

НАЈЧЕШЋЕ ПАТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ ВУЛВЕ УЗРОКОВАНЕ ХУМАНИМ ПАПИЛОМА ВИРУСИМА (HPV)

Вукићевић Д.¹, Перишић Ж.², Плешинац-Карапанчић В.³,
Вапчеговић-Мијовић М.¹, Берковић Б.¹, Витковић Ј.¹, Митић Н.¹

¹Институт за патологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Гинеколошко-акушерска клиника "Народни фронт", Медицински факултет Београд

³Институт за онкологију и радиологију Београд

⁴Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

THE MOST OFTEN PATHOLOGICAL CHANGES OF VULVA CAUSED WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUSES (HPV)

Вукићевић Д.¹, Перишић Ж.², Плешинац-Карапанчић В.³,
Вапчеговић-Мијовић М.¹, Берковић Б.¹, Витковић Ј.¹, Митић Н.¹

¹Institute of Pathology, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

²OB/GYN Clinic "Narodni front", Medical faculty Belgrade

³Institute of Oncology and Radiology, Medical faculty Belgrade

⁴Institute of Histology and Embryology, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Vulva can easily be examined, therefore it could be expected that any changes that may emerge at it would be easy to notice and treat quickly and efficiently. Despite that, the incidence of pre-malignant and malignant changes is increasing. Many risk factors connected to the emerging of these changes have been discovered, but many explanations have become available only when the theory of the participation of HPV in oncogenesis has been set. The goal of the study is to identify all the pathological changes at vulva - benignant, pre-malignant and malignant, according to the age of the patients, and therefore, both biopsy and operational material collected from 1331 patients treated at GAK "Narodni Front" Belgrade, has been used. There have been 46 diagnoses of benignant changes, of which 20 (43,48%) had been diagnosed as condylomata acuminata, a change including a HPV infection. Most of these changes have occurred at patients aged 31-40. In 17 cases of pre-malignant changes, VIN I has occurred in 2 cases (11,76%), and VIN II and VIN III as more serious pre-malignant lesions were noticed in 8 samples. In 7 cases (41,18%), VIN III was discovered to be moving into a starting invasion phase. It can be concluded that VIN is most often at patients aged over 60. Malignant vulva tumors occurred in 14 cases, 13 of those where diagnosed as invading planocellular carcinoma, and one of them was metastatic. Vulva carcinomas seem to occur most often at patients aged over 60.

Key words: HPV causes, Vulva carcinomas.

САЖЕТАК

Вулва је лако доступна прегледу па би се могло очекивати да се промене настале на њој, лако уочавају и брзо и ефикасно лече. Ипак је инциденца премалигнух и малигнух промена у порасту. Откривени су многи фактори ризика који се доводе у везу са настанком ових промена, али тек са постављањем теорије о улози HPV у онкогенези, дошло се до многих објашњења. Циљ рада је да се евидентирају све патолошке промене на вулви: бенигне, премалигне и малигне, према животној доби пацијенткиња, па је том приликом коришћен биопсијски и оперативни материјал узет од 1331 пацијенткиње лечене на ГАК "Народни фронт" Београд. Забележено је 46 случајева бенигнух промена вулве, од тог броја 20 (43,48%) је било са дијагнозом condylomata acuminata, променом удруженом са HPV инфекцијом. Највећа заступљеност ових промена је у животној доби од 31-40 г. Од 17 случајева премалигнух промена VIN I забележен је у 2 случаја (11,76%), док су VIN II и VIN III као тежи степени премалигнух лезија били присутни у 8 случајева. У 7 случајева (41,18%) забележен је прелаз VIN III у почетну инвазију. Може се закључити да је VIN најзаступљенија у животној доби преко 60 г. живота. Од малигнух тумора вулве којих је било у 14 случајева, са дијагнозом инвазивног планоцелуларног карцинома било је 13 случајева а један је био метастатски. Карциноми вулве су најзаступљенији у животној доби преко 60 година.

Кључне речи: HPV узрочници, Карциноми вулве.

