

MEDICAL SCIENCES

VULVAL SCLEROATROPHIC LICHEN: AN INNOVATIVE TREATMENT METHOD USING PHOTODYNAMIC THERAPY

Gariaieva I.

*National University healthcare of Ukraine
named after P.L. Shupryk
Kyiv, Ukraine*

СКЛЕРОАТРОФІЧНИЙ ЛІХЕН ВУЛЬВИ: ІННОВАЦІЙНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Гаряєва І.А.

*Національний Університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шуприка
м. Київ, Україна*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15754172>

Abstract

The problem of scleroatrophic lichen of the vulva is extremely urgent and requires the development of a modern innovative methodology for the treatment of the disease.

Among scientists, there is no single solution regarding specific methods of long-term treatment of the disease, since its very frequent consequence is the appearance of keloid scars, which can cause disability of the patient. A study of European medical treatment protocols shows that the process mainly involves a reduction in the symptoms of the disease and there is practically no long-term remission.

Studies of the treatment of the disease in the early stages using the innovative method of photodynamic therapy provide an opportunity to verify the high effectiveness of the method, the advantage of which is that the treatment is well tolerated by patients, reduces itching, dryness, and significantly improves the structure of the mucosa. The use of photodynamic therapy is an effective method of treating moderate to severe stages of lichen sclerosis of the vulva.

Анотація

Проблема склероатрофічного ліхену вульви є надзвичайно актуальною та вимагає розробки сучасної інноваційної методології лікування захворювання.

Серед науковців відсутнє єдине рішення щодо конкретних методів тривалого лікування хвороби, оскільки дуже частим її наслідком є поява келоїдних рубців, що може спричинити інвалідність пацієнта. Вивчення європейських медичних протоколів лікування показує, що в процесі відбувається, головним чином, зменшення симптомів захворювання та практично є відсутньою довготривала ремісія.

Дослідження лікування захворювання на ранніх стадіях за інноваційною методикою фотодинамічної терапії надають можливість переконатися у високорезультативності методу, перевагою якого є те, що лікування добре переноситься пацієнтами, зменшує свербіж, сухість та суттєво покращує структуру слизової. Застосування фотодинамічної терапії є ефективним методом лікування помірних та важких стадій склероатрофічного ліхену вульви.

Keywords: scleroatrophic lichen of the vulva, photodynamic therapy, innovative treatment methodologies.

Ключові слова: склероатрофічний ліхен вульви, фотодинамічна терапія, інноваційні методології лікування.

Склероатрофічний ліхен вульви (СЛВ) (lichen sclerosus et atrophicus - VLS) відноситься до типу повільно прогресуючих захворювань хронічного типу, що вражає зовнішні статеві органи людини та має виражену вогнищеву атрофію. Статистичні дані показують, що найчастіше захворювання спостерігається у дітей та жінок репродуктивного та менопаузного віку [4, 10].

Особливості патогенезу VLS зумовлюють певні діагностичні та лікувальні складності. Незважаючи на спроби вчених усього світу використовувати різні методи лікування даного захворювання, усі вони зазвичай носять тимчасовий терапевтичний характер, а головним недоліком є короткий час ремісії.

Світова поширеність склероатрофічного ліхену вульви коливається від 0,1% до 1,67% [6]. Точна поширеність хвороби не була встановлена та, ймовірно, недооцінена, особливо у молодих жінок [1,3,10]. Дослідження виявили бімодальний початок захворювання, тобто у дітей препубертатного віку та жінок у постменопаузі [7]. Однак, останні дослідження показують, що VLS також може впливати на деякі інші вікові групи [3, 5]. За рівнем захворюваності переважають жінки похилого віку

(3%), у той час як склеротичний лишай уражає близько 0,07 % чоловіків [2,6,8]. Співвідношення чоловіків і жінок коливається від 1:3 до 1:10 та дуже рідко спостерігається рівний розподіл [8, 12].

