

Terapia fotodynamiczna w leczeniu śród nabłonkowej neoplazji sromu

Photodynamic therapy in vulvar intraepithelial neoplasia

Olejek Anita¹, Kozak-Darmas Iwona¹, Biniszkiwicz Tomasz², Kellas-Ślęczka Sylwia¹, Sieroń Aleksander²

¹ Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Śl.U.M. w Bytomiu

² Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej Śl.U.M. w Bytomiu

Streszczenie

Wstęp: W codziennej praktyce klinicznej ogromne znaczenie ma umiejętność trafnego rozpoznawania i skutecznego leczenia zmian przednowotworowych. Tylko wczesne wykrycie i odpowiednie leczenie może zapobiec rozwojowi raka.

Cel pracy: Celem pracy była analiza skuteczności terapii fotodynamicznej (PDT) w leczeniu śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN) jako alternatywnej metody leczenia.

Materiał i metody: Analizie poddano skuteczność terapii fotodynamicznej (PDT) w leczeniu śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN) u pacjentek leczonych w Poradni Leczenia Chorób Sromu przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej SUM w Bytomiu.

Wyniki: Na podłożu śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN) może rozwinąć się rak sromu stanowiący ok. 3-5% wszystkich nowotworów złośliwych narządu rodowego u kobiet.

W większości przypadków jest to rak płaskonabłonkowy. Tylko wczesne zdiagnozowanie zmian przednowotworowych może zapobiec rozwojowi raka sromu.

Wnioski: Stale poszukuje się coraz lepszych i skuteczniejszych metod rozpoznawania i leczenia śród nabłonkowej neoplazji sromu (VIN). Jedną z takich metod jest diagnostyka i terapia fotodynamiczna (PDD i PDT).

Słowa kluczowe: **śród nabłonkowa neoplazja sromu (VIN)** /
diagnostyka fotodynamiczna (PDD) / **terapia fotodynamiczna (PDT)** /

Abstract

Introduction: Vulvar intraepithelial neoplasia may lead to vulvar cancer. Vulvar cancer is a rare (accounting for about 2,5-5% of all malignant neoplasms), female genital organs cancer. Photodynamic therapy is a new treatment for a wide variety of malignancies and premalignant dysplasias. We wanted to examine the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) on vulvar intraepithelial neoplasia (VIN).

Design: The aim of the study was to analyze the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) on vulvar intraepithelial neoplasia (VIN).

Material and methods: We have analyzed 20 women with VIN, who were treated in our center - Clinic of Vulvar Diseases. All these women had photodynamic diagnosis (PDD), photodynamic therapy followed (PDT), with 5% ALA applied to the entire vulva.

Adres do korespondencji:

Anita Olejek
Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Śl.U.M. w Bytomiu
41-902 Bytom, ul. Batorego 15
e-mail: anitaolejek@wp.pl
tel. 032 786 15 40

Otrzymano: 25.06.2007

Zaakceptowano do druku: 28.02.2008

Olejek A, et al.

Conclusions: We have noted the reduction of subjective complaints, but the histopathological improvement was observed in fewer degree.

Key words: **vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) / photodynamic diagnostic (PDD) / photodynamic therapy PDT /**

Wstęp

W codziennej praktyce klinicznej ogromne znaczenie ma umiejętność trafnego rozpoznawania i skutecznego leczenia zmian przednowotworowych. Tylko wczesne wykrycie i odpowiednie leczenie może zapobiec rozwojowi raka.

Śródnabłonkowa neoplazja sromu występuje od 1,8 do 2,1 na 100 000 kobiet [1, 2, 3], najczęściej powyżej 45 roku życia. Na jej podłożu może rozwinąć się rak. W ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost częstości występowania VIN, zwłaszcza u kobiet młodych w okresie prokreacji, co związane jest z współwystępującą infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego [1, 4, 5].

U młodych kobiet odsetek infekcji HPV towarzyszących VIN wynosi około 50-80% [5, 6]. W tej grupie wiekowej VIN charakteryzuje się wieloogniskową lokalizacją, natomiast u kobiet starszych występuje najczęściej jednoogniskowo i rozwija się na podłożu rozrostu płaskonabłonkowego [5].

