DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-35-40

CC BY 4.0

ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ВУЛЬВЫ

Кулешова С. В.[1, 2], Мухараева А. Д.[1], Дворецкая Е. В.,[1], Минушкина Л. О.[1, 3]

[1]ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ; Россия, 119146 Москва, ул. 2-я Фрунзенская, 4, стр. 1;
[2]Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское ш., 91;
[3]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Контакты: Светлана Вячеславовна Кулешова *svkul@list.ru*

Несмотря на свою редкость, рак вульвы сохраняет высокий потенциал для ухудшения качества жизни пациенток и ставит серьезные клинические задачи перед специалистами.
Одной из центральных задач современной онкологии является повышение эффективности методов раннего выявления и мониторинга рака вульвы. Важнейшим инструментом для решения этой задачи выступает цитологическая диагностика, основанная на анализе клеточного материала, полученного непосредственно из зоны предполагаемого очага поражения. Цитологический метод занимает центральное место в арсенале инструментов диагностики благодаря высоким чувствительности и специфичности, позволяющим уверенно распознавать ранние признаки трансформации нормального эпителия в раковую ткань.

Ключевые слова: рак вульвы, цитологическое исследование, вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN), дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия (dVIN), высокодифференцированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (HSIL)

Для цитирования: Кулешова С.В., Мухараева А.Д., Дворецкая Е.В., Минушкина Л.О. Возможности цитологической диагностики при поражениях вульвы. Онкопатология 2025;8(3):35–40.
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-35-40

Capabilities of diagnostic cytology in vulvar lesions

Kuleshova S. V.[1, 2], Mukharaeva A. D.[1], Dvoretskaya E. V.[1], Minushkina L. O.[1, 3]

[1]Polyclinic No. 2, Administration of the President of the Russian Federation; Build. 1, 4 2nd Frunzenskaya St., Moscow 119146, Russia;
[2]Academy of Postgraduate Education, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125371, Russia;
[3]Central State Medical Academy, Administration of the President of the Russian Federation; Build. 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Svetlana Vyacheslavovna Kuleshova *svkul@list.ru*

Despite its rarity, vulvar cancer retains a high potential for reducing the quality of life of patients and poses serious challenges for doctors.
One of the central tasks of modern oncology is to improve efficiency of methods of early detection and monitoring of vulvar cancer. The most important instrument in solving this problem is diagnostic cytology based on the analysis of cellular material obtained directly from the area of the suspected lesion. The cytologic method is the most important diagnostic tool due to its high sensitivity and specificity, allowing to confidently recognize early signs of the transformation of normal epithelium into cancerous tissue.

Keywords: vulvar cancer, diagnostic cytology, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

For citation: Kuleshova S.V., Mukharaeva A.D., Dvoretskaya E.V., Minushkina L.O. Capabilities of diagnostic cytology in vulvar lesions. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(3):35–40. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-35-40

Рак вульвы (РВ) представляет собой относительно редкую разновидность злокачественной опухоли женской репродуктивной системы, чаще всего диагностируемую у пациенток пожилого возраста, находящихся в постменопаузальном периоде. Эта патология характеризуется низкой распространенностью среди женского населения [1–3].

Несмотря на свою относительную редкость, РВ требует внимательного подхода к диагностике и лечению ввиду потенциальной агрессивности процесса.

Согласно статистике, представленной Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина, частота выявления первичного РВ составляет примерно 1–2 случая на 100 тыс. женского населения ежегодно [4].

Специфический скрининг, направленный исключительно на выявление патологии вульвы, отсутствует. Однако эффективная стратегия профилактики и раннего обнаружения заболеваний включает тщательное обследование женщины на предмет любых патологических изменений кожи наружных половых органов, включая воспалительные процессы, кондиломы, лейкоплакии и другие состояния, способствующие развитию злокачественных процессов. Раннее обнаружение предопухолевых поражений позволяет своевременно начать терапию, снижающую риск прогрессирования болезни и развития полноценного рака.