Дослідження свідчать про багатофакторне походження етіології, наприклад аутоімунні механізми, генетична схильність, асоціація з вірусними захворюваннями, травма, хронічне подразнення та ендокринні розлади [5, 9-11]. Припускають, що це пов'язано з генетичними, екологічними або гормональними факторами [12-13]. Існує наукове припущення, що це може бути пов'язано з інфекційними агентами, включаючи вірус папіломи людини, *Borrelia burgdorferi* (хвороба Лайма) або вірус Епштейна-Барра [11, 14, 15]. Серед безлічі патогенних факторів, згаданих у літературі, найбільш ймовірним фактором, що викликає VLS є аутоімунологічний та генетичний. Ця гіпотеза підтверджується більш частою появою тканин специфічних антитіл, співіснуванням VLS з іншими аутоімунологічними захворюваннями, зокрема аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози та вітіліго, а також асоціаціями з антигеном DQ7 класу II HLA [13 - 15]. Аутоімунні механізми можуть відігравати певну роль у спричиненні VLS, оскільки він часто виникає разом з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як аутоімунний тиреоїдит, гніздова алопеція, вітіліго та перніціозна анемія. Крім того, було виявлено, що більшість пацієнтів з VLS мають циркулюючі аутоантитіла [9, 12].

Можливим поясненням походження склероатрофічного ліхену є зниження рівня ферменту 5 α -редуктази у вульві. Пацієнти з VLS без лікування мали значно вищі рівні вільного тестостерону та значно нижчі рівні дигідротестостерону та андростендіону порівняно з типовими значеннями для їхнього віку [7, 9]. Крім того, встановлено, що VLS має менше ядерних рецепторів андрогенів; встановлено, що запущена стадія VLS має менше рецепторів андрогенів, ніж ранній етап захворювання [11 - 15]. Втрата експресії андрогенних рецепторів (понижена регуляція) у VLS може бути вторинною, результатом зміни плоскоклітинного фенотипу, а не гормональної етіології [8 - 10].

Зміна вагінальної на генітальну вульву у здорової жінки характеризується збільшенням рецепторів андрогенів і зниженням рецепторів естрогену та прогестерону. У пацієнтів з VLS встановлена нижча експресія андрогенних рецепторів вульви [3 - 5]. Останні дослідження показують, що оральні контрацептиви з антиандрогенними властивостями, можуть порушити андроген-залежний ріст шкіри вульви, тим самим спричиняючи ранній початок VLS у меншості чутливих молодих жінок [2 - 4].

Діагностика ранніх стадій VLS наглядно демонструє, що існують чітко обмежені тонкі блискучі ділянки білого кольору слонов'ячої кістки, які зазвичай розташовані на малих статевих губах, вагінальному вході та вилці. Підвищена схильність до ламкості та ураження - характерні ознаки VLS - призводять до розвитку ерозій, тріщин, пурпури і

петехій. Особливо часто тріщини виникають між клітором і уретрою, в міжгубних борознах і в основі заднього проходу. Крім того, ці ураження часто виникають під час статевого акту або як наслідок некомпетентного агресивного гінекологічного огляду. З часом можуть з'явитися пізні ускладнення, внаслідок розвитку атрофічних змін і рубцевих змін. Шкірно-слизові ураження супроводжуються сверблячкою, яка особливо сильна вночі і тому погіршує якість сну, а також інтенсивним болем, диспареунією або навіть апареунією та ускладненим відтоком сечі. Крім того, при ураженні перианальної області, що трапляється приблизно у однієї третини жінок, можуть виникнути проблеми з дефекацією [10-12]. Ризик розвитку плоскоклітинної карциноми вульви (SCC) при VLS становить 0,2% - 3,9%. Фактори, що сприяють цьому ризику, включають вік, наявність інтраепітеліальної неоплазії вульви, тривалий анамнез VLS, пізню діагностику VLS і лише часткову комплаєнтність щодо застосування місцевого лікування [14].

VLS викликає хронічний свербіж і біль у вагінальній області та області навколо заднього проходу. Рубці після запалення можуть завдати серйозної шкоди, викликаючи закладення клітора у жінок і дівчат, зрощення статевих губ і звуження отвору піхви. Важливими є ранні діагностика та лікування, а також постійне спостереження за перебігом захворювання, оскільки VLS здатний призводити до утворення важко виліковних рубців, функціональних порушень та злоякісної еволюції [14 - 15]. Спонтанні ремісії відбуваються вкрай рідко [15]. Раннє втручання та відповідне лікування можуть запобігти довгостроковим важким наслідкам захворювання - анатомічній деградації та розвитку плоскоклітинної карциноми (SCC) [11, 15].

