

Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы

В.С. Левченко, Е.В. Гребенкина, Н.А. Илларионова, Е.Н. Королева,
С.В. Зиновьев, С.В. Гамаюнов

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603093 Россия, Нижний Новгород,
ул. Деловая, 11/1

Контакты: Виктория Сергеевна Левченко md-victoriylevchenko@mail.ru

Вульварная интраэпителиальная неоплазия (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) относится к пролиферации атипичных базальных клеток в эпителии вульвы. Во всем мире заболеваемость VIN в последнее время удвоилась, а у белокожих женщин моложе 35 лет – почти утроилась, и наметилась тенденция к ее дальнейшему росту. Увеличение числа случаев VIN обычного типа среди молодых женщин в основном связано с инфицированием вирусом папилломы человека высокого онкогенного типа. Другой тип дисплазии, дифференцированный, обычно встречается у возрастных женщин и преимущественно ассоциируется с хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы, чаще всего – со склероатрофическим лихеном вульвы. Диагностика VIN весьма затруднительна, а скрининговые программы данной патологии не разработаны. Пациентки с VIN длительное время занимаются самолечением, которое усугубляет процесс заболевания и впоследствии способствует развитию рака вульвы. Существует несколько вариантов лечения, эффективность которых является неудовлетворительной во всем мире.

Ключевые слова: вульварная интраэпителиальная неоплазия, обычный тип, дифференцированный тип, вирус папилломы человека, склероатрофический лихен

Для цитирования: Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А. и др. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):114–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120.

Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review

V.S. Levchenko, E.V. Grebenkina, N.A. Illarionova, E.N. Koroleva, S.V. Zinovyev, S.V. Gamayunov

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603093, Russia

Contacts: Viktoriya Sergeevna Levchenko md-victoriylevchenko@mail.ru

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) is the proliferation of atypical basal cells in the vulvar epithelium. The global VIN incidence has recently doubled; its incidence among white women under 35 years of age has almost tripled with a tendency for further growth. Such an increase in the number of usual-type VIN cases in young women is primarily attributed to infection with highly oncogenic human papillomavirus. The second type of dysplasia, namely differentiated VIN, is usually found in older women and is associated with chronic dystrophic diseases of the vulva, most frequently with lichen sclerosus of the vulva. VIN diagnosis is quite challenging; no screening programs for this disorder have been developed so far. Patients with VIN practice self-treatment for a long time, which aggravates their condition and might trigger the development of vulvar cancer. Several treatment options are currently available; however, their efficacy worldwide is not high.

Key words: vulvar intraepithelial neoplasia, usual type, differentiated type, human papillomavirus, lichen sclerosus

For citation: Levchenko V.S., Grebenkina E.V., Illarionova N.A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2021;17(3):114–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120.

Во всем мире заболеваемость вульварной интраэпителиальной неоплазией (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) в последнее время удвоилась, а у белокожих женщин моложе 35 лет — почти утроилась, и наметилась тенденция к ее дальнейшему росту [1]. Существуют 2 основных патогенетических пути развития дисплазии вульвы, впоследствии приводящие к инвазивному плоскоклеточному раку вульвы: ассоциированная с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обычная вульварная интраэпителиальная неоплазия (uVIN) и дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия (dVIN) без связи с вирусом папилломы человека [2]. Однако в настоящее время не существует скрининга, профилактики и ранней диагностики VIN, впоследствии предотвращающих развитие рака вульвы [3]. Своевременное и адекватное лечение VIN и хронических дистрофических заболеваний вульвы снижает риск возникновения малигнизации [4]. Существует несколько вариантов лечения VIN, эффективность которых является недостаточно удовлетворительной, а вопрос выбора метода лечения весьма дискуссионен, особенно у молодых пациенток.