Фактически современные эпидемиологические знания, необходимые для разработки эффективных профилактических мероприятий против РВ, остаются ограниченными и недостаточными. Основной причиной сложности сравнительного анализа уровня заболеваемости в различных странах и временных промежутках служит отсутствие необходимой детализации информации. До недавнего времени сведения о случаях заболевания РВ часто объединялись в общую группу «прочих злокачественных новообразований женских половых органов». Подобный подход затруднял проведение объективных межрегиональных и международных сопоставлений, поскольку тенденции разных видов опухолей могли значительно отличаться друг от друга.

Недавно в издании «Заболеваемость раком на пяти континентах», выпущенном Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), были представлены подробные статистические данные относительно РВ [5]. Информация систематизирована согласно Международной классификации онкологических заболеваний 3-го издания (МКБ-О-3) [6]. Источник впервые предоставил исследователям возможность проанализировать специфику заболевания отдельно от прочих форм рака, локализованных в органах женской половой сферы.

Важность отдельной регистрации случаев РВ обусловлена уникальностью эпидемиологической картины данного вида онкопатологии. Риск развития заболевания в отдельных этнических группах, географических зонах проживания и социальных слоях общества существенно различается [7].

Ранее подобные различия невозможно было учесть должным образом, так как отсутствовали четкие критерии выделения отдельных подгрупп и категорий заболевания.

Необходимо отметить, что введение для РВ отдельного классификационного кода в МКБ-О-3 стало важным шагом вперед в развитии науки о здоровье. Оно позволило врачам-эпидемиологам получать более точные представления о распространении и динамике данного типа рака, проводить популяционные исследования и разрабатывать меры первичной и вторичной профилактики. Тем не менее предстоит решить ряд важных проблем, касающихся сбора качественных и репрезентативных статистических данных по различным группам населения. Информация, касающаяся отдельных стран, нередко бывает недостаточно полной или несопоставимой вследствие различного качества медицинского обслуживания, неодинаковых подходов к постановке диагноза и проведению обследования, а также иных факторов, влияющих на достоверность сведений.

Клинически течение заболевания может значительно различаться от случая к случаю. Некоторые пациентки жалуются лишь на незначительные симптомы, такие как зуд или дискомфорт в области наружных половых органов, тогда как другие отмечают наличие объемных образований или язвенных дефектов слизистой оболочки. Именно поэтому любое образование, появившееся на коже или слизистых оболочках вульвы, должно рассматриваться врачом как потенциально опасное и подлежащее обязательной верификации путем проведения биопсии. Подтверждение наличия инвазивного роста клеток посредством микроскопического анализа тканей является обязательным этапом диагностики.

Понимание путей развития РВ крайне актуально для современной медицины с учетом роста интереса к аналитическим аспектам его эпидемиологии. Существует консенсусное мнение, подтвержденное многочисленными научными публикациями, согласно которому данное заболевание развивается 2 основными путями, каждый из которых обусловлен определенными факторами риска [7–9].

Первый путь связан с вирусом папилломы человека (ВПЧ, human papillomavirus, HPV), главным образом его высокоонкогенными штаммами, такими как HPV-16 и HPV-18 [10]. По современным оценкам, ВПЧ-положительная форма РВ преобладает преимущественно в регионах с низкими социально-экономическими показателями и встречается в основном у молодых женщин в возрасте до менопаузы.

Второй путь представляет собой самостоятельный процесс, не связанный с инфекционным агентом. Эта

форма заболевания доминирует в развитых странах, поражая преимущественно пожилых женщин старше 60 лет. Патогенез такой формы ассоциируется с длительным воздействием эндогенных и экзогенных канцерогенов, генетическими мутациями и хроническими воспалительными заболеваниями вульвы.

Предшествующими формами ВПЧ-индуцированного РВ считаются внутрикожные диспластические процессы различной степени тяжести, обозначаемые термином «вульварная интраэпителиальная неоплазия» (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) [11].