Слід зазначити, що певний відсоток захворювання протікає безсимптомно (15-40%), а фактична поширеність VLS невідома [5, 10]. Попередні дослідження показали, що VLS є рідкісним захворюванням, яке вражає 1 з 300-1000 жінок [14]; тим не менш, новітні дослідження вказують на більшу частоту (1 з 60) [12], і потенційно вона може досягати 1 з 30 у літніх пацієнток [7]. Відповідно до дослідження, проведеного в Сполучених Штатах Америки з 2020 по 2023 рік, VLS мав поширеність, розраховану на основі зареєстрованих випадків - 0,05%, що нижче, ніж повідомлялося раніше, і свідчить про значний показник недостатньої діагностики [13]. Незважаючи на те, що VLS вражає жінок будь-якого віку, пік його поширеності припадає на два різні вікові періоди: дівчата в препубертатному віці (1 з 900) і жінки в пери- або постменопаузі (тобто після менопаузи) [14 - 15]. Такі вікові характеристики свідчать про те, що гіпоестрогенія має певний вплив на розвиток VLS [5].

Аналіз світових досліджень та публікацій свідчить про те, що проблема не може бути вирішена самостійно і потребує розробки новітньої методології лікування. Серед науковців відсутнє єдине рішення щодо конкретних методів тривалого ліку-

вання захворювання [6 - 8]. Відмічається, що існуючі протоколи лікування є незадовільними, оскільки дуже частим наслідком хвороби є розвиток келоїдних рубців, що може спричинити інвалідність людини, незважаючи на лікування. Згідно з тією ж оцінкою, лікування головним чином зосереджено на зменшенні симптомів, а проактивне лікування може розглядатися для підтримки ремісії у випадках активної стадії захворювання [9].

Поступова дегенерація, яка визначає клінічне прогресування VLS, може призвести до аномальної зміни стандартної структури аногенітальної області. Про запальну природу захворювання свідчить підвищена експресія IFN- γ , TNF- α та IL1 α та значна реструктуризація розташування фібриліну, колагену та еластину в ураженій тканині [5 - 7]. Застосування стандартного лікування ефективно покращує первинні симптоми. Однак спостерігається тривале збереження анатомічних пошкоджень, таких як атрофія та рубці [5 - 9].

Враховуючи вищенаведену інформацію, слід зазначити, що пацієнти з VLS становлять групу ризику злоякісної трансформації. У популяційному дослідженні з оцінкою злоякісного потенціалу VLS було виявлено 812 випадків раку серед 7616 пацієнтів протягом періоду спостереження (Стандартизоване співвідношення захворюваності [SIR]: 1,13, - 95% CI 1,05 - 1,21). При цьому, що VLS був пов'язаний із підвищеним ризиком раку вульви (182 випадки, SIR: 33,6, 95% CI 28,9 - 38,6) і раку піхви (4 випадки, SIR: 3,69, 95% CI 1,01 - 9,44) [5 - 9].

Місцеві кортикостероїди (TCS) знайшли широке застосування при лікуванні VLS [7 - 8]. Інгібітори кальциневрину (TCI), такролімус і пімекролімус, є препаратами другої лінії, які менш ефективні, ніж клобетазолу пропіонат, у лікуванні VLS [4]. Інші методи лікування VLS включають циклоспорин, фототерапію (вужкосмуговий UVB, UVA1) і фотохіміотерапію (PUVA), пероральні ретиноїди та метотрексат [-3]. Крім того, у пацієнтів з ураженнями, резистентними до TCS, обнадійливі результати були отримані після використання стовбурових клітин жирової тканини та збагаченої тромбоцитами плазми [8].

Було проведено наукові дослідження, що охоплювало 102 пацієнтки віком 19–85 років, які мали справу з VLS протягом 1–29 років, були включені до фотодинамічної терапії (ФДТ) із застосуванням 5% 5-АЛК у формі гелю в поєднанні з 2% диметилсульфоксидом (ДМСО). Гель наносили на вульву, а через 3 години уражені ділянки опромінювали галогенною лампою, яка випромінювала світло в діапазоні 590–760 нм з щільністю потужності 204 мВт/см², дозою 120 Дж/см² під час 10-хвилинного опромінення. ФДТ застосовували один раз на тиждень протягом десяти тижнів. За результатами досліджень через три місяці 87,3% пацієнтів досягли повної або часткової ремісії. Найзначнішою вульвоскопічною відповіддю було зменшення субепітеліальних екхімозів і телеангіектазій (78,9%) і зменшення ерозій і тріщин (70,9%). Част-

