považován za spolehlivý faktor predikující riziko lokálních recidiv KV [Yap et al., 2017].

Lokální recidivy KV mohou vzniknou v místě předchozího tumoru nebo v místě vzdáleném od primárního tumoru [Yap et al., 2017]. Topografie recidiv byla v literatuře popsána poprvé u dlaždicobuněčného karcinomu dutiny ústní a horních cest dýchacích (HNSCC) [Slaughter et al., 1953]. Stejně jako u KV i zde karcinomy vznikají jako HPV KV nebo non HPV KV. Molekulárním vyšetření u HNSCC identifikovalo tři typy recidiv. KV, které vzniknou v místě předchozího tumoru jsou jako skutečné lokální recidivy, zatím-co KV, které vzniknou > 2 cm od primárního tumoru jsou označeny jako sekundární oblastní tumory (second field tumours) nebo sekundární primární tumory (second primary tumours) a jsou považovány za nové tumory, které jsou geneticky příbuzné (second field tumours) nebo nepříbuzné (second primary tumours) k primárnímu tumoru [Graakhuis et al., 2005]. Předpokládá se, že oba typy sekundárních tumorů vznikají v geneticky alterovaném pre-neoplastickém epitelu přiléhajícím k primárnímu tumoru náchylnému k maligní transformaci [Dabuko et al., 2007].

Na rozdíl od HNSCC detailní popis topografie recidivy u KV chybí. Několik retrospektivních studií se snažilo rozdělit recidivy od primárního KV buď podle místa nebo časového intervalu vzniku. V jedné studii „recidivy“ vznikají do pěti let od léčby, zatím-co „recidivy“ vzniklé po více jak pěti letech byly označena jako nově vzniklé tumory [Gonzales et al., 2005]. Dvě studie definovaly recidivy KV vzniklé do třech měsíců od konce léčby jako selhání terapie [Ragauer et al., 2012, Oonk et al., 2003]. V jiné práci recidiva byla definovaná vznikem do dvou centimetrů od předchozí jizvy [Velden et al.,

2004]. Je potřeba zdůraznit, že takové rozdělení je arteficiální a není založené na molekulárním profilu KV.

V našem souboru byly diagnostikovány celkem čtyři „recidivy“ v třísele. Ve skupině non HPV KV se, ale ve dvou případech (60-letá pacientka FIGO IB a 78-letá pacientky FIGO IIIC) pravděpodobně nejedná o recidivu KV. Argumentem je dostatečný zdravý lem v histologickém preparátu, odstranění dVIN do zdravého okraje. Výše uvedené zjištění podporují tvrzení, že se jedná o sekundárně vzniklý primární nádor, který vznikl na podkladě „field of cancerization“ v prvním případě na straně předchozího tumoru, ve druhém případě na kontralaterální straně vulvy a který v obou případech časně metastazoval do třísel po předchozí IFLE. U první pacientky nález ještě potvrzuje přítomnost dVIN na dvou místech a multifokálního LS v preparátu. V literatuře se udává, že recidivy vzniklé po delší době jsou ve skutečnosti nově vzniklé sekundární malignity [Te Grootenhuis et al.]. Z našeho souboru vyplývá, že ke vzniku sekundárních primárních tumorů může dojít v kratší době (4,5 a 5 měsíců) od primární operace. Zbývající dvě pacientky (69-letá FIGO IIIA a 73-letá FIGO IIIC) tak představují skutečné recidivy v třísele, což k velikosti souboru představuje 1,9%.

Při průměrném follow-up 24,8 měsíců bylo celkem diagnostikováno 12 (11,4%) recidiv KV na vulvě. Při cut-off 24 měsíců jako hranici mezi časnými a pozdními recidivami bylo 8 recidiv časných (4, 12, 4,5, 5, 9, 13, 17, 23 měsíců) a 4 pozdní (26, 31, 36, 43 měsíců). Jedna pozdní recidiva (31 měsíců) byla za skupiny HPV KV, ostatní pozdní recidivy byly ze skupiny non HPV KV. V literatuře se udává, že přibližně u 25% žen po chirurgické léčbě KV dojde ke vzniku recidiv [Gaducci et al., 2012]. Přestože k recidivám KV dochází nejčastěji do dvou let od primární léčby, vznik „pozdních recidiv“ je poměrně častý. Čím delší follow-up, tím vyšší procento vzniku „recidiv“. Ve studii s dlouhodobým follow-up bylo celkové riziko lokálních recidiv po pěti letech 27,2% a téměř 40% po 10 letech [Te Grootenhuis et al., 2016]. V systematickém review byla navzdory adekvátní terapii roční četnost lokálních recidiv 4% bez tendence k oploštění křivky [Te Grootenhuis et al., 2018].

3.3.5 Závěr

Během necelých dvou desetiletí se koncept sentinelové uzliny u karcinomů vulvy stal standardem v léčbě s možností individualizovat rozsah operačního zákroku v tříselech,

snižující morbiditu bez zhoršení onkologické bezpečnosti. S ohledem na nízkou incidenci a vysoce specializovaný přístup je nezbytné ženy s diagnózou karcinomu vulvy centralizovat do pracovišť s vysokou erudiicí. Při správné indikaci, technickém provedení s případné adjuvantní radioterapií je riziko lokálních recidiv v třísle nízké.

Při dosahu uVIN do okraje resektátu doporučujeme bedlivou dispenzarizaci před chirurgickou reexcizí, naopak při dosahu karcinomu do okraje doporučujeme reexcizi před radioterapií na vulvární pole.

Největší množství recidiv je u žen s non HPV KV. Dosah dVIN do okrajů resektátu je rizikovým faktorem pro vznik recidiv, v takových případech doporučujeme reexcizi.

Trvalá dispenzarizace je nutností, přesto je důležité ženy důkladně poučit o neodkladné kontrole v případě obtíží souvisejících se vznikem recidivy.

4 Aplikace výsledků do diagnosticko-terapeutických postupů pro jednotlivé vulvární léze

4.1 Vývoj a změny klasifikací vulvárních prekanceróz

Bowenovu chorobu jako první popsal dermatolog J.T. Bowen v roce 1912. Všiml si výrazné hyperplázie epidermis, absence stratum granulosum, četných mitóz a shlukování jadérek. Pro absenci invaze do dermis již tehdy usuzoval na premaligní potenciál léze [Bowen, 1912]. První popis histologických znaků Bowenovy choroby byl publikován ve francouzské literatuře v roce 1922. Bowenova choroba byla označena jako „dyskeratose erythroplasiiforme de la muqueuse vulvaire“ [Wilkinson et al., 2015, Hudelo et al., 1922].

V roce 1958, Woodruff a Hildebrant si uvědomili značné variability v terminologii dlaždicových prekancerózy vulvy a poprvé navrhli použít jednotný termín „carcinoma in situ“ (CIS) [Woodruff et al., 1958]. Termín se stal přednostně užívaným během dalších 20 let.

V roce 1961 byly vulvárních prekancerózy podle histopatologického popisu poprvé rozděleny na: „intraepiteliální karcinom Bowenova typu“ a intraepiteliální karcinom simplexního typu“ [Abell et al., 1961]. Na základě observace byly učiněny závěry. 1) Intraepiteliální karcinom simplexního typu byl asociovaný s dlaždicobuněčným karcinomem obvyklého typu a často asociovaný s „leukoplakia vulvitis.“ 2) Oba typy intraepiteliálních změn byly nalezeny v blízkosti dlaždicobuněčných karcinomů. 3) Oba typy intraepiteliálních karcinomů mohou postihovat kožní přívěsky, aniž by došlo k invazi do dermis. 4) Na rozdíl od intraepiteliálního karcinomu simplexního typu, intraepiteliální karcinom Bowenovy typu má před vznikem invaze výrazně prodloužené intraepiteliální stádium [Wilkinson et al., 2015].

V roce 1976 mezinárodní společnost pro studiu vulvovaginálních chorob - International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) schválila termín „dlaždicobuněčný karcinom in situ“ a „hyperplastickou dystrofii“, která podle závažnosti atypií byla dále členěna jako mírná, střední a závažná. Cílem změn v terminologii bylo nahrazení řady používaných a matoucích označení jako Bowenovu chorobu, erythroplasii

Queyrat, karcinoma simplex, dlaždicobuněčnou hyperplázií s atypii, atypickou dlaždicovou dystrofií a leukoplakickou vulvitou [Kaufmann 1976].

Termín „intraepiteliální neoplazie“ poprvé navrhl Richard v roce 1967 a následně v roce 1982 použil Crum nejdříve k označení lézí děložního čípku, později vulvy [Richard, 1967, Crum, 1982].

V novém doporučení ISSVD z roku 1986, které nahradilo doporučení z roku 1976 byl převzat termín VIN a přestal být používán termín „atypie“ (tabulka 16). Léze byly rozděleny na skvamózní (mohou obsahovat HPV změny) a non skvamózní. Skvamózní změny - VIN byly podle stupně rozsahu změny v epitelu dále členěny na VIN I - změny v rozsahu do spodní třetiny epitelu, VIN II - změny v rozsahu dolních dvou třetin epitelu a VIN III pro změny v rozsahu dvou třetin a více šířky epitelu. Nově byl přidán termín VIN III, diferencovaného typu [Wilkinson et al., 1986]. Tabulka 16 shrnuje vývoj terminologie od roku 1986.

V roce 1989 byla publikovaná revidovaná nomenklatura ISSVD. Římské číslice pro VIN I, II a III byly nahrazeny arabskými číslicemi 1, 2 a 3, což bylo následně podpořeno WHO v roce 1994. Důvodem použití arabských číslic bylo menší riziko topografických nebo interpretačních chyb. Znovu bylo doporučeno používat jednotný termín VIN před dřívější terminologií [Ridley et al., 1989].

WHO v roce 1994 vydala druhé vydání „Histological Typing of Female Genital Tract Tumors“ zaměřené na nomenklaturu vulvárních lézí [Scully et al., 1994]. V této práci se výraz „skvamózní intraepiteliální léze“ stal termínem zahrnujícím léze označované jako dysplázie a karcinoma in situ. Termín VIN je používán jako další možné označení dysplázie/karcinomu in situ. Skvamózní léze jsou definované na základě histopatologického obrazu zejména pak jadernými atypii jako je ztráta polarity, pleomorfismem, hrubostí jaderného chromatinu, nepravidelnostmi jaderné membrány, mitotickými figurami včetně atypických forem na různých úrovních epitelu.“ Pokud jsou v epiteliálních lézích identifikovány patologické HPV změny, pak mohou být vysvětleny v popisu. V práci je zdůrazněno, že termín „bowenoidní papulóza“ je neakceptovatelný ke stanovování diagnóz na vulvě. Dělení VIN je převzato z ISSVD z roku 1986. Karcinoma in situ (VIN 3) je rozdělen na dvě podjednotky: „SIL, kde jaderné atypie prostupují celou tloušťkou epitelu“ nebo na „karcinoma in situ, simplexní typ“, kde dolní část epitelu se podobá skvamóznímu karcinomu, grade 1. Pro druhou podjednotku je charakteristický vysoký stupeň diferenciací, v kterém jsou atypie omezené na bazální nebo parabazální

vrstvu epitelu. Pro buňky v těchto vrstvách je charakteristická bohatá cytoplazma, uniformní buněčná jádra obsahující hrubý chromatin a nápadná jádérka. Popis nápadně připomíná originální popis lézí simplexního typu publikovaném v roce 1961 Abelem a Goslingem [Abel et al., 1961]. Označení „Bowenova choroba“ a „erythroplasia of Queyrat“ zahrnutí závažnou dysplázií – karcinomy in situ.

V roce 2003, WHO vydalo publikaci „Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs,“ [Wilkinson et al., 2003]. V publikaci je pro prekancerózy vulvy používán termín „vulvární intrapiteliální neoplázie“, mezi synonyma se řadí dysplázie/karcinoma in situ. VIN léze jsou rozděny podle histologického obrazu na typ warty nebo bazaloidní a popsána jejich asociace s onkogenním typem HPV infekce, kterou původně popsal Kurman [Kurman et al., 1993]. Důraz je kladen na odlišení postižení kožních přívěšků VIN od invaze, neboť asi v jedné třetině případů vulvární intraepiteliální neoplázie postihuje ochlupenou kůži zevního genitálu s možným postižením kožních přívěšků až do hloubky 2,7mm. VIN léze, které jsou bazaloidního nebo warty typu mohou být dále klasifikovány jako VIN 2 a VIN 3, jak bylo popsáno v předchozí WHO publikaci. „Bowenoidní papulóza“ je označení, které nelze používat v patologickém popisu, v určitých klinických popisech bylo dovoleno termín používat. Pro popis dalšího typu VIN (karcinoma in situ), simplexního typu platí stejné charakteristiky jako z roku 1994.

Postupem času bylo na základě přibývajících dat zjevné, že VIN 1, 2 a 3 neexistují na biologickém kontinuu, jak se původně předpokládalo. VIN 1 zahrnuje téměř výhradně označení pro kondylomata acuminata, které jsou asociované s low risk HPV infekcí typem 6 a 11 nebo reaktivní změny [Sideri et al., 2005]. Naproti tomu VIN 2 a 3 byly asociovány s high risk HPV infekcí a rizikem progresu do VSCC [Wilkinson et al., 2015, Scurry et al., 2006]. Kromě toho existovala nejednoznačnost v popisu histologických preparátů s VIN 1 [Micheletti 1994]. Na podkladě odlišné etiologie a prognózy v roce 2004 ISSVD představila novou VIN klasifikaci. VIN 1 byl z klasifikace odstraněn pro zanedbatelné riziko progresu do karcinomu. Bylo opuštěno od rozdělení na VIN 1-3, místo toho bylo představeno dvoustupňové rozdělení. První skupinou byl VIN obvyklého typu (u-VIN, dříve VIN 2-3), související s HPV infekcí a zahrnující histopatologické podjednoty (warty, bazaloidní a smíšený) a VIN diferencovaného typu (d-VIN), nesouvisející s HPV infekcí a charakteristický vysokým stupněm buněčné diferenciace.

V roce 2005 bylo navrženo klasifikační schéma podobné jako Bethesda pro cervikální prekancerózy. Navržena byla kategorie low-grade vulvárních intraepiteliálních léze (LG-VIL) zahrnující několik variant kondylomat a high-grade VIL kategorii (HG-VIL), která zahrnovala u-VIN a d-VIN [Medeiros et al., 2005].

