

Klasifikace vulvárních prekanceróz pohledem patologa

P. Škapa¹, T. Pichlík², M. Pluta², M. Halaška², H. Robová², L. Rob², R. Tachezy³, J. Zámečník¹

¹Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká republika

²Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká republika

³Oddělení experimentální virologie, Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha, Česká republika

Korespondenční adresa: MUDr. Petr Škapa, Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, tel.: +420 224 435 623, fax: +420 224 435 620, e-mail: petr.skapa@lfmotol.cuni.cz

Publikováno: 18. 3. 2014 Přijato: 19. 1. 2014 Akceptováno: 3. 3. 2014
Actual Gyn 2014, 6, 26-32 ISSN 1803-9588 © 2014, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Škapa P, Pichlík T, Pluta M, Halaška M, Robová H, Rob L, Tachezy R, Zámečník J. Klasifikace vulvárních prekanceróz pohledem patologa. Actual Gyn. 2014;6:26-32

CLASSIFICATION OF VULVAR PRECANCEROUS LESIONS: THE PATHOLOGIST'S VIEW

Review article

Abstract

Classification of vulvar precancerous lesions is based on the concept of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). Two basic types of VIN are recognized histologically: VIN of the usual type (u-VIN) and VIN of the differentiated type (d-VIN). The three grade evaluation system is used to assess the intensity of dysplastic changes in u-VIN (u-VIN I, II and III). The precancerous potential of d-VIN corresponds to carcinoma in situ and therefore grading is not applied. u-VIN is etiologically linked to HPV infection, whereas d-VIN is HPV negative and emerges in the environment of chronic vulvar dermatoses (lichen sclerosus and lichen simplex chronicus). u-VIN has a tendency to multifocality and prolonged recurrent progression to the invasive squamous cell carcinoma. On the other hand, d-VIN represents rather a solitary lesion with a propensity to the rapid stromal invasion. u-VIN usually affects premenopausal women with a higher incidence of other precancerous lesions of the lower female genital tract including the perineum and anal area. Patients diagnosed with d-VIN are of postmenopausal age without any association with aforementioned dysplastic lesions of other anatomic locations. The low diagnostic reproducibility of the u-VIN I category, doubts about the precancerous potential of u-VIN I and the problematic distinction between u-VIN II and u-VIN III resulted in the modification of the current terminology. The grading of u-VIN was abandoned, u-VIN II and u-VIN III categories were merged and u-VIN I was removed from the classification scheme. The revised u-VIN category therefore represents high grade dysplastic lesions associated with HPV infection (former u-VIN II and u-VIN III categories) and the term d-VIN is still reserved for the HPV negative high grade vulvar precancerosis.

Key words: vulvar intraepithelial neoplasia, VIN of the usual type, VIN of the differentiated type, lichen sclerosus, lichen simplex chronicus, HPV

Přehledový článek

Abstrakt

Pro klasifikaci prekanceróz vulvy se používá termín vulvární intraepiteliální neoplázie (VIN). Histologicky lze rozlišit dva základní typy VIN: VIN obvyklého typu (u-VIN) a VIN diferencovaného typu (d-VIN). Rozsah a intenzita dysplastických změn se v případě u-VIN vyjadřuje třístupňovým gradingem (u-VIN I, II a III). Prekancerózní potenciál d-VIN odpovídá

vždy karcinomu in situ, proto se u této diagnostické jednotky grading neprovádí. Etiologicky je u-VIN spojena s infekcí vysoce rizikovými typy lidského papillomaviru (HPV), zatímco d-VIN je HPV negativní a rozvíjí se v terénu chronických vulvárních dermatóz typu lichen sclerosus a lichen simplex chronicus. u-VIN má tendenci k multifokalitě a k dlouhodobému recidivujícímu průběhu před transformací v invazivní dlaždicobuněčný karcinom. d-VIN se naopak vyskytuje spíše solitárně a má sklon k rychlé stromální invazi. u-VIN typicky postihuje ženy premenopauzálního věku s vyšší incidencí ostatních prekancerózních lézí dolního ženského pohlavního systému včetně perinea a anu. Pacientky s d-VIN bývají postmenopauzální ženy a není u nich pozorována asociace s výše zmíněnými dyspláziemi ostatních anatomických lokalizací. Nízká diagnostická reproducibilita kategorie u-VIN I, pochyby o prekancerózním potenciálu u-VIN I a problematické rozlišení u-VIN II a u-VIN III vedly k revizi současného diagnostického schématu. Podstatou změn je zrušení gradingu u-VIN se sloučením kategorií u-VIN II a u-VIN III a dále zrušení u-VIN I jako diagnostické jednotky. V revidované klasifikaci prekanceróz vulvy proto termín u-VIN reprezentuje high grade dysplastické léze asociované s HPV (dříve u-VIN II a u-VIN III) a d-VIN i nadále zůstává označením pro HPV negativní high grade prekancerózu.