кова ремісія ліхеніфікації з гіперкератозом відзначена в 51,6% випадків. Найменш сприятливі результати спостерігалася у випадку атрофічних уражень (37,4% випадків) [12]. В інших обсерваційних дослідженнях оцінювали ефективність метиламінолевуліату ФДТ (MAL-PDT) для встановлення терапевтичного алгоритму на основі тяжкості захворювання для 33 пацієнтів із VLS. Після ретельного обстеження уражень дев'ять пацієнтів пройшли MAL-PDT, що призвело до повного зникнення уражень у всіх пацієнтів.

Проведені дослідження надають змогу стверджувати, що для лікування важких стадій VLS MAL-PDT виявилася найефективнішим методом лікування [13].

Доказовий протокол лікування методом фотодинамічної терапії при встановленій довжині хвилі на ранніх стадіях захворювання може бути найкращою альтернативою всім іншим протоколам лікування, беручи до уваги те, що терапія добре переноситься пацієнтами, зменшує свербіж і сухість і покращує структуру слизової.

Використання MAL-PDT виявилось ефективним засобом лікування помірних та важких стадій VLS. Одинадцять досліджень за участю 337 жінок із VLS надали докази того, що ФДТ ефективно зменшує симптоми, пов'язані з хворобою та загальна оцінка клінічного поліпшення зовнішнього вигляду ураження є оптимальною.

Було досліджено вплив ФДТ на імунний статус при VLS, з особливим акцентом на профілі антинуклеарних антитіл (ANA). У цьому дослідженні взяли участь 100 жінок із VLS із супутнім аутоімунним захворюванням. Всі учасники пройшли 10 циклів ФДТ. Дослідження оцінювало аутоімунні антитіла до- та після ФДТ разом із оцінкою клінічної відповіді в дворічному перспективному контрольному дослідженні до- та після. Після ФДТ спостерігалася суттєве зменшення інтенсивності симптомів (свербіж, свербіж, дискомфорт у вульві). Результати терапії показали часткове зменшення проявів у 41% пацієнтів, відсутність симптомів у 51% і стійкі або погіршені симптоми лише у 8%. Найбільш поширеними аутоімунними захворюваннями були захворювання щитовидної залози, вітіліго та артрит. Серед пацієнтів із додатковим аутоімунним захворюванням (40 пацієнтів) до ФДТ 57% мали антитіла до ANA. Середній рівень ANA в цій групі значно знизився після лікування ФДТ (261,74 МО/мл до проти 123,20 МО/мл після лікування). Результати дослідження дозволяють припустити, що ФДТ може позитивно впливати на імунний статус пацієнтів із VLS [8].

Використання 5-ALA-PDT (85 мВт/см² і 62,5 Дж/см) із зеленим світлом (довжина хвилі складала 540 нм) для лікування пацієнтів із VLS надає значну перевагу з огляду толерантності до опромінення, уникаючи інтенсивного болю, зазвичай пов'язаного з червоним світлом. Результати досліджень надають позитивні прогнози: протягом 2 місяців після застосування ФДТ спостерігається зменшення свербіжів у 81,8% учасників. Через 4 місяці

72,7% пацієнтів не відчували свербіння і такий показник був сталим на рівні 63,6% через 6 місяців. Таким чином, застосування 5-ALA-PDT із зеленим світлом добре переноситься та може ефективно полегшити свербіж у пацієнтів із VLS [13].

Фототерапію (вужкосмугову фототерапію UVB, UVA1 та місцеву фототерапію PUVA) [13-15] для VLS слід розглядати лише після того, як традиційна терапія виявиться неефективною, оскільки вона не забезпечує найкращого полегшення симптомів, покращення якості життя чи практичності порівняно з TCS [13]. Крім того, поява раку шкіри після фототерапії є малоімовірною в області геніталій, особливо враховуючи підвищений ризик раку при VLS [3].