V roce 2012 College of American Pathologists (CAP) a Americká společnost pro kolposkopii a cervikální patologii (ASCCP) společně publikovali Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST). Terminologie sjednotila všechny HPV asociované léze postihující děložní čípek, pochvu, vulvu, anus, perineum a penis na (1) low-grade dlaždicové intraepiteliální léze (LSIL) a (2) high-grade dlaždicové intraepiteliální léze (HSIL). LSIL je ekvivalentem pro uVIN 1 a HSIL zahrnuje uVIN 2 a uVIN3. Označení „VIN“ může být při popisu uvedeno v kulatých závorkách. Dvojstupňová klasifikace je pro patologi lépe reprodukovatelná, dokáže lépe vystihnout biologii a přirozený původ HPV-asociovaných skvamózních lézí značící, že high-grade skvamózní léze mají potenciál progredovat do invazivního nádoru, zatímco low-grade léze mají zanedbatelné riziko progresu do zhoubného nádoru [Darragh et al. 2012].

ISSVD schválila užití LAST terminologie, přestože bylo zřejmé, že užití LAST terminologie nelze zcela použít na popis vulvárních lézí. Prvním argumentem bylo, že v LAST klasifikaci jsou pouze HPV asociované léze. Z toho důvodu d-VIN jako non HPV asociovaná léze není v klasifikaci zahrnuta. Diferencovaný VIN má přitom vyšší riziko progresu do invazivního karcinomu než HPV asociovaný VIN vulvy [van der Nieuwenhof et al., 2008]. Vynechání kategorie d-VIN v LAST klasifikaci tak představuje potenciaální riziko možného přehlédnutí ze strany zdravotníků navzdory malignímu potenciálu. Druhým argumentem bylo v případě vulvy opětovné zahrnutí kategorie L-SIL do LAST klasifikace s rizikem nadhodnocení diagnózy a nadměrných chirurgických zákroků pro benigní vulvární léze.

V roce 2014 WHO publikovala čtvrté vydání knížky „Classification of Tumours of Female Reproductive Organs“. V publikaci WHO přijala a akceptovala LAST klasifikaci pro L-SIL a H-SIL vulvy, současně byl zařazen termín „VIN diferencovaného typu“ [Crum et al., 2014].

Komise ISSVD nakonec v roce 2015 souhlasila s přijetím modifikované WHO klasifikace, která je třístupňová [Bornstein et al., 2015]. V první kategorii u termínu LSIL bylo označení „neoplasie“ nahrazeno pojmem „léze“ a v kulaté závorce je uvedeno, že pojmem L-SIL jsou ploché kondylomy nebo HPV změny. LSIL není prekancerózou a

pokud nejsou symptomy, není indikace k léčbě. Uvedené opatření je prevencí proti zbytečným chirurgickým zákrokům. Druhou kategorií je H-SIL, v kulatých závorkách označen jako uVIN. Třetí kategorie dVIN zůstává oproti předchozí ISSVD klasifikace nezměněna.

Výhodou poslední ISSVD klasifikace z roku 2015 je, že jsou zahrnuty všechny typy vulvárních intraepiteliálních lézí a současně má klasifikace blízko k WHO a LAST klasifikaci.

Tabulka 16 – Vývoj terminologie vulvárních prekanceróz

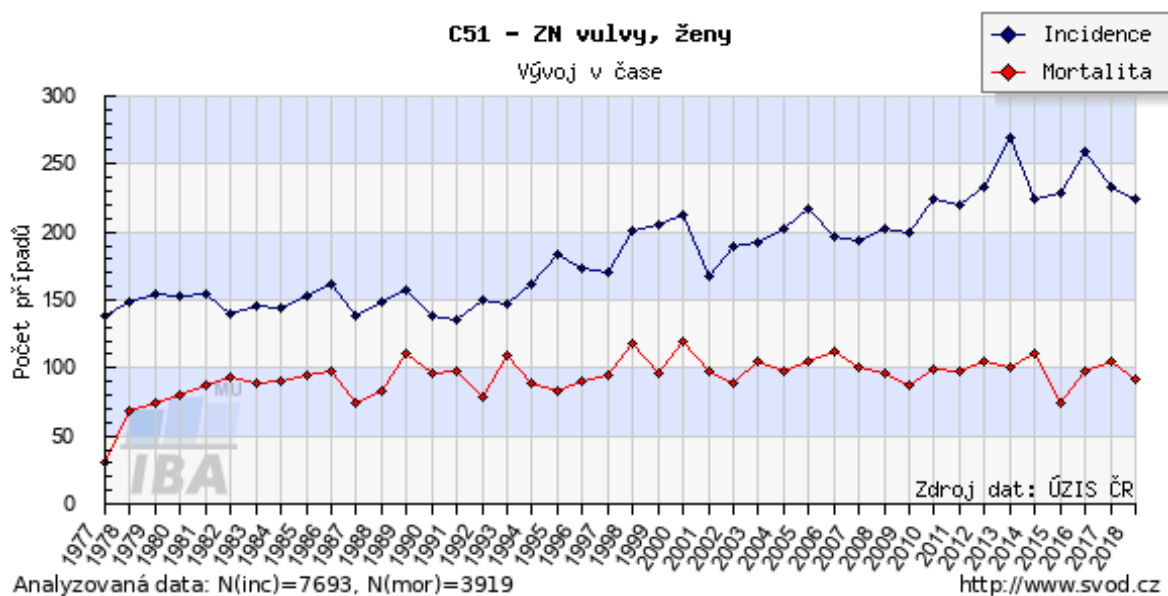
Rok a název expertní skupiny	Terminologie		
1986 ISSVD [Wilkinson et al. 1986]	VIN 1 (mírná dysplázie)	VIN 2 (střední dysplázie) VIN 3 (těžká dyspláze) VIN 3 (karcinoma in situ)	Diferencovaný VIN
2004 ISSVD [Sideri et al. 2005]	Kondyloma (HPV změny)	VIN, obvyklého typu: - bazaloidní - warty - smíšený	diferencovaný VIN
2012 LAST [Darragh et al. 2012]	L SIL	H SIL	-
2015 ISSVD [Bornstein et al. 2016]	L SIL na vulvě (L SIL, ploché kondylomata, HPV změny)	H SIL na vulvě (H SIL, VIN obvyklého typu)	Diferencovaný VIN

Už z vývoje klasifikací je vidět, že zařazování histopatologických nálezů u vulvárních prekanceróz není snadné. Biopsie by měl hodnotit zkušený patolog v problematice onkogynekologie a nejasné nálezy referovat na konzultační vyšetření. Úkolem klinika je provést adekvátní, reprezentativní biopsii s jasným popisem topografie místa biopsie, který

má být vždy exaktně zaznamenán v dokumentaci. Současná klasifikace má velkou šanci na dlouhodobější život a je pro klinika dobrým návodem pro klinickou praxi.

4.2 Incidence a mortalita karcinomů vulvy – věkově specifická

Incidence zhoubných nádorů vulvy v České republice má v posledních 40 letech postupně vzestupný trend (graf 2) [Dušek et al., 2007]. Mortalita naopak zůstává stejná s trendem k mírnému poklesu. Incidence v České republice se v posledních letech pohybuje nad 4/100 000 žen, mortalita zůstává pod 2/1000 000 žen. Podrobnější analýza posledních dvou decenií rozdělená na věkové kohorty potvrzuje tento trend mírného vzestupu incidence pouze ve skupině žen nad 50 (tabulka 17, 18). To je v rozporu s řadou publikací, které připisují vzestup incidence zejména nárůstu HPV asociovaných karcinomů u mladších žen [Schuurman et al. 2013, Akhtar-Danesh et al. 2014, Holleczeck et al. 2018]. V řadě zemí západní Evropy je popisován nárůst incidence karcinomu vulvy u žen mladších 60 let [Bucchi et al. 2022]. Incidence karcinomu vulvy se může výrazně lišit mezi rozdílnými populacemi [Sankaranarayanan et al. 2006]. K poklesu mortality v posledních dvou deceniích dochází zejména v kohortě žen nad 50 let, což vede ke znatelnému zlepšení poměru incidence a mortality. Data z našeho souborů žen značí vyšší poměrové zastoupení HPV KV u žen > 50 let za současného snížení skupiny žen s non HPV KV u žen > 50 let bez výraznější změny na celkovou incidenci.



Graf 2 – Vývoj incidence a mortality

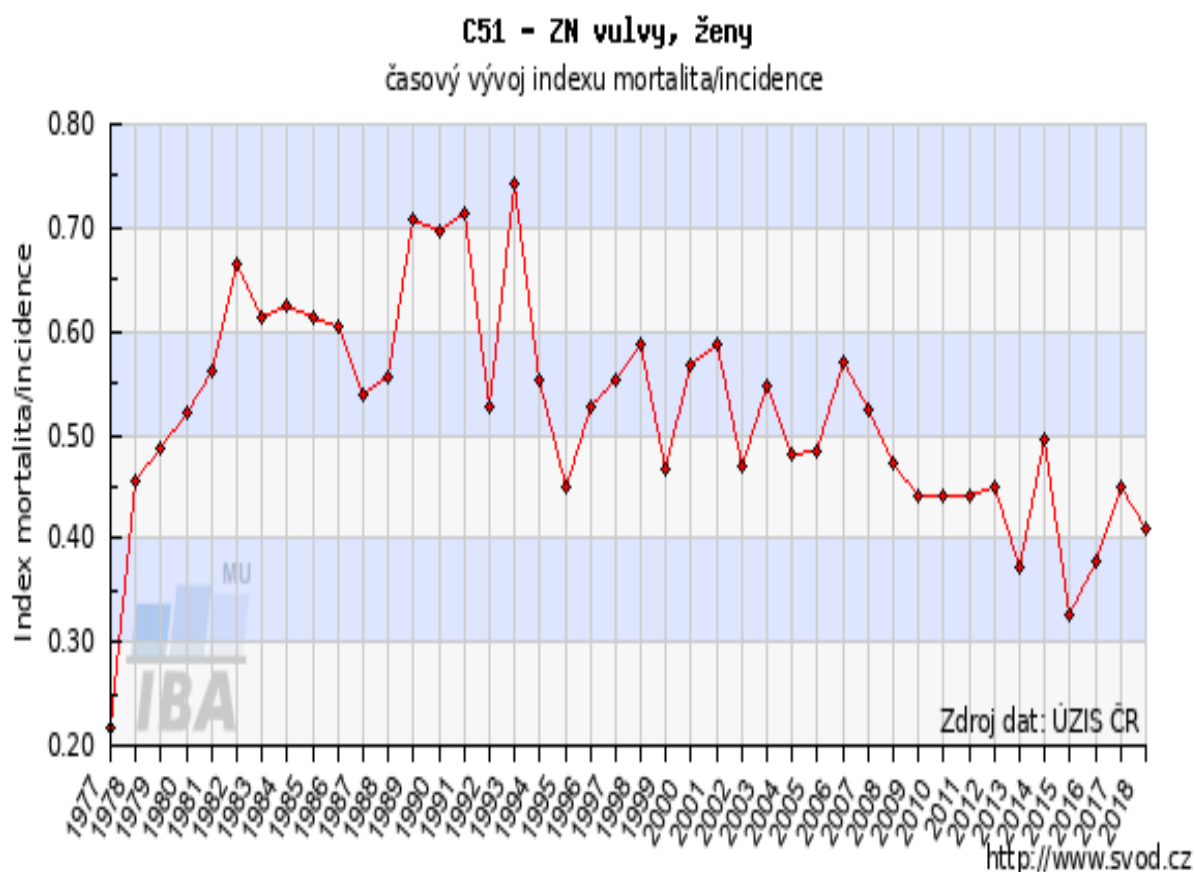
Tabulka 17 – ZN vulvy, ženy 0-49 let –
časový vývoj incidence/mortalita

Rok	Incidence	Mortalita
1999	16	3
2000	22	3
2001	12	3
2002	21	1
2003	17	2
2004	17	4
2005	12	3
2006	21	2
2007	10	3
2008	13	1
2009	16	3
2010	21	2
2011	21	2
2012	20	5
2013	18	1
2014	15	0
2015	15	1
2016	21	3
2017	15	2
2018	16	3
Celkem	339	49

Tabulka 18 – ZN vulvy, ženy ≥ 50 let –
časový vývoj incidence/mortalita

Rok	Incidence	Mortalita
1999	190	93
2000	190	117
2001	155	95
2002	168	88
2003	175	103
2004	186	94
2005	205	102
2006	175	110
2007	183	98
2008	190	95
2009	184	85
2010	204	97
2011	199	95
2012	213	100
2013	251	99
2014	209	111
2015	214	74
2016	238	95
2017	218	103
2018	208	89
Celkem	3955	1943

Vývoj incidence a mortality v dlouhodobém trendu je objektivním ukazatelem efektivity péče o ženy s karcinomy vulvy (graf 3). Tento trend je v posledních letech v ČR příznivý a s vysokou pravděpodobností souvisí s vysokou centralizací operační léčby do onkogynekologických center [Dušek et al., 2007].



Graf 3 – Vývoj incidence a mortality

4.3 HPV benigní virové léze – kondylomata

4.3.1 Etiologie a přenos

Kondylomata jsou benigní proliferující léze, které je možné nelézt na epitelu jakékoli části genitálu, konečníku nebo perianální oblasti, vzácněji také v tříselech a pubické oblasti. Více jak 95% kondylomat je způsobeno HPV typem 6 a 11 [Ball et al., 2011]. Vyjímkou nejsou kondylomata obsahující koincidenci více typů HPV infekce, včetně „high risk“ genotypů 16 a 18 (Ball et al., 2011, Škapa et al., 2007).

Četnost přenosu HPV infekce je vysoká a k přenosu může dojít i při absenci viditelných kondylomat [Burchell et al., 2004]. Infekce probíhá ve většině případů asymptomaticky a pouze v menšině případů dojde ke vzniku viditelných lézí.

4.3.2 Klinický obraz a diagnostika

Ve většině případů kondylomata nezpůsobují klinické obtíže, méně často jejich přítomnost může být doprovázena svěděním, pálením nebo dyspareunií. Typickým klinickým obrazem kondylomat jsou papulární léze v průměru 1-5 mm, jež mohou být stopkaté nebo ploché, se solitárním nebo mnohočetným výskytem. Zejména u imunosuprimovaných nebo neléčených žen mohou mnohočetná kondylomata splývat v rozsáhlé plošné léze. Většinou je barva kondylomat identická s barvou kůže, ale mohou být i výrazně pigmentované. Predilekčním místem vzniku kondylomat jsou místa, kde vlivem pohlavního styku dochází k traumatizaci epitelu, u žen nejčastěji v oblasti zadní části introitu [Oriel 1971]. Výskyt kondylomat v konečníku je častěji popisován u homosexuálních mužů nebo v případě sexuálních praktik souvisejících s průnikem do konečníku [Jin et al., 2007]. Naproti tomu výskyt perianálních kondylomat je běžný u obou pohlaví a dochází k němu i při abstinenci análního styku (obrázek 1) [Sonnex et al., 1991].

Histologická verifikace klinicky jasných kondylomat není nutná, naproti tomu biopsii provádí vždy při diagnostické nejistotě nebo při podezření na prekancerózu nebo karcinom.