УВОД

Иако је доњи генитални тракт веома лако доступан прегледу па се већина промена насталих на вулви, вагини и цервиксу може у раној фази уочити ипак је инциденца премалигних и малигних промена у порасту. Откривени су многи фактори ризика који доприносе настанку ових промена, али је тек са поставком теорије о улози хуманих папилома вируса (HPV) у њиховој онкогенези било могуће објаснити сва досадашња истраживања и уклопити познате факторе ризика у једну узрочно-последичну везу. (1)

Хистолошки гледано вулва је прекривена плочастослојевитим епителом. Промене које се на њој јављају су најчешће реактивне или инфламаторне природе. Плочастослојевити епител вулве је завистан о естрогену, па су и неке од промена условљене његовим недостатком. Због честог контакта са вагиналним и уретралним садржајем, а и због присуства аднекса, патологија вулве се може издвојити у посебну клиничку целину. (2)

Недостатак естрогена резултира посебним патолошким променама као што су повећана склоност ка гонококној инфекцији код девојчица, или пак у старијих жена недостатак естрогена условљава атрофичне промене. Истањена кожа вулве је подложна инфекцији и настанку улцерација као последица специфичних инфекција, које треба разликовати од туморских улцерација. (3, 4)

Промене које хумани папилома вируси могу изазвати на кожи и слузокожи вулве сврставају се у три групе: кондиломи (*condylomata acuminata*), интраепителне неоплазије (VIN) и малигне лезије (кондиломатозни, базалоидни и верукозни тип планоцелуларног карцинома). (5)

Condylomata acuminata представљају најучесталију лезију вулве а типови HPV који су одговорни за настанак ових лезија су 6 и 11. Сматра се да је око 30% сексуално активних жена инфицирано овим вирусом, док се кондиломи као манифестација ове инфекције јављају у око 10% тих жена. Пренос инфекције остварује се директним контактом преко коже и слузокоже и среће се код око 60% партнера од оболелих жена а око 40-60% деце са ларингеалним папиломима, рођено је од мајки које су имале HPV доњег гениталног тракта. (6-9)

Кондиломи се најчешће манифестују у виду малих брадавичастих израштаја који врло брзо бивају окружени сличним папиларним пролиферацијама епитела. Током свог раста могу створити егзофитичне туморске масе. Ако су лезије веће од 2cm потребно је урадити мултифокалну биопсију, јер диференцијално дијагностички долазе у обзир кондиломи удружени са VIN-ом или инвазивним планоцелуларним карциномом. (10, 11)

Примарни терапијски поступак је агресивно лечење присутне инфекције доњег гениталног тракта.

Типови хуманих папилома вируса који су метода типизације доказани у кондиломатозним променама вулве су 6, 11, 16, 18, 31, 33, међу којима по свом значају посебно место заузима тип 16, који је доказан у 23-89% лезија VIN-а и инвазивног планоцелуларног карцинома вулве. (12-14)

Бенигне промене вулве

Бенигни тумори вулве - ту спадају: *papilloma*, *hidradenoma papillare*, *syringoma*, *fibroma*, *leiomyoma*, *haemangioma*, *lipoma*. (15)

Међу бенигним променама вулве издвајају се и *цисте* и то: циста *Bartolini*-еве жлезде, лојна циста, епителна (епидермална) инклузиона циста, циста *Gartner*-овог дуктуса (мезонефричка циста), циста *Nuk*-овог канала, муциозна циста.

Дистрофије вулве овај термин се користи за атрофичне и хиперплазичне лезије епидерма вулве. То су беличасте лезије на вулви које се са клиничког аспекта означавају као леукоплакија или крауросис вулве, сматране су преканцерозним лезијама. (16, 17)

Хиперплазична дистрофија може бити без атипичије или са атипичијом (лаком, умереном и тешком).