Klíčová slova: vulvární intraepiteliální neoplázie, VIN obvyklého typu, VIN diferencovaného typu, lichen sclerosus, lichen simplex chronicus, HPV

Prekancerózy dolního ženského pohlavního systému

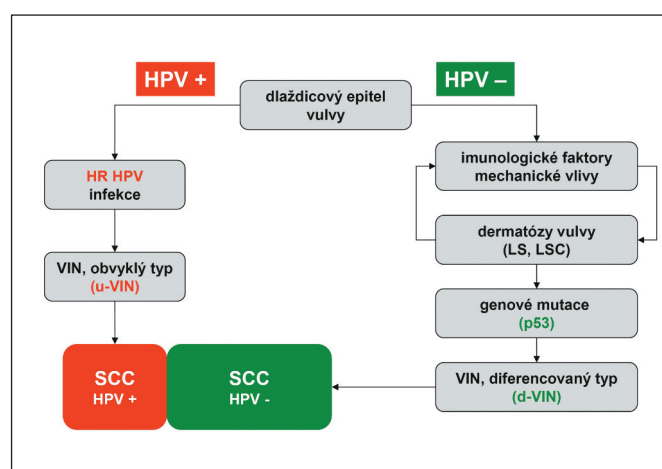
Z hlediska kancerogeneze nevystupují vulva, vagina a děložní hrdlo jako samostatné orgánové jednotky, ale vytvářejí komplexní anatomický systém, pro který se v odborné literatuře vžil termín *lower female genital tract* (LFGT; dolní ženský pohlavní systém). Společnou vlastností všech výše uvedených lokalizací je přítomnost povrchového dlaždicového epitelu, který může být infikován sexuálně přeneseným lidským papillomavirem (HPV). Při infekci vysoce rizikovými typy HPV (HR HPV, např. typu 16 a 18) se mohou v dlaždicovém epitelu za určitých podmínek rozvíjet prekancerózní změny vedoucí až ke vzniku dlaždicobuněčného karcinomu (squamous cell carcinoma, SCC) (1).

Dlaždicobuněčné dysplastické léze LFGT jsou v současnosti klasifikovány jako tzv. *intraepiteliální neoplázie* a dle anatomické lokalizace tedy terminologicky odpovídají vulvární (VIN), vaginální (VaIN) a cervikální (CIN) intraepiteliální neoplázii. Závažnost dysplastických změn vyjadřuje aktuální WHO klasifikace třístupňovým gradingem (I, II a III) podle vertikálního rozsahu ztráty diferenciace, cytologických atypií a mitotické aktivity (2).

Pro HPV asociované prekancerózy a dlaždicobuněčné karcinomy LFGT je typický jejich multicentrický výskyt v libovolných anatomických lokalizacích LFGT, kde mohou v různých kombinacích vznikat simultánně nebo sukcesivně (3,4) a postihovat i perineum a perianální oblast. Tato vlastnost je popisována termínem *multicentrická neoplázie dolního ženského pohlavního systému*. Z klinického pohledu jde o velmi důležitý jev, neboť při diagnóze prekancerózy nebo SCC v jedné anatomické oblasti je nutno vždy počítat s možnou přítomností anebo s rizikem následného rozvoje obdobných patologických změn i v ostatních částech LFGT. Určitou výjimkou jsou pouze prekancerózy vulvy, kde se ve významné míře kromě dysplastických a nádorových lézí asociovaných s HPV vyskytují i HPV negativní prekancerózy a SCC vznikající odlišnou etiopatogenetickou cestou (5-9).

Klasifikace prekancerózních lézí vulvy

Dysplastické léze vulvy jsou v současnosti, na rozdíl od CIN a VaIN, vnímány jako etiologicky heterogenní skupina prekanceróz, které mohou vést nejen k rozvoji HPV asociovaných, ale i HPV negativních SCC (**Obr. 1**) (5,6). Mo-



Obr. 1 Přehled dvou hlavních cest etiopatogeneze dlaždicobuněčného karcinomu vulvy (se svolením převzato z Škapa et al., 2012 (9)).