Vyšetření pod kolposkopem s aplikací kyselinou octovou může zvýšit detekci drobných nebo subklinických lézí.

Asi 15% a 6% žen s anogenitálními kondylomaty mohou mít současně přítomné bradavice v pochvě a na čípku respektive. Proto by součástí gynekologického vyšetření mělo být i vyšetření v zrcadlech, zejména při výskytu kondylomat v introitu, kdy stoupá riziko současného postižení pochvy nebo hrdla děložního [Oriol 1997]. Vyšetření per rectum a rectoskopie je indikována při podezření výskytu kondylomat v konečníku. Kondylomata mohou samovolně regredovat, proto odložení terapie může být prospěšné. Na druhou stranu by ženy měly být informovány, že může dojít ke zvětšení současných nebo vzniku nových kondylomat.



Obrázek 1 – Výskyt kondylomat na vulvě a perianálně

4.3.3 Terapie

Volba optimálního léčebného postupu je ovlivněna místem, morfologií, rozsahem výskytu kondylomat a preferencí žen na straně jedné a možnostmi zdravotnického pracoviště na straně druhé. Léčbu kondylomat můžeme rozdělit na topickou, kterou si mohou pacientky aplikovat samy a léčbu, při které je potřeba návštěva zdravotnického zařízení a to i opakovaně. Pouze při chirurgickém ošetření kondylomat je možné primárně odstranit všechny kondylomata. Vedlejším účinkem všech lokálních léčebných metod jsou

kožní reakce, které se projevují zarudnutím, svěděním, pálením, vznikem erozí a bolestí. Recidivy vznikají po všech léčebných modalitách, frekvence recidiv v místě předchozího ošetření anebo na nových místech se v literatuře udává mezi 20-30%. Neexistuje optimální léčebný algoritmus, hodnocení evidence je obtížné heterogenitou studií, odlišností při hlášení výsledků a nedostatkem přímého srovnání mezi studiemi. Přehled léčebných modalit s clearancí CoA a rizikem recidiv je znázorněn v tabulce 19.

Tabulka 19 – Léčebné možnosti CoA, clearance a četnost recidiv [Gilson et al. 2020].

Léčebná modalita		Clearance CoA (%)	Recidivy CoA (%)
Topická léčba - žena si aplikuje sama	Podophyllotoxin	36-86 (roztok) 43-70 (krém)	6-100 (8-21 týdnů)
	Imiquimod	35-75 (16 týdnů)	6-26
	Sinekatechiny	49-59	
Konzervativní léčba - zdravotnické zařízení	Kryoterapie	44-87	12-42 (1-3 měsíce) 59 (12 měsíců)
	Kyselina trichloroctová	56-94	36
Chirurgická léčba - zdravotnické zařízení	Excize	89-100	19-29
	Elektrokauterizace, elektroexcize	94-100	22
	Laser	~100	17-66 (12 týdnů)

4.3.3.1 Podophyllotoxin

Podophyllotoxin, který může být ke klinické aplikaci připraven ve formě 0,5% roztoku nebo 0,15% krému (Wartec cream[®]). Aplikace je v týdenních cyklech, kdy si ženy 2x denně po dobu 3 dní lokálně aplikují podophyllotoxin s následnou čtyřdenní pauzou po dobu čtyř týdnů. Podophyllotoxin je kontraindikovaná v těhotenství, u žen ve fertilním věku je doporučena spolehlivá antikoncepce či sexuální abstinence.

4.3.3.2 Imiquimod krém 5% (Aldara[®])

Imiquimod se aplikuje na postižená místa 3x týdně před spaním, po 6 až 10 hodinách účinku se místa aplikace umyjí mýdlem. Léčba trvá do vymizení bradavic,

neměla by však přesáhnout 16 týdnů. Kožní zánětlivé reakce jsou časté a mohou signalizovat léčebnou odpověď. V případě závažnějších kožních reakcí se může snížit frekvence aplikace či aplikaci dočasně přerušit. U žen ve srovnání s muži dochází k vyššímu vymizení kondylomat. Indikace imiquinodu v těhotenství není doporučeno pro nedostatek dat.

4.3.3.3 Sinekatechiny

Sinekatechiny jsou výtažky z listů zeleného čaje druhu *Camellia sinensis*. V Evropě se používá přípravek ve formě 10% masti Veregen®. Přípravek se aplikuje 3x denně lokálně po dobu maximálně 16 týdnů, není indikován k léčbě kondylomat vnitřního genitálu a v těhotenství.

4.3.3.4 Kryoterapie

Kryoterapie tekutým dusíkem patří mezi jednoduchou a levnou metodou léčby kondylomat, která může být použita i v těhotenství. Nevýhodou může být nutnost opakovaných týdenních aplikací.

4.3.3.5 Roztok trichloroctové kyseliny (80-90%)

Roztok se aplikuje přímo na povrch kondylomat většinou v týdenních intervalech. Aplikace je vhodná především na menší nebo papulovité kondylomata, může se používat v graviditě. Nutností je šetrné podání, neboť zasažení okolní zdravé kůže může vést k tvorbě jizev.

4.3.3.6 Excize, elektrokauterizace, elektroexcize

Excizi nůžkami, skalpelem, ostrou kyretou, elektrokauterizací a elektroexcizí volíme v případech menšího počtu zejména exofytických nebo stopkatých kondylomů.

4.3.3.7 Laserové ošetření kondylomat

Laser využívá koncentrovaný svazek infračervené nebo blízko infračervené světelné energie způsobující termický efekt v cílové tkáni a umožňuje tak přenos vysoké energie do malých objemů tkáně. V praxi se nejčastěji setkáme s CO2 lasery. Na našem

pracovišti máme s laserovým ošetřením kondylomat dlouholeté zkušenosti a z několika důvodů jej považujeme za preferenční léčebnou metodu. Indikací jsou zejména mnohočetná kondylomata. Při laseru využíváme mikromanipulátoru napojeného na kolposkop. Při současném použití kyseliny octové je možné při zvoleném zvětšení zobrazit i drobné nebo subklinické léze, které by při makroskopickém pohledu mohly být přehlédnuty. Je tedy skutečně možné při jednom ošetření odstranit až 100% všech lézí. V případě rozsáhlého postižení je možné ošetření pro lepší hojení rozdělit do více fází (obrázek 2-4). Při dodržení správné techniky na rozdíl od ostatních excizních metod nevznikají jizvy a dochází k zachování původního ochlupení. Další výhodou je možnost relativně snadného ošetření kondylomat v hůře přístupných místech jako jsou poševní stěny, klenby a konečník. Nevýhodou laseru je delší doba hojení kůže, která klade vyšší nároky na ošetřování, tzv. „mokrý režim“. Ženy jsou instruovány o nutnosti pravidelného a častého oplachování s následným sušením fénem studeným vzduchem ke snížení rizika infekce. I přesto ke kompletnímu zhojení dochází s odstupem šesti až osmi týdnů. Další nevýhodou jsou obecně vyšší technické nároky a cena.



Obrázek 2 – CoA před LV



Obrázek 3 – 6 týdnů po I. fázi



Obrázek 4 – 6 týdnů po II. fázi

4.3.3.8 Léčebné modalitty s omezenou evidencí

5-fluorouracil, interferon a fotodynamická terapie patří mezi léčebné modalitty u kterých byla zjištěna účinnost ve srovnání s placebem. Pro nedostatek dat účinku na kondylomata nejsou však doporučována k primární léčbě kondylomat. Mohou být použity v případech, kdy primární léčba selhává.

4.3.3 Vakcinace

Očkování gardasilem[®] nebo gardasilem-9[®] před zahájením pohlavního života poskytuje maximální možnou ochranu před výskytem kondylomat. Důkazem může být výrazný pokles incidence kondylomat u mladých žen a heterosexuálních mužů v Austrálii ke kterému došlo po zahájení očkování dívek gardasilem[®] ve školách [Chow et al., 2015].

Distribuci HPV 6 a 11 jsme v našem souboru kondylomat prokázali v 94,4%. Pro sekundární prevenci - efektu očkování při léčbě kondylomat není dostatečná evidence. Z našich dat, ale vyplývá, že u monogamní partnerů žen léčených pro kondylomata byl detekován stejný typ HPV infekce v páru ve 32,5% [Rob et al. 2017 J Med Virol]. Alespoň jeden LR HPV typ u mužů žen léčených s CoA byl detekován v 50% a alespoň jeden HR HPV typ u mužů žen léčených CoA byl detekován ve 40%. [Rob et al. 2017 Dermatol Ther.]. Proto se domníváme, že po zhojení a opětovném zahájení pohlavního života se

mohou ženy od svého partnera reinfikovat. Z toho důvodu si myslíme, že očkování během léčby kondylomat může snižovat riziko recidiv.

4.3.4 Follow-up

Pro nedostatek evidence nejsou vypracovány jednotné doporučené postupy, což se projevuje i v guidelines odlišnými doporučeními na follow-up [Gross et al., 2018].

V naší praxi nejčastěji indikujeme chirurgické ošetření kondylomat – laserovou vaporizaci, případně topickou léčbu imiquimodem. Ženy po laserovém ošetření přichází na kontrolu za 6-8 týdnů po léčbě. Při kontrole provádíme důkladnou kolposkopickou kontrolu po aplikaci 5% kyseliny octové s cílem diagnostikovat případné recidivy. Při negativitě zveme ženy na další kontrolu po třech měsících, při negativitě je předáváme do péče registrujícího gynekologa. Obdobně po léčbě imiquimodem je vhodné léčebný efekt zhodnotit s odstupem 6-8 týdnů po léčbě. Při nedostatečné odpovědi na léčbu postupujeme individuálně. Z naší zkušenosti při nedostatečném efektu imiquimodu indikujeme laserovou vaporizaci, kterou často indikujeme i po předchozím laserovém zákroku. Rizikovou skupinou jsou imunokompromitované ženy, které mají zvýšené riziko vzniku HPV asociovaných lézí i při úspěšné léčbě a odstranění všech kondylomat. Všem kuřačkám doporučujeme přestat kouřit. Ženy by proto měly být poučeny o vhodnosti samovyšetření a pravidelných gynekologických kontrolách.

4.4 Low-grade SIL, VIN 1, ploché kondylomy - kontroverze

V roce 1986 ISSVD rozdělna vulvárnl léze na VIN I, II a III podle stratifikace změn epitelu. VIN, který obsahuje buněčné atypie omezené na dolní 1/3 epitelu byla označena jako VIN 1, do 2/3 výšky epitelu jako VIN II a atypie v rozsahu 2/3 a více výšky epitelu jako VIN III [Wilkinson et al. 1986].

V následujících letech se postupně ukazovalo, že existence VIN 1, 2 a 3 není založena na biologické kontinuitě jak se původně předpokládalo.

Jedním z důvodů, proč se předpokládal možný neoplastický potenciál VIN 1 bylo zastoupení high-risk HPV ve VIN 1. Ve studii z roku 2006 byly u VIN 1 LR HPV typy zjištěny ve 67%, zatímco HR HPV ve 42%, HPV 16 pouze v 6% případů [Srodon et al. 2006]. Ve stejné studii naproti tomu zastoupení HR HPV infekce ve skupině VIN 3 bylo 100%, z toho 91% obsahovalo HPV 16. Pouze ve 3% byl zjištěn LR HPV [Srodon et al. 2006]. Obdobné výsledky zaznamenal Lagoni, kde VIN 1 v 70%, 30% a 9% byl asociován s LR, HR a typem 16 HPV infekce respektive [Lagoni et al. 2003]. Stejně tak Rufforný diagnostikoval u VIN 1 typ 16 v 10% [Rufforný et al. 2006]. Škapa detekoval HPV HR ve všech čtyřech VIN 1, z toho dvakrát HPV 16, jednou HPV 33 a jednou HPV 45 [Škapa et al. 2007]. U všech čtyřech pacientek byly v minulosti, současnosti nebo následně detekovány VIN 3, u jedné v minulosti s anamnézou karcinomu vulvy. V další studii byl u VIN 1 zjištěn HPV typ 6 nebo 11 v 64,5% a HPV 16 v 6,5% [Garland et al. 2009]. Naproti tomu byly publikovány studie, kde HPV 16 u VIN 1 nebyl zjištěn [Riethdorf et al. 2004, Hilemanns et al. 2006]. Rozdíl distribuce HR HPV u VIN 1 je značně variabilní. Na základě histologie není možné odlišit VIN 1 obsahující HPV 6 nebo 11 od VIN 1 obsahující HR HPV [Srodon et al. 2006]. Obdobně je obtížné histologicky odlišit VIN 1 na podkladě skutečné dysplázie nebo pouze manifestace HPV infekce. Nedostatečný překryv v zastoupení high-risk HPV virů u VIN 1 a VIN 3 vede k závěru, že VIN 1 není prekurzorem high-grade lézí [Srodon et al. 2006]. Naopak Manier et al. vyšetřoval 11 pacientek s konkordantním výskytem LSIL a HSIL. Všechny 11 pacientek mělo historii imunosuprese. Všechny H-SIL obsahovaný high-risk HPV infekci, zatímco všechny L-SIL byly pozitivní na low-risk HPV infekci 6 nebo 11. Proto současná přítomnost LSIL a HSIL značí současnou infekci low-risk a high-risk HPV typy. Toto zjištění jen potvrzuje tvrzení, že L-SIL a H-SIL léze na vulvě jsou biologicky odlišné entity (Maniar2013).

V roce 2003 Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučila nadále zachovat užití gradu u VIN, analogicky jako u CIN [Tavassoli et al. 2003].

Dalším kontroverzním bodem bylo výrazně nižší zastoupení HR HPV u VIN 1 ve srovnání s CIN 1. Ve studii ALTS bylo 83% low-grade cervikálních lézí asociováno s HR HPV [ALTS, 2000]. V jiné studii až 94% cervikálních L-SIL obsahovaly HR HPV, z toho v 75% HPV 16 [Srodon 2006 et al]. Ve srovnání s CIN 1 je tedy jen u malé části VIN 1 přítomna infekce HR HPV. Frekvence p16 pozitivivity u cervikálního L-SIL se pohybuje v rozmezí 39-88%, přítomnost high-risk HPV infekce je 77-94%. Podle studií je u cervikálního LSIL až 11% riziko vzniku high-grade lézí během follow-up a až ve 32% může LSIL persistovat (Lewis2017). Naproti tomu v recentně publikované studii 51 případů vulvárních LSIL bylo p16 pozitivní jen ve dvou případech (4%). Při follow-up bylo sledováno 31 žen, u dvou (5,9%) došlo ke vzniku H-SIL, z toho jedna ze dvou p16 pozitivních a 1/32 p16 negativní skupiny. Rozdíl nebyl statisticky významný (Lewis2017). Výsledky tak podporují nízkou pozitivitu p16 u LSIL vulvy a tvrzení, že dysregulace buněčného cyklu high-risk HPV infekcí je vzácné. Výše uvedené naznačuje, že buď VIN 1 není skutečným prekurzorem VIN 3 a nebo, že pouze VIN 1 s pozitivitou HPV 16 mají riziko progresu do VIN 3.