Dolegliwości zgłaszane przez pacjentki z VIN są mało charakterystyczne. Najczęściej jest to uporczywy świąd sromu i okolicy okołodbytniczej, dyspareunia, pieczenie i ból szczególnie podczas mikcji [7]. Około 40% chorych kobiet nie zgłasza żadnych dolegliwości subiektywnych.

Ciągle poszukuje się nowych, skutecznych metod rozpoznawania oraz leczenia śródnabłonkowej neoplazji sromu. Jedną z nich jest diagnostyka i terapia fotodynamiczna (PDD i PDT) [8, 9, 10].

Metoda ta opiera się na wybiórczym niszczeniu zmienionych chorobowo tkanek, w których gromadzi się fotouczulacz. Podczas oddziaływania światła laserowego z barwnikami fotouczulającymi dochodzi do uruchomienia wielu procesów prowadzących do zniszczenia patologicznych komórek [11, 12].

Cel pracy

Celem pracy była analiza skuteczności terapii fotodynamicznej (PDT) w leczeniu śródnabłonkowej neoplazji sromu (VIN) jako alternatywnej metody leczenia.

Materiał i metody

W Poradni Leczenia Chorób Sromu przy Katedrze i Oddziale Klinicznym Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej Śl.U.M. w Bytomiu od lutego 2005 do grudnia 2006 było leczonych 356 kobiet.

Na podstawie badania histopatologicznego u 35 pacjentek (9,8%) rozpoznano śródnabłonkową neoplazję sromu (VIN). U wszystkich pacjentek leczonych w Poradni Leczenia Chorób Sromu pobierano wymaz bakteriologiczny ze sromu, a w razie stwierdzenia patologicznej flory chore były leczone zgodnie z antybiogramem.

Spośród 35 kobiet z rozpoznaniem VIN 20 z nich (57,1%) zakwalifikowano po wcześniejszej diagnostyce fotodynamicznej (PDD) do terapii fotodynamicznej (PDT). Były to chore, u których przeprowadzone wcześniej leczenie farmakologiczne nie było skuteczne.

Pacjentki poddano najpierw diagnostyce fotodynamicznej (PDD) przy użyciu lasera półprzewodnikowego Xillix Oncolife System, a następnie każda z 20 chorych została poddana sześciu cyklom terapii fotodynamicznej z użyciem światła Lasera Diomed 630.

Jako fotouczulacza użyto miejscowo 5% kwasu 5-delta aminolewulinowego (5 ALA).

Po zakończonej terapii wykonywano ponownie badanie histopatologiczne.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach (zgoda nr NN-6501-202/06/07).

Wszystkie pacjentki włączone do badań wyraziły na nie pisemną, świadomą zgodę.

Wyniki

Średnia wieku pacjentek z badanej grupy wynosiła 58,5 lat. Najmłodsza pacjentka miała 33 lata, a najstarsza 82 lata.

U 20 pacjentek ze śródnabłonkową neoplazją sromu zakwalifikowanych do PDT rozpoznano: VIN1 u 5 kobiet (25%), VIN2 u 8 kobiet (40%) oraz VIN3 u 7 kobiet (35%). (Tabela I).

Tabela I. Histopatologiczna charakterystyka badanej grupy (n=20).

Rozpoznanie h-p przed PDT	Liczba chorych	%
VIN1	5	25%
VIN2	8	40%
VIN3	7	35%
Ogółem	20	100%

Wśród chorób współtowarzyszących u 4 kobiet (20%) rozpoznano *vulvitis chronica*, u 3 – *lichen sclerosus vulvae* (15%), 2 kobiety przebyły leczenie z powodu raka szyjki macicy (10%), u jednej kobiety przy przyjęciu rozpoznano raka sromu, jedna pacjentka była po wcześniejszej operacji z powodu inwazyjnego raka sromu.

Z grupy 20 kobiet zakwalifikowanych do diagnostyki (PDD), a następnie do terapii fotodynamicznej (PDT), 6 pełnych cykli PDT ukończyło dotychczas 16 chorych (80%).