u-VIN – vulvární intraepiteliální neoplázie obvyklého typu; *d-VIN* – vulvární intraepiteliální neoplázie diferencovaného typu; *LS* – lichen sclerosus; *LSC* – lichen simplex chronicus; *SCC* – dlaždicobuněčný karcinom; *HPV* – lidský papillomavirus; *HR HPV* – vysoce rizikové typy lidského papillomaviru

derní klasifikace VIN předložená roku 1986 *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD)* (10) proto zohledňuje tyto dvě základní etiopatogenetické cesty vzniku SCC vulvy a rozlišuje HPV asociovanou **VIN obvyklého typu (usual VIN; u-VIN)** a HPV negativní **VIN diferencovaného typu (differentiated VIN; d-VIN)** (2,11). Významným faktem je skutečnost, že u-VIN a d-VIN se liší nejen svými klinicko-patologickými vlastnostmi (**Tab. 1**), ale lze je v naprosté většině případů spolehlivě rozlišit histologicky při běžném biotickém vyšetření bez použití speciálních technik jako je imunohistochemie nebo detekce přítomnosti HPV molekulárními metodami. Starší nebo nepřesně definované diagnostické jednotky typu Bowenova choroba, bowenoidní atypie, bowenoidní dysplázie, bowenoidní karcinom in situ, bowenoidní papulóza, erythroplasia de Queyrat a carcinoma in situ simplex jsou nyní pro popis prekanceróz vulvy již obsolentní

Tab. 1 Klinicko-patologické rozdíly dvou základních typů vulvárních prekanceróz (u-VIN a d-VIN).

	VIN, obvyklý typ (u-VIN)	VIN, diferencovaný typ (d-VIN)
Frekvence výskytu	více než 80 %	méně než 20 %
Věková predispozice	premenopauzální ženy	postmenopauzální ženy
Asociace s CIN a VaIN (multicentrická neoplázie LFGT)	ano	ne
Asociace s condylomata acuminata a s ostatními pohlavně přenosnými chorobami	ano	ne
Hlavní etiologický faktor	HR HPV	genové mutace (p53)
Kofaktory	kouření cigaret imunosuprese	dermatózy vulvy (LS, LSC)
Tendence k multifokalitě	silná	slabá
Potenciál k invazi do stromatu	slabý	silný
Imunohistochemický marker	p16 ^{INK4a}	p53
Asociovaný SCC	bazaloidní SCC warty SCC	keratinizující SCC

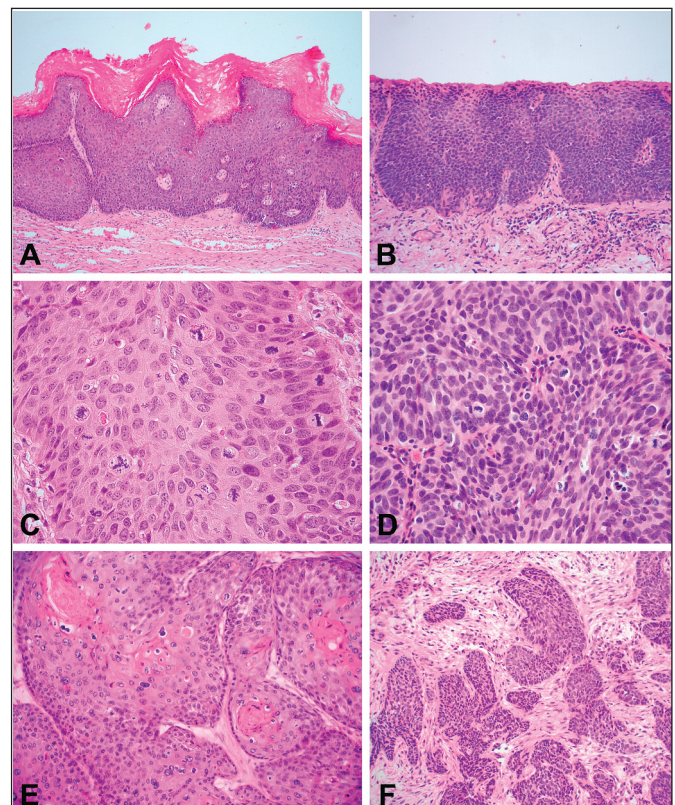
VIN – vulvární intraepiteliální neoplázie; CIN – cervikální intraepiteliální neoplázie; VaIN – vaginální intraepiteliální neoplázie; LFGT – lower female genital tract; HR HPV – high risk typy lidského papillomviru; LS – lichen sclerosus; LSC – lichen simplex chronicus; SCC – dlaždicobuněčný karcinom

a jejich používání se neslučuje s terminologickým doporučením WHO (2).