Lichen sclerosus

Мешовита дистрофија - обухвата *lichen sclerosus* са фокусима хиперплазије епитела, који могу бити са или без атипичије (18-20)

Премалигна обољења вулве (VIN)

Учесталост вулварне интраепителне неполазије (VIN) показује тенденцију пораста. Просечна старост болесница са VIN-ом је око 40 година, али се у последње време та граница помера ка млађем узрасту, од 25-30 година. (21-23)

За настанак премалигних и малигних обољења вулве највећи значај придаје се вирусним инфекцијама и то HPV 16, 18 и HSV-2 а као етиолошки фактори наводе се примена оралних контрацептива, рани први порођај, припадност нижим социо-економским групама, поремећај имунолошког система и други. (24, 25)

Макроскопски изглед преканцерозних лезија је врло дискретан, у виду појединачних или мултиплих јасно ограничених промена, величине 10-30мм, лако уздигнутих над околином. Површина им је очувана и може бити: беличаста, ружичаста или црвена, понекад се јављају подручја појачане пигментације, а веома ретко ове промене могу бити полипоидног или брадавичастиг изгледа. (26)

Хистолошки VIN се карактерише: пролиферацијом незрелих базалоидних ћелија са поремећеним нуклео-цитоплазматским односом, хиперхромазијом и атипичијом једара уз ретке нуклеолусе, поремећајем сазревања епитела (дискератотичне ћелије), атипичним митозама, појавом коилоцитозе и хипер и паракератозом.

Према интензитету наведених интраепителних абнормалности разликују се три степена ових интраепителних промена:

VIN I блага дисплазија код које незреле базалоидне ћелије заузимају доњу трећину епитела,

VIN II средње тешка дисплазија, атипичне ћелије окупирају доње две трећине дебљине епитела,

VIN III тешка дисплазија и карцинома *in situ*, незреле базалоидне ћелије захватају више од две трећине до целе дебљине епитела.

Прогноза VIN-а је непредвидива и иде од спонтаних регресија и то углавном код млађих жена, па до прогресије ка карциному код старијих.

Клинички премалигна обољења су углавном асимптоматска, ретко кад су праћена сврабом или пецкањем. Локалозација преканцероза и тумора је на великим, малим уснама и перинеуму, док се знатно ређе ове промене виде ка аналном каналу, клиторису, вагини, уретри. (27)

Лечење. Код раних стадијума VIN-а се углавном примењује конзервативни третман, који се састоји у редовном праћењу постојећих промена, а уколико се констатује прогресија болести приступа се радикалним методама лечења. Због споре прогресије болести, од њеног почетног стадијума па до инвазивног карцинома, који може да обухвати и период од десетак година, као и због могућности спонтане регресије болести а нарочито код млађих жена заузима се конзервативни став. Док се радикалне методе примењују ако је вулварна интраепителна неоплазија откривена код старијих особа или су у њој откривени онкогени типови HPV. Радикалне методе су широка локална екцизија, вулвектомија симплекс и вулвектомија са графтингом. (28, 29)

Carcinoma planocellulare (squamacellulare) invasivum vulvae

Овај карцином чини 76% свих примарних тумора вулве. Учесталост јављања је или око 55 година или око 77 година. Код релативно млађих жена овај карцином је удружен са VIN, а у 40% болесница је доказано присуство HPV инфекције (30, 31)

На основу дубине инвазије разликују се два основна типа сквамoцелуларног карцинома:

1) Површински инвазивни планоцелуларни карцином - је солитарна лезија пречника 20мм, дубине инвазије до 1мм, па се макроскопски не може разликовати од премалигнух лезија вулве. Могућа је лимфатична инвазија.

2) Инвазивни планоцелуларни карцином - макроскопски тумор је тврде конзистенције, издигнут изнад површине, покривен орожалим наслагама, или је у виду улцерације или брадавичастиг израштаја.

Хистолошку слику чине траке, острвца, језичци малигнух ћелија које продиру дубоко у дерм и субкутаном ткиво вулве. Малигне ћелије су велике, неправилног облика, крупних хиперхроматичних једара, неких чак монструозног изгледа. Митозе су многобројне и атипичне. У везивно васкуларној строме тумора налазе се лимфоцити и плазма ћелије. Зависно од степена диференцијације малигнух ћелија може се направити градијација од добро диферентоване форме сквамoцелуларног карцинома чије малигне ћелије обилно кератинизују, орожавају, до недиферентоване анапластичне форме где је кератинизација малигнух ћелија одсутна. (32)

Хистолошки подтипови планоцелуларног карцинома су следећи: базалоидни, кондиломатозни, верукозни, гигантоцелуларни, вретенасто - ћелијски, акантоцитични и лимфоепителиому сличан планоцелуларни карцином. Карцином вулве је углавном мултицентричан (28-75% случајева). Код млађих пацијенткиња је мултицентричност присутна у 100% случајева што се доводи у везу са HPV инфекцијом.