Další problematikou VIN 1 je nízká reprodukovatelnost. Preti et al. popisuje interobservační a intraobservační reprodukovatelnost u VIN 1 pouhých 5% [Preti et al. 2000].

Na základě výše uvedených argumentů a nedostatku evidence o neoplastickém potenciálu pro VIN 1 představila ISSVD v roce 2004 novou klasifikaci vulvárních lézí [Sideri et al. 2004]. VIN 1 je popisován jako zřídka se vyskytující jednotka, která typicky reprezentuje reaktivní změny při HPV infekci. Naopak termín „intraepiteliální neoplázie“ může působit zavádivě s možným rizikem nadměrné léčby. ISSVD proto doporučila používat termín „plochá kondylomata acuminata“ nebo „HPV infekce“ a termín VIN 1 opustit, naopak označení VIN ponechat pro high-grade léze (VIN 2, VIN 3 a dVIN) [Sideri et al. 2004].

V roce 2012 College of American Pathologist spolu s American Society for Colposcopy and Cervical Pathology publikovaly terminologii LAST. Nová klasifikace sjednotila terminologii skvamózních lézí asociovaných s HPV infekcí v dolním anogenitálním traktu, jmenovitě pak na čípku, pochvě, vulvě, hrázi, anu a penisu pod

označením low-grade skvamózní intraepiteliální léze (LSIL) a high-grade skvamózní intraepiteliální léze (HSIL). Paradoxně došlo ke zpětnému znovuuvedení dříve zrušeného VIN 1. LSIL zahrnuje původní VIN 1 a kondyloma acuminata. Nová LAST terminologie byla schválena a modifikována WHO a následně přijata i ISSVD [Kurman et al. 2014, Bornstein et al., 2016]. Termín LSIL dle ISSVD je definován jako ploché kondylomy nebo změny vyvolané HPV infekcí.

Z pohledu klinika přestože u vulvárních LSIL nebyl prokázán onkogenní potenciál považujeme za vhodné ženy s touto diagnózou v případě persistence sledovat v intervalu 6 měsíců. Léčbu indikujeme pouze při klinických symptomech nebo zhoršení nálezu.

4.5 High grade SIL – VIN 2, 3

4.5.1 Klinický obraz a diagnostika

Pruritus vulvy je nejčastějším příznakem H-SIL, který přivádí ženy k lékaři. Dalšími možnými příznaky může být bolest, pálení nebo dysurie [Esch et al. 2013]. Dysurie se může objevit u lézí nacházejících se v okolí uretry nebo v místech v kontaktu s močí. Pruritus vulvy je přítomen u 64% procent žen s H-SIL [van Setters et al. 2005]. Asi u jedné třetiny žen je H-SIL asymptomatický a je diagnostikován ženou nebo při gynekologickém vyšetření. Nejčastěji se H-SIL prezentují jako makulární nebo papulární léze s vyvýšeným povrchem. Predilekčním místem výskytu jsou nejčastěji malá labia, zadní komisura a perineum. H-SIL se často nachází multifokálně, podle jednoho systematického review je to 49% [van Setters et al. 2005]. Solitární H-SIL se častěji diagnostikují u starších žen a jsou běžně asociovány s invazivními dlaždicovými karcinomy. Asi v jedné třetině postihuje H-SIL perianální oblast z rizikem dosahu i do konečníku. V těchto případech někteří autoři doporučují odběr cytologie [Darragh et al. 2013]. V případě atypií z anální cytologie nebo při klinickém podezření na postižení konečníku je indikována anoskopie s vysokým rozlišením (high-resolution anoscopy) k ozřejmění rozsahu postižení a případnému odběru cílených biopsií [Hillman et al. 2016].

Klinický obraz H-SIL může být značně variabilní, asi u jedné poloviny žen s H-SIL jsou léze bělavé nebo dochází u nich ke zbělení po aplikaci 3-5% roztoku kyseliny octové. V jedné čtvrtině jsou léze pigmentované, které se typicky vyskytují na keratinizované kůži. Zbývající H-SIL mohou být růžové, šedé nebo červené (obrázek 5). Léze postihující nekeratinizovou sliznici poševního vchodu jsou červené. Historicky byly označovány jako erythroplasia of Queyrat, ale stejně jako v případě Bowenoidní papulózy se jedná o obsolentní označení, které se v dnešní době používat nemá. V případě nejasných lézí na vulvě nebo při pruritu nereagujícím na terapii by měla být provedena cílená biopsie z jednoho nebo více míst. Kolposkopii – vulvoskopii s aplikací 5% kyseliny octové považujeme za přínosnou, mohou tak být diagnostikovány ložiska, která by mohla být jinak přehlédnuta. Podle morfologických a histologických znaků je H-SIL dále členěn na typ warty, bazaloidní nebo smíšený.



Obrázek 5 – H-SIL

4.5.2 Terapie

Chirurgické ošetření patří mezi hlavní léčebné modalilty. V případě solitárního H-SIL, zejména u starších žen, kde je předpoklad odstranění celé léze s příznivým kosmetickým výsledkem se přikláníme k excizi. Naopak u mladších žen, multifokálních lézí nebo lézí postihující klitoris, uretru, anus nebo introitus preferujeme ošetření laserem. U recidivujících H-SIL je volba léčebné modalilty svízelná. Opakované chirurgické excize mohou vést k narušení anatomie a funkce vulvy se vznikem chronické bolesti. Laserové ošetření při vyloučení invaze je v těchto případech preferované před opakovanými excizemi.

Na základě dostupných dat, se zdají chirurgické metody srovnatelně účinné. V review s 1905 chirurgicky ošetřenými ženami pro H-SIL riziko recidiv po vulvektomii, částečné vulvektomii, lokální excizi a laserové ablaci bylo 19, 18, 22 a 23% respektive, při průměrném follow-up 39 měsíců [van Setters et al. 2005]. Na druhou stranu ve studii z jednoho pracoviště s 303 ženami byly recidivy častější po laserové ablaci než excizi (41,9 versus 26,4%) [Wallbillich et al. 2012].

4.5.2.1 Terapie laserem

CO2 laser je nejčastěji používaný laser k ošetření H-SIL. V 75-80% případů postačuje jedno laserové ošetření [Sideri et al. 1999, Penna et al, 2002]. Na našem

pracovišti máme s laserovými výkony při ošetřování HSIL vulvy dlouholeté zkušenosti. Laserové ošetření provádíme pod kolposkopickou kontrolou po aplikaci 5% kyseliny octové. Při vyšším zvětšení máme přesnější představu o hranici léze a současně nám poskytuje kontrolu k hloubce ošetření. Ve sliznici nebo neochlupené kůži se považuje hloubka 1mm za dostatečnou umožňující rychlé hojení. Naopak v ochlupené kůži se za dostatečnou hloubku ošetření považují 3 mm. Důvodem je, že vlasové folikly zasahují do hloubky 2,5 mm a mohou být postiženy H-SIL [Wright 1987 et al.]. Při laserovém ošetření máme možnost zvolit mezi laserovou vaporizací (ablací), skinning vulvektomií nebo kombinací obou technik. Při laserové vaporizaci dochází k cílené tepelné destrukci tkáně bez získání vzorků na histologii, používáme standardně výkon 15-20W při širokém rozptylu paprsku. Podmínkou zákroku je vyloučení invaze provedením biopsie z míst s největší suspekci na invazi před zákrokem. Při laser skinning vulvektomii fokusujeme paprsek naopak do co nejtenčího svazku a při výkonu 6-10W pod kolposkopickou kontrolou provedeme iniciální obkroužení okolo léze do hloubky 2-3 mm v závislosti na topografii léze. V druhé části pomocí mikrochirurgického háčku odtahujeme při stálém tahu budoucí preparát od kůže a laserovým paprskem vedeme řez ve zvolené vrstvě. Při dodržení správné techniky je výkon bezkrevný. Obrázek 6 ilustruje situaci těsně po zákroku. Získaný preparát odesíláme na histologické vyšetření. Stejně jako po laserovém ošetření kondylomat i zde jsou kladeny vyšší nároky na zvýšenou hygienu spočívající v častém oplachování a fénování. Hojení trvá 6-8 týdnů.



Obrázek 6 – ošetření po laser skinning vulvektomii

4.5.2.2 Chirurgické okraje

Velmi diskutovaným tématem v chirurgické léčbě HSIL je velikost zdravého okraje. V literatuře se obecně doporučuje laterální zdravý okraj 5 mm, ale robustní data chybí [Preti et al. 2014, Olawaiye et al. 2021]. Z našeho souboru dat vyplývá, že při dosahu HSIL do okrajů excize je riziko recidiv nejvyšší. To je i v souladu s literárně citovanými daty. Je potřeba zdůraznit, že na rozdíl od dVIN je progresse HSIL do invazivního karcinomu výrazně nižší, v literatuře se udává okolo 10%. Proto, zejména u mladších žen při dosahu HSIL do okraje není automatická indikace k okamžité reexcizi. Nadměrné chirurgické zákroky na zevním genitálu považujeme za mutilující. Z našeho souboru 65 žen vyplývá, že při mediánu follow-up 23 měsíců není při zdravém okraji 1-3 mm vyšší riziko recidiv ve srovnání s většími zdravými okraji. Volba excizního výkonu je nejčastěji závislá na rozsahu postižení, topografii H-SIL, zda-li je léze solitární nebo multifokální, věku a přání ženy.

4.4.2.3 Imiquimod

Imiquimod krém (Aldara) je modulátor imunitní odpovědi. V České Republice se používá k léčbě kondylomat, bazocelulárních karcinomů a aktinických keratóz. V léčbě H-SIL nemá v České Republice indikaci. Tam, kde je indikace imiquimodu schválená pro léčbu H-SIL se imiquimod aplikuje v tenké vrstvě cíleně na ložiska H-SIL nejčastěji 3x týdně přes noc. Nežádoucí účinky jsou při aplikaci imiquimodu časté, které se projevují lokálním zánětlivou reakcí, erytémem až vznikem erozí. Až ve dvou třetinách případů je nutné dávku redukovat. Proto se někdy doporučuje začít s aplikací jedné dávky týdně, která se po dvou týdnech zvyšuje na dvě a po dalších dvou týdnech na tři dávky týdně [van Seters et al. 2008, Methiesen et al. 2007, Menard et al. 2007].

V systematickém review, které zahrnovalo dvě randomizované studie a osm observačních studií s celkovým počtem 162 žen bylo dosaženo při léčbě H-SIL imiquimodem 51% kompletní odpovědi, 25% částečné odpovědi a v 16% byly prokázány recidivy [Mahto et al. 2010]. Obdobně v metaanalýze obsahující tři randomizované studie a zahrnující 104 žen byla potvrzena vysoká účinnost imiquimodu ve srovnání s placebem po léčbě 16 týdnů (58% clearance s imiquimodem versus 0% clearance s placebem) [Lawrie et al. 2016]. Progrese H-SIL do karcinomu byla v jedné studii po 12 měsících od zahájení terapie prokázána u jedné z 26 žen léčených imiquimodem, ve srovnání se dvěmi

z 26 žen léčených placebem [van Setters et al. 2008]. Při follow-up sedm let byly ve skupině žen léčených imiquimodem prokázány dvě progresy do karcinomu, u obou žen byla jen částečná nebo žádná odpověď na terapii. [Terlou et al. 2011].

4.4.2.4 Další léčebné modalitty

V literatuře se v topické léčby udává ještě Fluorouracil, který se užívá velmi zřídka v případech, kdy ostatní léčebné modalitty nejsou účinné. Aplikace fluorouracilu ve formě krému způsobí chemickou deskvamaci vH-SIL s léčebnou odpovědí udávanou až 75% [Krupp et al. 1987, Tristram 2014 et al. 2014]. Nevýhodou fluorouracilu je vysoké procento vedlejších účinků spojených s léčbou, proto jeho využití při léčbě vH-SIL je limitované.

Mezi experimentální léčebné modalitty nejčastěji patří cidofovir, sinecatechiny a fotodynamická terapie.

4.5.3 Vakcinace

Při primární prevenci kvadrivalentní vakcína (Gardasil®) a nonavalentní vakcína (Gardasil-9®) snižují riziko vulvárních SIL [Muñoz et al. 2010, Dehlendorff et al. 2021]. V kohortové studii obsahující 500 000 žen ve věku 17 až 26 let bylo nižší postižení vakcinovaných ve srovnání s nevakcinovanými ženami (55 versus 72 žen) během průměrné 6,4-letého trvání studie. Nejnižší četnost vHSIL byla ve skupině žen očkovaných před 16 rokem života, kumulativní incidence vHSIL byla nízká [Dehlendorff et al. 2021].

Na základě imunogenicity a efektivity studií se předpokládá, že HPV vakcinace, zejména s použitím nonavalentní vakcíny může zabránit až 90% HPV-asociovaným karcinomům [Huh et al. 2017].

V současné době přibývá studií na sekundární prevenci očkování při chirurgickém ošetření HSIL. Ženy, které se nechaly očkovat v rámci výkonu mají nižší riziko recidiv HSIL.

4.5.4 Follow-up

Bez ohledu na zvolenou léčebnou modalitu recidivy vH-SIL vznikají asi u třetiny léčených žen. Rizikovými faktory jsou imunosuprese, multifokální nebo multicentrické postižení, věk nad 50 let, pozitivita okrajů, nikotinismus a rozsáhlejší léze [Satmary et al.

2018, Wallbillich et al. 2012, Jones et al. 2005]. Riziko recidiv u žen s pozitivními okraji se udává trojnásobně vyšší než u žen s negativními okraji [Wallbillich et al. 2012, Jones et al. 2005].

V našem souboru při mediánu follow-up 23 měsíců byl celkový počet recidiv 18,5%, nejvýše ve skupině s dosahem H-SIL do okraje.

Riziko vzniku invazivního karcinomu po léčbě vH-SIL se v literatuře udává mezi 2 a 15% případů [van Setters et al. 2005, Lawrie et al. 2016, Jones et al. 2005, van de Nieuwenhof et al. 2009]. Metaanalýza randomizovaných studií zahrnujících 975 žen léčených pro vH-SIL prokázala vznik karcinomu vulvy v 15% při mediánu follow up 72 měsíců bez ohledu na typ chirurgického ošetření [Lawrie et al. 2016].

S ohledem na riziko pozdních recidivy doporučujeme dlouhodobý nebo spíše trvalý follow-up.