Результаты анализа статистических данных показывают низкую частоту встречаемости РВ. Например, в 2023 г. на территории Москвы зарегистрировано 165 новых случаев данного заболевания, в то время как на территории всей РФ число первично выявленных больных составило 2185 [4]. Таким образом, заболеваемость находится на уровне менее 1 % от общего числа всех регистрируемых женских онкозаболеваний.

Несмотря на невысокую заболеваемость, проблема РВ осложняется двумя ключевыми факторами: сложностью своевременного выявления и низкой приверженностью пациенток старше 60 лет к регулярному прохождению профилактических осмотров у гинеколога.

Первый фактор обусловлен тем, что многие заболевания женской репродуктивной системы протекают бессимптомно или не имеют специфической клинической картины, особенно на ранних стадиях развития. Женщины часто обращаются за медицинской помощью лишь тогда, когда болезнь достигает запущенной стадии, что значительно снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз выздоровления.

Второй фактор связан с рядом психологических барьеров, препятствующих регулярному посещению врача-гинеколога женщинами пожилого возраста. К ним можно отнести страх перед неприятными процедурами обследования, стеснительность, недостаток информированности о важности профилактических визитов и наличие других приоритетов здоровья.

В настоящее время скрининговые тесты для выявления вульварных неоплазий отсутствуют, и для подтверждения клинического диагноза при всех дерматозах аногенитальной области рекомендуется проводить биопсию [12]. Эффективных методов наблюдения и лечения VIN, преинвазивного новообразования вульвы, существует немного. При подозрении на наличие новообразования необходимы тщательное обследование и прицельная биопсия. В зависимости от индивидуальных потребностей каждой пациентки может применяться комбинация хирургического и медикаментозного подходов.

Основной способ подтверждения диагноза заключается в проведении гистологического исследования биоптата ткани пораженного участка вульвы. Современные методы позволяют достаточно точно определить характер поражения и выявить степень дифференцировки клеток, что имеет решающее значение для выбора дальнейшей тактики ведения больной.

При установлении диагноза особое внимание уделяется наличию метастазов в регионарных лимфатических узлах. Их обнаружение существенно влияет на стадирование заболевания и определение перспектив лечения. Для оценки распространения опухолевого процесса используются различные диагностические методы, включая ультразвуковое исследование малого таза, компьютерную, магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию. Они помогают врачу оценить глубину инфильтрации окружающих тканей, наличие региональных и отдаленных метастазов, а также провести точное стадирование согласно международной классификации TNM (tumor, node, metastasis – опухоль, узел, метастаз).

Основой терапии остается хирургическое вмешательство, которое предусматривает удаление первичной опухоли вместе с окружающими тканями, а также возможное иссечение близлежащих лимфатических узлов. Объем операции определяется индивидуально, исходя из размеров опухоли, глубины ее проникновения, локализации и наличия метастатического поражения. Наиболее распространенным типом хирургического вмешательства является радикальная экстирпация вульвы с удалением пахово-бедренных лимфатических узлов [13, 14].

Выбор конкретной лечебной стратегии основывается на степени распространенности опухоли, наличии сопутствующих патологий, общем состоянии здоровья пациентки и опыте лечащего врача. Оптимальным решением является создание мультидисциплинарной команды специалистов, включающей хирургов-гинекологов, радиотерапевтов, онкологов и пластических хирургов, что обеспечивает индивидуализированный подход к каждому пациенту и повышает шансы выздоровления.