Овај карцином рано даје метастазе најпре у ингвиналне и феморалне лимфне чворове а касније у лимфне чворове карлице. Удаљене метастазе се јављају касно и то у плућима, јетри и на другим местима. Прогноза је у директној зависности од величине тумора и хистолошког степена диференцијације, од дубине инвазије, нуклеарног градуса, локалног имунолошког одговора и клиничког стадијума. (33)

Лечење може бити хируршко и радиотерапеутско. Све хируршке технике које се данас користе имају за циљ одстрањење примарног тумора и регионалних лимфних жлезда. Метода избора је радикална вулвектомија која може бити обимна, а такође треба одстранити и што већу област лимфног ткива, које може бити захваћено малигнуим процесом. Зрачење се користи углавном као допунска метода хируршког третмана. Резултати примарног зрачења карцинома вулве значајно заостају за хируршким. Иначе овакав начин лечења се примењује код жена које због лошег општег стања нису операбилне. (34-35)

Метастатски тумори вулве су врло ретки и чине 8% свих малигнух тумора вулве. Могу се наћи метастазе карцинома: грлића и тела материце, бубрега, уретре, дојке, плућа, хориокарцином као и малигни меланом. (36, 37)

ЦИЉ РАДА

Од хистопатолошки потврђених промена биопсијског и оперативног материјала вулве, прагиће се и оне које су бенигног карактера, као и промене премалигнуог карактера вулве (VIN I, VIN II, VIN III) и њихова евентуална удруженост са почетном инвазијом, затим малигне промене вулве које обухватају како примарне карциноме (carcinoma planocellulare) тако и метастатске.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

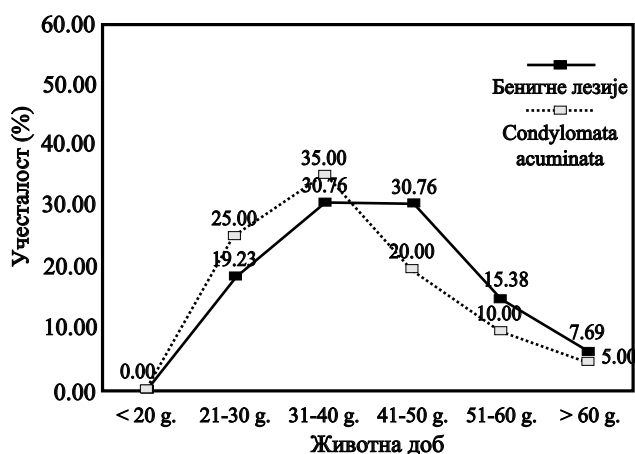
Ова студија се заснива на проспективној анализи биопсијског и оперативног материјала узетог од 1331 пацијенткиње лечене на ГАК "Народни фронт" Београд. Овај материјал обрађиван је у хистопатолошкој лабораторији ове клинике. Узорци ткива су након презимања фиксирани а потом припремани за дефинитивну обраду након које су обојени на хематоксилин-еозин (HE).

У обради резултата коришћене су стандардне статистичке методе (Студентов Т-тест за мале и велике независне узорке, χ^2 тест, Т-тест пропорције, Тест Колмогорова и Смирнова, Пирсонов коефицијент линеарне корелације и Спирманов коефицијент корелације рангова).

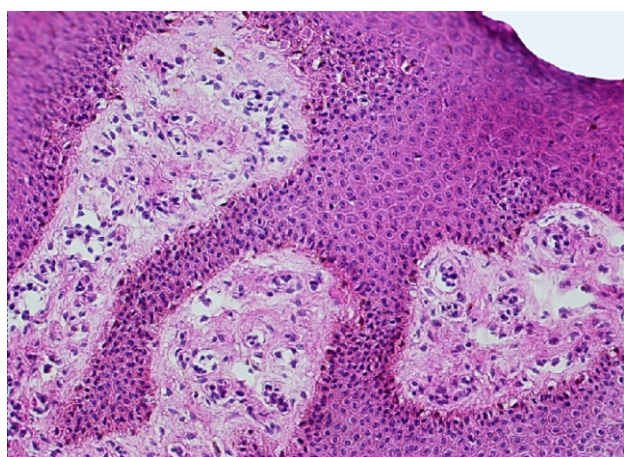
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