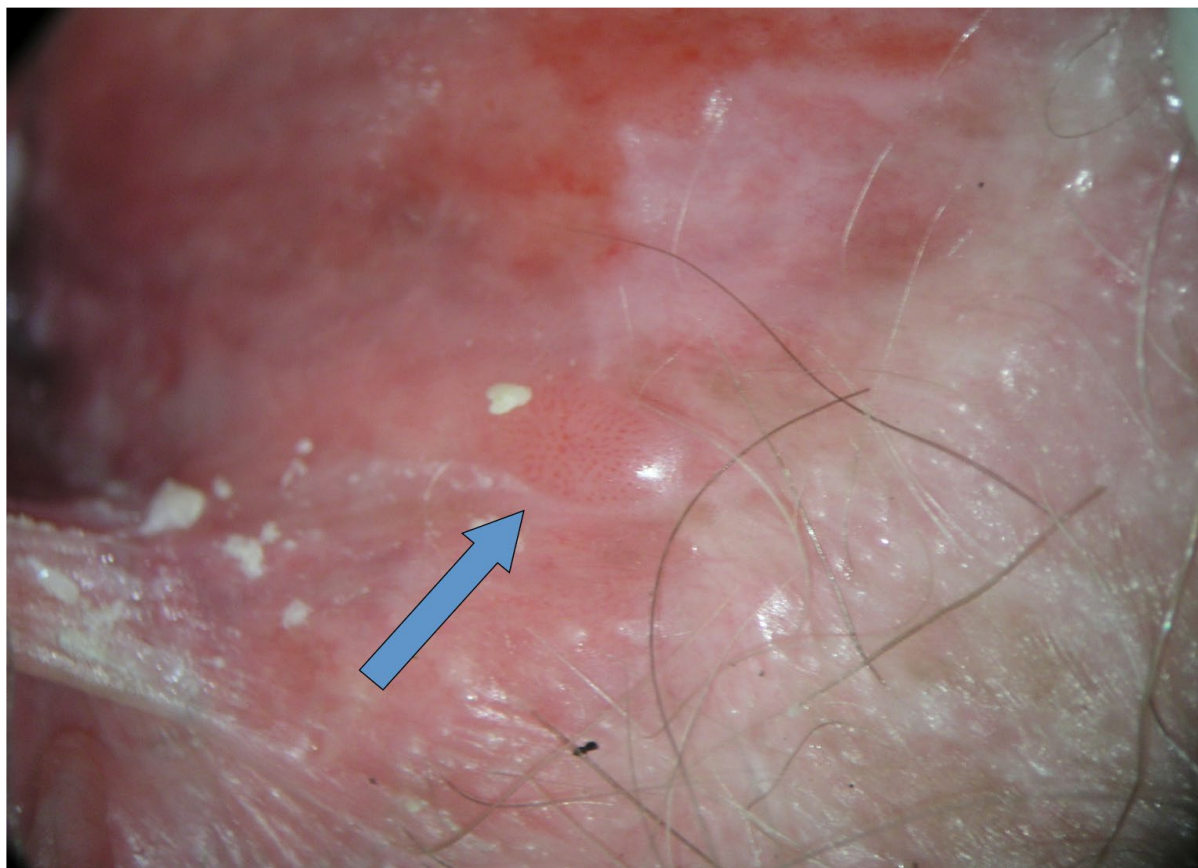
4.6 dVIN

4.6.1 Vztah ke karcinomu

U druhého typu prekanceróz vulvy není možné prokázat HPV - HR etiologii (**HPV independentní prekancerózy** – non HPV, v dnešní terminologii dVIN - diferencovaného typu). Tato jednotka není kompatibilní s konceptem LAST 2012 a proto je uváděna jako samostatná paralelní jednotka non HPV, high grade prekanceróza. Tyto léze vznikají v terénu lichen sclerosus (LS) a lichen simplex chronicus (LSCH). Relativní riziko těchto jednotek pro vznik dVIN a karcinomu se uvádí až 38.4 [Bigby et al., 2016]. U této skupiny exaktní mechanismus maligní transformace není jasný a je zde řada otevřených otázek v jejich patogenezi. Nezpochybnitelný význam u této skupiny lézí bude hrát chronický zánět v terénu „dystrofických“ změn, což vede k iniciaci epitelálních změn které vedou k mutacím (nejčastěji tumor supresorového genu TP53). Mutace p53 jsou identifikovatelné u většiny dVIN a SCC i když jsou popsány raritní případy bez těchto mutací. Svou roli zde mohou hrát i imunitní změny charakteru autoimunitních onemocnění s vysokou koncentrací CD8+, FOXP3+ což může pomáhat rozvoji karcinogeneze.

4.6.2 Klinický obraz

Věková skupina je nejčastěji ženy mezi 60 – 80 rokem, výjimečně dVIN zachycujeme i u premenopausálních žen. Klinická diagnostika uVIN je obtížná. Změny transformace LS a LSCH v uVIN jsou v počáteční fázi poměrně diskrétní a daleko rychlejší než u HPV asociovaných prekanceróz. Proto bez anamnézy karcinomu zachytíme samostatně pouze cca 12-20% dVIN versus více než 80% HG SIL. V publikovaném souboru z našeho onkogynekologického centra jsme dVIN prokázali v 12.8% ze všech prekanceróz [Škapa et al., 2007 AJCP]. V okolí invazivních karcinomu uVIN zachycujeme častěji, více než v 50%. Kolposkopicky a makroskopicky jsou léze nejčastěji mírně vyvýšená šedobílá ložiska s kolpo mírně vyvýšeným ostrým okrajem od okolního LS. Méně často vyvýšená nodularita po aplikaci kyseliny octové s nerovným povrchem až atypickými cévami (obrázek 7).



Obrázek 7 - dVIN

4.6.3 Histologický obraz

Histologicky je diagnostická obtížná a v řadě případů vyžaduje expertní hodnocení patologem se specializací na onkogynekologii. Zásadní jsou atypie s převahou v bazálních vrstvách, hyperchromazií, mitosami. Reaktivní změny u LS nebo LSC mohou imitovat nálezy uVIN. Z nukleárních markerů je nejčastěji využíván imunohistochemický průkaz proteinu p53, protože jeho senzitivita a specificita není spolehlivá a lze jej nalézt i v LS terénu je snaha identifikovat další nukleární, cytoplasmatické a molekulární markery.

4.6.4 Terapie

Průbojníková biopsie je orientačním diagnostickým výkonem, excize s 3-5 mm okrajem považujeme za dostatečný výkon.

4.6.5 Follow-up

Naše doporučení vychází z rizika rychlejšího rozvoje invaze dVIN než u HPV prekanceróz. Rizikovější terén LS a LSCH je u žen u kterých není efekt kortikoidní

terapie. Vztah ke keratinizujícím non HPV spinocelulárním karcinomům je jasný. Doporučujeme 2 roky kontroly a 3 měsíce střídavě u registrujícího gynekologa a experní kolpo. Intermitentní aplikace mastí s kortikoidy u symptomatických žen. Po dvou letech lze interval kontrol prodloužit na 6 měsíců s možností referování na expertní kolposkopii. Je důležité i starší ženy poučit, že změna charakteru svědění, nerovnost povrchu vulvy má vést k okamžité kontrole u gynekologa.

4.7 Invazivní karcinomy vulvy

4.7.1 Diagnostika

Samotná diagnostika KV většinou nečiní obtíže. Nejčastěji se ženy dostaví s klinicky „jasným“ karcinomem doprovázeným pruritem, bolestmi nebo atypickým pohmatovým nálezem (obrázek 8). Často ženy udávají několika měsíční anamnézu trvání obtíží. Při klinicky jasném karcinomu indikujeme biopsii, při nálezů hraničním mezi prekancerózou a počínající invazí odebíráme biopsii z nejpostiženějších míst. Součástí biopsie by mělo být i určení, zda-li se jedná ho HPV nebo non HPV asociovaný karcinom [WHO 2020]. V případě klinicky zřejmého KV je chybou excizní snesení celého tumoru. Důvodem je ztráta představy o přesné lokalizace tumoru, zvláště, pokud je pacientka referovaná po delší době, která společně s možnými reparačními změnami může znesnadňovat aplikace lymfotropní látky za účelem detekce sentinelových uzlin.



Obrázek 8 – karcinom vulvy

4.7.2 Management karcinomu vulvy

Léčebnou strategii karcinomů vulvy určuje stádium onemocnění. FIGO staging byl změněn v roce 2009 [Hacker et al., 2009]. Přesto členění na podkategorie ve stádiu III nebylo pro klinické použití jednoduché. FIGO komise na základě prospektivně sesbíraných dat z US National Cancer Database (NSDB) ve spolupráci s American Joint Committee on

Cancer (AJCC) a American College of Surgeons aktualizovala nový staging pro karcinom vulvy (tabulka 20) [Olawaiye et al., 2021]. V aktualizovaném FIGO stagingu došlo ke zjednodušení členění ve stádiu III, dřívější členění z roku 2009 se ukázalo klinicky nevýznamné. Přesto v poslední aktualizace FIGO stagingu nejsou zohledněny mikrometastázy [Oonk et al., 2021].

Pro časná stádia s invazí do 1 mm se za dostatečný výkon považuje excize. Pro časná stádia s invazí > 1 mm je kromě excizního výkonu na vulvě pro rostoucí riziko postižení inkuinofemorálních uzlin indikován SLNB nebo IFLE. Podle dřívějších doporučení bylo nutné na vulvě dodržet 1-2 cm chirurgický okraj, tak, aby byl získán alespoň 8 mm histologický okraj. V současné době přibývá evidence, že velikost laterálních okrajů není predikujícím faktorem vzniku recidiv a že recidivy vznikají na podkladě okolního alterovaného epitelu jako sekundární primární tumory [Yap et al., 2017, Te Grootenhuis et al., 2019]. Hloubku resekce se doporučuje až na fascii urogenitální diaphragmy. Pokud tumor dosahuje k močové trubici je možné resekovat až 1 cm uretry bez rizika vzniku močové inkontinence [Hacker et al. 2015].

V současné době je standardem provedení výkonu na vulvě a třísel ze dvou nebo třech samostatných incizím což snižuje morbiditu a zlepšuje hojení [Koh et al., 2017]. U pacientek s tumorem menším jak 4 cm, který je lokalizován ≥ 2 cm od středových struktur je při negativitě ipsilaterálních uzlin riziko pozitivitity uzlin na kontralaterální straně $< 1\%$, proto se za dostatečné považuje výkon na ipsilaterální straně [Koh et al., 2017]. Naopak u žen s tumorem lokalizovaným v blízkosti středových struktur (< 2 cm), tumorem větším jak 4 cm nebo pozitivitou ipsilaterálních uzlin by měla být provedena oboustranná IFLE [Stehman et al., 2006]. Lymfadenektomie pouze tříselných (superficiálních) uzlin vedla k vyššímu počtu recidiv v tříselech. Vysvětlením je, že asi v 16% je sentinelová uzlina lokalizované v hluboké (femorální) oblasti [Rob et al., 2007]. Proto při IFLE je nutné odstranit uzliny z povrchové tříselné a současně z hluboké femorální oblasti. To je i jeden z důvodů, proč detekce sentinelových uzlin se stala zlatým standardem redukcujícím morbiditu při zachování onkologické bezpečnosti a nahradila dříve rutinně prováděnou IFLE. Sentinelová uzlina a její úspěšná detekce umožňuje histopatologický ultrastaging, což vede k vyšší detekci ITC a mikrometastáz. Indikací k SLNB jsou: uniformní tumor ohraničený na vulvu, průměr < 4 cm, stromální invaze > 1 mm a současně klinicky a radiologicky negativní inkuinofemorální uzliny [Van der Zee et al., 2008, Levenback et al., 2012]. Současně se doporučuje i vysoký stupeň erudice, v některých případech 10 výkonu

na pracoviště za rok, někde dokonce 10 výkonu na operátora za rok. K identifikaci sentinelové uzliny se používá radiokoloid technecia, patentová modř a nově indocyaninové zeleň, které se před operací aplikují subepiteliálně do blízkosti tumoru (obrázek 9). V závislosti na aplikované detekční látce existuje řada protokolů, které se liší intervalem mezi aplikací a detekcí sentinelové uzliny, v případě aplikace technecia i možným provedení předoperační scintigrafie. Sami preferujeme detekci sentinelové uzliny pomocí ruční gamasondy s ultrakrátkým protokolem aplikace Tc a modři. Radiokoloid Tc a modř je aplikována v úvodu anestezie na operačním sále a vlastní detekce následuje v intervalu 10-15 minut. Sentinelová uzlina je odeslána na histopatologické peroperační zpracování „mrazeným řezem“. V případě pozitivity sentinelové uzliny je indikována kompletní IFLE. Podle většiny současných guidelines je adjuvantní radioterapie na tříslu indikovaná při pozitivitě dvou nebo více uzlin nebo v případě extrakapsulárního šíření [Olwaiye et al., 2021]. Na naší klinice indikujeme adjuvantní radioterapii na inkuinofemorální oblast i při pozitivitě jedné uzliny nad 2 mm. Multicentrická prospektivní studie GROIN V/II, která odstraňovala pouze sentinelové uzliny a u průkazu metastázy v definitivní histologii indikovala adjuvantní radioterapii však byla předčasně ukončena pro vysoký počet recidiv ve skupině pozitivních uzlin s následnou radioterapií. Hlavní kritika následné analýzy směřovala na neadekvátní radioterapii a neprovedení lymfadenektomie u větších metastatických ložisek. Recentně publikované pokračování studie s upraveným protokolem prokázala bezpečnost nových technik adjuvantní radioterapie při postižení sentinelovy uzliny bez IFLE při velikosti primárního tumoru $\leq 4\text{cm}$ u mikrometastáz, u nádorů s metastázami nad 2 mm byla IFL s následnou radiací statisticky lepší než samostatná radioterapie [Oonk et al., 2021].

Léčebný management pozdních karcinomů vulvy, které přerůstají do okolních orgánů a nebo s bulky zvětšenými uzlinami v tříslích je značně individualizovaný a probíhá skrze multioborový onkogynekologický board. V operabilních případech preferujeme debulking uzlin a chirurgickou léčbu s vědomím následné adjuvantní radioterapie. U primárně inoperabilních nálezů se využívá zejména radioterapie anebo chemoradioterapie. Výjimečně u lokálně pokročilých nálezů bez disseminace mimo malou pánev indikujeme neoadjuvantní chemoterapii nebo resekční chirurgické výkony (exenterace). Ty jsou ale častější po selhání primární chemoradioterapie.

