

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.010>



Матылевич О.П. ✉, Павлюковский И.В., Надточеева Е.П., Доломанова Е.В., Мавричев С.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Консенсусные заявления о преинвазивных поражениях вульвы Европейского общества гинекологической онкологии, Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний, Европейского колледжа по изучению заболеваний вульвы, а также Европейской федерации кольпоскопии (обзор)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Матылевич О.П. – концепция, дизайн исследования, написание текста, редактирование; Павлюковский И.В. – сбор материала, обработка, написание текста; Надточеева Е.П. – сбор материала, обработка; Доломанова Е.В. – анализ и интерпретация данных, редактирование; Мавричев С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 23.12.2022

Принята: 30.01.2023

Контакты: omatylevich@tut.by

Резюме

С целью улучшения качества лечения и ведения пациентов с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), болезнью Педжета и меланомой *in situ* вульвы Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO), Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD), Европейский колледж по изучению заболеваний вульвы (ECSVD) и Европейская федерация кольпоскопии (EFC) разработали совместные консенсусные заявления. В них указано, что при дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы (dVIN) всегда следует применять эксцизионную процедуру. При плоскоклеточном интраэпителиальном поражении вульвы высокой степени (VHSIL) можно использовать эксцизионные и абляционные процедуры, а также медикаментозные варианты лечения (имиквимод, цидофовир). При болезни Педжета вульвы предпочтение отдается подходу с использованием имиквимода. В случае применения хирургического вмешательства рекомендуемый отступ от границ поражения должен составлять 2 см. При меланоме *in situ* рекомендуется широкое локальное иссечение со свободным хирургическим краем около 1 см. Последующее наблюдение должно модулироваться в соответствии с возможным риском развития рецидива заболевания в зависимости от типа поражения, возраста пациентки и иммунологических состояний, а также других сопутствующих поражений нижних отделов половых путей.

Ключевые слова: плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия вульвы, болезнь Педжета, меланома *in situ*, консенсус

Olga P. Matylevich ✉, Ihar V. Pauliukovski, Katsiaryna P. Nadtacheyeva, Alena V. Dalamanava, Siarhei A. Mavrichiev
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Consensus Statements on Preinvasive Vulvar Lesions of the European Society of Gynecological Oncology, the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, the European College for the Study of Vulvar Diseases, and the European Colposcopy Federation (Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Olga P. Matylevich – concept, research design, text writing, editing; Ihar V. Pauliukovski – material collection, processing, text writing; Katsiaryna P. Nadtacheyeva – material collection, processing; Alena V. Dalamanava – data analysis and interpretation, editing; Siarhei A. Mavrichiev – research concept and design, editing.

Submitted: 23.12.2022

Accepted: 30.01.2023

Contacts: omatylevich@tut.by

Abstract

To improve the quality of treatment and management of patients with vulvar squamous intraepithelial neoplasia (VIN), Paget's disease and melanoma in situ of the vulva European Society of Gynecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD), the European College for the Study Vulvar Diseases (ECSVD) and the European Federation of Colposcopy (EFC) have developed joint consensus statements. They state that an excisional procedure should always be used in vulvar differentiated intraepithelial neoplasia (dVIN). For high-grade vulvar squamous intraepithelial lesion (VHSIL), excisional and ablative procedures, as well as medical treatment options (imiquimod, cidofovir), can be used. In Paget's disease of the vulva, the imiquimod approach is preferred. In the case of surgical intervention, the recommended indentation from the borders of the lesion should be 2.0 cm. For melanoma in situ, a wide local excision with a free surgical margin of about 1.0 cm is recommended. Follow-up should be modulated according to the possible risk of disease recurrence depending on the type of lesion, the patient's age and immunological conditions, as well as other concomitant lesions of the lower genital tract.

Keywords: vulvar squamous intraepithelial neoplasia, Paget's disease, melanoma in situ, consensus

■ ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ

1. В классификациях ISSVD 1986, а затем 2004 года были отражены два канцерогенных пути плоскоклеточной неоплазии вульвы. Они включали две группы интра-эпителиальной неоплазии вульвы (VIN): «VIN, обычный тип, связанный с ВПЧ» и «VIN, дифференцированный тип, не связанный с ВПЧ».

В терминологии нижних аногенитальных плоскоклеточных поражений (LAST) 2013 года объединен перечень ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражений всего нижнего аногенитального тракта и используется двухуровневая терминология: «низкая (LSIL)» и «высокая степень (HSIL) плоскоклеточного внутриэпителиального поражения вульвы», а также других половых органов. Основным ограничением данной классификации LAST является отсутствие в ней дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы (dVIN), несмотря на ее более злокачественный потенциал.

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) 2018 года для статистических данных по заболеваемости и смертности по-прежнему используется термин «карцинома *in situ*» вульвы как для плоскоклеточных, так и для плоскоклеточных преинвазивных поражений (болезнь Педжета), где лишь подозрение на рак может привести к ненужному радикальному удалению каждого интраэпителиального неопластического поражения.

Настоящая терминология ISSVD 2015 года содержит термины «LSIL» (плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение низкой степени) и «HSIL» (плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение высокой степени) [1]; однако слово «неоплазия» было заменено на «поражение», а также указано, что значение LSIL (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени) является проявлением продуктивной ВПЧ-инфекции, плоской кондиломы или эффекта воздействия ВПЧ. «Дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия» является третьей категорией, как и в предыдущих терминологиях ISSVD.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2014 году использовала термины «LSIL» (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени), «HSIL» (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени), а также «dVIN» (дифференцированный тип интраэпителиальной неоплазии вульвы). В то же время классификация опухолей по ВОЗ 2020 года делит поражения вульвы на «связанные с ВПЧ плоскоклеточные интраэпителиальные поражения» и «ВПЧ-независимые» [2]. Наряду с dVIN, дифференцированное экзофитное интраэпителиальное поражение вульвы (DEVIL) и акантоз вульвы с измененной дифференцировкой (VAAD) были описаны как подтипы ВПЧ-независимой интраэпителиальной неоплазии вульвы.