VIN obvyklého typu (u-VIN)

V etiopatogenezi u-VIN se jako základní faktor uplatňuje HR HPV infekce (4,8,12), často doprovázená dalšími kofaktory, mezi které spadají především kouření cigaret a imunosupresivní stavy. Sexuální mechanismus přenosu hlavního etiologického agens se odráží i v charakteristických klinicko-patologických vlastnostech tohoto typu dysplastické léze. Typickými pacientkami s u-VIN jsou mladší ženy premenopauzálního věku, které mají zároveň i zvýšenou incidenci ostatních prekanceróz a SCC v oblasti LFGT a je u nich pozorován častější výskyt pohlavních chorob (13). SCC vulvy vzniklé na podkladě u-VIN jsou též HPV pozitivní, rozvíjejí se v mladším věku a představují asi 30–40 % všech karcinomů vulvy (8,13).

Histologický obraz u-VIN se prakticky shoduje s CIN a VaIN a je definován ztrátou zralosti keratinocytů, cytologickými atypiami, zvýšenou mitotickou aktivitou a případně známkami HPV infekce. Podle vertikálního rozsahu výše popsaných patologických změn se na základě aktuální WHO klasifikace provádí třístupňový grading na u-VIN I, II a III. Zatímco identifikace u-VIN II a III jako high grade prekancerózy je většinou bezproblémová interpersonální a intrapersonální reproducibilita diagnózy u-VIN I je naopak velmi nízká (14). Teoreticky lze na základě morfologického obrazu rozlišit 3 hlavní podtypy u-VIN: bazaloidní, warty (kondylomatózní) a smíšený (warty/bazaloidní) (**Obr. 2**) (11). Z praktického hlediska však toto dělení postrádá význam, neboť se od sebe jednotlivé subtypy u-VIN neliší klinickým chováním ani spektrem HPV typů (11). Obdobně je možno na warty a bazaloidní variantu histologicky subklasifikovat i HPV pozitivní SCC vulvy (**Obr. 2**). Histologickou diagnózu u-VIN lze v diferenciativně diagnosticky problematických případech podpořit imunohistochemickým vyšetřením markeru p16^{INK4a} (5,15), který se jako inhibitor cyklin dependentní kinázy uplatňuje v regulaci buněčného cyklu. Patologická overexprese proteinu



Obr. 2 Histologické typy prekancerózních lézí a dlaždicobuněčných karcinomů vulvy v HPV asociované cestě karcinogeneze (se svolením převzato z Škapa et al., 2012 (9)).

A – u-VIN III, warty (HE, 40x); B – u-VIN III, bazaloidní (HE, 100x); C – u-VIN III, warty (HE, 400x); D – u-VIN III, bazaloidní (HE, 400x); E – SCC, warty (HE, 200x); F – SCC, bazaloidní (HE, 100x)

p16^{INK4a} doprovázená silnou difúzní jadernou a cytoplazmatickou pozitivitou bývá imunohistochemicky detekovatelná nejen v u-VIN, ale i v HPV pozitivních karcinomech vulvy a v dalších HPV asociovaných prekancerózních a nádorových lézích LFGT (16,17).

VIN diferencovaného typu (d-VIN)

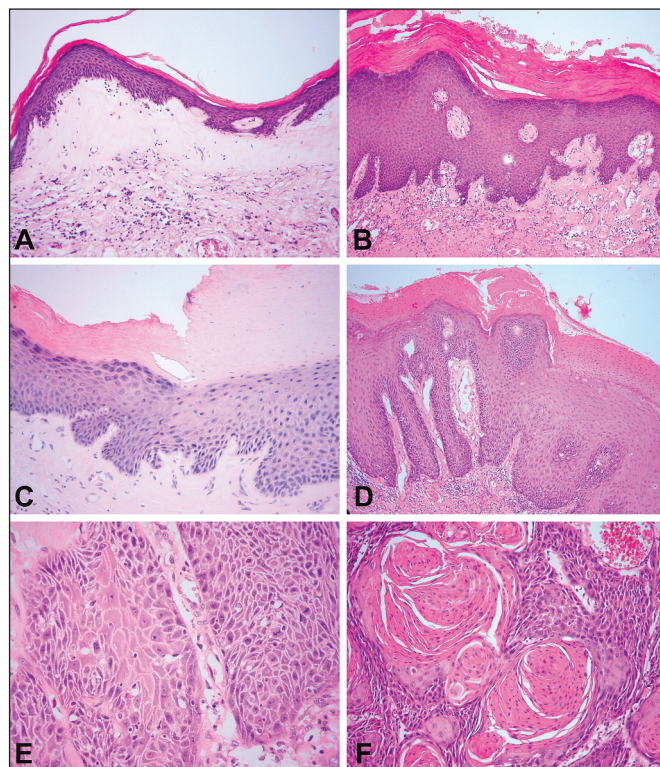
Diagnostická kategorie d-VIN byla popsána již v 60. letech 20. století jako carcinoma in situ simplex, nicméně upadla v zapomnění a svoji renesanci v odborné literatuře a v dia-

