



Матылевич О.П.¹ ✉, Тарасов И.А.¹, Шелкович С.Е.², Мавричев С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Основные положения Консенсусного заявления европейских сообществ по лечению вагинальной интраэпителиальной неоплазии

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 25.09.2023

Принята: 30.10.2023

Контакты: omatylevich@tut.by

Резюме

С целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациенткам с вагинальной интраэпителиальной неоплазией (VaIN) Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO), Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD), Европейская коллегия по изучению заболеваний вульвы (ECSVD) и Европейская федерация кольпоскопии (EFC) разработали консенсусные заявления по лечению инвазивных поражений вульвы. Подходы к лечению VaIN варьируют в зависимости от степени поражения: VaIN 1 (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (SIL) низкой степени) может подвергаться наблюдению, тогда как VaIN 2/3 (вагинальный SIL высокой степени) следует лечить. Лечение требует индивидуализации в соответствии с особенностями пациента, распространенностью заболевания и предшествующими лечебными воздействиями. В статье обсуждаются методы хирургического лечения, лазеротерапии, применение местного лечения имиквимодом, а также брахитерапии. Подчеркнута высокая тенденция VaIN к рецидивированию и необходимость обеспечения приверженности пациентов к регулярным контрольным визитам. Рекомендованы сроки и объем последующего динамического наблюдения.

Ключевые слова: вагинальная интраэпителиальная неоплазия, методы лечения, рекомендации европейских сообществ

Olga P. Matylevich¹ , Ilya A. Tarasau¹, Sviatlana Y. Shelkovich², Sergey A. Mavrichev¹

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of El "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Key Points of the European Communities Consensus Statement on the Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matylevich O. – concept, study design, text writing, editing; Tarasau I. – collection of material, processing; Shelkovich S. – data analysis and interpretation, text writing, editing; Mavrichev S. – concept and design of the study, editing.

Submitted: 25.09.2023

Accepted: 30.10.2023

Contacts: omatylevich@tut.by

Abstract

To improve the quality of care for patients with vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN), the European Society of Gynecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases (ISSVD), the European College for the Study of Vulvar Diseases (ECSVD) and the European Federation of Colposcopy (EFC) have developed consensus statements for the treatment of invasive vulvar lesions. Treatment of VaIN varies depending on the extent of the lesion: VaIN 1 (vaginal squamous intraepithelial lesions (SIL) low-grade) may be observed, whereas VaIN 2/3 (high-grade vaginal SIL) should be treated. Treatment requires individualization according to patient characteristics, disease extent, and previous therapeutic treatments. The article discusses methods of surgical treatment, laser therapy, the use of local treatment with imiquimod, and brachytherapy. The high tendency of VaIN to recur and the need to ensure patient adherence to careful follow-up visits are emphasized. The timing and scope of follow-up are recommended.

Keywords: vaginal intraepithelial neoplasia, treatment methods, recommendations of European communities

■ ВВЕДЕНИЕ

Интраэпителиальная неоплазия влагалища (VaIN) является редким заболеванием, которое трудно диагностируется и лечится, обладает высокой тенденцией к прогрессированию в инвазивный рак. Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO), Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD), Европейская коллегия по изучению заболеваний вульвы (ECSVD) и Европейская федерация кольпоскопии (EFC), являющиеся ведущими международными обществами среди гинекологов, патологов, дерматологов и представителей других смежных специальностей, договорились о сотрудничестве, чтобы выработать консенсусные заявления по лечению преинвазивных заболеваний вульвы и влагалища. Консенсусное заявление по лечению преинвазивных поражений вульвы уже было опубликовано [1]. Данное консенсусное заявление посвящено лечению VaIN.

■ ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИЙ

В 2012 г. в рамках проекта Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) была рекомендована единая двухуровневая номенклатура плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL), ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), для всех органов аногенитального тракта, которая включает низкую (LSIL) и высокую (HSIL) степень плоскоклеточного внутриэпителиального поражения [2]. Терминология предраковых поражений влагалища, принятая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2020 г., аналогична терминологии, применяемой для других органов женского полового тракта. SIL является предпочтительной номенклатурой, которая отличается синонимическим применением трехуровневой системы интраэпителиальных неоплазий. LSIL включает инфекцию ВПЧ (вирус папилломы человека) и VaIN 1, а HSIL – VaIN 2 и VaIN 3. Очень небольшой процент инвазивных плоскоклеточных карцином шейки матки и влагалища может развиваться независимо от инфекции ВПЧ [3, 4]. В текущую классификацию ВОЗ 2020 г. не включены ВПЧ-независимые поражения – предшественники рака шейки матки и влагалища из-за отсутствия цитируемых публикаций на момент выхода данного консенсуса [5].

■ КОЛЬПОСКОПИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Первая кольпоскопическая терминология поражений влагалища была опубликована в 2011 г. Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC) [6]. Для повышения достоверности кольпоскопического диагноза исследователи предложили добавить категорию микропапиллярного очага и отрицательный тест с раствором Люголя [7–10]. Для дифференциальной диагностики доброкачественной атрофии слизистой влагалища от истинных предопухолевых изменений женщинам в постменопаузе перед кольпоскопией назначают курс местной эстрогенной терапии [11].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ VAIN

VaIN – редкое заболевание, составляющее всего 0,4% от общего числа предраковых поражений нижних отделов женского полового тракта. Частота встречаемости составляет 0,2–2 случая на 100 000 женского населения [12–15]. Возрастные показатели заболеваемости VaIN 2/3 увеличиваются с увеличением возраста, достигая 1,5 на 100 000 женского населения в возрастном диапазоне 70–79 лет. Уровень заболеваемости VaIN 2/3 (HSIL) был относительно стабильным в течение последних 20 лет, однако значительно снизился почти на 16% в год среди самых молодых женщин (<30 лет) после появления вакцины против ВПЧ [16].

■ ВПЧ-ИНФЕКЦИЯ И ОНКОГЕНЕЗ

Подавляющее большинство новообразований влагалища представлены плоскоклеточным ВПЧ-ассоциированным раком, который развивается через фазу VaIN. Поражения VaIN 1 (LSIL) связаны с генотипами ВПЧ как низкого, так и высокого риска. При поражениях VaIN 2/3 (HSIL) наиболее распространенными генотипами являются ВПЧ 16-го, 33-го и 45-го типа [17]. По данным литературы, частота прогрессирования VaIN в инвазивный плоскоклеточный рак колеблется от 2% до 7% [18–20]. Также известно, что предрак/рак влагалища чаще встречается у пациенток, перенесших в

анамнезе лучевую терапию органов малого таза по поводу других злокачественных новообразований гениталий, таких как рак шейки матки или рак эндометрия [21]. Механизм ВПЧ-независимого канцерогенеза поражений влагалища неизвестен [5]. Аденоз влагалища может быть причиной редких форм вагинальной аденомы и аденокарциномы [22].

■ ГЕНЕТИКА VAIN

О генетических факторах риска развития VaIN и рака влагалища известно мало. По данным современных исследований, генные мутации, связанные с наследственными формами рака влагалища, не выявлены. Персистенция, прогрессирование или регрессия поражений, вызванных ВПЧ, могут зависеть, помимо прочих факторов, от наследственного иммунного ответа пациента [23]. Генетические факторы могут влиять на восприимчивость к цервикальной ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска (ВКР) [24, 25]. Эпигенетические события, и в частности дифференциальное метилирование, вносят существенный вклад в регуляцию жизненного цикла папилломавируса [26]. Метилированные гены (сайты CpG для молекулы клеточной адгезии 1 (CADM1)), белок, ассоциированный с созревaniem Т-лимфоцитов (MAL), и микроРНК 124-2 (miR124-2), по-видимому, являются многообещающими биомаркерами диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), обусловленной ВПЧ [27].

■ МИКРОБИОМ ВЛАГАЛИЩА

Стабильность и состав вагинального микробиома играют важную роль в определении врожденного иммунного ответа пациента и его восприимчивости к инфекциям, включая инфекцию, вызванную ВПЧ. Истощение видов *Lactobacillus* обусловлено наличием инфекции ВПЧ ВКР и увеличивается с тяжестью заболевания [28–32]. Частота истощенного лактобактериями микробиома составляет 10% у здоровых людей, в то время как она увеличивается соответственно в два, три и четыре раза у пациентов с CIN 1 (LSIL шейки матки), CIN 2/3 (HSIL шейки матки) и инвазивным раком шейки матки [29, 33, 34]. Возможные механизмы влияния вагинального микробиома заключаются в изменении pH влагалища, выработке бактериоцинов, нарушении целостности эпителия слизистой и окислительном стрессе, а также воздействии на клеточные мишени, такие как p53, pRB и сурвивин, синергично с ВПЧ-инфекцией [35].

■ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ, ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

У пациенток, у которых сохранена шейка матки, обнаружение диспластических клеток плоского эпителия на слизистой влагалища не обязательно указывает на наличие VaIN или аденоза, поскольку возможен заброс клеток из шейки матки [36]. Гистологический диагноз показывает аномалию созревания плоского эпителия по крайней мере на две трети пути вверх от базальной мембраны. Как и в вульварном и цервикальном HSIL, неопластические клетки имеют гиперхроматические нерегулярные ядра, и часто видны митотические фигуры. Позитивность блока p16 является показателем трансформации ВПЧ-инфекции ВКР и может быть использована для отличия HSIL от его аналогов, хотя LSIL также иногда ассоциируется с ВПЧ ВКР

