



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 51
Ιούλιος 2021

ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ – VIN

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποια είναι η ταξινόμηση των αλλοιώσεων του αιδοίου;
- Ποια είναι τα επιδημιολογικά δεδομένα για τις αλλοιώσεις VIN;
- Ποια είναι τα συμπτώματα των αλλοιώσεων VIN;
- Πώς γίνεται η διάγνωση των αλλοιώσεων του αιδοίου;
- Ποια η διαφοροδιάγνωση των αλλοιώσεων του αιδοίου;
- Ποια είναι τα παθολογοανατομικά ευρήματα των αλλοιώσεων;
- Ποια είναι η θεραπευτική προσέγγιση των VIN αλλοιώσεων;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Ταξινόμηση	2
III. Επιδημιολογία.....	2
IV. Συμπτωματολογία.....	2
V. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση.....	3
VI. Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με VIN	3
VII. Περίληψη.....	4
VIII. Τι αλλάζει απο την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία.....	4
IX. Βιβλιογραφία	5

I. Εισαγωγή

Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις στο αιδοίο χαρακτηρίζονται με τον επιστημονικό όρο VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia – Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία του Αιδοίου). Διακρίνονται βάσει της αιτιολογίας τους σε αυτές που σχετίζονται με μόλυνση από HPV και σε όσες σχετίζονται με χρόνιες δερματοπάθειες αιδοίου (λειχήνες) (1).

II. Ταξινόμηση

➤ Ποια είναι η ταξινόμηση των αλλοιώσεων του αιδοίου;

Το 2012 σύμφωνα με την ταξινόμηση «Lower Anogenital Squamous Terminology» (LAST), διαχωρίστηκαν οι αλλοιώσεις VIN που σχετίζονται με HPV μόλυνση σε χαμηλόβαθμες και υψηλόβαθμες αλλοιώσεις. Οι αλλοιώσεις που σχετίζονται με λειχήνες αναφέρονται ως διαφοροποιημένο VIN (differentiated – dVIN) (2-5).

Το 2015 η Διεθνής Εταιρεία Μελέτης Νοσημάτων Αιδοίου (ISSVD) αποσαφήνισε ότι ο όρος LSIL αντικαθιστά τον όρο VIN 1, επισημαίνοντας ότι οι αλλοιώσεις VIN1 δεν είναι προκαρκινικές. Οι αλλοιώσεις VIN2 και VIN3 που σχετίζονται με HPV καλούνται HSIL. Ο όρος dVIN αντιπροσωπεύει υψηλόβαθμες αλλοιώσεις σε έδαφος λειχήνα. Η θεραπεία των υψηλόβαθμων αλλοιώσεων και των αλλοιώσεων διαφοροποιημένου VIN θεωρείται απαραίτητη για να αποφευχθεί η εξέλιξη σε κακοήθεια (6).

Η νέα ταξινόμηση των αλλοιώσεων του αιδοίου από τη Διεθνή Εταιρεία Μελέτης Νοσημάτων Αιδοίου (ISSVD) έχει ως εξής (7):

1. Low-grade SIL of the vulva (LSIL του αιδοίου, επίπεδο condyloma, ή απλή HPV λοίμωξη).
2. High-grade SIL of the vulva (HSIL του αιδοίου, VIN συνήθους τύπου).
3. dVIN (VIN διαφοροποιημένου τύπου).

III. Επιδημιολογία

➤ Ποια είναι τα επιδημιολογικά δεδομένα για τις αλλοιώσεις VIN;

Η υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου - HSIL (VIN 2,3) είναι η πιο κοινή δυσπλασία του αιδοίου και η επίπτωσή της έχει αυξηθεί τα τελευταία 20 χρόνια, αν και η επίπτωση του καρκίνου του πλακώδους επιθηλίου του αιδοίου δεν έχει αυξηθεί (8).

Το διαφοροποιημένο VIN (dVIN) αποτελεί το 5% των περιπτώσεων δυσπλασίας του αιδοίου. Αν και συχνά διαλάθει της διάγνωσης, αναγνωρίζεται στο 38% των γυναικών που αναπτύσσουν καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (SCC) (9).