Terapia fotodynamiczna w leczeniu śródnabłonkowej neoplazji sromu.

Trzy kobiety nadal są w trakcie terapii (15%), natomiast jedna pacjentka (5%) nie zgłosiła się do dalszego leczenia po 2 cyklach terapii.

Przed rozpoczęciem terapii PDT 9 kobiet (45%) zgłaszało silne dolegliwości subiektywne, 5 kobiet (25%) mierne, 4 kobiety (20%) podawały słabe nasilenie dolegliwości. Dwie chore (10%) nie zgłaszały żadnych dolegliwości.

Szesnaście pacjentek, które ukończyły 6 pełnych cykli terapii PDT zostało skierowanych do weryfikacji histopatologicznej. Dwie chore odmówiły pobrania kontrolnych wycinków po zakończonym leczeniu PDT. Spośród czternastu chorych, u których wykonano badanie u dwóch pacjentek VIN1 (14,4%) pozostał bez zmian i chore te nie zgłaszały dolegliwości po zakończeniu terapii. U trzech kobiet (21,4%) VIN2 pozostał bez zmian, a chore nie zgłaszały dolegliwości po leczeniu. U jednej pacjentki (7,1%) z VIN2 zmiany cofnęły się, a w badaniu histopatologicznym stwierdzono przewlekły stan zapalny. U 4 chorych (28,6%) nastąpiła progresja z VIN2 do VIN3. W jednym przypadku VIN3 uległ regresji do VIN2 (7,1%), natomiast w trzech pozostałych (21,4%) VIN3 pozostał bez zmian. (Tabela II).

Tabela II. Histopatologiczna ocena wyników leczenia PDT (n=14).

Rozpoznanie h-p po PDT	Liczba	%
VIN1 bez zmian	2	14,4%
VIN2 bez zmian	3	21,4%
VIN2 ustąpienie VIN	1	7,1%
Progresja VIN2 do VIN3	4	28,6%
Regresja VIN3 do VIN2	1	7,1%
VIN3 bez zmian	3	21,4%

Po zakończonej terapii znaczne dolegliwości subiektywne zgłaszały 4 spośród 16 kobiet, które ukończyły pełne leczenie (25%), mierne dolegliwości zgłaszały 4 kobiety (25%), słabe dolegliwości 3 chore (18,8%), natomiast u 5 kobiet nie występowały żadne dolegliwości (31,2%). Po leczeniu PDT obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie dolegliwości (p=0,018, test Wilcoxon). (Tabela III).

Tabela III. Dolegliwości subiektywne zgłaszane przez chore przed PDT (n=20) i po leczeniu fotodynamicznym (n=16).

Nasilenie dolegliwości	Przed PDT (n=20)		Po PDT (n=16)	
	Liczba	%	Liczba	%
Silne	9	45%	4	25%
Mierne	5	25%	4	25%
Słabe	4	20%	3	18,8%
Brak	2	10%	5	31,2%
Łącznie	20	100%	16	100%
p=0,018				

Siedem kobiet po zakończonym leczeniu PDT (54%) zostało skierowanych do leczenia operacyjnego ze względu na progresję zmian lub brak regresji. Wśród nich były trzy pacjentki z VIN3, u których nie nastąpiła remisja oraz 4 pacjentki VIN2, u których nastąpiła progresja do VIN3.

Dyskusja

Zgodnie z klasyfikacją chorób sromu wg. Międzynarodowego Towarzystwa Patologów Ginekologicznych (ISGYP) oraz Międzynarodowego Towarzystwa do Badań Chorób Sromu (ISSVD – 1987) wyróżnia się nabłonkowe i nienabłonkowe nienowotworowe choroby skóry i błony śluzowej sromu oraz zmiany przednowotworowe, do których zalicza się śródnabłonkową neoplazję sromu, chorobę Pageta oraz *melanoma in situ*.

Klasyfikacje zmian przednowotworowych na sromie nadal są przedmiotem dyskusji i ciągle trwają prace nad ich ulepszeniem. W 2004 roku zaproponowano nowy podział śródnabłonkowej neoplazji sromu. Obecnie termin VIN jest zarezerwowany tylko do opisywania dużego stopnia płaskonabłonkowych zmian na sromie.

