

Vulvárna intraepiteliální neoplázie

Vulvar Intraepithelial Neoplasia

Mikloš P.¹, Babala P.¹, Klačko M.¹, Masák L.¹, Ondruš D.²

¹ Klinika gynekologické onkológie OÚSA a SZU Bratislava, Slovenská republika

² I. onkologická klinika LF UK a OÚSA Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Incidenca vulvárnej epiteliálnej neoplázie má v súčasnosti vzostupnú tendenciu v dôsledku HPV infekcie genitálneho traktu. Nová klasifikácia rozdeľuje incidenciu vulvárnej epiteliálnej neoplázie na dve skupiny: klasický typ a diferencovaný typ. Klasický typ sa vyskytuje hlavne u mladých žien a súvisí s HPV infekciou, diferencovaný typ je HPV negatívny s výskytom u starších žien. Základom diagnostiky je bioptické vyšetrenie suspektnej lézie. Štandardnou liečbou je chirurgická liečba, pozostávajúca z exstirpácie postihnutého miesta. U mladých žien sa do popredia dostáva lokálna medikamentózna liečba s cieľom zachovania vzhľadu genitálu a sexuálnych funkcií. Vysoké riziko recurencie je dôvodom na prísne sledovanie pacientky po liečbe.

Kľúčové slová

vulva – vulvárna intraepiteliální neoplázie – karcinóm – klasifikácia – liečba

Summary

HPV infections of the lower genital tract are associated with the increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia. The new classification divides vulvar intraepithelial neoplasia according to its incidence into two groups: usual and differentiated type. The usual type occurs mainly in young women and is associated with HPV infection, the differentiated type is HPV-negative and occurs in older women. The diagnosis is based on biopsy from a suspicious lesion. The standard treatment involves surgical excision. Topical treatment is now being preferred in young women in order to preserve appearance of the genitalia and sexual function. The high risk of recurrence is the reason for strict monitoring of patients after treatment completion.

Key words

vulva – vulvar intraepithelial neoplasia – cancer – classification – treatment

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Peter Mikloš

Klinika gynekologické onkológie

OÚSA a SZU

Heydukova 10

812 50 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: pmiklos@ousa.sk

Obdrženo/Submitted: 6. 7. 2010

Přijato/Accepted: 12. 10. 2010

Úvod

V posledných desaťročiach sme svedkami nárastu ochorení ženského genitálu spôsobených zvýšenou premorenosťou vírusmi HPV (ľudský papiloma vírus), medzi ktoré patrí aj vulvárna intraepiteliálna neoplázia (VIN). VIN patrí medzi prekuzory karcinómu vulvy, ktorý je zriedkavým malígnym ochorením ženského genitálu. Vyskytuje sa hlavne u starších žien, často v pokročilých štádiách. Z tohto dôvodu je veľmi dôležitý záchyt prekanceróz a prekuzorov karcinómu vulvy a ich následná liečba. Vzhľadom na fakt, že VIN býva často diagnostikovaný inými odborníkmi než gynekológmi (dermatológ, praktický lekár a iní), je potrebný multidisciplinárny prístup v diagnostike a liečbe tohto ochorenia.

Epidemiológia

Na Slovensku sa ročne diagnostikuje okolo 50–60 prípadov karcinómu vulvy. Incidencia karcinómu vulvy (štandardizovaná priamou metódou na svetovú populáciu – world standardized rates – WSR) bola v roku 2005 na Slovensku 1,0/100 000 žien [1]. V posledných rokoch dochádza k nárastu incidence VIN a posunu jej výskytu do mladších vekových skupín [2], kedy je snaha o nechirurgickú liečbu, prípadne kozmeticky akceptovateľnú chirurgickú liečbu. V Nórsku zaznamenali vzostup incidence z 0,5/100 000 na 1,4/100 000 žien v priebehu 15 rokov [3]. Obdobné výsledky zaznamenali viacerí autori [4–6]. Je to spôsobené jednak lepším záchyтом a diagnostikou tohto ochorenia a jednak celosvetovo zvýšenou incidenciou HPV infekcie. Špecifické typy HPV vírusu, najmä 16, majú silnú príčinnú súvislosť so vznikom high grade VIN. Sexuálna promiskuita, anamnéza genitálnych bradavíc, preinvazívna forma rakoviny krčka maternice, fajčenie cigariet a imunodeficiencia sú rizikové faktory vzniku VIN. Pacientky infikované vírusom HIV sú štyrikrát častejšie infikované vírusom HPV. Prevalencia VIN u HIV infikovaných žien sa udáva v intervale 0,5–37% [7]. Z tohto dôvodu sa odporúča vyšetrenie HIV infekcie u mladších žien s VIN. Riziko vzniku invazívneho karcinómu vulvy u pacientok liečených na VIN III je 2,5–7% a u neliečených VIN III oveľa vyššie [3,4].