2. В 1986 году ISSVD классифицировало болезнь Педжета вульвы как аденокарциному *in situ* кожи вульвы. Болезнь Педжета вульвы является разновидностью экстрамаммарной болезни Педжета. В 2001 году Уилкинсон предложил гистопатологическую классификацию болезни Педжета вульвы, которая различает первичную болезнь Педжета вульвы кожного происхождения (тип 1) как возникающую в эпителии вульвы, а также вторичную (не кожную) болезнь Педжета вульвы (тип 2), которая является результатом распространения внутренней злокачественной опухоли (аноректальной аденокарциномы или уротелиальной карциномы мочевого пузыря или уретры) на эпителии вульвы [3]. Болезнь Педжета вульвы 1-го типа подразделяется на: 1a – интраэпителиальную, 1b – инвазивную и 1c – скрытую аденокарциному вульвы (*manifestation of an underlying*).

Даже если классификация опухолей ВОЗ 2014 года больше не поддерживает классификацию Уилкинсона, в современной литературе авторы часто ссылаются на нее в основном из-за гистопатологических особенностей болезни Педжета вульвы. Классификация опухолей ВОЗ 2014 года определяет болезнь Педжета вульвы как

интраэпителиальное новообразование эпителиального происхождения. Оно проявляется апокринными или эккринными железистыми признаками и отличается характерными крупными клетками с выступающей цитоплазмой, называемыми клетками Педжета. Это определение было повторено в классификации опухолей ВОЗ в 2020 году, в которой болезнь Педжета вульвы рассматривается как аденокарцинома *in situ* кожи вульвы с инвазивной аденокарциномой или без нее [2]. Вторичное поражение кожи вульвы карциномой прямой кишки, мочевого пузыря или шейки матки определяется как «вторичная болезнь Педжета».

3. Первоначально меланома *in situ* была включена в классификацию ISSVD 1986 года как неплоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия. В соответствии с системой стадирования меланомы Американского объединенного комитета по онкологическим заболеваниям (AJCC) меланома кожи подразделяется на стадии. Эта же система стадирования была утверждена для меланомы вульвы и меланомы *in situ*. Меланома *in situ* представляет собой стадию Ia.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

1. Вульварный кондиломатоз, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) обычно связаны с ВПЧ-инфекцией низкого риска (в 90% случаев ВПЧ 6-го и 11-го типов) [4]. Распространенность составляет около 107–229 случаев на 100 000 женщин, и, как правило, они не прогрессируют в инвазивный рак.

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения вульвы высокой степени (VHSIL) наблюдаются с частотой от 2,5 до 8,8 на 100 000 женщин в год и имеют риск трансформации в инвазивную карциному [4].

Дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (dVIN) составляет менее 10% всех плоскоклеточных интраэпителиальных поражений вульвы [5, 6] и имеет больший потенциал к злокачественной трансформации, чем VHSIL (32,8% у пожилых женщин с dVIN против 5,7% при VHSIL у молодых пациенток).

Важно отметить, что у женщин с диагнозом VHSIL риск возникновения плоскоклеточного рака анального канала увеличивается в 42 раза [7]. Средний временной интервал между VIN и возникновением рака анального канала составил 8,9 года.

2. На экстрамаммарную болезнь Педжета приходится около 1–10% всех случаев этой болезни, при этом в Европе заболеваемость оценивается примерно в 0,6 на 100 000 человек в год [8, 9]. Среди пациенток женского пола более 80% случаев экстрамаммарной болезни Педжета локализуются на вульве [8]. Из всех случаев первичной болезни Педжета вульвы болезнь Педжета вульвы с инвазивной аденокарциномой регистрируется в 16–19% случаев, а о болезни Педжета вульвы как проявлении основной аденокарциномы вульвы сообщается в 4–17% всех случаев.
3. Меланома вульвы составляет от 6 до 10% злокачественных новообразований вульвы и лишь около 3% от всех меланом [10]. Анализ Национальной онкологической базы данных показал, что меланома *in situ* встречается реже, чем меланома вульвы, со средним возрастом на момент постановки диагноза 63 года и 66 лет соответственно.

■ МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭТИОЛОГИЯ

1. VHSIL является предшественником инвазивной карциномы, связанной с ВПЧ (в более 70% случаев ВПЧ 16-го типа), а курение и иммуносупрессия относятся к дополнительным факторам риска [6]. Онкогенез VHSIL сравним с онкогенезом HSIL шейки матки, влагалища и анального канала. Молекулярная гетерогенность наблюдается среди аногенитальных HSIL. Высокий уровень метилирования ДНК клетки-хозяина в VHSIL, по-видимому, отражает высокий риск развития рака, что может иметь значение при рассмотрении консервативного лечения VHSIL [11]. С использованием поверхностного секвенирования всего генома прирост хромосомы 1pq был идентифицирован как еще один важный показатель риска прогрессирования ВПЧ-положительного VIN в плоскоклеточную карциному вульвы [12].

ВПЧ-независимый метаболический путь менее изучен, и, хотя примерно 80% карцином вульвы в Европе ВПЧ-негативны, менее 10% преинвазивных поражений вульвы имеют дифференцированную VIN [5, 6].

dVIN и ВПЧ-негативный плоскоклеточный рак вульвы возникают преимущественно на фоне склероатрофического или плоского лишая, а также хронических воспалительных лимфоцит-опосредованных кожных заболеваний [13].

В dVIN часто выявляют мутации TP53. Амплификация циклина D1 и вариации числа копий в хромосомах 3, 8 и 11q13 были зарегистрированы при ВПЧ-отрицательном VIN, аналогично ВПЧ-отрицательному плоскоклеточному раку вульвы [12].

Было обнаружено, что подмножество ВПЧ-независимых предшественников представляет собой дикий тип TP53 с соматическими мутациями в PIK3CA, NOTCH1 и HRAS, что указывает на третий, не описанный ранее молекулярный подтип [14–16].

Протеомный анализ выявил, что воспаление является движущей силой прогрессирования, поскольку хроническая воспалительная среда при склероатрофическом и красном лишае является основным фактором, способствующим окислительному повреждению и местной иммунной дисрегуляции [17, 18].

Нарушения вульвовагинального микробиома, по-видимому, также являются триггером воспалительной реакции, изменяющим баланс комменсальных микробов инфицированного организма.