и может показать позитивность блока p16. Иммуногистохимическое определение Ki-67 отличает SIL от не-SIL, но эта картина окрашивания не позволяет отличать LSIL от HSIL.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

VaIN является труднодиагностируемым заболеванием. Из-за отсутствия симптомов его чаще выявляют после положительного результата цитологического исследования и/или теста на ВПЧ при отсутствии CIN при кольпоскопии и/или биопсии шейки матки или во время наблюдения за пациентками, ранее лечившимися по поводу заболеваний шейки матки. Повышенному риску развития VaIN подвержены следующие категории пациентов: имеющие в анамнезе рак шейки матки или HSIL шейки матки; перенесшие гистерэктомию по поводу HSIL шейки матки; перенесшие лучевую терапию по поводу гинекологического рака; лица с ослабленным иммунитетом; лица в постменопаузе; пациенты, подвергшиеся воздействию диэтилstilbэстрола [21, 37–41].

■ ОБЗОР

Цитологическое исследование

Большинство поражений слизистой влагалища диагностируется в результате аномального цервикального скринингового теста. При положительной цитологии и отсутствии патологии шейки матки должно быть проведено обследование на наличие патологии слизистой влагалища. Чувствительность цитологического исследования для выявления поражений влагалища выше, чем результаты кольпоскопии, и составляет 67,5–76,2% [42]. В сочетании с тестом на ВПЧ ВКР цитологическое исследование может повысить точность обнаружения патологии влагалища до 95% [43].

Кольпоскопическая оценка влагалища

При осмотре влагалища с использованием кольпоскопа необходимо провести полную визуализацию слизистой стенок и складок влагалища, сводов и преддверия влагалища. При проведении обследования важно вращать зеркало с открытыми лопастями на 360 градусов. Кольпоскопическая оценка состояния слизистой влагалища осложняется необходимостью осмотра органа с большой протяженностью и трудностями обзора под прямым углом. У пациенток в постменопаузе с выраженной атрофией слизистой влагалища интерпретация йодной пробы Шиллера может быть также затруднена. Рекомендуется местное применение эстрогена за 3–4 недели до обследования.

«Золотым стандартом» диагностики является гистологическое исследование материала, полученного при биопсии. Для определения тактики лечения используется классификация ВОЗ 2020 г. [5].

■ МЕНЕДЖМЕНТ

Перед планированием лечения необходимо гистологическое подтверждение неоплазии влагалища. Поражения ВПЧ/VaIN 1 (LSIL) считаются проявлениями ВПЧ-инфекции с низким риском прогрессирования и высоким потенциалом спонтанной регрессии. Исследования, включающие наблюдательный подход к VaIN 1, показали

спонтанную регрессию без лечения в 48,8–88% случаев [43–47]. Поражения, не связанные с HSIL шейки матки или вульвы, как правило, имеют более высокую спонтанную регрессию (91%), чем те, которые связаны с HSIL шейки матки или вульвы (67%), что говорит о другом биологическом поведении [46, 48]. Таким образом, поражения LSIL можно безопасно наблюдать [49].

Поражения HSIL имеют высокий предраковый потенциал и требуют лечения. В исследованиях пациенток с HSIL влагалища, которые находились под наблюдением без какого-либо лечения, сообщалось о прогрессировании до инвазивного рака в диапазоне от 9% до 50% случаев [46, 50]. Традиционные методы лечения VaIN, такие как вагинэктомия и брахитерапия, в настоящее время используются только в редких случаях обширного и стойкого поражения, поскольку чреваты осложнениями, которые значительно ухудшают качество жизни пациентов [12]. Более консервативные варианты, такие как локальное иссечение, лазерная абляция и местная медикаментозная терапия, целесообразно использовать в качестве первой линии лечения, особенно у молодых пациентов и при мультифокальном заболевании.

■ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Хирургические методы лечения VaIN включают как эксцизионную, так и абляционную методику. Для иссечения обычно используют хирургический метод, углекислый (CO_2) лазер, кавитационную ультразвуковую хирургическую аспирацию и электрохирургическую петлевую эксцизию, тогда как абляционный эффект оказывают CO_2 -лазерная вапоризация, фотодинамическая терапия и электрокоагуляция (фульгурация).

Эксцизионные методы

Эксцизионные методы позволяют получить образец для полной гистопатологической диагностики. Для обеспечения адекватного иссечения слизистой влагалища в пределах здоровых тканей важен кольпоскопический контроль. Однако складчатость влагалища затрудняет точную оценку границ тканей, подлежащих удалению, поэтому для снижения риска развития рецидива необходимо широкое локальное иссечение. Эффективность хирургического удаления VaIN высока и составляет от 66% до 81%. Показатель неадекватности иссечения колеблется от 8,6% до 18,9% [51, 52]. В исследовании 35 пациенток с VaIN 3, которым было проведено широкое местное иссечение, у 23 (66%) отсутствовали признаки заболевания при медиане наблюдения 44 месяца [51]. В другом исследовании после иссечения очагов VaIN 3 90 из 111 (81%) пациенток не имели признаков рецидива при медиане наблюдения 76 месяцев. После иссечения помимо непосредственных осложнений, таких как кровотечение или инфицирование раневой поверхности, наблюдавшихся у 4% пациенток, возможны поздние осложнения, в том числе укорочение или стеноз влагалища [52].