Классификация. Предраковые поражения вульвы были впервые описаны столетие назад, и с момента первоначального описания для них были предложены многочисленные термины и схемы классификации. VIN относится к пролиферации атипичных базальных клеток в эпителии вульвы. Сама же аббревиатура VIN была введена в начале 1980-х годов для обозначения диспластического поражения и карциномы вульвы *in situ*. До тех пор эти поражения называли по-разному, например «эритроплазия Кейра», «болезнь Боуэна» [5]. В 1967 г. R. M. Richart впервые предложил термин «интраэпителиальная неоплазия» [6]. Позже, в 1982 г., C. P. Scum и соавт. использовали данный термин в своей практике для описания поражений шейки матки, а затем и вульвы [7]. В 1986 г. Международное общество по изучению вульвовагинальных болезней (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) опубликовало классификацию дисплазии вульвы, основанную на тяжести поражения эпителия аналогично с классификацией цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). Также в первой классификации помимо обычной дисплазии отличительным типом была dVIN; данный тип дисплазии был определен и введен в классификацию с целью прояснения этиологии и гистологических различий между 2 типами дисплазии [8].

В 2003 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ISSVD внесли в классификацию VIN серьезные изменения, связанные с новыми представлениями о развитии и этиологии возникновения этого заболевания. Был выделен обычный тип дисплазии (uVIN), ассоциированный с ВПЧ, с 3 морфологическими формами: базалоидной, кондиломатозной и смешанной.

dVIN является ВПЧ-неассоциированным типом. Также было решено исключить из классификации дисплазию легкой степени тяжести (VIN I), так как зачастую этот процесс не имеет онкогенетического потенциала и является ВПЧ-ассоциированным реактивным изменением эпителия. Впервые рекомендовано использовать термин «плоская кондилома, или ВПЧ-эффект» (flat condyloma or HPV effect) вместо дисплазии легкой степени тяжести (VIN I). Теперь дисплазия умеренной степени тяжести (VIN II) и тяжелой степени (VIN III) были объединены в одну категорию, так как для патологоанатома является непростой задачей дифференцировать степень тяжести дисплазии, и клинически они имеют абсолютно идентичные симптомы и течение [9].

Несмотря на столь длительную эволюцию терминологии, была достигнута определенная согласованность среди многочисленных научных сообществ, и в 2012 г. Американское общество патологоанатомов и Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки опубликовали общие положения в терминологии аногенитального плоскоклеточного поражения (lower anogenital squamous terminology, LAST), объединив терминологию, применяемую абсолютно ко всем ВПЧ-ассоциированным поражениям, включающим шейку матки, вульву, влагалище, промежность, половой член. Введено 2 термина: “low-grade squamous intraepithelial lesion” (LSIL) — поражение плоского эпителия легкой степени и “high-grade squamous intraepithelial lesion” (HSIL) — поражение плоского эпителия тяжелой степени. LSIL эквивалентно обычному типу дисплазии легкой степени тяжести (uVIN I), а HSIL охватывает обычный тип средней степени тяжести (uVIN II) и тяжелой степени (uVIN III). Степень интраэпителиального новообразования может быть включена в скобки, если это необходимо. Также ВОЗ и ISSVD поддерживают и принимают терминологию плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) [10].

В 2015 г. были внесены последние на сегодняшний день изменения в классификацию VIN, и в итоге ISSVD рекомендует все же не так строго учитывать LSIL. HSIL охватывает обычный тип умеренной дисплазии (uVIN II) и обычный тип тяжелой дисплазии (uVIN III), а dVIN по-прежнему выделена отдельно (табл. 1). Только HSIL, обычный тип VIN или dVIN являются истинными предраковыми поражениями [11].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по лечению опухолевых поражений вульвы также принято решение пользоваться терминологией плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) и использовать аббревиатуру VIN:

- поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL);
- поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL);
- вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) [12].

Таблица 1. Эволюция классификации вульварной интраэпителиальной неоплазии

Table 1. Evolution of classifications for vulvar intraepithelial neoplasia

1986 ISSVD	2003 ISSVD/WHO	2012 LAST	2015 ISSVD
VIN I	Плоская кондилома (ВПЧ-ассоциированный эффект) Flat condyloma (HPV-associated effect)	Поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL) Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	Поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL) (плоская кондилома, или ВПЧ-ассоциированный эффект). Low-grade VIN Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (flat condyloma or HPV-associated effect). Low-grade VIN
VIN II	uVIN: uVIN:	Поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL) High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	Поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL). Обычный тип VIN. High-grade VIN High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). Usual-type VIN. High-grade VIN
VIN III	— базалоидная форма; — basaloid; — кондиломатозная форма; — condylomatous; — смешанная форма — mixed		
dVIN	dVIN	—	dVIN

Примечание. ISSVD — Международное общество по изучению вульвовагинальных болезней; LAST — терминология аногенитального плоскоклеточного поражения; WHO — Всемирная организация здравоохранения; VIN — вульварная интраэпителиальная неоплазия.