Według nowego podziału zmiany opisywane wcześniej jako VIN2 i VIN3 dzieli się obecnie na dwie grupy: typ zwykły i zróżnicowany.

Typ zwykły obejmuje typ brodawkowy, bazoidalny i mieszany. W przypadkach VIN np. o typie pagetoidalnym można używać określenia VIN typ nieklasyfikowany.

Termin VIN1 nie będzie już używany. Zmiany nazywane wcześniej VIN1 będą obecnie opisywane jako płaskie kłykciny kończyste lub efekt infekcji HPV [17, 18].

W przedstawionej pracy używa się podziału według ISSVD i ISGYP z 1987 roku, ponieważ opis histopatologiczny zbadanego materiału jest oparty na tej klasyfikacji.

Śródnabłonkowa neoplazja może się rozwijać w obrębie zmian proliferacyjnych, brodawczakowatych związanych z infekcją HPV, nabłonka zmienionego przez rozrost płaskonabłonkowy, nabłonka zmienionego przez liszaj twardzinowy oraz normalnego, niezmienionego nabłonka.

W oparciu o wcześniejsze klasyfikacje wyróżnia się postaci brodawczakowatą, bowenoidalną, bazoidalną oraz dobrze zróżnicowaną VIN.

Ryzyko przejścia poszczególnych postaci VIN w raka płaskonabłonkowego jest różne, ale największe dla postaci bazoidalnej i dobrze zróżnicowanej. Możliwa jest progresja VIN1 i VIN2 bezpośrednio do raka inwazyjnego z pominięciem etapów pośrednich, niemniej wg. Wilkinsona i Friedricha ryzyko progresji VIN do raka inwazyjnego nie koreluje ze stopniem nasilenia VIN [19]. W pewnej liczbie przypadków obserwuje się samoistne remisje zmian.

Wśród kobiet ze śródnabłonkową neoplazją sromu leczonych w Poradni Leczenia Chorób Sromu najczęściej rozpoznawano VIN2 i VIN3. Nasze wyniki potwierdzają obserwacje innych autorów, którzy także zwracają uwagę na wysoką częstość śródnabłonkowej neoplazji dużego stopnia [20].

Średnia wieku kobiet z VIN wynosiła w badanej grupie 59,5 lat, co zgadza się z obserwacjami innych autorów [1].

Diagnostyka śródnabłonkowej neoplazji obejmuje ocenę dolegliwości zgłaszanych przez chorą oraz makroskopową (wulwoskopia i PDT) i histopatologiczną charakterystykę zmian na sromie.

Olejek A, et al.

W przypadku VIN1 i VIN2 powszechnie zaleca się leczenie zachowawcze. Miejscowo stosuje się sterydy, maści i kremy poprawiające trofikę nabłonka, leki przeciwzapalne, wyjątkowo miejscowo cytostatyki, apiterapię oraz tlenoterapię. W farmakoterapii ogólnej zaleca się leki uspokajające, przeciwdepresyjne, przeciwsłabowe, antybiotyki oraz leki immunosupresyjne.

Utrzymujący się VIN1 i VIN2 mimo leczenia zachowawczego lub wystąpienie ich progresji oraz VIN3 są wskazaniami do leczenia zabiegowego. Destrukcja tkanek może polegać na waporyzacji laserem CO₂, elektrokoagulacji, krioterapii bądź na chirurgicznym wycięciu zmiany.

W próbach leczenia śródnabłonkowej neoplazji sromu stosuje się także terapię fotodynamiczną (PDT) poprzedzoną diagnostyką fotodynamiczną (PDD).

PDD polega na analizie fluorescencji tkanki wzbudzonej światłem laserowym w określonym czasie po podaniu fotouczulacza, którym najczęściej jest kwas 5-delta-aminolewulinowy. Fotouczulacz gromadzi się w tkance patologicznej w znacznie większym stężeniu niż w tkance zdrowej sprawiając, że fluorescencja tych tkanek różni się.