CO_2 -лазерная терапия отличается невысокой травматизацией и позволяет лечить заболевание с признаками мультифокального поражения. Боль и кровотечение являются наиболее частыми осложнениями. В большом ретроспективном исследовании, включившем 128 случаев VaIN 3, общая частота осложнений составила 7,8% (в основном вагинальные кровотечения). Было отмечено только одно (0,8%) серьезное осложнение (перфорация свода влагалища) [53]. Лазерное иссечение очагов VaIN обычно комбинируют с другими методами лечения.

Частичная верхняя вагинэктомия считается методом выбора при VaIN 3, расположенной в апикальной части или в области рубца влагалищной манжетки [54]. В случаях мультифокальных поражений или поражений с вовлечением нижней трети влагалища верхняя вагинэктомия может сочетаться с лазерной вапоризацией слизистой в нижних отделах влагалища [55]. В ретроспективном обзоре 33 пациентов с VaIN 2/3, занимающей от 20% до 100% поверхности влагалища, которым была проведена однократная лазерная вапоризация на глубину 2–3 мм, Luyten и соавт. достигли уровня излечения в 87,0%. После этого отмечалось укорочение влагалища у двух пациенток, а еще двум потребовалось лечение стриктур влагалища [56]. Аналогичные показатели излеченности (84% и 88%) после частичной (верхней) вагинэктомии отмечены другими авторами [55, 57]. Послеоперационные осложнения, по их данным, варьировали от 0 до 3,5%. Тотальная вагинэктомия не является рекомендуемой процедурой, поскольку она приводит в последующем к невозможности половой жизни [58].

Кавитационная ультразвуковая хирургическая аспирация (CUSA) является безопасным и эффективным вариантом лечения VaIN. При медиане наблюдения в 4,5 года показатель излечения у 92 пациентов, перенесших CUSA, составил 80,4% [59]. Сообщений о побочных эффектах не зарегистрировано. В исследовании с участием 46 пациентов, получавших CUSA по поводу рецидива VaIN, не было выявлено продолжения болезни в 52% случаев по сравнению с другими пациентами (9%) ($p < 0,001$) [5]. Однако CUSA требует наличия дорогостоящего оборудования, проведения специального обучения и недоступна в большинстве клиник.

Процедура петлевого электрохирургического иссечения отличается сложностями контроля глубины иссечения. Глубокий некроз является одним из возможных поздних осложнений [60].

Абляционные методы

При использовании абляционных методов лечения VaIN о нераспознанном инвазивном раке сообщается у 2,6–30% пациенток [14, 47, 52, 53, 56, 61]. В случаях ранее выполненной гистерэктомии по поводу HSIL шейки матки, в скрытом рубце культи влагалища остаточное поражение (VaIN или скрытый рак) не может быть разрушено с помощью местного аблятивного лечения. Исследуя глубину пораженного и непораженного вагинального эпителия у 246 пациенток с VaIN, Cui и соавт. обнаружили, что толщина поражения обычно составляла < 1 мм у пациенток всех возрастов, за исключением редких случаев видимых поражений с папиллярной гиперплазией. Средняя толщина пораженного эпителия составляла 0,4 мм и не различалась в зависимости от степени VaIN по результатам Cui C. с соавт. [62]. CO₂-лазерная вапоризация может проводиться под местной анестезией. Деструкция эпителия на глубину 1–1,5 мм, включая зону термического некроза, по-видимому, достаточна для разрушения эпителия, содержащего SIL, без повреждения подлежащих структур. Сообщая о лечении 65 пациентов со всеми степенями VaIN методом лазерной вапоризации, Jentsche с соавт. подтвердили рецидив заболевания в 57% случаев [63]. Частота излечения пациентов, прошедших однократное лечение с помощью CO₂-лазерной вапоризации VaIN 2/3, составила 73,5% и 86% [64–66].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является аблятивным, высокоселективным и эффективным методом лечения SIL и ВПЧ-поражений нижнего этажа женских

половых органов. ФДТ сочетает в себе медицинский и физический подходы с использованием фотосенсибилизатора. Оценка эффективности и безопасности ФДТ для лечения пациенток с диагнозом VaIN и наличием ВПЧ ВКР показала, что частота полной ремиссии варьирует от 88,64% до 90,9%. Уровень элиминации ВПЧ колеблется от 38,1% до 60,98% непосредственно после лечения и 67,1% через 12 месяцев наблюдения [67–69].