Klasifikácia

Prekancerózne lézie na vulve sa historicky označovali rôznymi názvami. Prvýkrát popísal skvamóznu intraepiteliálnu neopláziu v roku 1912 Bowen [8]. Následne sa pre VIN používali viaceré klinické a histopatologické názvy. Dôležitý krok k rozdeleniu neoplastických a benígnych lézií vulvy urobili Kaufman et al v roku 1965 [9], ktorý rozdelil prekancerózy vulvy do troch skupín: Queyrtova erytroplázia, bowenoidný karcinóm in situ a simplexný karcinóm. Medzinárodná spoločnosť pre štúdium vulvovaginálnych chorôb (International Society for the Study of Vulvar Disease – ISSVD) v roku 1986 zaviedla termín VIN a rozdelila do troch stupňov – VIN I, II, III [10]. Táto koncepcia vychádzala z klasifikácie prekanceróz na krčku maternice (cervikálna intraepiteliálna neoplázia – CIN) a WHO v roku 2003 odporučila grading VIN lézií rovnako ako pri CIN léziách [11]. Klinická diagnóza VIN zahŕňa pomerne širokú a rôznorodú skupinu prekanceróz, ktoré majú odlišné biologické, epidemiologické a patologické charakteristiky, onkologický potenciál a taktiež odlišný klinický manažment. Ukázalo sa, že VIN lézie možno rozdeliť na dva typy: prvý typ spojený s HPV infekciou a druhý typ bez súvislosti s HPV infekciou. Prvý typ sa vyskytuje u mladých žien, fajčiarok, je často spojený s inými HPV léziami genitálu. Druhý typ nemá súvislosť s HPV infekciou, fajčením cigariet, vyskytuje sa u starších žien. Často sa vyskytuje súčasne s inými dermatologickými ochoreniami. Z tohto dôvodu ISSVD v roku 2004 [12] rozdelila VIN lézie (VIN II a VIN III) na dve skupiny: VIN klasický typ (zvyčajný, bowenoidný) a VIN diferencovaný (simplexný) typ (tab. 1). Klasický typ VIN zahŕňa predchádzajúcu VIN II a VIN III (staršie termíny: morbus Bowen, bowenoidná papulóza, dysplázia, ca in situ). Tieto lézie sú spojené s vysokou rizikovými typmi HPV infekcie a vyskytujú sa u mladších žien. Podkategórie sú verukózne, bazaloidné a zmiešaný typ. Klinicky majú tieto lézie unifokálny alebo multifokálny charakter s rozličným klinickým vzhľadom od erózií, makúl, papúl až po hyperkeratotické, bradavičnaté lézie s pigmentáciou alebo bez pigmentácie, s červenými alebo bielymi

Tab. 1. Klinické rozdelenie VIN podľa klasifikácie ISSVD 2004.

VIN klasický typ
VIN verukózne typ
VIN bazaloidný /nediferencovaný/ typ
VIN zmiešaný /verukózne/ bazaloidný/ typ
VIN diferencovaný /simplexný/ typ
VIN – vulvárna intraepiteliálna neoplázia

zmenami. Diferencovaný typ VIN sa vyskytuje zriedkavo, väčšinou na podklade lichen sclerosus, lézie sú ulcerózneho, bradavičnatého alebo hyperkeratotického charakteru. Tieto lézie nie sú zvyčajne spojené s HPV infekciou a vyskytujú sa u starších žien. Onkologický potenciál je najvyšší u diferencovaných VIN lézií.