Wykazanie nieprawidłowej fluorescencji pozwala w sposób precyzyjny wybrać miejsce objęte procesem chorobowym i pobrać celowane wycinki do badania histopatologicznego.

Podczas terapii fotodynamicznej dochodzi do wybiórczego niszczenia tkanek patologicznych podczas oddziaływania światła laserowego z barwnikami fotouczulającymi. Po zaabsorbowaniu energii promieniowania wzbudzającego fotouczulacz przechodzi w krótkotrwały stan wzbudzony, a następnie powraca do stanu podstawowego z równoczesnym wytworzeniem m.in. wolnych rodników i tlenu singletowego ¹O₂.

Ekspozycja komórek tkanki patologicznej na PDT może wywołać ich obumieranie na drodze apoptozy lub nekrozy, co zależy od właściwości biochemicznych fotouczulaczy oraz od czasu naświetlania komórek. Poza efektem cytoletalnym PDT działa także bakteriobójczo, wywołuje również szereg reakcji immunologicznych oraz niedotlenienie guza poprzez okluzję jego naczyń i modyfikację angiogenezy [13].

PDT daje możliwość selektywnego niszczenia tkanki patologicznej dzięki gromadzeniu się fotouczulacza w jej obrębie w stężeniu wyższym niż w tkankach otaczających oraz precyzyjnemu naświetlaniu tkanki patologicznej przy pomocy lasera. Zdrowe tkanki pozostają nieuszkodzone lub uszkodzone w stopniu nieznacznym [10, 14].

W przeprowadzonych badaniach uzyskano poprawę w przypadku zgłaszanych przez pacjentki dolegliwości subiektywnych po zakończonej terapii fotodynamicznej. Spośród czternastu kobiet, które ukończyły 6 pełnych cykli terapii PDT i zgodziło się na weryfikację histopatologiczną zaobserwowano progresję z VIN2 do VIN3 u czterech kobiet, a u trzech VIN3 pozostał bez zmian.

Być może jedną z przyczyn braku poprawy histopatologicznej w omawianej grupie kobiet jest zbyt mała ilość cykli PDT (6 cykli), bądź zbyt niskie stężenie stosowanego fotouczulacza (5%). Niektórzy autorzy w terapii fotodynamicznej VIN stosują większe stężenia fotouczulacza [9, 11, 12, 15].

Wpływ na wyniki leczenia być może ma także czas jaki upływa od nałożenia fotouczulacza do rozpoczęcia terapii jakie i jego postać.

W przeprowadzonych badaniach fotouczulaczem był 5% kwas 5-delta-aminolewulinowy w postaci pasty aplikowanej na srom dwie godziny przed rozpoczęciem PDT. 5-ALA jest jednym z najczęściej używanych fotouczulaczy. W różnych badaniach jest stosowany w postaci żelów lub płynów nakładanych na srom od 2 do 5 godzin przed terapią [9, 14, 16].

Zdaniem niektórych autorów większą skuteczność w leczeniu VIN ma chlorek meta-tetrahydroksyfenylu (THPC – Foscan) stosowany systemowo. Campbell i wsp. sugerują, że może on być skuteczniejszy w leczeniu VIN niż 5-ALA [11].

Wielu autorów zwraca uwagę na fakt, że terapia fotodynamiczna jest metodą nieinwazyjną, nie wymagającą znieczulenia, dającą dobre efekty kosmetyczne, ale nie daje w pełni zadowalających efektów leczniczych. Często obserwuje się oporność na leczenie PDT, lub krótkie okresy remisji [12, 14, 16].

Niemniej wydaje się, że metoda ta być może przy zmianach dotyczących fotouczulacza; jego stężenia, postaci, czasu jaki upływa od zaaplikowania do rozpoczęcia terapii bądź ilości cykli PDT może wpłynąć na zwiększenie skuteczności tej formy terapii w śródnabłonkowej neoplazji sromu.

Należy także zwrócić uwagę na fakt częstego współwystępowania z VIN infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego; szczególnie u młodych kobiet [5].

Najczęściej infekcja współwystępuje z postacią brodawczakowatą i bowenoidalną śródnabłonkowej neoplazji sromu.