Электрокоагуляция также используется в терапии VaIN. Диатермия позволяет достичь желаемой глубины абляции и контролировать ее на глубину 1,5 мм. Однако данный метод обладает меньшей эффективностью, чем лазеротерапия. Частота первичной ремиссии составляет 87,62%. Серьезных осложнений не зафиксировано [70].

Плазменная коагуляция – это абляционный метод, который вызывает выпаривание тканей, аналогичен CO₂-лазерной абляции с преимуществами в плане безопасности и отсутствия необходимости в дополнительном обучении. В группах плазменной и лазерной абляции была зарегистрирована одинаковая частота осложнений (4,8% против 9,5%) и рецидивов (33,3% против 28,6%) [71].

■ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Преимущество местного применения терапевтических средств заключается в лечении всей слизистой оболочки влагалища с охватом мультифокальных поражений и очагов, расположенных в складках и углублениях влагалища. Имиквимод является модификатором иммунного ответа, индуцирует цитокины, стимулирующие активность естественных клеток-киллеров, способствует созреванию и активности клеток Лангерганса, повышает эффективность Т-клеточного ответа [14, 72]. Доказав свою эффективность в лечении VIN, имиквимод вызвал большой интерес при лечении VaIN. Применение имиквимода для лечения персистирующей ВПЧ-инфекции после терапии цервикального или вагинального SIL при медиане наблюдения 33,6 месяца привело к цитологической/гистологической регрессии и элиминации ВПЧ у 51,4% из 72 пролеченных пациентов [73]. Среди 26 пациентов с нормальной цитологией, но устойчиво положительными тестами на ВПЧ в течение как минимум 1 года полная регрессия была достигнута у 65,4%. Chen с соавт. сообщили о еще более высоком уровне элиминации ВПЧ: в 76,3% случаев пациенты излечились от ВПЧ-инфекции и имели нормальные цитологические мазки после использования крема имиквимод [72]. Режим очень низких доз имиквимода – 5% крем (0,25 г один раз в неделю в течение 3 недель) – используют для лечения VaIN 1. У 36 из 42 (86%) пациенток в исследовании Bock с соавт. была достигнута регрессия VaIN 1 сразу после завершения лечения, и через 6 месяцев наблюдения этот показатель составил 92% [74]. Результаты рандомизированного клинического исследования показали, что при лечении VaIN применение имиквимода вагинально оказалось столь же эффективным, как и лазеротерапия. Гистологически подтвержденная регрессия наблюдалась в 80% случаев в группе имиквимода, в 100% в группе лазерной терапии и в 67% в группе наблюдения (p=0,628) [75]. Авторы также пришли к выводу о том, что имиквимод эффективен для лечения VaIN 2/3 [75, 76]. Лечение должно проводиться не реже трех раз в неделю в течение 8 недель.

Долгое время 5-фторурацил (5-ФУ) считался перспективным препаратом для местной терапии VaIN. В исследовании Fiascone с соавт. пациентки с VaIN лечились с использованием 5-ФУ, иссечения или лазерной абляции, показатель излеченности

составил соответственно 74%, 57% и 41% [78]. Еще более высокий уровень излеченности (81–86%) был показан в другом исследовании с применением 5-ФУ [79]. С другой стороны, есть данные, сообщающие о низких показателях его эффективности, не превышающих 62,5% [80]. Среди пациентов, получавших 5-ФУ по поводу рецидива VaIN, у 62% был достигнут стойкий эффект [78].

Трихлоруксусная кислота, являющаяся мощным кератолитическим агентом, в прошлом широко использовалась при лечении VaIN [81]. В настоящее время от ее применения отказались, поскольку появились другие более эффективные виды лечения.

Rhodes и др. оценили эффективность интравагинальной терапии эстрогенами как агента, потенцирующего основной метод лечения VaIN 1–3. Общая частота регрессии составила 85,5%. В группе из 40 пациенток, получавших только интравагинальный эстроген, у 90% наблюдались регресс или излечение. По данным Rhodes с соавт., среди 32 пациентов, которые лечились с применением интравагинального эстрогена в дополнение к одному или нескольким другим методам лечения, показаны регресс или излечение в 81,3% случаев, тогда как у пациентов, проходящих лечение без интравагинального эстрогена, поражения регрессировали только в 71,4% случаев [82].

■ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Дистанционная лучевая терапия не показана для лечения VaIN. Брахитерапия является хорошим вариантом, хотя ее обычно не предлагают из-за риска долгосрочных радиационных осложнений. Тем не менее метод может быть эффективен для отдельных пациентов с VaIN 2/3, у которых после консервативной терапии произошел рецидив заболевания или невозможна операция. Для лечения VaIN используют как низкодозную, так и высокодозную внутритростную брахитерапию. Для лечения VaIN нет стандартизации в назначении доз. Обычно суммарная доза составляет 60 Гр на глубину 5 мм от слизистой влагалища, проводится посредством непрерывной брахитерапии с низкой мощностью дозы или брахитерапии с импульсной мощностью дозы. Более высокие дозы могут вызвать значительный фиброз и стеноз влагалища [83]. В ретроспективном исследовании, включившем 28 пациенток с VaIN, которые лечились с использованием низкодозной брахитерапии индивидуальным вагинальным аппликатором, 5- и 10-летний местный контроль составил 93%. Зафиксирован только один рецидив [77]. Безрецидивная выживаемость в других исследованиях столь же высока и составляет 86,37–90% [84]. Брахитерапия VaIN обычно хорошо переносится. Зарегистрированная острая токсичность была минимальной [85]. У 44% из 34 пациенток из исследования Song с соавт. наблюдался эпителиит слизистой влагалища. В этом исследовании 27 из 34 пациенток получили суммарную дозу 40 Гр за восемь фракций по 5 Гр высокой мощности дозы с глубиной облучения в диапазоне от 0 до 5 мм от поверхности [86]. Поздние осложнения брахитерапии включили также изменения размеров влагалища, эластичности, что привело к сексуальной дисфункции и снижению качества жизни. Zolciah-Swinska и др. сообщили о 20 пациентах, получавших брахитерапию, у которых наиболее частыми поздними осложнениями были диспареуния (35%) и стеноз влагалища 2–3-й степени (35%) [85]. В другом исследовании при медиане наблюдения 77 месяцев у пяти из 20 пациенток наблюдались лучевые осложнения 3-й степени, преимущественно в виде стеноза

влагища, а в одном случае 4-й степени, что привело к язвенному поражению влагища [86]. После облучения VaIN не было зарегистрировано ни одного случая вторичного рака [77]. Перед лечением брахитерапией необходимо обязательно исключить инвазивную карциному с помощью повторных биопсий и магнитно-резонансной томографии таза, поскольку первичный инвазивный рак влагища требует проведения химиолучевого лечения в сочетании с брахитерапией.

■ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В некоторых исследованиях для лечения VaIN использовалась комбинированная терапия. Для пациентов с рецидивом VaIN после хирургического лечения применяли имиквимод [87]. При сочетании электрокоагуляции и очаговой резекции при лечении 184 пациентов с VaIN достигнута первичная ремиссия у 87,62% [70]. Такая же эффективность была показана при сочетании эксцизионного и медикаментозного лечения [19]. Местное применение ФДТ в сочетании с CO₂-лазером оказалось эффективным, безопасным и хорошо переносимым методом лечения LSIL и ВПЧ ВКР. В исследовании Yao с соавт., в которое были включены 40 пациенток с вагинальным LSIL и персистирующей инфекцией ВПЧ, частота полной ремиссии составила 65% в группе CO₂-лазера и 85% в группе CO₂-лазера + ФДТ ($p > 0,05$). Частота ремиссии через 1 год после лечения при наличии ВПЧ ВКР составила 25% в группе CO₂-лазера и 95% в группе CO₂-лазера + ФДТ ($p < 0,05$).

■ РИСК РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ VAIN

Существует лишь несколько рандомизированных клинических исследований, которые с большой достоверностью определили, какой из методов является наиболее успешным для лечения VaIN. Риск развития рецидивов зависит от метода лечения, степени тяжести VaIN, локализации, возраста, иммунного статуса и наличия персистирующей инфекции ВПЧ.

Сравнительная характеристика методов лечения VaIN

Выбор первичного лечения может повлиять на дальнейшие результаты [88]. Исследование 132 пациенток с HSIL влагища, получавших различные методы лечения, показало, что общий уровень излеченности при эксцизионном лечении и CO₂-лазерной абляции был одинаковым (69%) [47]. Менее эффективными оказались крем 5-ФУ, использование которого привело к излечению в 46% случаев, и электрокоагуляционная диатермия – в 25% случаев. Сравнение различных методов лечения VaIN показало различную частоту рецидивов/прогрессирования (локальная терапия – 62,5%, лазерная абляция – 26,4%, иссечение – 32,7% и лучевая терапия – 0%) [44]. В случае хирургического лечения, как эксцизионного, так и аблятивного, показатели были схожими – 31% и 33% соответственно [50]. В целом все эксцизионные методы имеют одинаковую частоту рецидивов, которая колеблется от 7,2% до 20,8% [52, 57, 58, 65, 88, 89]. При сравнении лазерной абляции и иссечения была обнаружена схожая частота местных рецидивов – 17,1% и 18,6% соответственно [88]. В других исследованиях сообщалось о более высокой частоте рецидивов после лазерной вапоризации (26,5–34%) [44, 90] и после CUSA (19,6–25%) [59, 91]. В целом частота рецидивов при сравнении лазера и CUSA была одинаковой (25,5% и 24,4% соответственно) [92]. Частота рецидивов после медикаментозного лечения по сравнению с таковой после

эксцизионного вмешательства выше – 61% против 25% [19]. Аналогичные результаты были получены Sopracordevole с соавт. [53]. Частота рецидивов после облучения низкая и колеблется от 7,28% до 13,63% [85].