Klinický obraz a diagnostika

VIN predstavuje široké spektrum rozličných lézií a nemá jednotný klinický obraz. Často predstavuje náhodný nález počas gynekologického vyšetrenia alebo počas samovyšetrenia pacientkou. **VIN klasický typ** sa vyskytuje u mladších žien, lézia je väčšinou spojená s HPV infekciou a často sa diagnostikuje počas gynekologického vyšetrenia pre nález CIN alebo pre genitálne bradavice. Môže sa vyskytovať u asymptomatických pacientok alebo sa môže manifestovať svrbením. Dôležitým diagnostickým prvkom je anamnéza, ktorou sa zisťuje vek, socioekonomický status, fajčenie, predchádzajúci výskyt kondylómov, genitálneho herpesu, CIN alebo VaIN lézie. Nakoľko lézie môžu byť multifokálne, je nevyhnutné precízne fyzikálne vyšetrenie nielen samotnej vulvy, ale aj perinea, perianálnej, periuretrálnej oblasti, vagíny a krčka maternice. Pri inšpekcii sa hodnotí farba, hrúbka, povrch lézie. Farba môže byť biela, červená, šedá s hnedými alebo fialovými pigmentáciami. Tvar je väčšinou verukózne, polypózne alebo papulózne, s ostrými okrajmi a rozbrázdneným povrchom, zriedkavo je tvar plochý. Podobne ako kolposkopia pri CIN léziách je dôležitá aj vulvoskopia pri VIN léziách s použitím 5% kyseliny octovej,

Tab. 2. Charakteristiky VIN.

Charakteristika	VIN klasický typ	
	mladšie pacientky	staršie pacientky
HR HPV	častá	zriedkavá
prítomnosť CIN	častá	zriedkavá
anamnéza kondylómov	častá	zriedkavá
anamnéza STD	častá	zriedkavá
fajčenie cigariet	časté	zriedkavá

HR HPV (high-risk HPV) – HPV s vysokým rizikom; CIN – cervikálna intraepiteliálna neoplázia; STD (sexual transmitted diseases) – pohlavne prenosné choroby

pomocou ktorej dochádza k zbeleniu najmä HPV lézií [13]. Atypické usporiadanie ciev, bodkovanie, mozaika nie sú pri vulvoskopii bežne viditeľné. Rozhodujúcou metódou je biopsia suspektnéj lézie, ktorá je zlatým štandardom v diagnostike. **VIN diferencovaný typ** je druhý najčastejší typ, vyskytuje sa väčšinou u starších žien, nefajčiarek v okrskoch lichen sclerosus alebo lichen planus. Pacientky majú často dlhodobú anamnézu pálenia a svrbenia vulvy, podobne ako pri mnohých benígnych kožných léziách, čo môže viesť k stanoveniu nesprávnej diagnózy a dlhodobej neúspešnej liečbe. Z tohto dôvodu je potrebné každú léziu, ktorá nereaguje na konzervatívnu liečbu, overiť biopsiou. Na rozdiel od klasickej VIN diferencovaná VIN častejšie prechádza do invazívneho dlaždícobunkového karcinómu. Makroskopicky sa diferencovaná VIN prejavuje ako belavošedé ložisko, ostro ohraničené, môže pripomínať vitiligo, povrch je zhrubnutý, drsný. Charakteristiku a rozdiely jednotlivých typov VIN uvádza tab. 2.

Histopatologický obraz

Klasický verukózný typ je charakterizovaný kondylomatóznym vzhľadom, akantózou, hyperkeratózou, parakeratózou, výrazným celulárnym pleomorfizmom. Prítomné sú známky abnormálnej maturácie. Typická je prítomnosť koilocytov [14].

Klasický bazaloidný typ je charakterizovaný relatívne plochým epitelom s menšími uniformnými bunkami s hyperchromatickým jadrom, bez rohovania. Koilocyty sa môžu vyskytovať, sú však zriedkavejšie ako pri verukóznom type [14].

Diferencovaný typ má cytologické zmeny menej výrazné. Prítomné sú hlavne štrukturálne zmeny, predĺžené čapy dlaždícového epitelu, keratínové a parakeratínové perly [15]. Nezrelé keratinocyty majú veľké jadro a prominujúce jadričko. Histopatologické zmeny sú často nepatrné, preto sa diferencovaná VIN ľahko môže zameniť za benígnu léziu [16].

Liečba

Pri plánovaní liečby je potrebné brať do úvahy viaceré aspekty: riziko prechodu VIN do invazívneho karcinómu vulvy a zvýšený výskyt VIN u mladých žien, u ktorých je požiadavka zachovania estetickej a sexuálnej funkcie. V terapeutickom prístupe je treba zohľadniť viaceré faktory: vek pacientky, príznaky ochorenia, celkový stav a pridružené ochorenia, typ VIN, veľkosť lézie, lokalizáciu, početnosť prípadných viacerých lézií. Rozhodnutie o liečebnej modalite by malo byť prísne individuálne.