Цель исследования – оценить возможность применения цитологического исследования вульвы в качестве инструмента для выявления VIN. Определить, коррелируют ли результаты анализа цитологических мазков вульвы с результатами биопсии вульвы при VIN.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ вошли данные 30 пациенток в возрасте от 21 до 85 лет (средний возраст – 58 лет), которым при посещении врача акушера-гинеколога в 2024 г. провели соскоб вульвы. Жалобы (боль, жжение, неприятные ощущения) предъявляли 24 (80 %) пациентки. В менопаузе различной длительности были 27 (90 %) пациенток. Цитологическое исследование проводили на микроскопе Axio Lab, окраску препаратов – по Романовскому.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 90 % случаев материал мазков представлен чешуйками плоского эпителия и неизмененными эпителиальными клетками. В данной группе пациенток анализ на наличие ВПЧ не проводили (55 %) или его результат был отрицательным (36 %). В мазках 3 (10 %) пациенток найдены изменения клеток, которые описывались как VIN. В материале 2 пациенток определялись клетки многослойного плоского эпителия, в небольшом количестве – нейтрофильные лейкоциты. Встречались клетки плоского эпителия с признаками ядерной и клеточной атипии – укрупненными гиперхромными ядрами, неровным контуром ядерной мембраны. Отмечались клетки с пикнотичными гиперхромными ядрами. Часть клеток имели признаки ороговения цитоплазмы. Цитологическая картина материала соскобов данных пациенток соответствовала интраэпителиальной неоплазии высокой степени VIN2 и VIN3. У 3-й пациентки со степенью неоплазии VIN1 обнаружен ВПЧ 58-го типа. В цитологическом материале данной пациентки встречались признаки ВПЧ-ассоциированных изменений. В дальнейшем она была направлена на биопсию вульвы. Поражение низкой степени подтвердилось. У 2 других пациенток со степенью неоплазии VIN2 и VIN3 после проведения вульвэктомии определена гистологическая картина вульварного поражения высокой степени, проводятся иммуногистохимическое исследование и определение ВПЧ-статуса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика РВ включает широкий перечень заболеваний в связи с неспецифичностью этой патологии. Среди поражений, которые могут имитировать РВ, можно назвать плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи, меланому кожи, атопический дерматит, псориаз, склероатрофический, красный плоский и простой хронический лишай, контактный дерматит, кандидоз, пузырчатку или грибовидный микоз.

Физикальное обследование может показать эритематозное поражение, шелушащееся пятно, бляшки, язву. Очаги веррукозной карциномы обычно имеют вид цветной капусты. Любые подозрительные поражения требуют дальнейшего обследования, включая гинекологический осмотр, осмотр в зеркалах, кольпоскопию вульвы и влагалища и биопсию.

Развитие инвазивной карциномы – медленный, многоступенчатый процесс, длящийся в течение многих лет [15].

Интраэпителиальная неоплазия вульвы является неинвазивным плоскоклеточным повреждением и одним из самых частых предшественников плоскоклеточного рака вульвы. ВПЧ-ассоциированные карциномы обычно развиваются из высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), тогда как ВПЧ-независимые возникают из предракового поражения, называемого дифференцированным VIN (differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, dVIN) [16–18].

Согласно исследованиям частота выявления HSIL значительно выше, чем dVIN (90–95 % против 5–10 % соответственно), однако вероятность прогресса до инвазивной карциномы выше в группе пациенток с диагностированной dVIN. Показатели риска злокачественной трансформации вульвы составляют до 15 % у женщин с нелеченными HSIL, ниже 5 % – с HSIL после лечения, и приблизительно 30 % – у пациенток с dVIN [19].

Кроме того, dVIN ассоциируется с более коротким временем прогрессирования. В исследовании S.M. Bigby и соавт. средний интервал между биопсией по поводу dVIN и диагностированием плоскоклеточной карциномы составил 43,5 мес (диапазон – 8–102 мес) [20].

Морфологические трансформации клеток вульвы при HSIL, ассоциированных с ВПЧ, аналогичны другим интраэпителиальным повреждениям, вызванным данным патогеном. Атипичные диспластические преобразования охватывают преимущественно весь слой многослойного плоского эпителия, проявляясь значительным цитологическим полиморфизмом, дисбалансом между объемом ядра и цитоплазмы с увеличением плотности хроматина. Специфическим признаком является присутствие койлоцитов – клеток с перинуклеарной зоной просветления, в основном характерных для поверхностных слоев эпителия [21].