2. Болезнь Педжета вульвы типа Ia представляет собой аденокарциному кожи вульвы *in situ*, которая может привести к инвазивной аденокарциноме. Болезнь Педжета вульвы возникает из интраэпидермальных плюрипотентных стволовых клеток в воронко-сальной единице волосяного фолликула или в придаточных структурах [2]. Наблюдаемая частота амплификации онкогена HER2 варьирует [9, 19, 20]. Также было обнаружено, что мутации в генах, кодирующих каскад PIK3/AKT, в значительной степени коррелируют с гиперметилованием CDH1 [21].

3. Меланомы кожи и слизистых вульвы развиваются из меланоцитов. Меланома *in situ* состоит из злокачественных меланоцитов, которые распространяются вдоль эпидермиса, но не проникают в сосочковый слой дермы. Меланомы вульвы могут развиваться *de novo* или из существовавших ранее доброкачественных или атипичных пигментных поражений. Этиология и патогенез во многом неизвестны. Ультрафиолетовое излучение как причина возникновения меланомы маловероятно, поскольку большинство опухолей возникает на поверхностях, не подвергающихся воздействию солнца.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Интраэпителиальные неоплазии вульвы

Единой клинической картины нет. В некоторых случаях поражения диагностируются случайно при плановом гинекологическом осмотре. В 60% случаев пациентки жалуются на зуд и/или раздражение, боль или кровотечение наряду с видимыми поражениями вульвы. Клинические проявления SIL вульвы варьируют со значительными различиями в количестве, размере, форме, цвете, поверхности, толщине и расположении. Поражения могут быть одиночными или множественными. Они характеризуются папулезными изменениями с приподнятыми четкими границами и ороговевшей, шероховатой поверхностью. Тщательный осмотр кожи вульвы с помощью линзы или кольпоскопа может позволить лучше определить степень поражения, выявить область для забора биопсии с наиболее клинически выраженными проявлениями и осуществить лечение путем визуализации анатомических образований.

При подозрении на ВПЧ-ассоциированный SIL опытный специалист может применить 3–5%-уксусную кислоту: резко очерченный и приподнятый ацетобелый эпителий обычно соответствует VHSIL, тогда как dVIN обычно не реагирует на уксусную кислоту. Однако стоит иметь в виду также высокий процент ложноположительных результатов.

VHSIL обычно является многоочаговым, локализуется вокруг входа и часто поражает малые половые губы. Мультизональное поражение может вовлекать цервикальный, вагинальный, перианальный или анальный плоский эпителий. Поэтому при данной патологии необходим тщательный осмотр всей аногенитальной области.

Дифференцированная VIN чаще наблюдается у пожилых женщин (средний возраст 67,0 года против 47,8 года с VHSIL) [5]. Клинически dVIN иногда трудно отличить от ассоциированного дерматоза, обычно он проявляется в виде одноочаговых и одноцентровых плохо отграниченных розовых или серо-белых шероховатых бляшек. Длительные симптомы и резистентные к лечению дерматозы требуют тщательного обследования для исключения dVIN и своевременного проведения биопсии.

Ранний инвазивный плоскоклеточный рак может присутствовать у 20% пациентов с VHSIL, этот процент еще выше при dVIN [22].

Для окончательного диагноза поражения вульвы необходимо выполнение биопсии (инцизионная/punch-биопсия). При множественном характере необходимо нанесение их на карту.

Дифференциальный диагноз. Из-за различий в клинических особенностях SIL вульвы эти поражения могут имитировать различные заболевания: простой хронический лишай, склерозирующий лишай, красный плоский лишай, псориаз, контактный дерматит и другие.

Болезнь Педжета

Болезнь Педжета вульвы часто имитирует другую патологию вульвы. Поражения могут быть ошибочно приняты за хронический дерматит или дерматоз, что задерживает гистологическую диагностику заболевания.

При осмотре поражение может выглядеть красным или может иметь различные оттенки белого и серого цвета, обычно оно экзематозное, изъязвленное или покрытое коркой и редко бывает пигментированным. Большинство поражений находятся

на больших половых губах и различаются по размеру. Однако болезнь Педжета вульвы может поражать малые половые губы, клитор, паховые складки, мочеиспускательный канал и промежность.

Видимые границы в основном неровные, слегка приподнятые, резко очерченные; болезнь часто имеет широкие границы. При периуретральных и перианальных поражениях необходимо исключить поражение кожи некожным фоновым новообразованием.

Дифференциальный диагноз. Склероатрофический лишай, дерматофития, кандидоз, контактный дерматит, псориаз, себорейный дерматит и плоскоклеточный VIN относятся к числу дифференциальных диагнозов. Обнаружение подобных поражений на других участках тела и биопсия дермы с соответствующим использованием иммуногистохимии подтвердят диагноз болезни Педжета вульвы.

Меланома in situ

Биопсия дермы позволяет диагностировать меланому in situ, которая клинически часто не отличима от более распространенных доброкачественных пигментных поражений, таких как меланоз. Асимметрия, нечеткие границы, пестрый цвет и большой диаметр (>6 мм) сходны для обоих образований. Следовательно, для диагностики необходима биопсия.

Дифференциальный диагноз. Физиологическую гиперпигментацию, врожденную гиперплазию надпочечников, болезнь Аддисона или Кушинга, поствоспалительную гиперпигментацию, черный акантоз, себорейный кератоз, меланоз/лентигу вульвы, меланоцитарные невусы (пигментные невусы, невоцеллюлярные невусы, обыкновенные невусы), пигментированные остроконечные кондиломы, пигментированную базальноклеточную карциному, пигментированный VIN и плоскоклеточный рак следует рассматривать с дифференциальной целью.

■ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Рекомендация для взятия образцов тканей при подозрении на преинвазивное поражение состоит в том, чтобы получить оптимальные образцы с минимальной шириной 4 мм, глубиной 5 мм для волосистых участков кожи и глубиной 3 мм для безволосых, а также образцы слизистых оболочек. В случае язвы или трещины биопсию следует проводить там, где имеется неповрежденный эпителий [24].

При неинвазивных поражениях вульвы иммуногистохимическое исследование является важным для выявления сложных случаев.