Chirurgická liečba je hlavnou liečebnou modalitou VIN. Jej výhodou okrem kompletného odstránenia lézie je možnosť dôkladného histopatologického vyšetrenia. Na druhej strane nevýhodou najmä u multifokálneho postihnutia alebo v nepriaznivej anatomickej lokalizácii je alterácia vzhľadu alebo funkcie vonkajšieho genitálu. Chirurgická liečba VIN pozostáva zo širokej excízie s lemom zdravého tkaniva 5 mm. Pri multifokálnom mnohopočetnom postihnutí prichádza do úvahy simplexná vulvektómia, čo môže byť problémom najmä u mladých žien. Výkon možno vykonať buď skalpelom, elektrochirurgicky, prípadne laserom. Väčšinou je možné zárok vykonať v lokálnej anestézii a am-

bulantne. Dôležitú pozornosť okrem voľných okrajov excízie je potrebné venovať aj hĺbke excízie. Hrúbka postihnuteho tkaniva v neochlpenej časti nie je zvyčajne väčšia ako 2 mm, v ochlpenej časti sa VIN šíri vo vlasových folikuloch hlbšie, avšak väčšinou nie viac ako 4 mm [17]. Tejto skutočnosti je potrebné prispôbiť hĺbku excízie. Terapeutický problém predstavuje nepriaznivá lokalizácia lézie u mladých žien v oblasti labia minora, clitorisu, vestibula, kde po chirurgickej liečbe dochádza k čiastočnej mutilácii a následne k poruchám sexuálnych funkcií. V týchto prípadoch prichádza do úvahy niektorá z metód lokálnej medikamentózneho liečby. Laserová excízia a laser vaporizácia napriek dobrým kozmetickým výsledkom nenašla širšie uplatnenie v klinickej praxi.

Cieľom lokálnej **nechirurgickej liečby** je zachovanie anatomickej integrity a sexuálnych funkcií pacientky. Tento typ liečby sa v súčasnosti dostáva čoraz viac do popredia, nakoľko sa VIN vyskytuje u stále mladších žien. Lokálna nechirurgická liečba zahŕňa aplikáciu lokálnych chemoterapeutík a imunomodulancií. Medzi najčastejšie používané preparáty patria 5-fluorouracilová (5-FU) masť, Imiquimod krém a fotodynamická terapia. Výhodou lokálnej liečby je možnosť aplikácie samotnou pacientkou a pomerne ľahké sledovanie efektu na postihnutom mieste. 5-FU je chemoterapeutikum, ktoré inhibuje DNA syntézu v S fáze bunkového cyklu. Aplikácia 5-FU na lokálnu liečbu VIN vo forme masti je známa od roku 1967 [1]. Sillman et al [19] v prehľadovej štúdii s 68 pacientkami liečenými lokálnou aplikáciou 5-FU referujú o zlepšení u 7% pacientok, u 34% pacientok bola dosiahnutá remisia ochorenia, zatiaľ čo u 59% pacientok bola lokálna liečba neúspešná. Medzi možné nežiaduce účinky lokálneho použitia 5-FU patria bolestivosť v mieste aplikácie, ulcerácie a zjazvovenie. Imiquimod je modifikátor imunitnej odpovede s antivírusovými a antitumoróznymi vlastnosťami, ktorý sa používa vo forme 5% krému v liečbe genitálnych bradavíc a kondylómov. Prvé sľubné výsledky boli publikované v roku 2000 Davisom et al [20], kde u štyroch pacientok po lokálnej liečbe biopsia nedokázala VIN. Iná štúdia [21] ukázala u 15 pacientok kli-

Tab. 3. Počet recidív VIN v závislosti od použitej liečebnej metódy.

Metóda	Počet pacientok	Percento recidív
laser vaporizácia	47	40,4 %
PDT	27	48,1 %
excízia	12	41,7 %
vulvektómia	7	0 %
celkom	93	39,8 %

PDT (photodynamic therapy) – fotodynamická liečba

Tab. 4. Nežiadúce účinky po liečbe VIN.

Metóda	Počet pacientok	Zjazvenie/zmena anatómie
laser vaporizácia	47	12,8 %
PDT	27	0 %
excízia	12	41,6 %
vulvektómia	7	100 %

PDT (photodynamic therapy) – fotodynamická liečba

nické zlepšenie iba u 27 % prípadov. Definitívne zhodnotenie výsledkov a efektu liečby prinesú pravdepodobne až ďalšie štúdie. Fotodynamická liečba (photodynamic therapy – PDT) predstavuje relatívne novú liečebnú metódu. Jej princíp je založený na aplikácii fotosenzibilizačnej látky (20% 5-aminolevulinová kyselina) a následnom ožiarení svetlom presne určenej vlnovej dĺžky (635 nm), čo spôsobí bunkovú smrť. Vymiznutie lézií VIN sa udáva u 31–46 % pacientok [22,23]. Hillemanns et al [24] v štúdiu z roku 2006 zistili rekurenciu u 48 % pacientok s použitím PDT a žiadne nežiadúce účinky. V spomínanej štúdiu [24] autori porovnávali efekt viacerých terapeutických modality v liečbe VIN u 93 pacientok (tab. 3, 4).