На обрађеном материјалу забележено је 46 случајева бенигнух промена вулве потврђених хистопатолошки. Од тог броја 20 (43.48%) је било condylomata acuminata, промене удруженом са HPV инфекцијом. Највећа заступљеност ових промена налази се у животној доби од 31-40 година. Оно што се може видети на об-

рађеном материјалу а што је забележено и у литератури је да је за остале НР потврђене бенигне дијагнозе, индикација за узимање биопсије била сумња на кондиломе. (Графикон 1.)



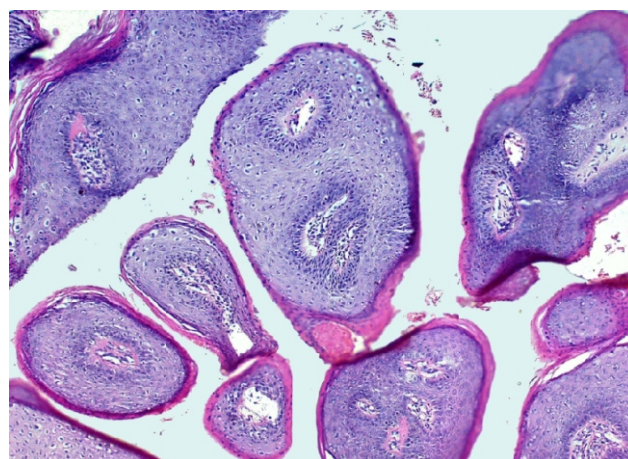
Графикон 1. - Хистопатолошке промене бенигног карактера биопсијског и оперативног материјала вулве.



Слика 1. - *Papilloma vulvae*. HE x 100.

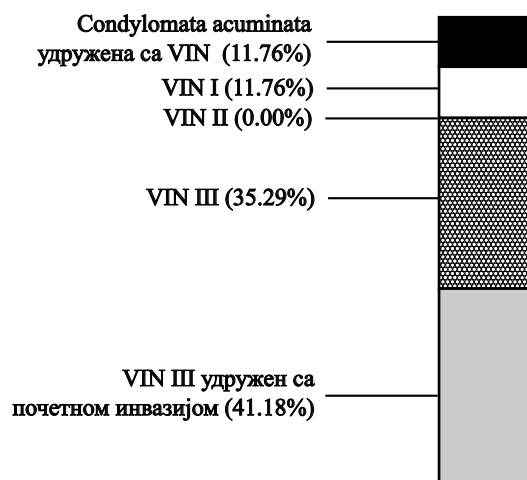
Дијагнозе које се при НР анализи овог биопсијског материјала добијају, сматра се да су у диференцијално дијагностичком односу са кондилоима (на основу њиховог макроскопског изгледа) и то су: фиброепителијани полипи, папиломи, *moluscum contagiosum*, невисуи, VIN, чак и нормална анатомија. Кондиломи представљају најчесталију лезију вулве. Тачна инциденца није утврђена и према подацима добијеним из центара у којима се води евиденција о сексуално преносивим болестима, НРV инфекција вулве присутна је код 30% сексуално активних жена. Клиничке манифестације инфекције у виду кондилома вулве у овој групи жена износе 10%. (38)

Од 17 случајева премалигнух промена вулве потврђених хистопатолошки VIN I као лакши степен премалигнух промена била је присутна у 2 случаја (11.76%), док су VIN II и VIN III као тежи степени пре-



Слика 2. *Condylomata acuminata vulvae*. HE x 100.

малигнух лезија били присутни у 8 случајева. VIN као премалигна лезија удружен са бенижном променом *condylomata acuminata* била је присутна у 2 случаја (11.76%). У 7 случајева (41.18%) забележен је прелаз тежег степена премалигну лезије VIN III у почетну инвазију. Хистопатолошки потврђене VIN промене су најзаступљеније у животној доби преко 60 година живота. (Графикон 2).