Степень тяжести VaIN

Хотя Zeligs и соавт. сообщили, что частота регресса, персистенции и рецидивов не различалась в зависимости от степени дисплазии или метода лечения, Lin и соавт. обнаружили, что тяжесть VaIN была единственным значимым независимым предиктором персистенции/рецидивов (ОР 3,5; 95% ДИ от 1,1 до 11,6; $p=0,038$) [45, 73].

Локализация поражения

Мультифокальное заболевание является сложной проблемой лечения, поскольку рецидивирует чаще (57%), чем одноочаговое (43%) [93]. В качестве основного фактора риска рецидива был выявлен VaIN 2/3 в своде влагалища [89]. Среди 52 пациенток, которым была проведена лазерная абляция (28 пациенток) и верхняя вагинэктомия (24 пациентки), показатели излечения составили 68% и 80% соответственно. Частота неудач лазерного лечения культи влагалища в группе с удаленной маткой была в два раза выше, чем после верхней вагинэктомии (46% против 20%) [8].

Предшествующее лечение

В ретроспективном исследовании 118 пациентов с VaIN Yu с соавт. пришли к выводу о том, что VaIN 2/3 и VaIN, связанная с CIN или раком шейки матки, с большей вероятностью рецидивируют и прогрессируют в инвазивный рак [94]. Анализ историй болезни 39 пациенток, получавших лечение по поводу VaIN с помощью лазерной вапоризации, показал, что у пациенток с диагнозом VaIN после гистерэктомии по поводу CIN 3 шейки матки уровень успеха был значительно выше, чем у пациенток, ранее лечившихся от инвазивного рака шейки матки (46,2% против 0,0%) [64].

Персистенция ВПЧ-инфекции

Одной из переменных, независимо связанных со вторым рецидивом, является персистирующая ВПЧ-инфекция 16-го или 18-го типа (ОР 3,87; 95% ДИ от 1,15 до 13,0; $p=0,028$) [88]. При ВПЧ-положительной VaIN ВКР отмечена значительно большая вероятность рецидива, чем при ВПЧ-отрицательной VaIN ($p=0,005$). Также не было показано существенного влияния на частоту рецидивов VaIN одновременной CIN или VIN, предыдущей терапии или гистерэктомии в анамнезе [63]. В ретроспективном обзоре 389 пациенток, которым первично была проведена лазерная терапия, брахитерапия или вагинэктомия, при гистопатологическом исследовании наблюдались высокие показатели ремиссии (73,7%, 71,4% и 100% соответственно) и аналогичные показатели регрессии ВПЧ ВКР (52,6%, 57,1% и 50,0% соответственно) [95]. Лазерная вапоризация, по-видимому, неэффективна для устранения инфекции ВПЧ. После лазерной вапоризации ВПЧ-инфекция сохранялась у 61,8–89% пациентов [64, 75]. В исследовании Tanio и соавт. регрессия ВПЧ была значительно выше в группе имиквимода (63%), чем в группе лазера (11%) или в группе выжидательного наблюдения (17%) [75]. Показатели элиминации ВПЧ после лечения ФДТ варьируют от 38,1% до 60,98% непосредственно после завершения лечения и достигают 67,1% через 12 месяцев наблюдения [66, 68, 69].

■ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ В ИНВАЗИВНЫЙ РАК

Прогрессирование в инвазивный рак после лечения ValN 2/3 отмечено в 3,2–5,8% случаев со средним временным интервалом после завершения первичного лечения 54,6–61 месяц [44, 61]. По данным Jentschke и др., из 65 пациенток с ValN у 6% развился рак влагалища. Все они имели ВПЧ ВКР, и у всех преимущественно была ValN 3 [63]. У пациентов с ValN 3 скорость прогрессирования в инвазивный рак была значительно выше по сравнению с пациентами с ValN 2 (15,4% против 1,4%, $p < 0,0001$). В других исследованиях были отмечены еще более высокие темпы прогрессирования вагинального HSIL в инвазивный рак – от 17% до 20% [51, 96].