Οι αλλοιώσεις χαμηλού βαθμού (LSIL) σχετίζονται άμεσα με τον HPV, αλλά δεν αντιπροσωπεύουν δυσπλασία του επιθηλίου και για το λόγο αυτό δε χρήζουν θεραπειών (10,11).

Το HSIL σχετίζεται άμεσα με τους HPV, κυρίως με τον τύπο 16, οποίος ανιχνεύεται στο 80% των περιπτώσεων HSIL. Παρατηρείται κυρίως σε νέες γυναίκες που καπνίζουν (12,13). Η ανοσοανεπάρκεια από HIV σχετίζεται με HSIL αιδοίου (14).

Δεν αναγνωρίζεται ιδιαίτερη συσχέτιση του dVIN με τον HPV (15). Στο 90% των περιπτώσεων dVIN παρατηρείται μετάλλαξη στο p53 γονίδιο και μέχρι σήμερα δεν έχει αναγνωριστεί κάποιος λοιμογόνος παράγοντας που να σχετίζεται με το dVIN (16). Το dVIN δεν είναι συχνό και συχνά εντοπίζεται σε παρασκευάσματα αιδοιοεκτομής λόγω καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων ή σκληρυντικού λειχήνα (16,17). Παρατηρείται ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο dVIN και το σκληρυντικό λειχήνα (18-21).

Όλες οι ασθενείς με σκληρυντικό λειχήνα χρήζουν παρακολούθησης για όλη τους τη ζωή γιατί ο κίνδυνος για καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων αυξάνει με τη διάρκεια παρουσίας του σκληρυντικού λειχήνα: 1% στα 2 χρόνια και 37% μετά από 25 χρόνια νόσου (22).

IV. Συμπτωματολογία

➤ Ποια είναι τα συμπτώματα των αλλοιώσεων VIN;

Οι αλλοιώσεις συχνά είναι ασυμπτωματικές, αν και οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν χρόνιο κνησμό, καύσο ή πόνο σε ποσοστό μέχρι 60%.

Η απουσία συμπτωμάτων σε ποσοστό 40%, καθιστά την επισκόπηση του αιδοίου απαραίτητη κατά τη διάρκεια του τακτικού γυναικολογικού ελέγχου. Δεν υπάρχουν προγράμματα screening για την πρόληψη του καρκίνου του αιδοίου μέσω της πρώιμης ανίχνευσης του HSIL (23-26).

Οι αλλοιώσεις διαφέρουν σε χρώμα και αρχιτεκτονική και συχνά είναι πολυεστιακές. Μπορεί να είναι λευκές, γκριζες, ερυθρές ή καφέ, επίπεδες ή υπερυψωμένες με διάβρωση ή έλκος (27). Οι dVIN αλλοιώσεις είναι συχνά μονήρεις με ερυθρά ή ροζ απόχρωση και με σαφή όρια (28).

V. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

- Πώς γίνεται η διάγνωση των αλλοιώσεων του αιδοίου;
- Ποια η διαφοροδιάγνωση των αλλοιώσεων του αιδοίου;
- Ποια είναι τα παθολογοανατομικά ευρήματα των αλλοιώσεων;

Η ανίχνευση των αλλοιώσεων περιορίζεται στην οπτική εκτίμηση και στην παθολογοανατομική επιβεβαίωση που απαιτείται πάντα (29-32).

Η εμφάνιση του HSIL VIN ποικίλλει. Οι περισσότερες γυναίκες έχουν ορατές αλλοιώσεις που προέχουν της επιφάνειας του δέρματος, αν και επίπεδες υποκλινικές αλλοιώσεις εντοπίζονται συχνά (33-35). Βιοψίες θα πρέπει να ληφθούν από όλες τις αλλοιώσεις. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εμφανή κονδυλώματα, αλλά και σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας που έχουν κονδυλώματα που δεν ανταποκρίνονται στην τοπική θεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες (36).