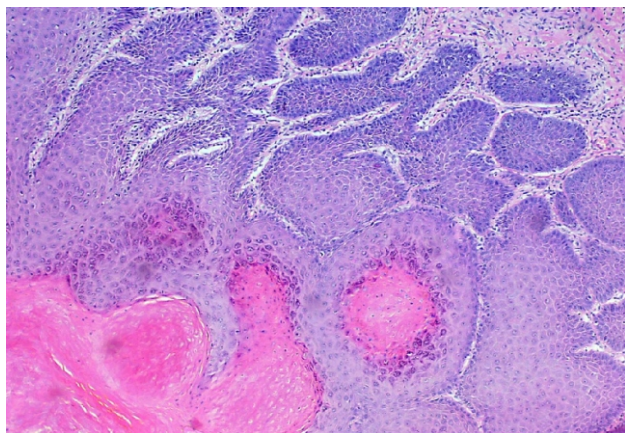


Графикон 2. - Хистопатолошке промене премалигнуог карактера биопсијског и оперативног материјала вулве.

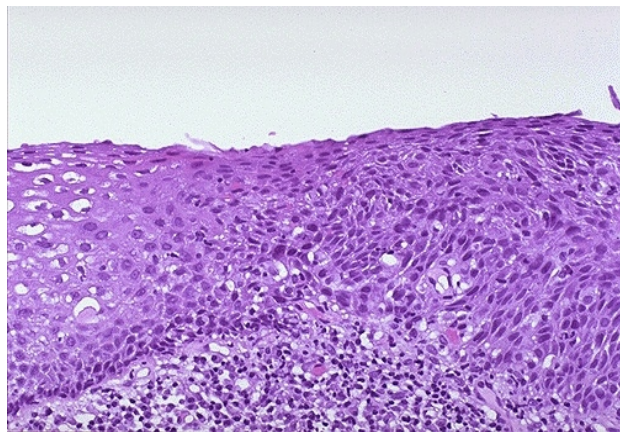
Вулварна интраепителна неоплазија најчешће настаје у жена током репродуктивних година. 50% пацијенткиња је млађе од 40 година, а средња старост у којој се открива VIN је 35-40 година (39).

И овде се као један од фактора ризика наводи инфекција НРV. 25-50% лезија је удружено са кондилоима.

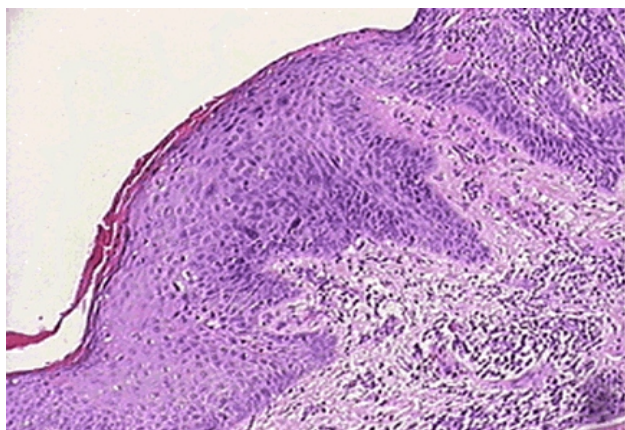
Од малигнух тумора вулве било је 13 случајева инвазивних планоцелуларних карцинома. Од тога је са хистолошким градусом G1N1 било 6 (42.86%). Са хистолошким градусом G2N2 5 (35.71%), а са хистолош-



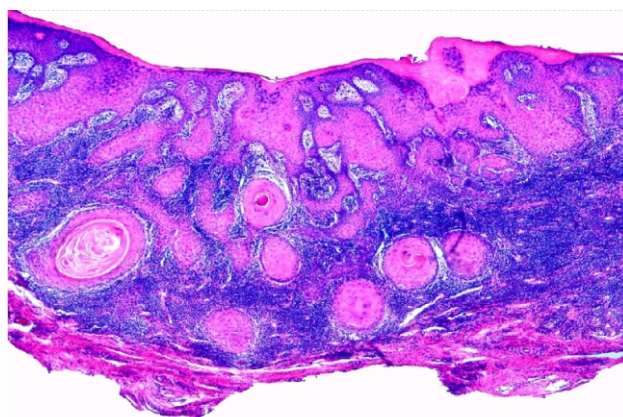
Слика 3. - VIN I. HE x 100.



Слика 5. - VIN III. HE x 100.