Současné guidelines postrádají bližší stratifikaci diagnosticko-terapeutického postupu podle rizikových faktorů zhoubných nádorů vulvy [Olwaiye et al., 2021, ESGO

2016]. Na základě dat získaných z vlastního souboru se domníváme se, že léčbu KV je vhodné individualizovat jak dle rozsahu nádoru tak zejména s ohledem na věk žen a komorbidit

Tabulka 1 - FIGO staging pro karcinom vulvy (2021)

Stádium	Popis	
I	Tumor ohraničený na vulvu	
	IA	Tumor velikostí ≤ 2 cm a stromální invazí ≤ 1 mm
	IB	Tumor velikostí > 2 cm a stromální invazí > 1 mm
II	Tumor jakékoli velikosti s dosahem do dolní třetiny uretry, dolní třetiny pochvy, dolní třetiny konečníku s negativními uzlinami	
III	Tumor jakékoli velikosti s dosahem do horních částí přiléhajících perineálních struktur, nebo při jakémkoli počtu postižených uzlin, které nejsou současně fixované a ulcerované.	
	IIIA	Tumor jakékoli velikosti s postižením horních dvou třetinu uretry, horních dvou třetin pochvy, sliznice močového měchýře, sliznice rekta, nebo s metastázami do regionálních uzlin ≤ 5 mm
	IIIB	Metastázy v regionálních uzlinách > 5 mm
	IIIC	Metastázy v regionálních uzlinách s extrakapsulárním šířením
IV	Tumor jakékoli velikosti fixovaný ke kosti, nebo s fixovanými, ulcerovanými uzlinami, nebo při vzdálených metastázách	
	IVA	Onemocnění fixované k pánevní kosti, nebo fixované či ulcerované postižení regionálních uzlin
	IVB	Vzdálené metastáze



Obrázek 9 – aplikace technecia

4.7.2.1 HPV asociované karcinomy vulvy

Časná stádia s mikroinvazí (IA), nízký věk a absence imunoprese jsou prognosticky příznivými faktory. V tomto případě je maximální snaha o konzervativní postup a to i s ohledem na častý multifokální výskyt. Stejně tak by měla být maximální snaha o zachování důležitých anatomických struktur (klitoris, močová trubice, konečník), zejména u mladých žen. Za dostatečný zdravý lem považujeme 1-3 mm v histopatologickém preparátu, což v makro peroperační excizi je vzdálenost 3-6 mm. Tento údaj vychází z dat léčby uVIN našeho druhého souboru, který se ukázal jako statisticky signifikantní. V současné práci bylo ve skupině HPV KV diagnostikováno 21 stádií FIGO IA. Během 2-letého follow-up byly potvrzeny dvě recidivy, obě s invazí do 1 mm a dvě recidivy uVIN. Domníváme se, že u mladších žen při dosahu uVIN do okraje není jednoznačná indikace k reexcizi ale je indikována bedlivá dispenzarizace. Za možnou perspektivní léčbu považujeme aplikaci imiquimodu, která však v České republice nemá indikaci pro léčbu uVIN. Riziko rychlého infiltrativního růstu, progresu a časného metastazování je v případě dosahu uVIN do kraje u mladých žen bez známek imunoprese nepravděpodobná. Podmínkou jsou pravidelné kontroly a dobrá compliance ze strany pacientky.

S rostoucím věkem a vyšším FIGO stádiem roste i riziko postižení regionálních lymfatických uzlin. V souboru HPV KV FIGO III byly dvě ženy věku 78 a 81 let s recidivou na vulvě. U obou byla invaze u recidivy > 1 mm. U těchto žen doporučujeme standardní ošetření podle guidelines.

HPV typ 16 je hlavním HR typem, který byl diagnostickým v prvním souboru žen a který byl zastoupen v uVIN 2 a uVIN 3 v 54 a 70% případů. Domníváme se, že očkování při chirurgickém odstranění IA stádia HPV KV může být, zejména pro mladé ženy přínosné a snížit frekvenci dalšího ošetření. U postmenopausálních žen již vakcinaci nedoporučujeme.

5.7.2.2 Non HPV asociované karcinomy vulvy

Management non HPV KV je svízelný. Ve srovnání se skupinou HPV KV bylo za sledované období diagnostikováno dvojnásobné množství recidiv na vulvě (8 vs 4), všechny ale s invazí nad 1 mm. Minimálně ve třech případech se jednalo o sekundárně vzniklé primární nádory, z toho u dvou došlo k metastazování do regionálních uzlin pět měsíců od primární léčby. Kolposkopie nemusí být při posuzování rozsahu dVIN či dystrofických změn před primární operací zcela exaktní, proto doporučujeme před chirurgickým zákrokem provedení vícečetných (multi) biopsií na vulvě s grafickým znázorněním míst a popisem odběru jednotlivých biopsií. Při průkazu dystrofie nebo dVIN doporučujeme ke snížení časného vzniku sekundárně vzniklých primárních KV rozšířit plošně výkon i o tyto oblasti vulvy. Přesto ani plošně rozsáhlejší výkon nemusí zabránit vzniku sekundárních primárních tumorů i s odstupem mnoha let od primární operace. Přítomnost dVIN v okraji preparátu považujeme za vysoký rizikový faktor pro vznik recidiv, v našem souboru byl ve čtyřech z osmi recidiv prokázán dosah dVIN do okraje. Součástí histologického vyšetření primárního resekátu by měl být popis, zda-li dVIN byl v preparátu přítomen s popisem vztahu k okrajům resekátu. Na rozdíl od přítomnosti uVIN v okraji preparátu je přítomnost dVIN v okraji resekátu výrazným rizikovým faktorem k tvorbě recidiv. Proto by u těchto žen měla být zvážena reexcize. Na druhou stranu se často jedná o ženy ve vyšším věku s přidruženými chorobami a reexcize nemusí být pro anatomickou lokalizaci vždy snadno technicky proveditelná. Topická léčba LS a LSCH kortikoidovými přípravky je v současné době jediná efektivní terapeutická metoda, která snižuje riziko vzniku karcinomu [Cooper et al., 2016, Lee et al., 2015]. Možnými léčebnými metodami v budoucnu je imunoterapie nebo biologická léčba.

4.7.3 Recidivy ve vztahu k follow-up

V současné době není možné individualizovat ženy s karcinomem vulvy na skupinu žen se zanedbatelným rizikem vzniku recidivy. Doporučujeme dlouhodobou nebo spíše

trvalou dispenzarizaci, první dva roky v intervalu třech měsíců. Součástí kontroly je kolposkopické vyšetření s použitím roztoku kyseliny octové a palpační vyšetření vulvy a třísel. Po dvou letech při absenci klinických symptomů ze strany ženy a klidovém gynekologickém nálezu je možné intervaly prodloužit na šest měsíců. Cílem je časná diagnostika recidiv. Asi 65% recidiv je diagnostikováno během pravidelných kontrol [Oonk et al., 2003]. Pro vysoké riziko časných recidiv, ale i sekundárně vzniklých primárních tumorů i s mnohaletým odstupem je nutné ženy důkladně poučit, že v případě obtíží anebo atypického pohmatového nálezu se mají dostavit na kontrolu, co možná nejdříve.

5 Bibliografické citace

ABELL MR, GOSLING JRG. Intraepithelial and infiltrative carcinoma of vulva: Bowen's type. *Cancer* 1961;2:318-29.

AHR, A., A. RODY, S. KISSLER, M. KAUFMANN a R. GÄTJE. Risikofaktoren der Rezidivhäufigkeit von vulvären intraepithelialen Neoplasien Grad III (VIN III). *Zentralblatt für Gynäkologie*. 2006, **128**(6), 347-351. ISSN 0044-4197. Dostupné z: doi:10.1055/s-2006-942280

AKHTAR-DANESH, Noori, Laurie ELIT a Alice LYTWYN. Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: A population-based study. *Gynecologic Oncology*. 2014, **134**(2), 314-318. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2014.05.014

ARBYN, Marc, Lan XU, Cindy SIMOENS a Pierre PL MARTIN-HIRSCH. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020, **2020**(3). ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD009069.pub3

BALL, Siolian L.R., David M. WINDER, Katie VAUGHAN, Nashat HANNA, Jonathan LEVY, Jane C. STERLING, Margaret A. STANLEY a Peter K.C. GOON. Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. *Journal of Medical Virology*. 2011, **83**(8), 1345-1350. ISSN 01466615. Dostupné z: doi:10.1002/jmv.22111

BIGBY, Susan M., Lois J. EVA, Kah Leng FONG a Ronald W. JONES. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2016, **35**(6), 574-584. ISSN 0277-1691. Dostupné z: doi:10.1097/PGP.0000000000000280

BLEEKER, M C G, J BERKHOF, C J A HOGEWONING, F J VOORHORST, A J C VAN DEN BRULE, T M STARINK, P J F SNIJDERS a C J L M MEIJER. HPV type

concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *British Journal of Cancer*. 2005, **92**(8), 1388-1392. ISSN 0007-0920.
Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6602524

BLEEKER, Maaike C.G., Cornelis J.A. HOGEWONING, Feja J. VOORHORST, Adriaan J.C. VAN DEN BRULE, Peter J.F. SNIJDERS, Theo M. STARINK, Johannes BERKHOF a Chris J.L.M. MEIJER. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*. 2003, **107**(5), 804-810. ISSN 0020-7136.
Dostupné z: doi:10.1002/ijc.11473

BLOMBERG, Maria, Soren FRIIS, Christian MUNK, Andrea BAUTZ a Susanne K. KJAER. Genital Warts and Risk of Cancer: A Danish Study of Nearly 50 000 Patients With Genital Warts. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012, **205**(10), 1544-1553. ISSN 1537-6613. Dostupné z: doi:10.1093/infdis/jis228

BORNSTEIN, Jacob, Fabrizio BOGLIATTO, Hope K. HAEFNER, Colleen K. STOCKDALE, Mario PRETI, Tanja G. BOHL a Jason REUTTER. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstetrics & Gynecology*. 2016, **127**(2), 264-268. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000001285

BORNSTEIN, Jacob, Fabrizio BOGLIATTO, Hope K. HAEFNER, Colleen K. STOCKDALE, Mario PRETI, Tanja G. BOHL a Jason REUTTER. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2016, **20**(1), 11-14. ISSN 1089-2591. Dostupné z: doi:10.1097/LGT.0000000000000169

BOWEN JT. Centennial paper. May 1912 (*J Cutan Dis Syph* 1912;30:241–255). Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. By John T. Bowen, M.D., Boston. *Arch Dermatol*. 1983; 119:243–60.

BRAAKHUIS, Boudewijn J.M., Ruud H. BRAKENHOFF a C. René LEEMANS. Second Field Tumors: A New Opportunity for Cancer Prevention?. *The Oncologist*. 2005, **10**(7), 493-500. ISSN 1083-7159. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.10-7-493

BUCCHI, Lauro, Margherita PIZZATO, Stefano ROSSO a Stefano FERRETTI. New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update of Incidence and Risk Factors. *Cancers*. 2022, **14**(2). ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers14020389

BURCHELL, A. N., F. COUTLEE, P.-P. TELLIER, J. HANLEY a E. L. FRANCO. Genital Transmission of Human Papillomavirus in Recently Formed Heterosexual Couples. *Journal of Infectious Diseases*. 2011, **204**(11), 1723-1729. ISSN 0022-1899. Dostupné z: doi:10.1093/infdis/jir644

COOPER, Susan M., Nina MADNANI a Lynnette MARGESSON. Reduced Risk of Squamous Cell Carcinoma With Adequate Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *JAMA Dermatology*. 2015, **151**(10). ISSN 2168-6068. Dostupné z: doi:10.1001/jamadermatol.2015.0644

KURMAN, R. J., CARCANGIU, M. L., HERRINGTON, C. S. a R. H. YOUNG, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Vol. 6. 4th ed.* Lyon: International Agency for Research on Cancer, WHO, 2014, s. . ISBN 978-92-832-2435-8.

CRUM, Christopher P., Yao S. FU, Richard U. LEVINE, Ralph M. RICHART, Duane E. TOWNSEND a Cecilia M. FENOGLIO. Intraepithelial squamous lesions of the vulva: Biologic and histologic criteria for the distinction of condylomas from vulvar intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982, **144**(1), 77-83. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/0002-9378(82)90398-2

DAKUBO, Gabriel D, John P JAKUPCIAK, Mark A BIRCH-MACHIN a Ryan L PARR. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell International*. **7**(1). ISSN 14752867. Dostupné z: doi:10.1186/1475-2867-7-2

DARRAGH, Teresa M., Terence J. COLGAN, J. Thomas COX, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2012, **136**(10), 1266-1297. ISSN 1543-2165. Dostupné z: doi:10.5858/arpa.LGT200570

DE HULLU, Joanne A., Harry HOLLEMA, Sietske LOLKEMA, et al. Vulvar carcinoma. *Cancer*. 2002, **95**(11), 2331-2338. ISSN 0008-543X. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.10969

DE SANJOSÉ, Silvia, Laia ALEMANY, Jaume ORDI, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *European Journal of Cancer*. 2013, **49**(16), 3450-3461. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2013.06.033

DE SANJOSE, Silvia, Wim GV QUINT, Laia ALEMANY, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet Oncology*. 2010, **11**(11), 1048-1056. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8

DEHLENDORFF, Christian, Louise BAANDRUP a Susanne K KJAER. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Vulvovaginal High-Grade Precancerous Lesions and Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021, **113**(7), 869-874. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djaa209

DILLNER J, KJAER SK, WHEELER CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010, **341**(jul20 1), c3493-c3493. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.c3493

DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUĐÍK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice.

Masarykova univerzita. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

EVA, Lois J., Lynn SADLER, Kah Leng FONG, Sukhwinder SAHOTA, Ronald W. JONES a Susan M. BIGBY. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2020, **157**(2), 450-455. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2020.01.029

FABER, Mette T., Freja L. SAND, Vanna ALBIERI, Bodil NORRILD, Susanne K. KJAER a Freija VERDOODT. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *International Journal of Cancer*. 2017, **141**(6), 1161-1169. ISSN 00207136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.30821

FLANNELLY GM, FOLEY ME, LENEHAN PM, KELEHAN P, MURPHY JF, STRONGE J. En bloc radical vulvectomy and lymphadenectomy with modifications of separate groin incisions. *Obstetrics and gynecology* 1992;79(2):307-9.