Η κολποσκόπηση καθώς και η εξέταση με μεγεθυντικό φακό μπορεί να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση της έκτασης της αλλοίωσης, κυρίως σε γυναίκες με χρόνια εντοπισμένο κνησμό και πόνο, καθώς και σε γυναίκες που παραμένουν συμπτωματικές παρά τη χορήγηση αγωγής.

Η κολποσκόπηση διενεργείται μετά την παρατεταμένη επίθεση οξικού οξέος 5 % στη βλάβη (>3 λεπτά) με τη χρήση εμποτισμένης γάζας. Οι κερατινοποιημένες περιοχές χρειάζονται περισσότερο χρόνο εφαρμογής οξικού οξέος (5 λεπτά) για να αναδειχθούν (37).

Η διαφορική διάγνωση των αλλοιώσεων του αιδοίου περιλαμβάνει:

- Άλλες κακοήθειες του αιδοίου (αδenoκαρκίνωμα, μελάνωμα, σάρκωμα μαλακών μορίων).
- Καλοήθειες υπερπλασίες (κονδύλωμα, σμηγματορροϊκή κεράτωση).
- Φλεγμονώδης δερματοπάθειες (σκληρυντικός λειχήνας, απλός λειχήνας)
- Νόσος Paget.

Αν και οι πληροφορίες για γυναίκες που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή και έχουν HPV-σχετιζόμενα νοσήματα είναι περιορισμένες, γυναίκες με HIV ή γυναίκες που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή μετά από μεταμόσχευση οργάνων και οι οποίες εμφανίζουν ορατές βλάβες μπορεί να χρειάζονται βιοψία ακόμη και αν η πιθανότητα VIN είναι χαμηλή.

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα στις υψηλόβαθμες αλλοιώσεις (HSIL) δείχνουν αυξημένο πάχος της επιδερμίδας και συνοδό υπερκεράτωση ή / και παρακεράτωση. Παρατηρούνται υπερχρωματικοί πυρήνες, πλειομορφισμός και μιτωτική δραστηριότητα (38-41).

Στις αλλοιώσεις dVIN παθολογοανατομικά παρατηρείται υψηλού βαθμού κυτταρική διαφοροποίηση και απουσία αρχιτεκτονικής αταξίας και για το λόγο αυτό ονομάζεται διαφοροποιημένο VIN (42-44). Αν και οι αλλοιώσεις dVIN αποτελούν το 5% των δυσπλασιών του αιδοίου, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εξελιχθούν σε SCC και μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από ότι οι αλλοιώσεις HSIL.

VI. Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με VIN

- Ποια είναι η θεραπευτική προσέγγιση των VIN αλλοιώσεων;

1. ΧΑΜΗΛΟΒΑΘΜΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ (LSIL)

Οι χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις (LSIL) δεν χρήζουν θεραπειών. Η συνεχής αναφορά ενοχλημάτων από την ασθενή, χρήζει επανεκτίμησης ή και λήψης βιοψίας.

2. ΥΨΗΛΟΒΑΘΜΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ (HSIL)

Αν και συχνά αναφέρεται αυτόματη ύφεση, οι υψηλόβαθμες αλλοιώσεις (HSIL) αντιμετωπίζονται ως προκαρκινικές καταστάσεις και χρήζουν θεραπειών.

• Χειρουργική προσέγγιση

Εξατομίκευση της κάθε περίπτωσης είναι απαραίτητη. Θα πρέπει να διενεργείται ευρεία εκτομή, καθώς τα όρια συχνά είναι θετικά, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο για υποτροπή (48). Επιπλέον, θα πρέπει να διατηρείται η φυσιολογική ανατομία της περιοχής, αλλά και να αφαιρούνται όλες οι ορατές αλλοιώσεις (49). Το τμήμα που αφαιρείται θα πρέπει να έχει υγιή όρια (0,5-1 εκατοστό) γύρω από την αλλοίωση.