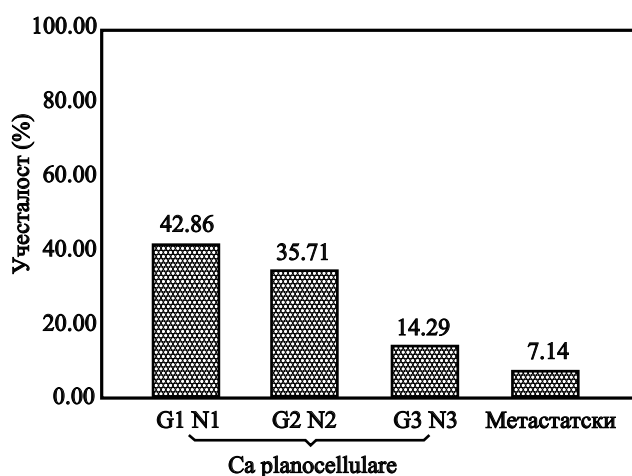


Слика 4. - VIN II. HE x 100.



Слика 6. - Carcinoma planocellulare invasivum vulvae G1N1. HE x 100.

ким градусом G3N3 2 случаја (14.29). Пландоцелуларни карцином вулве је најзаступљенији у жена које су имале више од 60 год. ($D=0.619$; $p<0.01$). Од 14 дијагностикованих карцинома вулве један је био метастатски (7,14%). (Графикон 3)



Графикон 3. - Хистопатолошке промене малигног карактера биопсијског и оперативног материјала.

Малигне болести вулве чине 4% (од 3-8%) примарних малигнитета женског гениталног система. Најчешћи је пландоцелуларни карцином који се дијагностикује у 90% жена. За око 10% наизглед примарних тумора вулве показало се да су уствари метастатски. Пландоцелуларни карцином се може открити у свимзрастима, од 14-95 година, али је просечна старост у којој се јавља 60 година. (40) У многим случајевима VIN се сматра прекурсором инвазивног карцинома.

ЗАКЉУЧАК

Дистрибуција морфолошких промена вулве у односу на животну доб је за бенигне лезије 31-40 г живота, за премалигне (VIN I, II, III) 35-40 г, док се малигни тумори вулве најчешће дијагностикују у животној доби преко 60 г. Пландоцелуларни карцином као најчешћи малигни тумор вулве најчешће је хистолошког градуса G1N1 (42,86%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox H, Wells M.: Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology*. 2003 Mar;42(3):209-16.
2. Jiménez-Ayala M, Jiménez-Ayala B.: Terminology for vulvar cytology based on the Bethesda System. *Acta Cytol*. 2002 Jul-Aug;46(4):645-50.