gnostické praxi začíná až v posledních letech, kdy byly identifikovány markantní klinicko-patologické rozdíly mezi oběma základními typy prekanceróz vulvy. Stále však jde o poměrně málo známou terminologickou jednotku jak mezi gynekology, tak i mezi patology. Na rozdíl od u-VIN je d-VIN vzácnější prekancerózou, která nemá etiopatogenetický vztah k HPV infekci a není proto svázána se zvýšeným výskytem pohlavních chorob a ostatních prekancerózních a nádorových lézí LFGT. Nemá též výraznější tendenci k multicentrickému výskytu a typicky se vyskytuje u žen postmenopauzálního věku (8,9,18).

Při současném stavu poznání se za příčinu vzniku d-VIN považují genové mutace vznikající v terénu chronických vulvárních dermatóz typu *lichen sclerosus (LS)* a *lichen simplex chronicus (LSC)*, které se rozvíjejí v terénu imunologické predispozice (19). Tato kožní onemocnění jsou doprovázena různě intenzivním pruritem vedoucím k volní i mimovolní chronické mechanické iritaci postižené oblasti s možností vzniku ulcerací a reaktivní proliferací dlaždicového epitelu. Následkem může být zhoršení vulvární dermatózy a tím i zintenzivnění pruritu za vzniku *circulus vitiosus*, který se v literatuře někdy označuje jako *itch-scratch cyklus* (19). V pokročilé fázi onemocnění mívá vulvární dermatóza často charakter LSC, který může být superponován na primárně vzniklý LS. Termín „dlaždicobuněčná hyperplázie“, používaný dříve pro hyperplastické procesy vulvy, je pouze popisné vyjádření histologického vzhledu epidermis a v naprosté většině případů odpovídá právě nozologické jednotce LSC (20). Hyperplastické a zánětlivé procesy v dlaždicovém epitelu vulvy jsou doprovázeny vyšším rizikem genových mutací především v tumor supresorovém genu p53 (21), které mohou vést k transformaci v d-VIN. Pro d-VIN je typický větší invazivní potenciál spojený s kratší intraepiteliální fází a rychlejší progresí do SCC ve srovnání s u-VIN (18). Cestou d-VIN vznikají HPV negativní SCC keratinizujícího typu, které jsou většinou dobře diferencované (grade 1) a představují přibližně 60–70 % všech karcinomů vulvy (**Obr. 3**) (8,9,19,22). Literární údaje dokládají, že u 2–6 % pacientek s diagnózou LS se rozvine SCC vulvy (13).

Biologickým chováním odpovídá d-VIN karcinomu in situ a spadá tak automaticky do kategorie VIN III. Histologický grading s hodnocením rozsahu ztráty vyzrávání, cytologických atypií a mitotické aktivity se proto u d-VIN neprovádí. Se značným prekancerózním potenciálem d-VIN ostře kontrastuje nenápadný a relativně klidný histologický vzhled léze, který na první pohled nevzbuzuje výraznější podezření z dysplázie a nenaplníuje běžná histologická kritéria pro karcinom in situ (**Obr. 3**) (8,9,18). Při podrobnější histologické analýze by však už měla být patrná následující diagnostická kritéria d-VIN (**Obr. 3**):

1. akantoticky rozšířený dlaždicový epitel s elongovanými rete ridges
2. cytologické atypie, mitotická aktivita a aberantní keratinizace lokalizované v bazálních partiích dlaždicového epitelu
3. suprabazilární oblasti epidermis tvořené abnormálně diferencovanými keratinocyty s objemnou eozinofilní cytoplazmou, s vezikulárními jádry s výraznými jádérky a s jasně patrnými intercelulárními můstky
4. ztráta stratum granulosum
5. superficiální parakeratóza
6. absence známek HPV infekce.



Obr. 3 Vulvární dermatózy, prekancerózní léze a dlaždicobuněčný karcinom vulvy v HPV negativní cestě karcinogeneze (se svolením převzato z Škapa et al., 2012 (9)). A – LS (HE, 100x); B – LSC (HE, 40x); C – přechodová zóna mezi LSC a d-VIN (HE, 200x); D – d-VIN (HE, 40x); E – d-VIN (HE, 400x); F – SCC, keratinizující (HE, 200x)