Η χρήση CO2 laser σε βάθος 1mm είναι αποτελεσματική μόνο σε περιοχές χωρίς τριχοφυΐα. Σε περιοχές με τριχοφυΐα απαιτείται αφαίρεση σε βάθος 3mm, καθώς οι θύλακες των τριχών εκτείνονται σε βάθος 2,5 mm. Για το λόγο αυτό σε περιοχές με τριχοφυΐα προτιμάται η αφαίρεση των αλλοιώσεων με νυστέρι (50,51).

• Φαρμακευτική προσέγγιση

Τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση μικιμόδης 5% είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία HSIL αλλοιώσεων συνήθους τύπου (53), αν και δεν είναι εγκεκριμένη από τον FDA για το λόγο αυτό. Η εφαρμογή της κρέμας θα πρέπει να γίνεται 3 φορές την εβδομάδα, για 12-20 εβδομάδες, με κολποσκοπική εκτίμηση κάθε 4-6 εβδομάδες. Συχνά διακόπτεται η αγωγή λόγω ερυθρότητας και πόνου και συνεχίζεται μετά. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της μικιμόδης σε ανοσοκατεσταλμένες ασθενείς είναι περιορισμένα (54,55).

• Πρόληψη

Η ανοσοποίηση με το 9-δύναμο εμβόλιο μειώνει το κίνδυνο για HSIL και θα πρέπει να συστήνεται σε κορίτσια ηλικίας άνω των 9 ετών. (56).

Το κάπνισμα σχετίζεται άμεσα με αλλοιώσεις HSIL (VIN συνήθους τύπου) και η διακοπή του θα πρέπει να ενθαρρύνεται. Το διαφοροποιημένο VIN μπορεί να σχετίζεται με δερματολογικές παθήσεις και για το λόγο αυτό δερματολογικά νοσήματα (κυρίως ο σκληρυντικός λειχήνας) θα πρέπει να θεραπεύονται, καθώς έτσι μειώνεται ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου (57-60).

3. VIN ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥ ΤΥΠΟΥ - dVIN

Η ευρεία χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία επιλογής στο dVIN (61). Εξαιτίας του υψηλού κινδύνου υποτροπής, οι ασθενείς αυτές χρήζουν εντατικής παρακολούθησης από ειδικούς ιατρούς (62).

VII. Περίληψη

Οι προκαρκινικές αλλοιώσεις στο αιδοίο χαρακτηρίζονται με τον επιστημονικό όρο VIN (Vulvar Intraepithelial Neoplasia – Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία του Αιδοίου). Διακρίνονται βάσει της αιτιολογίας τους σε αυτές που σχετίζονται με μόλυνση από HPV και σε όσες σχετίζονται με χρόνιες δερματοπάθειες αιδοίου (λειχήνες). Η ταξινόμηση των αλλοιώσεων τροποποιήθηκε το 2015, από τη Διεθνή Εταιρεία Μελέτης Νοσημάτων Αιδοίου (ISSVD) και περιλαμβάνει τις Low-grade SIL του αιδοίου (LSIL του αιδοίου, επίπεδο κονδύλωμα, ή HPV λοίμωξη), τις High-grade SIL του αιδοίου (HSIL του αιδοίου, VIN συνήθους τύπου) και τις dVIN (VIN διαφοροποιημένου τύπου). Η ανίχνευση των αλλοιώσεων περιορίζεται στην οπτική εκτίμηση και στην παθολογοανατομική επιβεβαίωση. Οι χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις (LSIL) δεν χρήζουν θεραπείας, ενώ οι υψηλόβαθμες αλλοιώσεις (HSIL) και το VIN διαφοροποιημένου τύπου (dVIN) αντιμετωπίζονται ως προκαρκινικές καταστάσεις και χρήζουν θεραπείας.