1. VLSIL показывает аномальное созревание и диспластические признаки вплоть до нижней трети эпителия, в то время как при VHSIL эти аномальные признаки поражают области выше нижней трети эпителия. Иммуногистохимия с p16 может помочь отличить VLSIL от VHSIL или атрофию от VHSIL, так как VHSIL показывает позитивность белка, в отличие от других поражений.

Гистологические особенности dVIN могут быть малозаметными, а гистологический диагноз может быть еще более осложнен сопутствующими состояниями, такими как склероатрофический лишай. Как утверждают Ван Де Ньювенхофф и соавт., недостаточная диагностика dVIN может быть частично объяснена неправильной классификацией, так как результаты 42% биопсий, первоначально диагностированных как склероатрофический лишай, после пересмотра были переклассифицированы в dVIN [23].

При dVIN обнаруживается базальная атипия с ранним созреванием гиперэозинофильных кератиноцитов, базальным спонгиозом, отсутствие зернистого слоя и паракератоз. Может наблюдаться атипия ядра с увеличенными и угловатыми гиперхромными ядрами и повышенной митотической активностью вместе с ранней кератинизацией гиперэозинофильными кератиноцитами. Другими общими чертами dVIN являются плоскоклеточная гиперплазия с удлинением сетчатых гребней и выраженными межклеточными мостиками в нижней части эпителия и отсутствием зернистого слоя в сочетании гиперкератоза с паракератозом. P53 часто показывает измененную картину окрашивания в дисплазированных клетках dVIN [16, 24, 25].

2. Болезнь Педжета вульвы обычно представляет собой интраэпителиальное поражение. Гистологически клетки Педжета видны преимущественно на стыке дермы и эпидермиса, просачиваясь вверх по эпителию в виде отдельных клеток в так называемом педжетоидном разбросе. Клетки Педжета крупные, с выраженной эозинофильной, базофильной, амфифильной или прозрачной цитоплазмой и вешикулярными ядрами с выраженными ядрышками.
3. Меланому *in situ* вульвы следует отличать от болезни Педжета, так как атипичные меланоциты возникают на стыке дермы и эпидермиса в виде отдельных клеток и скоплений и распространяются вверх по эпителию с помощью педжетоидного разброса. Меланома *in situ* будет окрашиваться маркерами меланомы, включая s100, Melan-A и HMB 45.

■ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Персистирующая ВПЧ-инфекция в VHSIL способна вызывать местную иммуносупрессию микросреды с активацией Т-регуляторных клеток, повышением инфильтрации CD4+ (Т-хелперы) и снижением количества CD8+ (цитотоксические Т-клетки) [26, 27].

Были изучены наличие и клиническое влияние различных популяций миелоидных клеток у пациентов с нерецидивирующим и рецидивирующим VHSIL [28]. Исследование продемонстрировало наличие наибольшего количества интраэпителиальных CD14+ (маркер моноцитов) в неответившей группе. В VHSIL популяция макрофагов M2 превышает количество макрофагов M1 по крайней мере в четыре раза, что свидетельствует об иммуносупрессивной среде в эпителии VHSIL [28].

Некоторые поражения VHSIL инфильтрированы большим количеством регуляторных Т-клеток (Treg), которые могут индуцировать иммуносупрессивную микросреду. Клиническая реакция на иммунотерапию при VHSIL связана с увеличением CD8+ Т-клеток внутри очага поражения, а также с низким количеством Treg [26]. Действительно, нормализация числа CD4+, CD8+ Т-клеток в эпидермисе и элиминация ВПЧ коррелируют с гистологической регрессией VHSIL [26].

Элиминация ВПЧ после лечения VHSIL имиквимодом также ассоциировалась со снижением количества интраэпителиальных CD14+ клеток и увеличением количества CD1a+ клеток Лангерганса [26]. С другой стороны, увеличение CD14+ миелоидных клеток характеризует прогрессирующее течение неоплазии вульвы [29] и является независимым прогностическим фактором снижения безрецидивной выживаемости [28].

У пациентов, продемонстрировавших лечебный эффект на терапевтическую вакцинацию против ВПЧ, наблюдались значительно более сильная реакция связанных

с интерфероном (IFN) у пролиферативных CD4+ T-клеток и широкий ответ CD8+ IFN-у T-клеток, чем у пациентов с отсутствием эффекта [30].

Таким образом, оценка количества интраэпителиальных иммунных клеток может помочь определить прогноз течения болезни у пациентов с диагнозом VHSIL и служит прогностическим биомаркером клинического ответа VHSIL на иммунотерапию и терапевтическую вакцинацию.

Микросреда опухоли при болезни Педжета мало изучена. При болезни Педжета вульвы на границе эпидермиса и дермы часто обнаруживаются Treg, в то время как здоровая окружающая кожа их не содержит [31]. Увеличение инфильтрации Treg было связано с более частым положительным хирургическим краем и рецидивом заболевания. Было высказано предположение о том, что это может быть связано как с подавлением местного иммунитета, так и с отсутствием распознавания клеток Педжета иммунной системой как злокачественных или аберрантных [32].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения вульвы (VHSIL)

Для VHSIL могут использоваться как эксцизионные и абляционные процедуры, так и медикаментозные средства (имиквимод или цидофовир).

В долгосрочном исследовании среднее время прогрессирования VIN до рака варьировало от 0,3 до 24,2 года и составило 4,1 года для VHSIL и 1,4 года для dVIN [5]. В Кокрейновском обзоре 2016 года сообщается, что у 15% женщин, прошедших хирургическое лечение по поводу VHSIL, прогрессирование до плоскоклеточного рака в среднем отмечается в течение 71,5 месяца [33].

При dVIN всегда следует применять эксцизионную процедуру.

По данным некоторых авторов, повышенный риск рецидива у женщин с плоскоклеточным раком вульвы, возникающим в области склероатрофического лихена (по пути dVIN), снижается при лечении сильнодействующими местными кортикостероидами [34].