GADDUCCI, Angiolo, Roberta TANA, Cecilia BARSOTTI, Maria Elena GUERRIERI a Andrea Riccardo GENAZZANI. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2012, **83**(1), 71-83. ISSN 10408428. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2011.09.003

GARLAND, Suzanne M., Ralph P. INSINGA, Heather L. SINGS, Richard M. HAUPT a Elmar A. JOURA. Human Papillomavirus Infections and Vulvar Disease Development. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009, **18**(6), 1777-1784. ISSN 1055-9965. Dostupné z: doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0067

GARLAND, Suzanne M., Jorma PAAVONEN, Unnop JAISAMRARN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *International Journal of Cancer*. 2016, **139**(12), 2812-2826. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.30391

GARLAND, Suzanne M., Marc STEBEN, Heather L. SINGS, et al. Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009, **199**(6), 805-814. ISSN 0022-1899. Dostupné z: doi:10.1086/597071

GHELARDI, Alessandro, Roberto MARRAI, Giorgio BOGANI, et al. Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease. *Vaccines*. 2021, **9**(2). ISSN 2076-393X. Dostupné z: doi:10.3390/vaccines9020083

GILSON, R., D. NUGENT, R.N. WERNER, J. BALLESTEROS a J. ROSS. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020, **34**(8), 1644-1653. ISSN 0926-9959. Dostupné z: doi:10.1111/jdv.16522

GONZALEZ BOSQUET, Jesus, Javier F. MAGRINA, Thomas A. GAFFEY, Jose L. HERNANDEZ, Maurice J. WEBB, William A. CLIBY a Karl C. PODRATZ. Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*. 2005, **97**(3), 828-833. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.03.006

GORMLEY, Rachel H. a Carrie L. KOVARIK. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012, **66**(6), 867.e1-867.e14. ISSN 01909622. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaad.2010.12.050

GREEN, Michael S., R.Wendel NAUMANN, Mollie ELLIOT, James B. HALL, Robert V. HIGGINS a Jared H. GRIGSBY. Sexual Dysfunction Following Vulvectomy. *Gynecologic Oncology*. 2000, **77**(1), 73-77. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1006/gyno.2000.5745

GROSS, Gerd E., Ricardo N. WERNER, Jürgen C. BECKER, et al. S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus - anogenital warts and

precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018, **16**(2), 242-255. ISSN 16100379. Dostupné z: doi:10.1111/ddg.13441

HACKER, Neville F., Patricia J. EIFEL a Jacobus VAN DER VELDEN. Cancer of the vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015, **131**, S76-S83. ISSN 00207292. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.002

HACKER, Neville F. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009, **105**(2), 105-106. ISSN 00207292. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijgo.2009.02.011

European Society of Gynaecological Oncology. *Vulvar cancer guidelines* [online]. Prague: ESGO, 2016 [cit. 4.7.2022]. Dostupné z: <http://guidelines.esgo.org/media/2016/08/ESGO-Vulvar-cancer-Complete-report-fxd2.pdf>

HEAPS, James M., Yao S. FU, Fredrick J. MONTZ, Neville F. HACKER a Jonathan S. BEREK. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*. 1990, **38**(3), 309-314. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/0090-8258(90)90064-R

HILLEMANN, Peter, Xiuli WANG, Stefanie STAEHLE, Wolfgang MICHELS a Christian DANNECKER. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO2 laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecologic Oncology*. 2006, **100**(2), 271-275. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.08.012

HILLEMANN, Peter a Xiuli WANG. Integration of HPV-16 and HPV-18 DNA in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 2006, **100**(2), 276-282. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.10.003

HILLMAN, Richard John, Tamzin CUMING, Teresa DARRAGH, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer

Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2016, **20**(4), 283-291. ISSN 1526-0976. Dostupné z: doi:10.1097/LGT.0000000000000256

HOGEWONING, Cornelis J.A., Maaïke C.G. BLEEKER, Adriaan J.C. VAN DEN BRULE, Feja J. VOORHORST, Peter J.F. SNIJDERS, Johannes BERKHOF, Pieter J. WESTENEND a Chris J.L.M. MEIJER. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. *International Journal of Cancer*. 2003, **107**(5), 811-816. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.11474

HOLL, Katsiaryna, Andrzej M. NOWAKOWSKI, Ned POWELL, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study. *International Journal of Cancer*. 2015, **137**(12), 2858-2868. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.29651

HOLLECZEK, Bernd, Jalid SEHOULI a Jana BARINOFF. Vulvar cancer in Germany: increase in incidence and change in tumour biological characteristics from 1974 to 2013. *Acta Oncologica*. 2018, **57**(3), 324-330. ISSN 0284-186X. Dostupné z: doi:10.1080/0284186X.2017.1360513

HUDELO ML, OURY, CAILLIAU. Dyskeratose erythroplasiforme de la muqueuse vulvaire. *Bull Soc Franc Dermatol Et Syph* 1922;29:139-42.

HUH, Warner K, Elmar A JOURA, Anna R GIULIANO, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2017, **390**(10108), 2143-2159. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(17)31821-4

(ALTS) GROUP, T. A. S. C. o. U. S./L.-G. S. I. L. T. S. Human Papillomavirus Testing for Triage of Women With Cytologic Evidence of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: Baseline Data From a Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. **92**(5), 397-402. ISSN 14602105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/92.5.397

HUSEIN-ELAHMED, Husein. Could the human papillomavirus vaccine prevent recurrence of ano-genital warts?: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of STD & AIDS*. 2020, **31**(7), 606-612. ISSN 0956-4624. Dostupné z: doi:10.1177/0956462420920142

CHAN, John K., Valerie SUGIYAMA, Huyen PHAM, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: A multivariate analysis. *Gynecologic Oncology*. 2007, **104**(3), 636-641. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2006.10.004

CHOW, Eric P F, Tim R H READ, Rebecca WIGAN, Basil DONOVAN, Marcus Y CHEN, Catriona S BRADSHAW a Christopher K FAIRLEY. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sexually Transmitted Infections*. 2015, **91**(3), 214-219. ISSN 1368-4973. Dostupné z: doi:10.1136/sextrans-2014-051813

IOFFE, Yevgeniya J., Britt K. ERICKSON, Katelyn E. FOSTER, et al. Low yield of residual vulvar carcinoma and dysplasia upon re-excision for close or positive margins. *Gynecologic Oncology*. 2013, **129**(3), 528-532. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2013.02.033

JENTSCHKE, M., J. KAMPERS, J. BECKER, P. SIBBERTSEN a P. HILLEMANN. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020, **38**(41), 6402-6409. ISSN 0264410X. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.055

JIN, Fengyi, Garrett P. PRESTAGE, Susan C. KIPPAX, Catherine M. PELL, Basil DONOVAN, David J. TEMPLETON, John M. KALDOR a Andrew E. GRULICH. Risk Factors for Genital and Anal Warts in a Prospective Cohort of HIV-Negative Homosexual Men: The HIM Study. *Sexually Transmitted Diseases*. 2007, **34**(7), 488-493. ISSN 0148-5717. Dostupné z: doi:10.1097/01.olq.0000245960.52668.e5

JONES, Ronald W., Darion M. ROWAN a Alistair W. STEWART. Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2005, **106**(6), 1319-1326. ISSN 0029-7844.

Dostupné z: doi:10.1097/01.AOG.0000187301.76283.7f

JOURA EA, LÖSCH A, HAIDER-ANGELER MG, et al. 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.

JUDSON, Patricia L., Elizabeth B. HABERMANN, Nancy N. BAXTER, Sara B. DURHAM a Beth A. VIRNIG. Trends in the Incidence of Invasive and In Situ Vulvar Carcinoma. *Obstetrics & Gynecology*. 2006, **107**(5), 1018-1022. ISSN 0029-7844.

Dostupné z: doi:10.1097/01.AOG.0000210268.57527.a1

KANG, Woo Dae, Ho Sun CHOI a Seok Mo KIM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)? *Gynecologic Oncology*. 2013, **130**(2), 264-268. ISSN 00908258. Dostupné z:

doi:10.1016/j.ygyno.2013.04.050

KAUFMAN R, DiPAOLA G, FRIEDRICH E, et al. New nomenclature for vulvar disease. *Obstet Gynecol*. 1976; 47:122–4.

KOH WJ, ABU-RUSTUM NR, BEAN S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines), Vulvar cancer (squamous cell carcinoma): version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf. Updated December 17, 2018. Accessed May 30, 2019

KRUPP PJ, BOHM JW. 5-fluorouracil topical treatment of in situ vulvar cancer. A preliminary report. *Obstet Gynecol*. 1978 Jun;51(6):702-6.

KURMAN, R. J., CARCANGIU, M. L., HERRINGTON, C. S. a R. H. YOUNG, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Vol. 6. 4th ed.* Lyon: International Agency for Research on Cancer, WHO, 2014. ISBN 978-92-832-2435-8.

KURMAN, Robert J., Toshihiko TOKI a Mark H. SCHIFFMAN. Basaloid and Warty Carcinomas of the Vulva. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993, **17**(2), 133-145. ISSN 0147-5185. Dostupné z: doi:10.1097/00000478-199302000-00005

LAWRIE, Theresa A, Andy NORDIN, Manas CHAKRABARTI, Andrew BRYANT, Sonali KAUSHIK a Litha PEPAS. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, **2016**(9). ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD011837.pub2

LE, Tien, Chantal MENARD, Wendy HICKS-BOUCHER, Laura HOPKINS, Johanne WEBERPALS a Michael FUNG-KEE-FUNG. Final results of a phase 2 study using continuous 5% Imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. In: *Gynecologic Oncology*. 2007, s. 579-584. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2007.05.019

LEE, Andrew, Jennifer BRADFORD a Gayle FISCHER. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus. In: *JAMA Dermatology*. 2015. ISSN 2168-6068. Dostupné z: doi:10.1001/jamadermatol.2015.0643

LÉONARD, Boris, Frederic KRIDELKA, Katty DELBECQUE, Frederic GOFFIN, Stéphanie DEMOULIN, Jean DOYEN a Philippe DELVENNE. A Clinical and Pathological Overview of Vulvar Condyloma Acuminatum, Intraepithelial Neoplasia, and Squamous Cell Carcinoma. *BioMed Research International*. 2014, **2014**, 1-11. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2014/480573

LEVENBACK, Charles F., Shamshad ALI, Robert L. COLEMAN, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women With Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012, **30**(31), 3786-3791. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2011.41.2528

LEWIS, Natasha, Luis Z. BLANCO a Kruti P. MANIAR. P16 Expression and Biological Behavior of Flat Vulvar Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions

(LSIL). *International Journal of Gynecological Pathology*. 2017, **36**(5), 486-492. ISSN 0277-1691. Dostupné z: doi:10.1097/PGP.0000000000000364

LIKES, Wendy M., Cheryl STEGBAUER, Todd TILLMANNNS a James PRUETT. Correlates of sexual function following vulvar excision. *Gynecologic Oncology*. 2007, **105**(3), 600-603. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2007.01.027

LOGANI, Sanjay, Danielle LU, Wim G V QUINT, Lora H ELLENSON a Edyta C PIROG. Low-Grade Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Correlation of Histologic Features with Human Papillomavirus DNA Detection and MIB-1 Immunostaining. *Modern Pathology*. 2003, **16**(8), 735-741. ISSN 0893-3952. Dostupné z: doi:10.1097/01.MP.0000081051.55284.2A

MAHTO, M, M NATHAN a C O'MAHONY. More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *International Journal of STD & AIDS*. 2010, **21**(1), 8-16. ISSN 0956-4624. Dostupné z: doi:10.1258/ijsa.2009.009309

MANIAR, Kruti P., Brigitte M. RONNETT, Russell VANG a Anna YEMELYANOVA. Coexisting High-grade Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) and Condyloma Acuminatum. *American Journal of Surgical Pathology*. 2013, **37**(1), 53-60. ISSN 0147-5185. Dostupné z: doi:10.1097/PAS.0b013e318263cda6

MATHIESEN, O, S BUUS a M CRAMERS. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: A randomised, double-blinded study. *Gynecologic Oncology*. 2007, **107**(2), 219-222. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2007.06.003

MEDEIROS, Fabiola, Alessandra F NASCIMENTO a Christopher P CRUM. Early Vulvar Squamous Neoplasia. *Advances in Anatomic Pathology*. 2005, **12**(1), 20-26. ISSN 1072-4109. Dostupné z: doi:10.1097/01.pqp.0000151268.72556.f3

MICHELETTI L, BARBERO M, PRETI M, ZANOTTO Valentino MC, CHIRINGHELLO B, PIPPIONE M. Vulvar intraepithelial neoplasia of low grade: A challenging diagnosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:70-4.

MODESITT, S. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstetrics & Gynecology*. **92**(6), 962-966. ISSN 00297844. Dostupné z: doi:10.1016/S0029-7844(98)00350-0

MOREIRA, E. D., A. R. GIULIANO, J. PALEFSKY, et al. Incidence, Clearance, and Disease Progression of Genital Human Papillomavirus Infection in Heterosexual Men. *Journal of Infectious Diseases*. 2014, **210**(2), 192-199. ISSN 0022-1899. Dostupné z: doi:10.1093/infdis/jiu077

MUÑOZ, Nubia, Susanne K. KJAER, Kristján SIGURDSSON, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2010, **102**(5), 325-339. ISSN 1460-2105. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/djp534

OLAWAIYE, Alexander B., Mauricio A. CUELLO a Linda J. ROGERS. Cancer of the vulva: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021, **155**(S1), 7-18. ISSN 0020-7292. Dostupné z: doi:10.1002/ijgo.13881

OON, Sheng-Fei a Desmond C WINTER. Perianal Condylomas, Anal Squamous Intraepithelial Neoplasms and Screening: A Review of the Literature. *Journal of Medical Screening*. 2010, **17**(1), 44-49. ISSN 0969-1413. Dostupné z: doi:10.1258/jms.2009.009058

OONK, Maaïke H. M., Joanne A. DE HULLU, Harry HOLLEMA, Marian J. E. MOURITS, Elisabeth PRAS, Anke N. M. WYMENGA a Ate G. J. VAN DER ZEE. The value of routine follow-up in patients treated for carcinoma of the vulva. *Cancer*. 2003, **98**(12), 2624-2629. ISSN 0008-543X. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.11837

OONK, Maaïke H. M., Brian SLOMOVITZ, Peter J. W. BALDWIN, et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2021, **39**(32), 3623-3632 [cit. 2022-07-03]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.21.00006

ORIEL JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 1–13.

PALAIÀ, Innocenza, Filippo BELLATI, Marco CALCAGNO, Angela MUSELLA, Giorgia PERNIOLA a Pierluigi B. PANICI. Invasive vulvar carcinoma and the question of the surgical margin. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011, **114**(2), 120-123. ISSN 00207292. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijgo.2011.02.012

PATEL, Cyra, Julia ML BROTHERTON, Alexis PILLSBURY, Sanjay JAYASINGHE, Basil DONOVAN, Kristine MACARTNEY a Helen MARSHALL. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?. *Eurosurveillance*. 2018, **23**(41). ISSN 1560-7917. Dostupné z: doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737

PAUL, Suchismita, Carol E. CHENG a Daniela KROSHINSKY. Combination Systemic Fluorouracil and Radiation for the Treatment of Recalcitrant Condyloma with Associated Squamous Cell Carcinoma in an Immunocompromised 15-Year-Old Girl. *Pediatric Dermatology*. 2015, **32**(4), e148-e150. ISSN 07368046. Dostupné z: doi:10.1111/pde.12617

PENNA C, FALLANI MG, FAMBRINI M, ZIPOLI E, MARCHIONNI M. CO2 laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia. Excisional, destructive and combined techniques. *J Reprod Med*. 2002 Nov;47(11):913-8.