3. Oprić M., Petković S.: Ginekološka onkologija; Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1996.
4. Hadžić B, Đurđević S, Hadžić M, Jerant-Patić V.: Morphologic manifestations of human papillomavirus infection in the vulvar and anogen. region. *Med Pregl.* 1998; 51 (5-6):265-70.
5. Mulvany NJ, Allen DG.: Differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(1):125-35.
6. Kanfman R.H., Viral infection. In: Kanfman R.H.: *Faro's (eds) Benign Diseases of the Vulvar and Vagina*, Mosby, st Louis-Toronto 1994; 77 : 918-22.
7. Wang J, Liu Y, Jin H, Wang B, Wang H.: Clinical and experimental studies on condyloma acuminata. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2000 Oct;22(5):487-90.
8. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W.: Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer.* 2006 Aug 15;119(4):888-93.
9. Akerman G, Dussour C, Haddad B, Paniel BJ, Rouzier R.: Epidemiology of vulvar intra-epithelial neoplasias. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007 Dec;35(12):1251-6.
10. Beutner K.R.: Human papillomavirus infection of the vulva. *Semin Dermatol* 1996; 15 (1): 2-7.
11. Sauthier P, Petignat P.: Diagnosis and management of vulvar intraepithelial neoplasias and invasive vulvar cancers. *Gynecol Geburtshilfliche Rundsch.* 2007;47(2):88-93.
12. Rus K.D., Sutton G.P., Look K.Y., Roman A.: Analysis of invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vulvar intraepithelial neoplasia for the presence of human papilloma virus DNA. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 918-22.
13. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ.: The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol.* 2006 Dec;30(12):1513-8.
14. Wang H, Qiao YL.: Human papillomavirus types and their related diseases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2007 Oct;29(5):678-84.
15. Haley JC, Mirowski GW, Hood AF.: Benign vulvar tumors. *Semin Cutan Med Surg.* 1998 Sep;17(3):196-204.
16. Djurdjević S, Segedi D, Vejnović T, Vejnović J.: Modern approach to classification of precancerous conditions and vulvar dystrophy. *Med Pregl.* 1995;48(11-12):399-404.
17. Bobkiewicz P.: Vulvar dystrophies. *Patol Pol.* 1990;41(4): 173-7.
18. Fredrich E.G.: Vulvar dystrophy gynecol. *Clin. Obstet.* 1985, 28(1): 178-87.
19. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR.: Histopathologic 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 Mar; 30(3):310-8.
20. Lee ES, Allen D, Scurry J.: Pseudoepitheliomatous hyperplasia in lichen sclerosus of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2003 Jan;22(1):57-62.
21. Hording U., Junge J., Poulsen H.: Vulvar intraepithelial neoplasia III : Viral disease undertermined progressive potential. *Gynecol. Oncol.* 1995. 56-276.
22. van der Avoort IA, van der Laak JA, Paffen A, Grefte JM, Massuger LF, de Wilde PC, de Hullu JA, Bulten J.: MIB1 expression in basal cell layer: a diagnostic tool to identify premalignancies of the vulva. *Mod Pathol.* 2007 Jul;20(7):770-8. Epub 2007 Apr 27.
23. Jones RW.: Vulva intraepithelial neoplasia: current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22(6):393-402.
24. Hording U., Jange J., Dangard S.: Vulvar squamous cell carcinoma and papilloma virus indication for two different etiologies. *Gynecol. Oncol.* 1994, 52-241.
25. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ.: The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol.* 2006 Dec;30(12):1513-8.
26. Friedrich E.G.Jr., Wilkinsoj E.J., Fu Y.S.: Ca. in situ of the vulva: A continuing challenge. *Obs. Gyn.* 1980, 136-830.
27. Murphy D, Redman C, Thomas E.: Premalignant vulval disorders. *Clin Evid.* 2002 Dec;(8):1965-71.
28. Riethmuller D., Gay C., Bertrand X. et al.: Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by hibrid capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999;8 : 157-64.
29. Weyers W, Petersen EE.: Vulvar biopsy as the basis of effective therapy. *Ther Umsch.* 2002 Sep;59(9):454-8.
30. Kagie M.J., Kenter G.G.: Zomerdijk -Noojen Y., et all: Human papilloma virus infection in squamous cell carcinoma of the vulva in various synchronous epithelial changes and in normal vulvar scin. *Gynecol. Oncol.* 1997, 67(2): 178-83.
31. Schnürch HG.: Vulvar carcinoma. Diagnosis and therapy. *Urologe A.* 2004. 1;43(7):W849-59.
32. Janjić M.: Patologija ženskog genitalnog sistema, Beograd, 1992.
33. Oprić M., Petković S.: Ginekološka onkologija; Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1996.
34. Leon Kos.: Operativna terapija ginekoloških malignih tumora u: Kurjak A.: Ginekologija i perinatologija, Naprijed, Zagreb, 1989, 135.
35. Oda T, Fujiwara K, Suzuki S, Kono I.: Treatment of vulvar cancer-updated information. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2002 Aug; 29(8):1383-8.
36. Chao H, Sun J.: Metastatic tumors of the vulva: a report of 78 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999; 34(5):297-300.
37. Pérez Montiel D, Puebla Mora AG, Cantú de León D.: Vulvar metastatic disease: experience at the National Institute of Cancer of Mexico. *Ginecol Obstet Mex.* 2004 May;72:215-8.
38. Stanimirović B. i sar : Patologija cerviksa, vagine i vulve, *Elit Medica* 1999.
39. Sturgeon S.R., Brinton L.A., Devesa S.S.: In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1773-1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 : 1482.
40. Green T.H.: Carcinoma of the vulva: A reassessment obst. gynecol., 1978, 52 : 462-469.