Фотодинамічна терапія з використанням 5-амінолевулінової кислоти (5-ALA) є життєздатним варіантом лікування неконтрольованого свербіж у пацієнтів при VLS, коли інші методи лікування виявилися безуспішними [10]. Тим не менш, існують розбіжності щодо клінічних і гістологічних поліпшень [14]. Деякі випадки продемонстрували загострення поверхневих ерозій і покращення клінічних симптомів після ФДТ, тоді як інші не показали жодних клінічних змін [14].

Роль фотодинамічної терапії (ФДТ) у лікуванні VLS являє високоефективний засіб лікування, оскільки має доказові результати досліджень і хороший прогнозований результат. Відповідно до рекомендацій, заснованих на отриманих результатах досліджень, такий метод має значні клінічні переваги, особливо з аналізу огляду суб'єктивних скарг, пов'язаних із наявністю уражень шкіри. Метод фотодинамічної терапії слід розглядати як оптимальний у випадках, резистентних до стандартного лікування. Однак, пацієнта слід проінформувати про необхідність проведення декількох процедур, що створює достатньо тривалий термін лікування [3].

Метод ФДТ – відноситься до типу лікування, що полягає у використанні фотосенсибілізуючої хімічної речовини для викликання ефекту фототоксичності [14]. Цей метод заснований на взаємодії трьох нетоксичних агентів: світла відповідної довжини хвилі, фотосенсибілізатора та кисню, які разом призводять до селективного фотоокислення пошкоджених тканин без пошкодження навколишньої здорової шкіри [15].

В ході наукових досліджень особливу увагу було приділено суб'єктивним симптомам, особливо свербіж, який вважається основним дискомфортом для пацієнтів із VLS.

Фотодинамічну терапію вважають ефективною у зменшенні симптомів свербіж, виміряного за шкалою VAS або VRS [1, 4, 14]. Водночас із високою терапевтичною ефективністю ФДТ у полегшенні симптомів свербіж певні дослідження вказують на поступовий характер зникнення симптомів з подальшим прогресом у лікуванні [1-5].

ФДТ позитивно впливає на загострення ерозій [4, 5], в переважній більшості - зовнішніх ерозій [15]. Встановлено вплив терапії на зменшення розміру вогнищ VLS або їх повне зникнення [14-15].

Результати проведених досліджень доводять значне зниження загальної об'єктивної оцінки через 6 місяців після лікування методом фотодинамічної терапії, яка включала такі симптоми, як лейкоплакія, еритема, гіперкератоз, пурпурні ураження та екскоріації, пов'язані зі свербінням [15].

Гістопатологічні дослідження ефективності ФДТ встановили її вплив лише на суб'єктивні симптоми, оскільки не було виявлено покращення гістопатологічних результатів [14]. Однак, імуногістохімічна оцінка зазначеного лікування дозволила виявити збільшення апоптотичного індексу, а також ефект ФДТ шляхом індукції апоптозу в оброблених тканинах [13]. ФДТ здатна сприяти зникненню хронічного запалення та ацелюлярних пучків колагену зі значним покращенням епітеліальної вакуолярної дегенерації [12].

Встановлено загальні показники оптимальної переносимості лікування ФДТ та відмічено короточасну стійкість ускладнень. Інколи спостерігались побічні ефекти, але їх вплив на стан пацієнта був незначний, тому припинення продовження лікування через ускладнення не спостерігалось.

Як зазначалося вище, механізмом дії фотодинамічної терапії є базова взаємодія трьох елементів: фотосенсибілізатора, світла відповідної довжини хвилі і кисню. Результатом такої взаємодії є виробництво цитотоксичних активних форм кисню, які вибірково руйнують пошкоджену тканину, залишаючи нормальну шкіру недоторкованою [10]. Однак точний механізм дії ФДТ при лікуванні VLS залишає широке поле для подальших досліджень. Вважається, що він насамперед націлений на склероз шкіри, оскільки було показано, що ФДТ індукуює апоптоз лімфоцитів і кератиноцитів, водночас змінюючи експресію як цитокінів, так і металопротеїназ, які відіграють роль у ремоделюванні шкіри [11]. Відзначається вплив ФДТ на імунний статус пацієнтів після процедур, тобто значне зниження титрів антинуклеарних антитіл, що відносить ФДТ до методів з імуномодуючим потенціалом [12].

Лікування VLS за відсутності або підтвердженої наявності ВПЛ-інфекції визначено як однаково ефективне [13].