Note. ISSVD — The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease; LAST — lower anogenital squamous terminology; WHO — World Health Organization; VIN — vulvar intraepithelial neoplasia.

Патогенез. Роль ВПЧ в развитии дисплазии обычного типа хорошо изучена, и в 80 % случаев дисплазии вульвы встречается 16-й/18-й тип [13, 14]. Ассоциированные с ВПЧ злокачественные новообразования связаны с персистенцией вируса в организме. Почти в 90 % случаев попадания ВПЧ в организм человека иммунная система может подавить развитие инфекционного процесса в течение 2 лет [15]. Непосредственно от иммунного ответа зависит развитие персистенции либо проявления ВПЧ-ассоциированных поражений организма [16]. В результате жизнедеятельности в клетках человека ВПЧ производит несколько белков, в том числе онкопротеины Е6 и Е7, и чем дольше вирус присутствует в организме человека, тем дольше Е6 и Е7 могут нарушать главные механизмы в контроле клеточного цикла [17]. Онкопротеин Е6 может нарушать функцию гена — супрессора опухоли *p53* [18], в то время как Е7 может инактивировать ген — супрессор ретинобластомы *pRb* и провоцирует гиперэкспрессию *p16* и сверхпролиферацию непосредственно пораженных вирусом клеток [19]. В результате повреждение эпителия вульвы, вызванное ВПЧ, является положительным по данным иммуногистохимии для *p16*, но отрицательным для *p53* [20]. Изучение влияния определенных опухолеспецифических антигенов, таких как Е6 и Е7, позволяет разработать и внедрить новые направления, основанные на усилении иммунных реакций, в том числе и иммунного ответа, непосредственно предупреждающие развитие злокачественных поражений, вызванных ВПЧ.

dVIN является еще одним типом неоплазии, его развитие связано с хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы [21]. Склероатрофический ли-

хен часто обнаруживается на коже пациенток с раком вульвы, и такие пациентки имеют значительно больший риск развития малигнизации. Тем не менее механизм развития рака на фоне склероатрофического лишена не установлен. В качестве возможного объяснения была предложена модель «рубцового рака», в которой хроническое воспаление приводит к повторному повреждению эпителия и провоцирует злокачественную трансформацию [22]. dVIN является положительной по данным иммуногистохимии для *p53* и отрицательной для *p16* [23].

Факторы риска. Курение сигарет, иммунодефицит, иммуносупрессия и длительное применение оральных контрацептивов приводят к удвоению или даже утроению риска развития HSIL [24]. В исследовании М. Gaudet и соавт. (2017) изучались эпидемиология и факторы риска развития преинвазивных и инвазивных процессов вульвы и было показано, что белокожие женщины более подвержены развитию неоплазий и злокачественных поражений по сравнению с темнокожими, и причины такого различия остаются неизвестными. Из всех факторов, которые оценивали исследователи, наиболее сильное влияние на риск возникновения дисплазии вульвы оказывало курение сигарет. Эта вредная привычка может оказывать свое негативное влияние через усиление эффектов ВПЧ. Еще один фактор риска появления заболеваний вульвы связан с воздействием экзогенных гормонов, включая как оральные контрацептивы, так и гормоны для коррекции менопаузальных проявлений. Также было обнаружено, что разрыв отношений или развод являются значительным фактором риска развития новообразований вульвы, что, возможно, указывает на то,

что сексуальное поведение повышает в этой группе риск инфицирования ВПЧ [25]. В соответствии с важной ролью ВПЧ установленным фактором риска развития предрака и рака вульвы является диагноз CIN в прошлом [26].

В исследовании A. Virgili и соавт. (2016) также сообщалось, что женщины с ранней менопаузой были подвержены повышенному риску развития предрака и рака вульвы [27]. Также отмечено, что у женщин с ожирением выше частота хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как склероатрофический лишай [28], что было связано с высокой частотой последующего рака вульвы [29].