Voľba liečebnej modality by mala byť prísne individuálna a závislá od veku, lokalizácie, charakteru lézie, jej histologického typu. Napriek pomerne dobrým výsledkom liečby VIN je riziko rekurencie pomerne veľké. Van Seters et al [25] udávajú riziko rekurencie VIN po vulvektómii 19 %, parciálnej vulvektómii 18 %, lokálnej excízii 22 % a laser vaporizácii 23 %. Preto je nevyhnutnou súčasťou liečby VIN následná dlhotrvajúca dispenzarizácia pacientok s cieľom včasného záchytu recidív, prípadne následného prechodu VIN do invazívneho karcinómu.

Záver

Celosvetový vzostup HPV infekcie spôsobuje okrem iného aj zvýšený výskyt VIN a karcinómu vulvy u mladých žien. Tento fakt vyžaduje zvýšenú pozornosť pri každom gynekologickom vyšetrení. Základom diagnostiky VIN je biopsia z postihnutého miesta. Štandardnou liečbou je chirurgická liečba. Lokálna medikamentózna liečba je vhodná najmä u mladých pacientok s cieľom zachovania sexuálnych funkcií. Rozhodnutie o liečebnej modalite závisí od typu VIN, lokalizácie a veľkosti lézie, symptómov, pridružených ochorení, veku pacientky a psychologických faktorov. Dlhodobá dispenzarizácia je dôležitou podmienkou, nakoľko odstránenie lézie negarantuje trvalé vyliečenie pacientky.

Literatúra

1. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Obšitníková A et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005. Národný onkologický register SR. NCZI 2009.
2. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch et al. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007. <http://www.nor-sk.org/>.
3. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998; 91(6): 969–972.
4. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of outcome in 113 cases with relation to

the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84(5): 741–745.

5. 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; 45(8): 613–615.
6. Anastasidis P, Skaphida P, Koutlaki N et al. Trends in epidemiology of preinvasive and invasive vulvar neoplasias. 13 year retrospective analysis in Thrace, Greece. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264(2): 74–79.
7. Kuhn L, Sun XW, Wright Jr TC. Human immunodeficiency virus infection and female low genital tract malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 35–39.
8. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutan Dis Syph* 1912; 30: 241–255.
9. Kaufman RH, Gardner HL. Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1965; 8(4): 1035–1050.
10. Wilkinson EJ, Kneale BL, Lynch FW. Report of the ISSVD terminology committee: VIN. *J Reprod Med* 1986; 31: 973–974.
11. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Epithelial tumours, squamous tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press 2003; 230: 316–320.
12. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 50(11): 807–809.
13. van Beurden M, van der Vange N, de Craen AJ et al. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(3): 320–324.
14. Rychterová R. Morfológické aspekty vulvárnych lézií. *Prakt gynekol* 2004; 6: 31–33.
15. Preti M, Van Seters M, Sideri M et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(4): 845–861.
16. Hart W. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gyn Pathol* 2001; 20(1): 16–30.
17. Benedet JL, Wilson PS, Matisic J. Epidermal thickness and skin appendage involvement in vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1991; 36(8): 608–612.
18. Jansen GT, Dillaha CJ, Honeycutt WM. Bowenoid conditions of the skin: treatment with topical 5-fluorouracil. *South Med J* 1967; 60(2): 185–188.
19. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40(4): 190–220.
20. Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical 5% imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. A report of fourth cases. *J Reprod Med* 2000; 45(8): 619–623.
21. Todd RW, Etherington IJ, Lusley DM. The effect of 5% imiquimod cream on high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1): 701–705.
22. Martin-Hirsch PL, Whitehurst C, Buckley CH et al. Photodynamic treatment for lower genital tract intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1998; 351(9113): 1403.
23. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000; 85(5): 649–653.
24. Hillemanns P, Wang X, Staehle S et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporisation, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 271–275.
25. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on evidence? A systematic review of 3 322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 645–651.