VIII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία

Σύμφωνα με την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία, παρατηρείται αλλαγή της ταξινόμησης των αλλοιώσεων. Το 2015 η Διεθνή Εταιρεία Μελέτης Νοσημάτων Αιδοίου (ISSVD) αποσαφήνισε ότι ο όρος LSIL αντικαθιστά τον όρο VIN 1, επισημαίνοντας ότι οι αλλοιώσεις VIN1 δεν είναι προκαρκινικές. Οι αλλοιώσεις VIN2 και VIN3 που σχετίζονται με HPV καλούνται HSIL. Ο όρος dVIN (διαφοροποιημένο VIN) αντιπροσωπεύει υψηλόβαθμες αλλοιώσεις σε έδαφος λειχήνα. Οι χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις δε χρήζουν θεραπείας, ενώ η θεραπεία των υψηλόβαθμων αλλοιώσεων θεωρείται απαραίτητη για να αποφευχθεί η εξέλιξη σε κακοήθεια.

Ομάδα σύνταξης παρούσας οδηγίας

Ηλέκτρα Πολύζου

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Αλέξανδρος Μορτάκης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Θωμάς Βρεκούσης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Κρήτη

Νικόλαος Θωμάκος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Δημήτριος Τσολακίδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Ομάδα συντονισμού οδηγιών**Απόστολος Αθανασιάδης**

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος Αθήνα

ΙΧ. Βιβλιογραφία

- Hudelo ML, Oury, Cailliau. Dyskeratose erythroplasiiforme de la muqueuse vulvaire. Bull Soc Franc Dermatol Et Syph 1922; 29:139-42.
- Barclay DL, Collins CG. Intraepithelial cancer of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1963;86:95-106.
- Crum CP, Fu YS, Levine RU, Richart RM, Townsend DE, Fenoglio CM. Intraepithelial squamous lesions of the vulva: biologic and histologic criteria for the distinction of condylomas from vulvar intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1982;144:77-83.
- 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.
- Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, 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. Int J Gynecol Pathol 2013;32:76-115.
- Bornstein J, Bogliatto F, Haefner H, Stockdale C, Preti M, Bohl T, Reutter J. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. Obstet Gynecol 2016; 127:2:264-68.
- Bornstein J, Bogliatto F, Haefner H, Stockdale C, Preti M, Bohl T, Reutter J. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. Obstet Gynecol 2016; 127:2:264-68.
- Hoang L, Park K, Soslow R, et al: Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology 2016; 48: pp. 291-302.
- Allbritton J. Vulvar neoplasms, benign and malignant. Obstet Gynecol Clinics 2017; 44:3: 339-52.
- Allbritton J. Vulvar neoplasms, benign and malignant. Obstet Gynecol Clinics 2017; 44:3: 339-52.
- Bornstein J, Bogliatto F, Haefner H, Stockdale C, Preti M, Bohl T, Reutter J. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. Obstet Gynecol 2016; 127:2:264-68.
- Hoang L, Park K, Soslow R, et al: Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology 2016; 48: pp. 291-302.
- Allbritton J. Vulvar neoplasms, benign and malignant. Obstet Gynecol Clinics 2017; 44:3: 339-52.
- Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, et al. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol. 2006; 107:1023
- Neill, SM. White lesions. In: Edwards, L, Lynch PJ., eds. Genital Dermatology Atlas, 2nd ed., Philadelphia, Wolters Kluwer 2011, 192.
- Saglam O, Samavoa E, Somasdkar S, et al. No viral association found in a set of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia cases by human papillomavirus and pan-viral microarray testing. PLoS One 2015; 10(4): e012529.
- Saglam O, Samavoa E, Somasdkar S, et al. No viral association found in a set of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia cases by human papillomavirus and pan-viral microarray testing. PLoS One 2015; 10(4): e0125292.
- Medeiros F, Nascimento AF, Crum CP. Early vulvar squamous neoplasia: advances in classification, diagnosis, and differential diagnosis. Adv Anat Pathol. 2005; 12:20-26.
- Scurry J, et al. Comparison of histological features of vulvar lichen sclerosis with and without adjacent squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 1997; 7:192-199.
- Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Leusley DM. Differentiated-type vulvar intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulvar squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19:741-744.
- Micheletti L., Preti M., Radici G., et al: Vulvar lichen sclerosus and neoplastic transformation. J Low Genit Tract Dis 2016; 20: pp. 180-183.
- Micheletti L., Preti M., Radici G., et al: Vulvar lichen sclerosus and neoplastic transformation. J Low Genit Tract Dis 2016; 20: pp. 180-183.
- van de Nieuwenhof H, 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 2010; 24: pp. 297-305.
- Lee A., Bradford J., and Fischer G.: Long-term management of adult vulvar lichen sclerosus. JAMA Dermatol 2015; 151: pp. 1061.