Хирургические вмешательства. Хирургические вмешательства при VHSIL включают как хирургическое удаление, так и абляционную терапию. Выбору последней до начала лечения должны предшествовать репрезентативные биопсии для исключения злокачественных новообразований ввиду высокого риска обнаружения при VHSIL стромальной инвазии [22]. В случае положительных краев после хирургического вмешательства при VHSIL и отсутствии клинических признаков остаточного поражения пациенты должны наблюдаться и немедленное повторное удаление не рекомендуется.

Из-за риска прогрессирования dVIN в инвазивную плоскоклеточную карциному вульвы в течение короткого интервала времени терапия заключается в удалении очага с достижением отрицательных хирургических краев резекции с последующим постоянным наблюдением.

Несмотря на лечение, частота рецидивов VIN колеблется от 6 до 50% и зависит от типа VIN, состояния краев отсечения, факторов, связанных с пациентом (мультифокальность заболевания, иммуносупрессия и курение), а также продолжительности наблюдения. 50% рецидивов регистрируются в течение 16,9 месяца, что требует более тщательного наблюдения в течение первых 2 лет после операции, особенно у пациентов старше 50 лет [35].

Медикаментозная терапия. Медикаментозное лечение является терапевтическим вариантом, подходящим для лечения VHSIL. Однако перед его применением необходимо проведение нескольких биопсий для исключения инвазивного процесса.

Имиквимод является модификатором иммунного ответа и стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов дендритными клетками, тем самым вызывая сильную иммунную инфильтрацию.

В 2002 году было проведено пилотное исследование применения имиквимода при лечении мультифокальной VIN 2/3. В результате полный ответ был достигнут в 27% случаев, частичный – в 60% [36]. После в двух рандомизированных контролируемых исследованиях имиквимод сравнивали с плацебо. Через 2–5 месяцев после лечения полный ответ у женщин, получавших имиквимод, составил 81% по данным Матиссона и соавт. [37], а по результатам Ван Сетерса – 35% [38].

В одном из рандомизированных контролируемых исследований с участием 180 пациентов оценивалось местное применение 5% крема имиквимода и 1% геля цидофовира, при этом не было обнаружено различий в полном ответе (46% в обеих группах) [39]. Через 12 месяцев наблюдений пациенты с полным лечебным эффектом показали 87% устойчивого ответа на лечение цидофовиром и 78% в группе имиквимода. Через 18 месяцев наблюдения за той же группой пациентов у 125 из них, полностью ответивших на лечение цидофовиром, частота рецидивов составила 6%, по сравнению с 28,4% в группе имиквимода.

Джонсом с соавт. было показано, что метилирование ДНК ВПЧ E2 является прогностическим биомаркером успешного ответа на лечение VIN цидофовиром [40].

Комбинация эксцизии скальпелем и применения крема имиквимод в качестве адъюванта, по-видимому, не дает преимуществ с точки зрения более низкой частоты рецидивов, но может предоставить возможность менее обширных иссечений и лучше сохранить анатомию органа и функции [41].

Фотодинамическая терапия. При фотодинамической терапии используется местный фотосенсибилизатор 5-аминолевулиновая кислота в комбинации с нетермическим лучом соответствующей длины волны, которые вызывают окислительные реакции, приводящие к клеточному апоптозу. Общий клинический ответ варьирует от 31,2% до 56%. Частота рецидивов колеблется от 14,3% при наблюдении 13 месяцев до 48% после более длительного наблюдения, составившего 53,7 месяца. Только в одной статье сообщалось о 9,4% случаев возникновения рецидивов после лечения [42].

Терапевтическая вакцина. Была исследована терапевтическая вакцина против онкобелков E6 и E7 ВПЧ-16, и обсервационное исследование II фазы показало многообещающие результаты [43]. Через 12 месяцев наблюдения у 47% пациентов наблюдался полный ответ, а у 32% – частичный; у пациентов с полным лечебным эффектом симптомов болезни не было обнаружено и через 24 месяца наблюдения.

Наблюдение за женщинами с интраэпителиальной неоплазией вульвы. После лечения VIN женщины должны регулярно наблюдаться с тщательным клиническим обследованием, включая биопсию любых подозрительных участков.

Риск прогрессирования в злокачественное новообразование широко варьирует и составляет около 10% для VHSIL и до 50% для dVIN [5]. Гораздо выше риск у женщин, не получивших лечения. Около 2–4% пациенток, лечение которым проведено хирургическим путем, имеют риск развития инвазивного рака.

Независимо от хирургического подхода, риск развития рецидива VIN составляет до 60%. Одно крупное долгосрочное обсервационное исследование показало, что около 25% рецидивов являются поздними (более 44 месяцев после первоначального диагноза). Женщин необходимо четко информировать о признаках и симптомах (таких как боль или язвы), которые должны побудить к более раннему осмотру [44].

Поскольку у 4–25% женщин с диагнозом VIN в последующем разовьется интраэпителиальная неоплазия в других отделах нижних половых путей, при динамическом наблюдении обязателен тщательный осмотр всей аногенитальной области.

Болезнь Педжета вульвы

Хирургические вмешательства. В большинстве опубликованных исследований хирургия является краеугольным камнем в лечении болезни Педжета вульвы. Хирургические варианты варьируют от широкого локального иссечения (широкой эксцизии) до радикальной вульвэктомии с паховой лимфаденэктомией или без нее. Если нет основного инвазивного заболевания, наиболее часто используемым хирургическим лечением является широкая резекция с достижением чистых краев отсечения с отступом на расстоянии 2 см. Тем не менее при болезни Педжета вульвы нет четкой демонстрации того, что должно быть минимальное расстояние до краев резекции, как и недостаточно доказательств в поддержку этого утверждения. Повторное иссечение для достижения больших краев не всегда может быть эффективным. В случаях с инвазивным заболеванием или первопричиной в виде аденокарциномы следует рассмотреть более радикальный подход (как в расширении, так и в глубине иссечения) с лимфаденэктомией, так как данных о сигнальных лимфоузлах при инвазивной болезни Педжета вульвы недостаточно [45].

Медикаментозная терапия. Было доказано, что 5% крем имиквимод для локального применения является безопасным вариантом консервативного лечения болезни Педжета вульвы *in situ* с минимальными побочными эффектами. Сообщается о полном ответе в диапазоне от 22% до 90% случаев [9, 46].