Диагностика. Диагностика неоплазий вульвы весьма затруднительна и ограничена. Возникают определенные трудности, так как у большинства женщин не наблюдается патогномичных жалоб и типичных клинических проявлений. VIN может скрываться под «масками» различных заболеваний перианальной области и быть едва заметна невооруженным глазом даже при тщательном осмотре. Применение оптической диагностики, такой как вульвоскопия с забором цитологического материала, используется как ориентировочный метод диагностики поражения эпителия. «Золотым стандартом» и высокоинформативным методом исследования является прицельная биопсия, но именно результат дальнейшего гистологического исследования определяет постановку диагноза. Однократная щипковая биопсия считается адекватной, однако она не может быть репрезентативной для всего поражения, которое может содержать скрытую инвазивную карциному примерно в 23 % случаев, также при мультифокальных или диффузных поражениях рекомендуется проводить биопсию в различных местах [30, 31].

Учитывая установленное прямое воздействие и наличие ВПЧ в тканях вульвы, особенно у молодых женщин, целесообразно определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции с ДНК-типированием [32]. Во всем мире ученые ищут новые эффективные методы диагностики поражений перианальной области. Особого внимания заслуживает флуоресцентная диагностика, позволяющая определять точные границы поражения и выявлять скрытые и новые очаги [33].

Клиническая картина. VIN протекает бессимптомно примерно в 50 % случаев. При наличии симптомов основными жалобами являются зуд, боль и диспареуния. Чаще всего VIN поражает женщин в возрасте от 30 до 50 лет [34]. uVIN — это, как правило, полиморфные, часто возвышенные или папилломатозные и пигментированные очаги, которые могут быть мультифокальными, расположенные в слизистых областях, лишенных волос, обычно в нижней трети вульвы. Они часто компрометируют несколько областей, таких как вульва и промежность. Ассоциация с интраэпителиальными

поражениями в других анатомических областях аногенитального тракта встречается часто (синхронно или метакронно). Так, в исследовании J.N. McAlpine и соавт. (2017) более 25 % пациенток имели ассоциированную CIN и/или вагинальную интраэпителиальную неоплазию (VAIN), и более 1/3 поражений были мультифокальными [35].

uVIN часто ассоциируется с мультицентрическим поражением шейки матки и влагалища, поэтому наличие мультицентрической картины у женщин с диагнозом uVIN обосновывает необходимость тщательного обследования всего аногенитального тракта. В целом ВПЧ-ассоциированные поражения вульвы имеют более благоприятное течение [36].

dVIN встречается у пациенток 60–70 лет (табл. 2), имеет менее специфические визуальные признаки и может проявляться как фокальное обесцвечивание. Наиболее важной особенностью этих поражений часто является ассоциация с другими поражениями кожи вульвы, а именно дистрофическими заболеваниями вульвы, такими как склерозирующий лишай и хронический простой лишай вульвы. dVIN — это, как правило, единичные поражения, мелкие, белые (вследствие гиперкератоза) или красноватые, плохо выраженные и часто расположенные в волосистых областях. Пациентки часто сообщают о длительном зуде вульвы, болезненности, боли, жжении, диспареунии, сухости или кровотечении. dVIN иногда очень трудно отличить от хронических дистрофических заболеваний вульвы. Действительно, из выполненных биопсий только меньшинство показывают dVIN [37]. Хотя dVIN составляет только 5 % диагнозов новообразований вульвы, он имеет более высокую скорость прогрессирования до плоскоклеточного рака вульвы и более высокую частоту рецидивов, чем HSIL (uVIN), и таким образом считается истинным предшественником плоскоклеточной карциномы вульвы [38].

Лечение. Существует несколько вариантов лечения дисплазии вульвы. Одним из методов является хирургический: чаще всего проводится широкое иссечение патологических очагов со свободным отступом от видимого поражения на 5–10 мм и глубиной 2 мм в области без роста волос и 4 мм в волосистой части; при значительной распространенности поражения — вульвэктомия [39]. В качестве консервативной терапии применяется имиквимод, который считается эффективным средством для лечения дисплазии. Однако необходимы исследования, сравнивающие имиквимод с другими методами лечения, прежде чем его применение широко войдет в практику [40]. Использование 5-фторурацила показало свою эффективность в 75 % случаев. Основным недостатком, ограничивающим его использование, является плохая переносимость из-за ожогов, боли, отека, развития язвенных поражений вульвы [41].