W przedstawionych badaniach w związku ze stosunkowo małą grupą badaną nie brano pod uwagę postaci histopatologicznej VIN. Nie badano także współwystępowania infekcji HPV.

Być może przeprowadzenie badań na większej liczbowo grupie chorych pozwoliłoby zbadać zależność pomiędzy postacią VIN, bądź współwystępowaniem infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego, a efektami PDT i uściślić kryteria włączenia do leczenia tą metodą.

Wnioski

1. PDT przy użyciu 5% ALA w przypadkach VIN okazała się metodą w leczeniu dolegliwości subiektywnych, ale nie wpłynęła znacząco na poprawę histopatologicznego obrazu zmian. PDT wymaga być może zmian w stężeniu stosowanego fotouczulacza.
2. Pacjentki z VIN wymagają ścisłej obserwacji i leczenia zabiegowego w przypadku braku efektów leczenia bądź w przypadku progresji zmian.
3. Zmiany o wyższych stopniach zaawansowania VIN gorzej poddają się leczeniu fotodynamicznemu.

Piśmiennictwo

1. Adamek K, Szczudrawa A, Basta A. Coexistence of VIN and vulvar invasive cancer with intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the cervix and/or vagina, and HPV infection of the low female genital tract. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 657-661.
2. Anastasiadis 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, 74-79.
3. Ciszko B, Pochwalowski M, Gabryś M. Risk factors and clinical characteristic patients with vulvar cancer. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 914-921.

Terapia fotodynamiczna w leczeniu śródnabłonkowej neoplazji sromu.

4. Adamek K, Olszewski A, Raczyński P, [i wsp.]. Śródnabłonkowa neoplazja sromu, a zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego – porównanie w grupie kobiet młodych i w wieku pomenopauzalnym. Ogólnopolska Konferencja Naukowa „Diagnostyka i leczenie schorzeń sromu”. *Ginekol Pol.* 2005, 76, Suppl. 3, 1-4.
5. Basta A, Adamek K, Pityński K. Intraepithelial neoplasia and early stage vulvar cancer. Epidemiological, clinical and virological observations. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20, 111-114.
6. Kwasniewska A, Korobowicz E, Visconti J, [et al.]. Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus 2 infection in vulvar intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006, 27, 405-408.
7. Zawislak A, Price J, Dobbis S, [et al.]. The management of vulvar intraepithelial neoplasia in Northern Ireland. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16, 780-785.
8. 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.
9. Kurwa H, Barlow R, Neill S. Single-episode photodynamic therapy and vulvar intraepithelial neoplasia type III resistant to conventional therapy. *Br J Dermatol.* 2000, 143, 1040-1042.
10. Olejek A, Rembielak-Stawecka B, Kozak-Darmas I, [et al.]. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology – current knowledge. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 228-234.
11. Campbell S, Gould D, Salter L, [et al.]. Photodynamic therapy using meta-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Br J Dermatol.* 2004, 151, 1076-1080.
12. Hillemanns P, Untch M, Dannecker Ch, [et al.]. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000, 85, 649-653
13. Abdel-Hady E, Martin-Hirsh P, Duggan-Keen M, [et al.]. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2001, 61, 192-196.
14. Fehr M, Hornung R, Schwarz V, [et al.]. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol.* 2001, 80, 62-66.
15. Hillemanns P, Untch M, PrEve F, [et al.]. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol.* 1999, 93, 71-74.
16. Fehr M, Hornung R, Degen A, [et al.]. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med.* 2002, 30, 273-279.
17. Scurry J, Wilkinson E. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2006, 10, 161-169.
18. Sideri M, Jones R, Wilkinson E, [et al.]. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med.* 2005, 50, 807-810.
19. Wilkinson E, Friedrich E. Disease of the vulva. In: Blainstein's Pathology of the Female Genital Tract. eds. Kurman R. *Springer Verlag.* 1987, 36-39.
20. Basta A, Gudynudis E, Szczepański F, [i wsp.]. Infekcja HPV w obrębie sromu a śródnabłonkowa neoplazja i rak inwazyjny sromu. *Przegl Lek.* 1996, suppl. 53, 81-84.