PRETI, Mario, Maura MEZZETTI, Chris ROBERTSON a Mario SIDERI. Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2000, **107**(5), 594-599. ISSN 1470-0328. Dostupné z: doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb13298.x

PRETI, Mario, James SCURRY, Claudia E. MARCHITELLI a Leonardo MICHELETTI. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics &*

Gynaecology. 2014, **28**(7), 1051-1062. ISSN 15216934. Dostupné z:
doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.07.010

REGAUER, Sigrid. Residual anogenital lichen sclerosus after cancer surgery has a high risk for recurrence: A clinicopathological study of 75 women. *Gynecologic Oncology*. 2011, **123**(2), 289-294. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2011.07.010

MARJORIE RIDLEY, C., Olle FRANKMAN, Ian S.C. JONES, et al. New nomenclature for vulvar disease: International Society for the Study of Vulvar Disease. *Human Pathology*. 1989, **20**(5), 495-496. ISSN 00468177. Dostupné z: doi:10.1016/0046-8177(89)90019-1

RIETHDORF, Sabine, Eduardo F. NEFFEN, Aida CVIKO, Thomas LÖNING, Christopher P. CRUM a Lutz RIETHDORF. P16INK4A expression as biomarker for HPV 16-related vulvar neoplasias. *Human Pathology*. 2004, **35**(12), 1477-1483. ISSN 00468177. Dostupné z: doi:10.1016/j.humpath.2004.09.004

RICHART RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 1967; **10**:748–84.

ROB, Filip, Ruth TACHEZY, Tomáš PICHLÍK, Lukáš ROB, Zuzana KRUŽICOVÁ, Eva HAMŠÍKOVÁ, Jana ŠMAHELOVÁ a Jana HERCOGOVÁ. High prevalence of genital HPV infection among long-term monogamous partners of women with cervical dysplasia or genital warts-Another reason for HPV vaccination of boys. *Dermatologic Therapy*. 2017, **30**(1). ISSN 13960296. Dostupné z: doi:10.1111/dth.12435

ROB, Filip, Ruth TACHEZY, Tomáš PICHLÍK, Petr ŠKAPA, Lukáš ROB, Eva HAMŠÍKOVÁ, Jana ŠMAHELOVÁ a Jana HERCOGOVÁ. Concordance of HPV-DNA in cervical dysplasia or genital warts in women and their monogamous long-term male partners. *Journal of Medical Virology*. 2017, **89**(9), 1662-1670. ISSN 01466615. Dostupné z: doi:10.1002/jmv.24824

ROB, Filip, Ruth TACHEZY, Tomáš PICHLÍK, Petr ŠKAPA, Lukáš ROB, Eva HAMŠÍKOVÁ, Jana ŠMAHELOVÁ a Jana HERCOGOVÁ. Concordance of HPV-DNA in cervical dysplasia or genital warts in women and their monogamous long-term male partners. *Journal of Medical Virology*. 2017, **89**(9), 1662-1670. ISSN 01466615. Dostupné z: doi:10.1002/jmv.24824

RUFFORNY, Irina, Edward J. WILKINSON, Chen LIU, Haizhen ZHU, Michael BUTERAL a Nicole A. MASSOLL. Human Papillomavirus Infection and p16INK4a Protein Expression in Vulvar Intraepithelial Neoplasia and Invasive Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2005, **9**(2), 108-113. ISSN 1089-2591. Dostupné z: doi:10.1097/00128360-200504000-00007

SANKARANARAYANAN, R. a J FERLAY. Worldwide burden of gynaecological cancer: The size of the problem. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006, **20**(2), 207-225. ISSN 15216934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2005.10.007

SATMARY, W., C.H. HOLSCHNEIDER, L.L. BRUNETTE a S. NATARAJAN. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology*. 2018, **148**(1), 126-131. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2017.10.029

SCULLY, R. E., BONFIGLIO, T. A., KURMAN, R. J., SILVERBERG, S. G. a E. J. WILKINSON. *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*. Berlin: Springer-Verlag, 1994. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. ISBN 978-3-540-57157-5.

SCURRY, James, Michael CAMPION, Bonnie SCURRY, Soo Nyung KIM a Neville HACKER. Pathologic Audit of 164 Consecutive Cases of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2006, **25**(2), 176-181. ISSN 0277-1691. Dostupné z: doi:10.1097/01.pgp.0000189238.19027.df

SCURRY, James a Edward J. WILKINSON. Review of Terminology of Precursors of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2006, **10**(3), 161-169. ISSN 1089-2591. Dostupné z: doi:10.1097/00128360-200607000-00008

SCHUURMAN, M.S., L.C.G. VAN DEN EINDEN, L.F.A.G. MASSUGER, L.A. KIEMENEY, M.A. VAN DER AA a J.A. DE HULLU. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2013, **49**(18), 3872-3880. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2013.08.003

SIDERI M, JONES RW, WILKINSON EJ, PRETI M, HELLER DS, SCURRY J, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-10.

SIDERI, M., L. SPINACI, N. SPOLTI a F. SCHETTINO. Evaluation of CO2 Laser Excision or Vaporization for the Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 1999, **75**(2), 277-281. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1006/gyno.1999.5584

SILLER, Barry S., Ronald D. ALVAREZ, Wendy D. CONNER, Carol H. MCCULLOUGH, Larry C. KILGORE, Edward E. PARTRIDGE a J.Max AUSTIN. T2/3 Vulva Cancer: A Case-Control Study of Triple Incision versus en Bloc Radical Vulvectomy and Inguinal Lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology*. 1995, **57**(3), 335-339. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1006/gyno.1995.1152

SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-8.

SONNEX, C, J H SCHOLEFIELD, G KOCJAN, G KELLY, C WHATRUP, A MINDEL a J M NORTHOVER. Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behaviour. *BMJ*. 1991, **303**(6812), 1243-1243. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.303.6812.1243

SRODON, Monica, Mark H. STOLER, Gwen B. BABER a Robert J. KURMAN. The Distribution of Low and High-risk HPV Types in Vulvar and Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VIN and VaIN). *American Journal of Surgical Pathology*. 2006, **30**(12), 1513-1518. ISSN 0147-5185. Dostupné z: doi:10.1097/01.pas.0000213291.96401.48

STEBEN, Marc, Mattea TAN THOMPSON, Caroline RODIER, Nathalie MALLETTE, Voica RACOVITAN, Fern DEANGELIS, Melissa STUTZ a Emmanouil RAMPAKAKIS. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2018, **40**(12), 1635-1645. ISSN 17012163. Dostupné z: doi:10.1016/j.jogc.2018.05.024

STEHMAN, Frederick B. a Katherine Y. LOOK. Carcinoma of the Vulva. *Obstetrics & Gynecology*. 2006, **107**(3), 719-733. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/01.AOG.0000202404.55215.72

ŠEVČÍK L, ŠKAPA P, VANTUCHOVÁ Y, et al. Dlaždicobuněčné prekancerózy vulvy Historie a současný stav problematiky [Vulvar squamous precancerous lesions History and current state of the topic]. *Ceska Gynekol*. 2016 Summer;81(3):172-176.

SKAPA, Petr, Josef ZAMECNIK, Eva HAMSIKOVA, et al. Human Papillomavirus (HPV) Profiles of Vulvar Lesions. *American Journal of Surgical Pathology*. 2007, **31**(12), 1834-1843. ISSN 0147-5185. Dostupné z: doi:10.1097/PAS.0b013e3180686d10

TAVASSOLI, F. A. a P. DEVILEE, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Vol. 4. 3rd ed.* Lyon: International Agency for Research on Cancer, WHO, 2003. ISBN 978-92-832-2412-9.

TE GROOTENHUIS, N.C., A.W. POUWER, G.H. DE BOCK, H. HOLLEMA, J. BULTEN, A.G.J. VAN DER ZEE, J.A. DE HULLU a M.H.M. OONK. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2019, **154**(2), 266-275. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2019.05.010

TE GROOTENHUIS, Nienke C., Anne-Floor W. POUWER, Geertruida H. DE BOCK, Harry HOLLEMA, Johan BULTEN, Ate G.J. VAN DER ZEE, Joanne A. DE HULLU a Maaïke H.M. OONK. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2018, **148**(3), 622-631. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2017.11.006

TE GROOTENHUIS, N.C., A.G.J. VAN DER ZEE, H.C. VAN DOORN, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecologic Oncology*. 2016, **140**(1), 8-14. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.077

TERLOU, Annelinde, Manon VAN SETERS, Patricia C. EWING, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: Seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecologic Oncology*. 2011, **121**(1), 157-162. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.340

THUIJS, Nikki B., Marc BEURDEN, Annette H. BRUGGINK, Renske D. M. STEENBERGEN, Johannes BERKHOF a Maaïke C. G. BLEEKER. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *International Journal of Cancer*. 2021, **148**(1), 90-98. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.33198

TJALMA, Wiebren A., Alison FIANDER, Olaf REICH, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *International Journal of Cancer*. 2013, **132**(4), 854-867. ISSN 00207136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.27713

TODD, Richard W a David M LUESLEY. Medical Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2005, **9**(4), 206-212. ISSN 1089-2591. Dostupné z: doi:10.1097/01.lgt.0000179858.21833.0d

TRISTRAM, Amanda, Christopher N HURT, Tracie MADDEN, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia

(RT3VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014, **15**(12), 1361-1368. ISSN 14702045. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(14)70456-5

TRUTNOVSKY, Gerda, Olaf REICH, Elmar A JOURA, et al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022, **399**(10337), 1790-1798. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(22)00469-X

VAN DE NIEUWENHOF, Hedwig P., Leon F.A.G. MASSUGER, Irene A.M. VAN DER AVOORT, Ruud L.M. BEKKERS, Mariel CASPARIE, Wim ABMA, Léon C.L.T. VAN KEMPEN a Joanne A. DE HULLU. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *European Journal of Cancer*. 2009, **45**(5), 851-856. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2008.11.037

VAN DE NIEUWENHOF, H.P., I.A.M. VAN DER AVOORT a J.A. DE HULLU. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008, **68**(2), 131-156. ISSN 10408428. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2008.02.012

VAN DER VELDEN, J., M. S. SCHILTHUIS, S. E. HYDE, F. J. W. TEN KATE a M. P. M. BURGER. Squamous cell cancer of the vulva with occult lymph node metastases in the groin: the impact of surgical technique on recurrence pattern and survival. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2004, **14**(4), 633-638. ISSN 1048-891X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1048-891X.2004.14415.x

VAN DER ZEE, Ate G.J., Maaïke H. OONK, Joanne A. DE HULLU, et al. Sentinel Node Dissection Is Safe in the Treatment of Early-Stage Vulvar Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, **26**(6), 884-889. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2007.14.0566

VAN ESCH, Edith M.G., Maija C.I. DAM, Michelle E.M. OSSE, Hein PUTTER, Baptist J.B.M.Z. TRIMBOS, Gertjan FLEUREN, Sjoerd H. VAN DER BURG a Mariëtte I.E. VAN POELGEEST. Clinical Characteristics Associated With Development of Recurrence

and Progression in Usual-Type Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013, **23**(8), 1476-1483. ISSN 1048-891X. Dostupné z: doi:10.1097/IGC.0b013e3182a57fd6

VAN SETERS, Manon, Marc VAN BEURDEN a Anton J.M. DE CRAEN. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecologic Oncology*. 2005, **97**(2), 645-651. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.02.012

WALLBILLICH, J.J., H.E. RHODES, A.M. MILBOURNE, M.F. MUNSELL, M. FRUMOVITZ, J. BROWN, C.L. TRIMBLE a K.M. SCHMELER. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): Comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology*. 2012, **127**(2), 312-315. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2012.07.118

WANGU, Zoon a Katherine K. HSU. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016, **12**(6), 1357-1362. ISSN 2164-5515. Dostupné z: doi:10.1080/21645515.2016.1172754

WILKINSON, E. J. a I. K. STONE. *Atlas of vulvar disease*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN 978-1-45113-218-2.

WILKINSON, Edward J., J. Thomas COX, Maria Angelica SELIM a Dennis M. O'CONNOR. Evolution of Terminology for Human-Papillomavirus-Infection-Related Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2015, **19**(1), 81-87. ISSN 1089-2591. Dostupné z: doi:10.1097/LGT.0000000000000049

WILKINSON EJ, KNEALE B, LYNCH PJ. Report of the ISSVD Terminology Committee. *Reprod Med* 1986;31:973-4.

Wilkinson, E. J. a M. R. Teixeira. Tumors of the vulva. In: TAVASSOLI, F. A. a P. DEVILEE, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital*

Organs. WHO Classification of Tumours, Vol. 4. 3rd ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, WHO, 2003, s. 316-325. ISBN 978-92-832-2412-9.

WOELBER, Linn, Lis-Femke GRIEBEL, Christine EULENBURG, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer—a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *European Journal of Cancer*. 2016, **69**, 180-188. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2016.09.038

WOODRUFF JD, HILDEBRANDT EE. Carcinoma in situ of vulva. *Obstet Gynecol* 1958;12:414Y24.

WRIGHT, V.C. a Eleanor DAVIES. Laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: Principles and results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1987, **156**(2), 374-378. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/0002-9378(87)90287-0

YANG, Eric J., Christina S. KONG a Teri A. LONGACRE. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017, **24**(3), 136-150. ISSN 1072-4109. Dostupné z: doi:10.1097/PAP.0000000000000149

YAP, JKW, D O'NEILL, S NAGENTHIRAN, CW DAWSON a DM LUESLEY. Current insights into the aetiology, pathobiology, and management of local disease recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017, **124**(6), 946-954. ISSN 14700328. Dostupné z: doi:10.1111/1471-0528.14560

ZEYBEK, Burak, Yu-Li LIN, Yong-Fang KUO a Ana M. RODRIGUEZ. The Impact of Varying Numbers of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Doses on Anogenital Warts in the United States: A Database Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018, **22**(3), 189-194. ISSN 1526-0976. Dostupné z: doi:10.1097/LGT.0000000000000401

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli prof. MUDr. Lukášovi Robovi, CSc. za odborné vedení, cenné připomínky a rady v průběhu celého trvání studia. Rád bych upřímně poděkoval MUDr. Janě Drozenové a MUDr. Petru Škapovi PhD. za odborné konzultace a spolupráci v oblasti patologie, RNDr. Ruth Tachezy PhD. za spolupráci v oblasti zpracovávání a vyhodnocování HPV distribuce, celému pracovnímu kolektivu na gynekologicko-porodnické klinice. V neposlední řadě děkuji i své budoucí ženě za silnou podporu při tvorbě práce.