Таблица 2. Клинико-патологическая характеристика типов вульварной интраэпителиальной неоплазии

Table 2. Clinical and pathological characteristics of the two types of vulvar intraepithelial neoplasia

Показатель Parameter	ВПЧ-ассоциированный (обычный тип дисплазии) HPV-associated (usual type of dysplasia)	ВПЧ-неассоциированный (дифференцированный тип дисплазии) Non-HPV-associated (differentiated type of dysplasia)
Возраст, лет Age, years	30–50	>50
Наличие вируса папилломы человека Human papillomavirus	+++	—
Кондиломы/бородавки Condylomas/warts	+	—
Патологическая цитология Pathological cytology	+	—
Курение Smoking	++	±
Иммуносупрессия, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека Immunosuppression, infection caused by human immunodeficiency virus	+	—
Наличие очагов поражения Lesions	Мультифокальные очаги Multifocal lesions	Единичные очаги Rare lesions
Дистрофические заболевания вульвы Dystrophic diseases of the vulva	—	++
Прогноз Prognosis	Благоприятный Favorable	Неблагоприятный Dismal
Молекулярные маркеры Molecular markers	p16	p53

Проблема лечения дисплазии вульвы требует поиска новых, более эффективных методов лечения. Идеальное лечение дисплазии вульвы — это полноценное удаление всех очагов поражения, которое снижает и предотвращает развитие рака вульвы, но и сохраняет нормальную анатомию вульвы. Фотодинамическая терапия активно применяется в лечении предрака различных локализаций, поверхностных злокачественных новообразований, метастатических поражений, а также у пациенток с выраженной сопутствующей патологией [42].

В нашей стране накоплен опыт лечения хронических дистрофических заболеваний вульвы, однако имеются единичные сообщения, посвященные применению фотодинамической терапии при дисплазии вульвы, что повышает необходимость изучения эффективности применения данной методики, в результате чего она, возможно, станет методом выбора лечения данной патологии.

Прогноз. Если дисплазию вульвы не лечить, она может сохраняться, прогрессировать или регрессировать. В систематическом обзоре у 9 % женщин с дисплазией вульвы (не леченных или получавших лечение с остаточным макроскопическим заболеванием) развилась инвазивная карцинома вульвы за период от 1 до 8 лет [43]. Также отмечено, что dVIN имеет значительно более высокий риск прогрессирования в плоскоклеточный рак, чем uVIN (5,7 % против 33 %), с более коротким временем прогрессирования для dVIN [44]. К факторам риска развития рецидива дисплазии вульвы после лечения относят иммуносупрессию, курение, мультифокальное и мультицентрическое заболевание, большой размер поражения или удаленное образование с положительными границами резекции.

Пациенткам следует рекомендовать бросить курить, поскольку по сравнению с некурящими курящие женщины имеют в 1,6 и 3 раза больший риск развития рецидива и прогрессирования заболевания соответственно. Цитологическое исследование шейки матки или скрининг ДНК ВПЧ следует предлагать ежегодно пациенткам с uVIN из-за высокого риска наличия мультицентрических интраэпителиальных поражений.

По причине высокого риска развития рецидива и прогрессирования инвазивной карциномы необходимо длительное наблюдение, однако единого мнения во всем мире относительно продолжительности или частоты последующих мероприятий нет. Следует отметить, что женщины с uVIN подвержены риску не только повторного заболевания, но и возникновения рака вульвы. Учитывая относительно медленные темпы прогрессирования, женщины с полным ответом на терапию и отсутствием новых поражений должны быть осмотрены через 6 и 12 мес после первоначального лечения, а далее должны ежегодно проходить визуальный осмотр вульвы согласно клиническим рекомендациям Испанского общества цервикальной патологии и кольпоскопии. Более тщательный мониторинг необходим у женщин с ослабленным иммунитетом, у которых высок риск развития рецидива или прогрессирования заболевания, при этом рекомендуется ежеквартальное наблюдение на протяжении первых 2 лет, а затем 2 раза в год в течение 10 лет [45].