Морфологическая диагностика dVIN представляет определенные трудности ввиду невыраженной атипии, высокой степени дифференцировки диспластических клеток, а также из-за отсутствия точных и воспроизводимых диагностических критериев оценки.

Согласно недавно опубликованному систематическому обзору риск развития плоскоклеточного РВ у женщин со склероатрофическим лихеном составляет от 3 до 21,8 %. Такой диапазон, вероятно, обусловлен широким разбросом встречаемости склероатрофического лихена в исследованиях, а также диагностическими трудностями в его дифференцировании от dVIN [22].

Ретроспективные когортные исследования показывают, что в прилегающей ткани инвазивных карцином в 5–88 % случаев обнаруживается склероатрофический лихен, чаще в сочетании с dVIN [23].

Склероатрофический лихен – хроническое воспалительное заболевание аутоиммунной этиологии, морфологически характеризующееся лимфоидной инфильтрацией дермы, гиалинизацией коллагена, а также гиперкератозом. Ранее склероатрофический лихен обозначался терминами «крауроз», «лейкоплакия», «склеротический лишай» или «атрофический лихен» [24, 25].

Предполагается, что механизм возникновения склероатрофического лихена представляет собой

воздействие на клетки базального слоя активированных Т-клеток, высвобождающих интерлейкин 4 и трансформирующий фактор роста β. Эти цитокины активируют фибробласты, что приводит к фиброзу [26]. Результатом же длительного хронического процесса, в свою очередь, является накопление генетических мутаций [27].

Вульварное аберрантное созревание – новый общий термин для обозначения ВПЧ-независимых поражений, сочетающих аберрантное созревание эпителия с минимальной ядерной атипией. Он объединяет дифференцированное экзофитное интраэпителиальное поражение вульвы (differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesion, DEVIL), акантоз вульвы с измененной дифференцировкой, бородавчатый склероатрофический лихен.

В 2017 г. E.M. Hartsough и соавт. отметили связь веррукозной (бородавчатой) и ороговевающей плоскоклеточной карцином, отрицательных по ВПЧ, с множеством атипичных бородавчатых поражений, многие из которых ранее не поддавались классификации и не соответствовали традиционным критериям VIN или других известных поражений. Авторы предложили название "DEVIL" и описали эти поражения на основании следующих признаков:

- экзофитные, с выраженным акантозом или бородавчатой гиперплазией;
- отсутствие гистоморфологических характеристик HSIL;
- отсутствие базальной атипии, достаточной для постановки диагноза dVIN [28].

Склероатрофический лихен, гиперпластические процессы или недостаточное количество биоматериала часто выглядят одинаково или описываются как чешуйки плоского эпителия. В таком случае диагностическая ценность исследования невелика, так как не позволяет проводить дифференциальную диагностику только на основе цитологического исследования. Но обнаружение клеток с дискариозом, нарушенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, смазанным или гиперхромным ядром однозначно позволяет отобрать группу пациентов для проведения биопсии. Подводя итог, важно подчеркнуть, что, несмотря на низкий уровень заболеваемости РВ, эта патология обладает потенциалом быстрого прогрессирования и формирования серьезных осложнений. Следовательно, регулярные профилактические осмотры, направленные на раннюю диагностику, остаются критически важными мероприятиями для сохранения здоровья женщин старшей возрастной группы. Выявленные изменения требуют детального изучения и обязательного выполнения биопсии с последующим назначением соответствующего лечения.