Зазвичай при лікуванні VLS часто використовують місцеві кортикостероїди, які при постійному застосуванні мають численні побічні ефекти [14]. Крім того, існує великий ризик рецидиву VLS після їх застосування дуже високий [15], що відносить такий тип лікування до малодієвих. Запровадження методу фотодинамічної терапії дає величезну перевагу - тривалий період ремісії та практично відсутні побічні прояви лікування [11-14].

Зважаючи на відсутність ускладнень у вигляді рубців або змін у структурі та функції оброблених тканин, а також відсутність впливу на репродуктивну здатність, ФДТ пропонується як метод лікування молодих жінок дітородного віку [13]. Можливість використання форми пластиру, що містить фотосенсибілізатор надає можливість надання цій процедури амбулаторного статусу, що є надзвичайно зручним та економить час для пацієнтів [14].

VLS, безумовно, має великий вплив на інтелектуальне та фізичне здоров'я пацієнтів. Це не тільки змінює архітектуру та морфологію вульви, але й викликає широкий спектр суб'єктивних скарг.

Величезна ефективність використання інноваційного методу фотодинамічної терапії для полегшення симптомів захворювання пацієнтів, а найголовніше – для лікування VLS є надзвичайно перспективним напрямом сучасної медицини.

Список літератури:

1. Aidé S, Lattario FR, Almeida G, et al. Epstein-barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(4):319–322. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181d734f1.
2. Azurdia R, Luzzi G, Byren I, Welsh K, Wojnarowska F, Marren P. et al. Lichen sclerosis in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *British Journal of Dermatology.* 1999;140:79–83. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02611.x.
3. Campolmi, P.; Cannarozzo, G.; Bennardo, L.; Clementi, A.; Sannino, M.; Nisticò, S. Fractional Micro-Ablative CO₂ Laser as Therapy in Penile Lichen Sclerosis: CO₂ Laser to Treat Penile Lichen Sclerosis. *J. Lasers Med Sci.* 2021, 12, e61.
4. Cooper, S.M.; Ali, I.; Baldo, M.; Wojnarowska, F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: A case-control study. *Arch. Dermatol.* 2008, 144, 1432–1435.
5. Dinh, H.; Purcell, S.M.; Chung, C.; Zaenglein, A.L. Pediatric Lichen Sclerosis: A Review of the Literature and Management Recommendations. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2016, 9, 49–54.
6. Doulaveri G, Armira K, Kouris A, et al. Genital vulvar lichen sclerosis in monozygotic twin women: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol.* 2013;5(3):321–325. doi: 10.1159/000356775.
7. Friedrich EGJr Kalra, P.S. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis, and the effect of topical testosterone. *N. Engl. J. Med.* 1984, 310, 488–491.
8. Jabłonowska, O.; Woźniacka, A.; Żebrowska, A. Lichen sclerosis. *Dermatol. Rev. Przegląd Dermatol.* 2021, 108, 126–136.
9. Kirtschig, G. Lichen Sclerosis-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch. Ärzteblatt Int.* 2016, 113, 337–343.
10. Kirtschig, G.; Becker, K.; Günthert, A.; Jassaitiene, D.; Cooper, S.; Chi, C.C.; Kreuter, A.; Rall, K.K.; Aberer, W.; Riechardt, S.; et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015, 29, e1–e43.
11. Kwok, R.; Shah, T.T.; Minhas, S. Recent advances in understanding and managing Lichen Sclerosis. *F1000Research* 2020, 9, F1000.
12. Melnick, L.E.; Steuer, A.B.; Bieber, A.K.; Wong, P.W.; Pomeranz, M.K. Lichen sclerosis among women in the United States. *Int. J. Women's Dermatol.* 2020, 6, 260–262.
13. Popa, A., Dumitrascu, M. C., Petca, A., Petca, R.-C., & Sandru, F. (2024). Vulvar Lichen Sclerosis: Navigating Sex Hormone Dynamics and Pioneering Personalized Treatment Paradigm. *Journal of Personalized Medicine*, 14(1), 76.
14. Singh, N.; Ghatage, P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosis: A Scoping Review. *Obstet. Gynecol. Int.* 2020, 2020, 7480754.
15. Tran, D.A.; Tan, X.; Macri, C.J.; Goldstein, A.T.; Fu, S.W. Lichen Sclerosis: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int. J. Biol. Sci.* 2019, 15, 1429–1439.