Выводы. Несомненно, VIN является весьма актуальным заболеванием XXI века, особенностораживают «омоложение» и увеличение числа случаев данной

патологии. При этом своевременная диагностика и лечение дисплазии вульвы предотвращают развитие плоскоклеточного рака вульвы. Следует отметить, что заболевания вульвы снижают качество жизни женщины и негативно сказываются на психоэмоциональном состоянии. Учитывая неоднородность клинической картины, гистологическое исследование всех подозрительных поражений вульвы имеет решающее значение, однако существуют и скрытые очаги поражения, которые не видны в белом свете, поэтому внедрение методов флуоресцентного исследования особенно актуально при данной патологии. Особенно важно обследовать шейку матки, влагалище, промежность

у носительниц ВПЧ. Проведение медосмотров, санитарно-просветительной работы среди женского населения, посвященной важности здорового образа жизни, и самообследование вульвы помогут уменьшить число случаев заболевания. Перспективы фотодинамической терапии в отношении VIN еще предстоит изучить и оценить. Данный метод является эффективным во многих отраслях медицины, но также может оказаться высокоэффективным методом лечения и в отношении VIN, воздействуя на главную причину возникновения uVIN – ВПЧ. Профилактические вакцины против ВПЧ являются единственным доступным методом первичной профилактики HSIL (uVIN).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Thuijs N., van Beurden M., Bruggink A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2021;148(11):2631–7. DOI: 10.1002/ijc.33198.
- Singh N., Ghatage P. Etiology, Clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosus: A scoping review. *Obstet Gynecol Int* 2020;2020:748–54. DOI: 10.1155/2020/7480754.
- Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, ACOG and ASCCP Committee Opinion. No. 675, 2016.
- Kridelka F., Delbecq K., Goffin F., Textbook in Gynaecological Oncology Publishing, 3rd edn. 2016. P. 899.
- Léonard B., Kridelka F., Delbecq K. et al. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma accuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2014;2014:480–573.
- Richart R.M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967;10:748–84.
- Crum C.P., Fu Y.S., Levine R.U. et al. 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.
- Wilkinson E.J., Cox J.T., Selim M.A. et al. Evolution of terminology for human-papillomavirus-infection-related vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:81–7.
- Wilkinson E.J., Teixeira M.R. Tumors of the vulva. In: *Pathology & Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2003. P. 316Y25.
- Kurman R.J., Cargangi M.L., Herrington C.S. et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. Pp. 229–253.
- Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *J Lower Gen Tract Dis* 2016;20:11–4.
- Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Берлев И.В. и др. Клинические рекомендации: рак вульвы. 2020. 7 с. [Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Berlev I.V. et al. Clinical guidelines: vulvar cancer. 2020. 7 p. (In Russ.)].
- Faber M.T., Sand F.L., Albieri V. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;141(6):1161–9. DOI: 10.1002/ijc.30821.
- Новикова Е.Г., Чулкова О.В. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения* 2017(1):83–8. [Novikova E.G., Chulkova O.V. Features of the clinical course of precancer and vulvar cancer in young people. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniya* = *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Learning* 2017;(1):83–8. (In Russ.)].
- Ho G.Y. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8. DOI: 10.1056/NEJM199802123380703.
- Santegoets L.A. Different DNA damage and cell cycle checkpoint control in low- and high-risk human papillomavirus infections of the vulva. *Int J Cancer* 2012;130:2874–85. DOI: 10.1002/ijc.2634.
- Mantovani F., Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene* 2001;20:7874–87. DOI: 10.1038/sj.onc.1204869.
- Munger K. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene* 2001;20:7888–98. DOI: 10.1038/sj.onc.1204860.
- Williams A., Syed S., Velangi S. New directions in vulvar cancer pathology. *Curr Oncol Rep* 2019;21(10):88.
- Van den Einden L.C., van der Avoort I.A., de Hullu J.A. Prevention, identification and treatment of vulvar squamous (pre)malignancies: a review focusing on quality of care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(7):845–59. DOI: 10.1586/14737140.2013.811059.
- Cohen P.A., Anderson L., Eva L.J. et al. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2019;1–8. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135.
- Day T., Marzol A., Pagano R. et al. Clinicopathologic diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. *J Lower Gen Tract Dis* 2020;24(4):392–8. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000569.
- Léonard B., Kridelka F., Delbecq K. et al. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma accuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *BioMed Res Int* 2014;2014:480573.
- Brinton L., Jake E., Thistle L. et al. Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol* 2017;2:P298–304.
- Gaudet M., Hamm J., Aquino-Parsons C. Incidence of anogenital and head and neck malignancies in women with a previous diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):523–6.
- Coffey K., Gaitskell K., Beral V. et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval

- cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2016;115:599–606. DOI: 10.1038/bjc.2016.165.
27. Virgili A., Borghi A., Cazzaniga S. et al. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosis: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017;31(4):699–704. DOI: 10.1111/jdv.13867.
 28. Bleeker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.I. et al. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2016;25:1224–30. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019.
 29. Trietsch M.D., Nooij L., Gaarenstroom K.N. et al. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol* 2015;136:143–7.
 30. Van Seters M., van Beurden M., de Craen A.J.M. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;97:645–51.
 31. Васильева Л.Н. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2012. С. 17, 18. [Vasilyeva L.N. Benign diseases of the vulva and vagina: a teaching aid. Minsk: BGMU, 2012. Pp. 17, 18. (In Russ.)].
 32. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н. и др. Флуоресцентная диагностика злокачественных новообразований кожи с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. *Biomedical Photonics* 2018;7(1):13–20. [Yaroslavtseva-Isaeva E.B., Kaplan M.A., Kapinus V.N. et al. Fluorescence diagnostics of malignant neoplasms of the skin with a chlorin series photosensitizer. *Biomedical Photonics* 2018;7(1):13–20. (In Russ.)]. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-1-13-20.
 33. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016;48(4):291–302.
 34. Preti M., Bucchi L., Ghiringhello B. et al. Risk factors for unrecognized invasive carcinoma in patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion at vulvoscopy-directed biopsy. *J Gynecol Oncol* 2017;28(4):e27. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e27.
 35. McAlpine J.N., Kim S.Y., Akbari A. et al. HPV-independent differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is associated with an aggressive clinical course. *Int J Gynecol Pathol* 2017.
 36. Ramírez M., Andía D., Bosch J.M. et al. AEPCC-Guadalupe: neoplasia vulvar intraepithelial (VIN). *Publicaciones AEPCC*, 2015. 39 p.
 37. Allbritton J.I. Vulvar neoplasms, benign and malignant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44(3):339–52.
 38. Pandey D., Meht S. Management of vulvar intraepithelial neoplasia. In: *Preventive Oncology* for the Gynecologist. Pp. 297–307. DOI: 10.1007/978-981-13-3438-2_23.
 39. Pepas L., Kaushik S., Bryant A. et al. Medical interventions for high grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD007924. DOI: 10.1002/14651858.CD007924.pub2.
 40. Holschneider C.H., Goff B., Garcia R.L., Falk S.J. Vulvar intraepithelial neoplasia. *UpToDate* 2015.
 41. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы). *Исследования и практика в медицине* 2015;2(4):98–105. [Kuznetsov V.V. The use of photodynamic therapy in domestic oncology (literature review). *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine* 2015;2(4):98–105. (In Russ.)].
 42. Del Pino M., Rodriguez-Carunchio L., Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013;62:161–75.
 43. Reyes M.C., Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *J Clin Pathol* 2014;67:290.
 44. Zawislak A.A., Price J.H., Dobbs S.P. et al. The management of vulvar intraepithelial neoplasia in Northern Ireland. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):780–5.
 45. Ramírez M., Andía D., Bosch J.M. et al. AEPCC-Guadalupe: Neoplasia vulvar intraepithelial(VIN). *Publicaciones AEPCC*, 2015. 39 p.

Вклад авторов

В.С. Левченко, Е.В. Гребенкина, Н.А. Илларионова, Е.Н. Королева, С.В. Зиновьев, С.В. Гамаюнов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

V.S. Levchenko, E.V. Grebenkina, N.A. Illarionova, E.N. Koroleva, S.V. Zinovyev, S.V. Gamayunov: review of publications on the theme of the article, writing the article, scientific editing of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.06.2021. **Принята к публикации:** 28.07.2021.

Article submitted: 26.06.2021. **Accepted for publication:** 28.07.2021.