ВЫВОДЫ

Проведение биопсии, бесспорно, является стандартной процедурой для постановки правильного диагноза у пациентов с подозрительными предраковыми поражениями вульвы. Использование цитологического метода как менее инвазивного диагностического инструмента с целью формирования дальнейшего сценария обследования и определения необходимости биопсии может улучшить комфорт пациента. Также следует учитывать, что сроки проведения цитологического исследования существенно короче, чем патолого-анатомического.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moberg L., Sundqvist A., Holmberg E. et al. Vulvar cancer incidence and netsurvival in Sweden 1960 to 2019: a population-based national study. Acta Obstet Gynecol Scand 2024;103:561–71. DOI: 10.1111/aogs.14747
2. Berek J.S., Hacker N.F. Practical gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015. Chapter 13. Pp. 313–332.
3. Пахарукова М.И., Южакова И.С., Лагерева Ю.Г., Бейкин Я.Б. Плоскоклеточный рак вульвы: значение определения ВПЧ-статуса опухоли. Вестник уральской медицинской академической науки 2021;18(2):147–60. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-147-160
Pakharukova M.I., Yuzhakova I.S., Lagereva Yu.G., Beykin Ya.B. Vulvar squamous cell carcinoma: the relevance of tumor HPV-status. Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science 2021;18(2):147–60. (In Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-147-160
4. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2024. (In Russ.).
5. Bray F., Colombet M., Mery L. et al. Cancer incidence in five continents. Vol. XI. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017. Available at: https://ci5.iarc.fr
6. Fritz A., Percy C., Jack A. et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2021. Available at: https://virtualtumourbank.kankerregister.org/media/docs/Projecten/Biobank/ICDO-3Englishfirstrevision-withupdate.pdf
7. Zhou W.L., Yue Y.Y. Trends in the incidence of vulvar and vaginal cancers with different histology by race, age, and region in the United States (2001–2018). Int J Public Health 2022;67:1605021. DOI: 10.3389/ijph.2022.1605021
8. Li Zh., Liu P., Wang Z. et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a positivity in vulvar cancer and vulvar intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2023;24(4):403–14. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00066-9