Фотодинамическая и лучевая терапия. Фотодинамическая терапия не оказывает лечебного эффекта, но используется для контроля симптомов.

Лучевую терапию можно рассматривать при поражении лимфатических узлов или положительном хирургическом крае в ситуациях сопутствующего инвазивного заболевания, когда имеются противопоказания к операции или при неоперабельных ситуациях.

Меланома *in situ*

Эксцизионная биопсия является предпочтительным методом диагностики при небольших поражениях с полным иссечением и удалением в глубину, чтобы исключить инвазию. Пункционная биопсия также может быть использована при больших поражениях, чтобы ориентироваться на самую толстую область поражения. Широкое местное иссечение со свободным хирургическим краем на 1 см считается радикальным. В оценке лимфатических узлов нет необходимости. Прогноз, как правило, благоприятный, хотя несколько лучше для меланомы *in situ*, развившейся из меланокитарного невуса, по сравнению с меланомой *de novo*.

Согласно результатам единственного доступного исследования, в котором приняли участие 394 пациентки с меланомой вульвы *in situ*, общая выживаемость в течение 5 лет составила 74,4% [10].

■ ПРОФИЛАКТИКА

Женщины с заболеванием вульвы, связанным с ВПЧ, подвержены высокому риску повторного заболевания или развития рецидива.

Эффективность вакцин против ВПЧ в профилактическом плане несомненна и зависит от их типа. Приблизительно 90% поражений вульвы связаны с генотипами ВПЧ, включенными в состав 9-валентной вакцины против ВПЧ.

Опубликованные исследования показывают снижение рецидивов VHSIL при введении вакцин против ВПЧ до или после лечения [47].

У женщин со склероатрофическим лишаем, которые соблюдают режим местного применения стероидов, частота рака вульвы гораздо ниже, а симптомы лучше контролируются [48, 49]. Женщинам при раке вульвы и склероатрофическом лишае часто не назначают местные стероиды после лечения, но их использование может снизить риск рецидива почти вдвое (27% против 44–47%) [34]. В настоящее время считается, что женщины должны продолжать регулярное использование местных стероидов, даже если нет клинических симптомов заболевания, по крайней мере еженедельно, также регулярно на протяжении всей жизни следует проходить профилактические осмотры. При отсутствии ответа на лечение или при подозрительных поражениях (стойких эрозиях, опухолях и гиперкератозе) следует немедленно провести биопсию.

■ ПАЦИЕНТЫ С ОСЛАБЛЕННЫМ ИММУНИТЕТОМ

К иммуносупрессивным пациентам относят ВИЧ-инфицированных женщин, реципиентов органов, а также женщин, проходящих иммуносупрессивную терапию по поводу ревматологических или аутоиммунных заболеваний. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иммуносупрессия является фактором риска развития преинвазивных поражений, связанных с ВПЧ, и инвазивного рака.

ВПЧ и ВИЧ имеют тесные иммунные взаимодействия, последний способствует инфицированию ВПЧ посредством разрушения плотных контактов эпителия. Кроме того, дефекты иммунной системы, такие как потеря CD4+ лимфоцитов, могут приводить к нарушению элиминации или реактивации латентных инфекций ВПЧ [50].

ВИЧ-инфицированные женщины имеют более высокие показатели заболеваемости VIN в более молодом возрасте и часто первично-множественные и многоочаговые поражения, связанные с ВПЧ. Действительно, после лечения VIN или рака вульвы при иммунодефиците сообщалось об обнаружении дисплазии High grade (CIN3) по результатам цитологического исследования шейки матки [51].

У ВИЧ-положительных женщин частота рецидивов и прогрессирования намного выше, а безрецидивный период короче, чем у ВИЧ-отрицательных пациенток, при этом более низкое количество CD4+ лимфоцитов связано с более коротким временем до рецидива [52, 53]. Высокоактивная антиретровирусная терапия может снизить заболеваемость кондиломами и LSIL, но, вероятно, не влияет на VHSIL [54].

Иммуносупрессивные препараты для реципиентов почечного трансплантата могут увеличить риск канцерогенеза ВПЧ [55, 56]. Реципиенты почечного трансплантата подвержены более высокому риску VHSIL в течение 20 лет после трансплантации

(5–12% против 0,2–0,4% женщин – реципиентов непечечного трансплантата) [57]. В голландском исследовании также сообщалось о 41-кратном увеличении риска рака вульвы и 122-кратном увеличении риска анального рака среди реципиентов почечного трансплантата. Интересно, что 100% случаев рака вульвы в этой группе были ВПЧ+, по сравнению с 4,9% среди пациентов, не страдающих иммунодефицитом [58–60].

■ ОБУЧЕНИЕ И ИНФОРМИРОВАНИЕ

Предоставление пациенткам устной и письменной информации об их состоянии представляется оправданным, поскольку это может повысить осведомленность пациенток о симптомах и необходимости регулярного клинического обследования вульвы. Информация, предоставляемая пациентам, должна быть мультимедийной, с использованием различных данных и должна повторяться в течение некоторого времени.

■ РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ

Пациенты должны быть проконсультированы перед операцией командой, имеющей опыт в области вульварной и реконструктивной хирургии, при этом все специалисты должны использовать единую терминологию, основанную на четко определенных и воспроизводимых анатомических ориентирах. В целом, предраковые поражения вульвы удаляются щадящим (консервативным) способом, с максимальным сохранением анатомии и функции вульвы. Хирургия варьирует от местного иссечения до поверхностной вульвэктомии с удалением капюшона клитора. Если местная анатомия не искажена, большинство ран после локального иссечения не требует использования реконструктивной хирургии. В случаях, когда первичное закрытие без натяжения невозможно, дефект можно устранить ротированными или транспозированными местными кожными лоскутами.

В последнее время в реконструктивной хирургии начинают применять дермальные заменители, менее склонные к стягиванию раны и более гибкие, чем трансплантаты.

■ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕИНВАЗИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВУЛЬВЫ

Преинвазивные поражения вульвы заслуживают особого внимания, поскольку результат их лечения приводит к изменениям внешнего вида и функциональности полового органа, оказывая таким образом влияние на психосексуальное поведение. Информирование и психологическая поддержка со стороны гинекологов, психиатров или психологов вместе с консультированием партнера способствуют восстановлению сексуальной уверенности, сексуальной функции и повышению качества жизни.

■ КОНСЕНСУСНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ

1. При выявлении преинвазивных поражений вульвы рекомендуется иммуногистохимическое исследование для различения сложных случаев: p16, ki-67, p53 для плоскоклеточных поражений; PAS-D, mucicarmine, CK 7, GCDPF-15, GATA3 для

- болезни Педжета вульвы; s100, Melan-A, HMB 45 при меланоме in situ вульвы. Консенсус: 100%.
2. Для лечения поражения и исключения инвазивного заболевания рекомендуется полное хирургическое иссечение видимых поражений dVIN. Консенсус: 93,3%.
 3. После удаления очагов с dVIN рекомендуется лечение ассоциированного склероатрофического лишая и красного плоского лишая местными высокоэффективными кортикостероидами для снижения риска возникновения рецидива / прогрессирования. Консенсус: 100%.
 4. Пациенткам с диагнозом VHSIL рекомендуются кольпоскопия шейки матки и влагалища, а также осмотр всего нижнего отдела половых путей, включая вульву, перианальную и анальную области. Консенсус: 93,3%.
 5. Перед неэксцизионным лечением VHSIL (медикаментозное лечение, лазерная вапоризация, CUSA (кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация), ФДТ) рекомендуется несколько репрезентативных биопсий, чтобы исключить инвазивное поражение. Консенсус: 100%.
 6. Имиквимод следует рассматривать как терапевтический вариант для сохранения нормальной анатомии вульвы у пациенток с VHSIL. Консенсус: 100%.
 7. В случае положительных краев после хирургического иссечения VHSIL, если при клиническом обследовании нет признаков остаточного поражения, немедленное повторное иссечение не рекомендуется, целесообразно динамическое наблюдение. Консенсус: 100%.
 8. Вакцинация против ВПЧ может рассматриваться как адъювант к хирургическому лечению с целью уменьшения вероятности рецидивирования VHSIL. Консенсус: 84,6%.
 9. У пациентов, лечившихся от VHSIL, рекомендуется пожизненное наблюдение за карциномами, связанными с ВПЧ. Консенсус: 93,3%.
 10. В случае положительных краев после хирургического иссечения болезни Педжета вульвы, если при клиническом обследовании нет признаков остаточного поражения, немедленное повторное иссечение не рекомендуется, целесообразно динамическое наблюдение. Консенсус: 92,9%.
 11. При лечении преинвазивных поражений вульвы следует избегать операций, приводящих к значительному искажению анатомии вульвы. Консенсус: 92,9%.
 12. После лечения преинвазивных поражений вульвы последующее наблюдение должно модулироваться в зависимости от риска развития рецидива с учетом типа поражения, возраста пациентов и иммунологического состояния, а также других сопутствующих поражений нижних отделов половых путей. Консенсус: 93,3%.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20:11–14. doi: 10.1097/LGT.0000000000000169
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female genital tumours. 5 edn.* Lyon, 2020. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>
3. Wilkinson E.J., Brown H.M. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol.* 2002;33:549–54. Available at: <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.124788>
4. Lebreton M., Carton I., Brousse S. Vulvar intraepithelial neoplasia: classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101801>
5. Thuijs N.B., Beurden M., Bruggink A.H. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2021;148:90–8. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.33198>

6. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013;49:3450–61. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.033>
7. Clifford G.M., Georges D., Shiels M.S. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021;148:38–47. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.33185>
8. van der Zwan J.M., Siesling S., Blokk W.A.M. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:214–21. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.12.008>
9. van der Linden M., Meeuwis K.A.P., Bulten J. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;101:60–74. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.008>
10. Behbahani S., Malerba S., Warren C.J. Melanoma in situ and invasive melanoma of the vulva: an analysis of the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1744–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.036>
11. Thuijs N.B., Berkhof J., Özer M. DNA methylation markers for cancer risk prediction of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2021;148:2481–8. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.33459>
12. Swarts D.R.A., Voorham Q.J.M., van Splunter A.P. Molecular heterogeneity in human papillomavirus-dependent and -independent vulvar carcinogenesis. *Cancer Med*. 2018;7:4542–53. Available at: <https://doi.org/10.1002/cam4.1633>
13. Bleeker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.J.H. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:1224–30. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0019>
14. Nooij L.S., Ter Haar N.T., Ruano D. Genomic characterization of vulvar (pre)cancers identifies distinct molecular subtypes with prognostic significance. *Clin Cancer Res*. 2017;23:6781–9. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1302>
15. Watkins J.C., Howitt B.E., Horowitz N.S. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. *Mod Pathol*. 2017;30:448–58. Available at: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.187>
16. Tessier-Cloutier B., Kortekaas K.E., Thompson E. Major p53 immunohistochemical patterns in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol*. 2020;33:1595–605. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0524-1>
17. Regauer S., Reich O., Eberz B. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:698–707. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.057>
18. Halonen P., Jakobsson M., Heikinheimo O. Cancer risk of lichen planus: a cohort study of 13,100 women in Finland. *Int J Cancer*. 2018;142:18–22. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.31025>
19. Tessier-Cloutier B., Asleh-Aburaya K., Shah V. Molecular subtyping of mammary-like adenocarcinoma of the vulva shows molecular similarity to breast carcinomas. *Histopathology*. 2017;71:446–52. Available at: <https://doi.org/10.1111/his.13239>
20. Garganese G., Inzani F., Mantovani G. The vulvar immunohistochemical panel (VIP) project: molecular profiles of vulvar Paget's disease. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:2211–25. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02975-3>
21. Kang Z., Xu F., Zhang Q.-an. Oncogenic mutations in extramammary Paget's disease and their clinical relevance. *Int J Cancer*. 2013;132:824–31. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.27738>
22. Preti M., Bucchi L., Ghiringhello B. Risk factors for unrecognized invasive carcinoma in patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion at vulvoscopy-directed biopsy. *J Gynecol Oncol*. 2017;28:e27.
23. van de Nieuwenhof H.P., Bulten J., Hollema H. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosis, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24:297–305. Available at: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.192>
24. Heller D.S., Day T., Allbritton J.I. Diagnostic criteria for differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25:57–70. doi: 10.1097/LGT.0000000000000572
25. Dasgupta S., Ewing-Graham P.C., Swagemakers S.M.A. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma – histology and biomarkers: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;147:102866. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102866>
26. Terlou A., van Seters M., Kleijnjan A. Imiquimod-induced clearance of HPV is associated with normalization of immune cell counts in usual type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2010;127:2831–40. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.25302>
27. van Seters M., Beckmann I., Heijmans-Antonissen C. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res*. 2008;68:6617–22. Available at: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0327>
28. van Esch E.M.G., van Poelgeest M.J.E., Trimbos J.B.M.Z. Intraepithelial macrophage infiltration is related to a high number of regulatory T cells and promotes a progressive course of HPV-induced vulvar neoplasia. *Int J Cancer*. 2015;136:E85–94. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.29173>
29. Abdulrahman Z., Kortekaas K.E., De Vos Van Steenwijk P.J. The immune microenvironment in vulvar (pre)cancer: review of literature and implications for immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:1223–33. Available at: <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1542426>
30. van Poelgeest M.J.E., Welters M.J.P., Vermeij R. Vaccination against oncoproteins of HPV16 for noninvasive vulvar/vaginal lesions: lesion clearance is related to the strength of the T-cell response. *Clin Cancer Res*. 2016;22:2342–50. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2594>
31. Press J.Z., Allison K.H., Garcia R. FOXP3+ regulatory T-cells are abundant in vulvar Paget's disease and are associated with recurrence. *Gynecol Oncol*. 2011;120:296–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.019>
32. van der Linden M., van Esch E., Bulten J. The immune cell infiltrate in the microenvironment of vulvar Paget disease. *Gynecol Oncol*. 2018;151:453–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.026>
33. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011837.pub2>
34. Chin S., Scurry J., Bradford J. Association of topical corticosteroids with reduced vulvar squamous cell carcinoma recurrence in patients with vulvar lichen sclerosis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:813–4. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1074
35. Satmary W., Holschneider C.H., Brunette L.L. Vulvar intraepithelial neoplasia: risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2018;148:126–31. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.10.029>
36. van Seters M., Fons G., van Beurden M. Imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia 2/3. Results of a pilot study. *J Reprod Med*. 2002;47:701–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12380448>
37. Mathiesen O., Buus S., Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol*. 2007;107:219–22. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.06.003>
38. van Seters M., van Beurden M., ten Kate F.J.W. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med*. 2008;358:1465–73. doi: 10.1056/NEJMoa072685