Výše popsané změny vyniknou především na hranici mezi vulvární dermatózou a d-VIN, která je typicky ostrá a přechod mezi lézemi je náhlý (**Obr. 3**) (9). Diferenciální diagnostika mezi vulvárními dermatózami typu LS, LSC a d-VIN je nicméně velmi problematická. K diagnóze d-VIN je nutná kombinace výše uvedených kritérií, neboť žádné z nich není samo o sobě specifické pro d-VIN. Dokonce i atypie v bazálních keratinocytech jsou popisovány ve vulvárních dermatózách a je pro ně vyhrazen termín *atypický lichen sclerosus* (22,23). V případě diagnostických pochybností lze provést imunohistochemické vyšetření proteinového produktu tumor supresorového genu **p53**, které může být v případě mutace genu pozitivní (18,21). Specifita a senzitivita imunohistochemického průkazu p53 však není optimální (24), proto je význam tohoto vyšetření některými autory zpochybňován (25). Zkušenosti z našeho pracoviště tyto rozpaky bohužel jenom potvrzují (9). Reproducibilita histologické diagnózy d-VIN proto zůstává i nadále poměrně nízká a ve sporných případech je doporučována konzultace s patologem specializovaným v gynekopatologické problematice (26).

Zajímavým paradoxem je nesoulad mezi frekvencí výskytu u-VIN a d-VIN a téměř inverzním poměrem HPV pozitivních a HPV negativních SCC vulvy. Příčinou je pravděpodobně značné poddiagnostikování d-VIN, které může být způsobeno několika faktory (8,18):

1. Vyšší věk pacientek s d-VIN je spojen se sporadickou frekvencí návštěv u gynekologa a d-VIN tak unikne bi-optickému vyšetření.

2. Vysoká tendence d-VIN ke stromální invazi vede ke zkrácení intervalu, kdy je možno lézi klinicky zachytit a biopticky ověřit před vznikem SCC.
3. Makroskopická podobnost s vulvárními dermatózami vede k přehlédnutí d-VIN gynekologem a léze unikne bioptickému vyšetření.
4. Histologická podobnost s vulvárními dermatózami vede k přehlédnutí d-VIN patologem a léze je chybně klasifikována jako LS nebo LSC.
5. Cytologické atypie v bazálních partiích epitelu jsou patologem chybně interpretovány a d-VIN je klasifikována jako u-VIN I.

Kontroverze ale panují i ve věci samotné existence d-VIN. Někteří autoři nepovažují d-VIN za samostatnou diagnostickou jednotku, ale pouze za intraepiteliální propagaci simultánně se vyskytujícího SCC (25,27). Proti tomuto tvrzení však svědčí dobře zdokumentovaná pozorování rychlé progresy d-VIN do SCC (28,29).

Modifikace klasifikačního systému vulvárních intraepiteliálních neoplázií

Ačkoliv třístupňový grading HPV asociovaných prekanceróz vulvy (u-VIN I, II a III) spadá do jednotného konceptu klasifikace dysplastických lézí LFGT a vykazuje paralely s prekancerózami děložního hrdla a vagíny, během rutinní diagnostické praxe vyvstalo několik konfliktních bodů, které v konečném důsledku vedly k modifikaci terminologického systému VIN:

1. *u-VIN I a CIN I se zásadně liší ve frekvenci výskytu* (11). Zatímco CIN I je relativně běžnou skupinou lézí, mezi které se v širším kontextu řadí i HPV indukované epiteliální změny charakteru plochého kondylomu, jsou ploché kondylomatózní léze v oblasti vulvy velmi vzácné. V oblasti vulvy se naopak často vyskytuje *condyloma acuminatum*, které postrádá prekancerózní potenciál a klasifikačně nespádá do kategorie u-VIN I. Drtivou většinu případů u-VIN tedy tvoří high grade dysplastické léze a u-VIN I je v biopsiích vulvy diagnostikována zřídka (8), většinou pouze v přímé kontinuitě s u-VIN II a u-VIN III.
2. *Diagnostická reproducibilita u-VIN I je velmi nízká*. Solitárně se vyskytující u-VIN I bez asociace s u-VIN II a III jsou zcela výjimečným nálezem a jejich interpersonální a intrapersonální reproducibilita při histopatologickém vyšetření je velmi nízká (14). Při retrospektivní expertní analýze souboru u-VIN I splnilo striktní diagnostická kritéria pouze 19 % lézí (30). Z důvodu cytologických nepravidelností v bazálních partiích epitelu jsou jako u-VIN I chybně klasifikovány epiteliální proliferace spojené se zánětlivými a reaktivními změnami, různými dermatózami včetně LS a LSC a v neposlední řadě může dojít i k záměně u-VIN I s d-VIN (18). Vzhledem k obtížné histopatologické diagnostice je proto kategorie u-VIN I tvořena směsí lézí s diametrálně odlišným prekancerózním potenciálem, což značně snižuje její význam jako samostatné diagnostické jednotky.
3. *Diagnostická reproducibilita u-VIN II a u-VIN III je velmi nízká*. Většina high grade dysplastických lézí vulvy je komplexně stavěná a buď obsahuje obě vzájemně přecházející komponenty anebo je nelze striktně zařadit do jednotlivých kategorií u-VIN II a u-VIN III. Z našich zkušeností vyplývá, že u-VIN II je v čisté formě vzácným nálezem (8).