9. Ganovska A., Kovachev S. Mulvar intraepithelial neoplasia – terminology, symptoms and treatment. Akush Ginekol (Sofiia) 2015;54(7):36–40. (In Bulgarian). PMID: 27025107.
10. Пахарукова М.И., Южакова И.С., Горчаковская Е.С. и др. Особенности диагностики ВПЧ-статуса плоскоклеточной карциномы вульвы. Патогенез 2023;21(1):54–61. DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.54-61
Pakharukova M.I., Yuzhakova I.S., Gorchakovskaya E.S. et al. Features of diagnostics of HPV status of squamous cell carcinoma of the vulva. Patogenez = Pathogenesis 2023;21(1):54–61. (In Russ.). DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.54-61
11. Darré T., Sama B., Djiwa T. et al. Factors associated with vulvar cancer from 2005 to 2021 in Togo, sub-Saharan Africa. BMC Women's Health 2023;23(1):514. DOI: 10.1186/s12905-023-02669-6
12. Van der Meijden W.I., Boffa M.J., Ter Harmsel B. et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022;36(7):952–72. DOI: 10.1111/jdv.18102
13. Hellman K., Holmberg E., Bjurberg M. et al. Primary treatmentand relative survival by stage and age in vulvar squamous cellcarcinoma: a population-based SweGCG study. Gynecol Oncol 2020;159(3):663–71. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.027
14. Kumar N., Ray M.D., Sharma D.N. et al. Vulvar cancer: surgical management and survival trends in a low resource setting. J Egypt Natl Canc Inst 2020;32(1):4. DOI: 10.1186/s43046-019-0015
15. Singh N., Gilks C.B. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. Histopathology 2020;76(1):128–38. DOI: 10.1111/ his.13989
16. Heller D.S., Day T., Allbritton J.I. et al. Diagnostic criteria for differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. J Low Genit Tract Dis 2021;25(1):57–70. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000572
17. Steinkasserer L., Hachenberg J., Hillemanns P., Jentschke M. Characterization of patients with vulvar lichen sclerosus and association to vulvar carcinoma: a retrospective single center analysis. Arch Gynecol Obstet 2023;307(6):1921–8. DOI: 10.1007/s00404-022-06848-y
18. Pils S., Gensthaler L., Alemany L. et al. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. Wien Klin Wochenschr 2017;129(21–22):805–9. DOI: 10.1007/s00508-017-1255-2
19. Cohen P.A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. Int J Gynecol Cancer 2019;29(4):821–8. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135
20. Bigby S.M., Eva L.J., Fong K.L., Jones R.W. The natural history of vulvar intraepithelial neoplasia, differentiated type: evidence for progression and diagnostic challenges. Int J Gynecol Pathol 2016;35(6):574–84. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000280
21. Leis M., Singh A., Li C. et al. Risk of vulvar squamous cell carcinoma in lichen sclerosus and lichen planus: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can 2022;44(2):182–92. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.09.023
22. McAlpine J.N., Leung S.C.Y., Cheng A. et al. Human papillomavirus (HPV)-independent vulvar squamous cell carcinoma has a worse prognosis than HPV-associated disease: a retrospective cohort study. Histopathology 2017;71(2):238–46. DOI: 10.1111/his.13205
23. De Luca D.A., Papara C., Vorobyev A. et al. Lichen sclerosus: the 2023 update. Front Med (Lausanne) 2023;10:1106318. DOI: 10.3389/fmed.2023.1106318
24. Krapf J.M., Mitchell L., Holton M.A., Goldstein A.T. Vulvar lichen sclerosus: current perspectives. Int J Women's Health 2020;12:11–20. DOI: 10.2147/IJWH.S191200
25. Kaderly Rasmussen E.L., Hannibal C.G., Hertzum-Larsen R. et al. Biopsy-verified vulvar lichen sclerosus and the risk of non-vulvar cancer: a nationwide cohort study. Int J Cancer 2024;155(10):1714–20. DOI: 10.1002/ijc.35101
26. Пахарукова М.И., Юшков Б.Г., Бейкин Я.Б. Предшественники, пути канцерогенеза и молекулярные маркеры плоскоклеточной карциномы вульвы. Литературный обзор. Acta Biomed Sci 2023;8(1):117–26. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.1.13
Pakharukova M.I., Yushkov B.G., Beykin Ya.B. Precursors, pathways of carcinogenesis and molecular markers of squamous cell carcinoma of the vulva. Literature review. Acta Biomed Sci 2023;8(1):117–26. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2023-8.1.13
27. Eva L.J., Sadler L., Fong K.L. et al. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: the changing face of vulvar squamous cell carcinoma. Gynecol Oncol 2020;157(2):450–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.029
28. Hartsough E.M., Nazarian R.M., Watkins J.C. CK17 immunohistochemistry is a useful adjunct in the diagnosis of HPV-independent, TP53-wild-type verruciform/acanthotic vulvar intraepithelial neoplasia (vaVIN). Am J Surg Pathol 2025;49(7):658–62. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002383

Вклад авторов
Кулешова С. В.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;
Мухараева А. Д.: сбор и обработка материала;
Дворецкая Е. В.: сбор материала;
Минушкина Л. О.: редактирование статьи.
Authors' contributions
Kuleshova S. V.: concept and design of the study, collection and processing of material, article writing and editing;
Mukharaeva A. D.: collection and processing of material;
Dvoretskaya E. V.: collection of material;
Minushkina L. O.: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Кулешова С. В. / Kuleshova S. V.: https://orcid.org/0000-0002-6743-9574
Минушкина Л. О. / Minushkina L. O.: https://orcid.org/0000-0002-4203-3586

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.08.2025. **Принята к публикации:** 21.08.2025. **Опубликована онлайн:** 24.11.2025.
Article submitted: 04.08.2025. **Accepted for publication:** 21.08.2025. **Published online:** 24.11.2025.