39. Tristram A., Hurt C.N., Madden T. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT3VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1361–8. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70456-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70456-5)
40. Jones S.E.F., Hibbitts S., Hurt C.N. Human papillomavirus DNA methylation predicts response to treatment using cidofovir and imiquimod in vulvar intraepithelial neoplasia 3. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5460–8. Available at: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0040>
41. Gentile M., Bianchi P., Sesti F. Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:2949–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339491>
42. Abdel-Hady E.S., Martin-Hirsch P., Duggan-Keen M. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2001;61:192–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196160>
43. Kenter G.G., Welters M.J.P., Valentijn A.R.P.M. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009;361:1838–47. doi: 10.1056/NEJMoa0810097
44. Jones R.W., Rowan D.M., Stewart A.W. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1319–26. doi: 10.1097/01.AOG.0000187301.76283.7f
45. Borghi C., Bogani G., Ditto A. Invasive Paget disease of the vulva. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:176–82. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001131>
46. van der Linden M., Meeuwis K., van Hees C. The Paget trial: a multicenter, observational cohort intervention study for the clinical efficacy, safety, and immunological response of topical 5% imiquimod cream for vulvar Paget disease. *JMIR Res Protoc.* 2017;6:e178. doi: 10.2196/resprot.7503
47. Ghelardi A., Marrai R., Bogani G. Surgical treatment of vulvar HSIL: adjuvant HPV vaccine reduces recurrent disease. *Vaccines.* 2021;9. Available at: <https://doi.org/10.3390/vaccines9020083>
48. Micheletti L., Preti M., Radici G. Vulvar lichen sclerosis and neoplastic transformation: a retrospective study of 976 cases. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20:180–3. doi: 10.1097/LGT.0000000000000186
49. Lee A., Bradford J., Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1061–7. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0643
50. Brickman C., Palefsky J.M. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12:6–15. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0254-4>
51. Buchanan T.R., Zamorano A.S., Massad L.S. Risk of cervical and vaginal dysplasia after surgery for vulvar intraepithelial neoplasia or cancer: a 6 year follow-up study. *Gynecol Oncol.* 2019;155:88–92. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.017>
52. Bradbury M., Cabrera S., García-Jiménez A. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *Aids.* 2016;30:859–67. Available at: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000984>
53. Ayakannu T., Murugesu S., Taylor A.H. The impact of focality and centrality on vulvar intraepithelial neoplasia on disease progression in HIV+ patients: a 10-year retrospective study. *Dermatology.* 2019;235:327–33. Available at: <https://doi.org/10.1159/000500469>
54. Blitz S., Baxter J., Raboud J. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2013;208:454–62. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit181>
55. Hinten F., Hilbrands L.B., Meeuwis K.A.P. Reactivation of latent HPV infections after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:1563–73. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.14181>
56. Meeuwis K.A.P., Hilbrands L.B., Int'Hout J. Cervicovaginal HPV infection in female renal transplant recipients: an observational, self-sampling based, cohort study. *Am J Transplant.* 2015;15:723–33. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.13053>
57. Reinholdt K., Thomsen L.T., Dehlendorff C. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: a Danish nationwide, registry-based cohort study. *Int J Cancer.* 2020;146:2413–22. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijc.32565>
58. Preti M., Rotondo J.C., Holzinger D. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect Agent Cancer.* 2020;15:20. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00286-8>
59. Chin-Hong P.V. Human papillomavirus in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol.* 2016;36:397–404. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.016>
60. Chin-Hong P.V., Reid G.E. AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13590. Available at: <https://doi.org/10.1111/ctr.13590>