25. Committee Opinion No 675: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(4):e 178-82.
26. Van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3,322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005; 97:645-651.
27. Terlou A, Blok LJ, Helmerhorst TJ, van Beurden M. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 Jun; 89(6):741-748.
28. Neill, SM. White lesions. In: Edwards, L, Lynch PJ., eds. *Genital Dermatology Atlas*, 2nd ed., Philadelphia, Wolters Kluwer 2011, 192.
29. Neill, SM. White lesions. In: Edwards, L, Lynch PJ., eds. *Genital Dermatology Atlas*, 2nd ed., Philadelphia, Wolters Kluwer 2011, 192.
30. McNally OM, Mulvany NJ, Pagano R, Quinn MA, Rome RM. VIN 3: a clinicopathologic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2002; 12:490-495.
31. Van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol.* 2005; 97:645-651.
32. Van Beurden M, ten Kate FJ, Smits HL, Berkhout RJ, de Craen AJ, van der Vange N, et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer* 1995; 75:2879-8
33. Allbritton J. Vulvar neoplasms, benign and malignant. *Obstet Gynecol Clinics* 2017; 44:3: 339-52.
34. van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 68:131.
35. 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.
36. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am Surg Pathol.* 2000;24:429-441.
37. 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.
38. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 20:16-30.
39. Benedet JL, Wilson PS, Maticic J. Epidermal thickness and skin appendage involvement in vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med.* 1991; 36:608-612.
40. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 20:16-30.
41. Terlou A, Blok LJ, Helmerhorst TJ, van Beurden M. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 Jun; 89(6):741-748.
42. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 20:16-30.
43. Saglam O, Samavoa E, Somasdkar S, et al. No viral association found in a set of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia cases by human papillomavirus and pan-viral microarray testing. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125292.
44. Allbritton J. Vulvar neoplasms, benign and malignant. *Obstet Gynecol Clinics* 2017; 44:3: 339-52
45. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.*2005; 106:1319-26
46. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner H, Stockdale C, Preti M, Bohl T, Reutter J. The 2015 International society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol* 2016; 127:2:264-68.
47. Committee Opinion No 675: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(4):e 178-82.
48. Kaufman RH. Intraepithelial neoplasia of the vulva. *Gynecol Oncol.*1995; 56:8-21.
49. Wright VC, Davies E. Laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: principles and results. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:374.
50. Wright VC, Davies E. Laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: principles and results. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:374.
51. Lawrie T, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.*2016 Jan 5;(1):CD011837. Doi: 10.
52. Lawrie T, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.*2016 Jan 5;(1):CD011837. Doi: 10.
53. Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet.* 2008; 101:3-10.

54. Lawrie T, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*.2016 Jan 5;(1):CD011837. Doi: 10.
55. Lawrie T, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*.2016 Jan 5;(1):CD011837. Doi: 10.
56. Committee Opinion No 675: Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2016; 128(4):e 178-82.
57. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J. Med*. 2009; 361:1838-1847.
58. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5- fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv*. 1985; 40:190-220.
59. Spiros NM, Smith LH, Teng NN. Prospective randomized trial of topical alpha-interferon (alpha-interferon gels) for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia III. *Gynecol Oncol*. 1990; 37:34-38.
60. Naik R, Nixon S, Lopes A, Godfrey K, Hatem MH, Monaghan, JM. A randomized phase II trial of indole-3-carbinol in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16:786-90.
61. Terlou A, Blok LJ, Helmerhorst TJ, van Beurden M. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 Jun; 89(6):741-748.
62. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosis in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:496 e1-3.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.