Výše uvedené skutečnosti vedly v uplynulé dekádě k pokusům o změnu klasifikačního schématu VIN s hlavním cílem zlepšit diagnostickou reproduibilitu a prediktivní význam jednotlivých kategorií. Výsledkem těchto snah je především návrh klasifikace ISSVD 2004 (31). Další modifikací je klasifikace vycházející z cytologické Bethesda terminologie (32), která se však mezi gynekopatologu neujala a přesahuje proto rozsah této publikace.

Klasifikace ISSVD 2004

V roce 2004 předložila ISSVD z výše uvedených důvodů zjednodušenou verzi původní ISSVD 1986 klasifikace s následujícími změnami (**Tab. 2**) (31):

1. zrušení kategorie u-VIN I

Epiteliální proliferace vulvy dříve klasifikované jako u-VIN I jsou nyní považovány pouze za reaktivní změny anebo projevy HPV infekce (koilocytóza, plochá kondylomatózní léze). Sporným bodem tohoto kroku je existence vzácných lézí se známkami HPV infekce a s atypiiemi v bazálních partiích epitelu, u kterých byla prokázána přítomnost HR HPV a pro které modifikovaná klasifikace nenabízí alternativu (8,33).

2. zrušení gradingu u-VIN

High grade prekancerózy vulvy dříve klasifikované jako u-VIN II a u-VIN III jsou nyní sloučeny do společné kategorie u-VIN, která tak vytváří paralelu high grade skvamózním intraepiteliálním lézím děložního hrdla (HSIL). u-VIN II je tedy podobně jako CIN II vnímána jako náravní zóna, která je terapeuticky řešena obdobným způsobem jako u-VIN III, resp. CIN III (34). Prekancerózní potenciál u-VIN II a CIN II však nejspíše nedosahuje stupně u-VIN III a CIN III. CIN II je v současnosti považována za nejednotnou skupinu dysplastických lézí s variabilním potenciálem k regresi anebo transformaci do CIN III a případně SCC (35). Podobné vlastnosti mohou být dříve či později identifikovány i u u-VIN II, u které byla již nyní na rozdíl od u-VIN III prokázána heterogenita HPV typů, včetně přítomnosti typů nízké rizikových (8). Terminologickým sloučením u-VIN II a u-VIN III proto může dojít k začlenění minimálně progresivních u-VIN II mezi vysoce agresivní u-VIN III, což může učinit revidovanou ISSVD 2004 klasifikaci nevhodnou pro přesnější odhad biologického potenciálu léze a pro budoucí výzkumné studie.

Modifikovaná ISSVD 2004 terminologie prekancerózních lézí vulvy bude v blízké budoucnosti s nejvyšší pravděpodobností začleněna do klasifikačního schématu WHO a stane se tak závaznou pro rutinní diagnostiku.

Závěr

Prekancerózní léze vulvy se svou etiologickou heterogenitou částečně vymykají ze společného konceptu dysplastických lézí LFGT. Kromě relativně častých HPV asociovaných prekanceróz (u-VIN) se gynekolog i patolog mohou ve své běžné praxi setkat i se vzácnější HPV negativní dysplastickou lézí (d-VIN). Přesné určení typu prekancerózy na základě histologického vzhledu je nedílnou součástí výstupu bioptického vyšetření. Jde o klinicky důležitou informaci, neboť prekancerózní potenciál i ostatní vlastnosti u-VIN a d-VIN se vzájemně liší. Bohužel je klinická i histopatologická diagnostika d-VIN stále zatížena vysokou mírou nejistoty a nízkou reproduibilitou, proto nemusejí být dysplastické léze tohoto typu včas zachy-

Tab. 2 Převodní tabulka klasifikace ISSVD 1986, modifikovaného schématu ISSVD 2004 a historických termínů dříve užívaných ke klasifikaci vulvárních prekanceróz.

ISSVD 1986		ISSVD 2004		Historická terminologie
Histologický typ	Grade	Histologický typ	Grade	
VIN, obvyklý typ (u-VIN)	I	Reaktivní změny HPV infekce Plochá kondylomatózní léze	-	Bowenova choroba Bowenoidní atypie Bowenoidní dysplázie
	II	VIN, obvyklý typ (u-VIN)	-	Bowenoidní karcinom in situ Bowenoidní papulóza
	III			Erythroplasia de Queyrat
VIN, diferencovaný typ (d-VIN)	III	VIN, diferencovaný typ (d-VIN)	-	Carcinoma in situ simplex

VIN – vulvární intraepiteliální neoplázie; ISSVD – International Society for the Study of Vulvovaginal Disease

ceny. Klasifikační schéma VIN bylo nedávno zrevidováno, třístupňový grading u-VIN byl zrušen a byla vypuštěna kategorie u-VIN I. V modifikované klasifikaci prekanceróz vulvy proto termín u-VIN reprezentuje high grade dysplastické léze asociované s HPV (dříve u-VIN II a u-VIN III) a d-VIN i nadále zůstává označením pro HPV negativní high grade prekancerózu.

Literatura

- Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/1-10
- Wilkinson EJ, Teixeira MR. Epithelial tumours of the vulva. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon, PA: IARC Press; 2003:316-325
- van Beurden M, ten Kate FW, Tjong AHSP, et al. Human papillomavirus DNA in multicentric vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*. 1998;17:12-16
- Hampel M, Sarajuuri H, Wentzensen N, et al. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1361-1368
- van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM, et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25:22-29
- Hoevenaars BM, van der Avoort IA, de Wilde PC, et al. A panel of p16(INK4A), MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2008;123:2767-2773
- Toki T, Kurman RJ, Park JS, et al. Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: a clinicopathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol*. 1991;10:107-125
- Škapa P, Zámečník J, Hamšíková E, et al. Human papillomavirus (HPV) profiles of vulvar lesions: possible implications for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1834-1843
- Škapa P, Robová H, Rob L, et al. Prekancerózní léze vulvy. *Cesk Patol*. 2012;48:15-21
- Wilkinson EJ, Kneale B, Lynch PJ. Report of the ISSVD terminology committee. *J Reprod Med*. 1986;31:973
- Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20:16-30
- Srodon M, Stoler MH, Baber GB, et al. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1513-1518
- van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68:131-156
- Preti M, Mezzetti M, Robertson C, et al. Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107:594-599
- Santos M, Montagut C, Mellado B, et al. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23:206-214
- O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:8-15
- Škapa P, Robová H, Rob L, et al. p16(INK4a) immunoprofiles of squamous lesions of the uterine cervix-implications for the reclassification of atypical immature squamous metaplasia. *Pathol Oncol Res*. 2013;19:707-714
- Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:429-441
- Scurry J. Does lichen sclerosus play a central role in the pathogenesis of human papillomavirus negative vulvar squamous cell carcinoma? The itch-scratch-lichen sclerosus hypothesis. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9:89-97
- Ambros RA, Malfetano JH, Carlson JA, et al. Non-neoplastic epithelial alterations of the vulva: recognition assessment and comparisons of terminologies used among the various specialties. *Mod Pathol*. 1997;10:401-408
- Pinto AP, Miron A, Yassin Y, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains Tp53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2010;23:404-412
- Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopa-

- thologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:310-318
23. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24:297-305
 24. Choschzick M, Hantaredja W, Tennstedt P, et al. Role of TP53 mutations in vulvar carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30:497-504
 25. Liegl B, Regauer S. p53 immunostaining in lichen sclerosus is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN). *Histopathology.* 2006;48:268-274
 26. van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LF, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013;26:874-880
 27. Poulsen H, Junge J, Vyberg M, et al. Small vulvar squamous cell carcinomas and adjacent tissues. A morphologic study. *APMIS.* 2003;111:835-842
 28. Roma AA, Hart WR. Progression of simplex (differentiated) vulvar intraepithelial neoplasia to invasive squamous cell carcinoma: a prospective case study confirming its precursor role in the pathogenesis of vulvar cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:248-253
 29. Mulvany NJ, Allen DG. Differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:125-135
 30. Micheletti L, Barbero M, Preti M, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia of low grade: a challenging diagnosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1994;15:70-74
 31. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med.* 2005;50:807-810
 32. Medeiros F, Nascimento AF, Crum CP. Early vulvar squamous neoplasia: advances in classification, diagnosis, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2005;12:20-26
 33. Wilkinson EJ. Premalignant and malignant tumors of the vulva. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, eds. *Blaustein's pathology of the female genital tract* (6th ed). New York, NY, PA: Springer; 2011:55-103
 34. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:340-345
 35. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol.* 2009;113:18-25

Publikace byla podpořena projekty IGA MZ ČR NT 13167-4 a MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.