■ ПРОТОКОЛЫ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ И МОНИТОРИНГА

Из-за высокого риска рецидива и прогрессирования в инвазивную плоскоклеточную карциному ValN требует длительного наблюдения, особенно среди пациентов с ValN 2 и 3, а также после предшествующей гистерэктомии по поводу ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки [15, 46]. Были предложены сроки контрольных осмотров, аналогичные тем, которые используются при CIN. При отрицательном результате теста на ВПЧ и цитологического исследования (совместное тестирование) процесс считается излеченным. Для наблюдения за вагинальным LSIL рекомендуется проводить ко-тестирование через 12 месяцев однократно. Если используется только цитологическое исследование, его следует повторить через 12 месяцев дважды. В случае отрицательного результата совместного теста или двух отрицательных цитологических исследований дальнейший скрининг может быть прекращен. Пациентов с положительными тестами следует направить на кольпоскопию. Для пациентов с персистирующим ValN 1 более 2 лет без предшествующего HSIL или рака необходимо продлить интервал скрининга с тестированием каждые 2–3 года. Метаанализ распространенности и распределения типов ВПЧ при карциноме и интраэпителиальных неоплазиях вульвы, влагалища и ануса показал, что ВПЧ 6-го и 11-го типов часто встречаются при LSIL вульвы и ануса, но не во влагалище [97]. При ValN 1 преобладал ВПЧ 16 (23,4%), но был обнаружен широкий спектр других генотипов ВПЧ, в частности ВПЧ 56-го (11,0%) и 51-го (8,8%) типов. Эти результаты делают тест на ВПЧ важным дополнением к наблюдению за пациентами с ValN 1. Чтобы избежать путаницы с реактивными изменениями, первое обследование после лечения ValN 2/3 следует проводить не ранее чем через 6 месяцев после завершения лечения с использованием ко-тестирования (цитологический и ВПЧ-тест). Если наблюдается полный ответ на терапию и нет новых поражений через 6 и 12 месяцев наблюдения, пациенты переходят на ежегодное цитологическое обследование или совместное тестирование (цитология + ВПЧ) каждые 2–3 года [98]. В случае положительного результата теста на ВПЧ и/или аномальных цитологических мазков рекомендуется кольпоскопическое обследование влагалища. При аномальных результатах кольпоскопии требуется выполнение биопсии.

ValN может рецидивировать через несколько лет, поэтому рекомендуется длительное наблюдение. Поскольку SIL нижних отделов половых путей часто бывает многозональной, во время наблюдения за пациентами, получавшими лечение по поводу ValN 2/3, при наличии вульварных поражений следует проводить вульвоскопию и аноскопию [99].

■ ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика VaIN предполагает избегание таких факторов риска, как курение, длительная пероральная контрацепция, наличие нескольких сексуальных партнеров и небезопасный секс. Лица с ослабленным иммунитетом, в том числе с ВИЧ-инфекцией, трансплантацией в анамнезе и получающие иммуносупрессивную терапию, а также пациентки, ранее лечившиеся по поводу HSIL шейки матки, подвержены повышенному риску развития предрака и рака влагалища и должны находиться под регулярным наблюдением [100–103]. Использование вакцинации против инфекции ВПЧ способствует профилактике VaIN и, следовательно, рака влагалища. В клинических испытаниях вакцины против ВПЧ оказались высокоэффективными в предотвращении VaIN, вызванной вакцинными генотипами [104, 105]. Недавнее когортное исследование, проведенное в Дании, выявило более низкие показатели вагинального HSIL среди вакцинированных женщин в возрасте от 17 до 26 лет по сравнению с непривитыми (скорректированный ОР 0,3; 95% ДИ от 0,13 до 0,68) [106]. Нет убедительных доказательств того, что риск рецидива VaIN может быть снижен путем адъювантной вакцинации против ВПЧ, как после лечения цервикальной и анальной интраэпителиальной неоплазии [107].

■ ПАЦИЕНТЫ С ОСЛАБЛЕННЫМ ИММУНИТЕТОМ

К пациентам с ослабленным иммунитетом относятся ВИЧ-инфицированные, лица, получающие иммунодепрессанты и страдающие аутоиммунными заболеваниями. У ВИЧ-положительных пациентов частота VaIN составляет 0,2 на 100 000 женского населения, в то время как у ВИЧ-отрицательных – 0,01 [40]. У ВИЧ-положительных VaIN проявляется в среднем в возрасте 39 лет (по сравнению с 57 годами у ВИЧ-отрицательных людей) и чаще носит мультифокальный и мультицентрический характер [108]. Частота рецидивов и прогрессирования VaIN у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных лиц составляет 44,8% и 3,4% соответственно при медиане наблюдения 68 месяцев. ВИЧ-положительным пациентам с HSIL шейки матки, аденокарциномой *in situ* в анамнезе или инвазивным раком рекомендуется ежегодное цитологическое обследование с продолжением скрининговых мероприятий после 65 лет [109]. ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших гистерэктомию, даже без CIN шейки матки в анамнезе, следует считать группой высокого риска VaIN. Как уже было продемонстрировано для цервикального, вульварного и анального SIL, высокоактивная антиретровирусная терапия может также оказать положительное влияние на заболеваемость и прогноз VaIN [110–113].

■ ОБРАЗОВАНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ

Пациенты с VaIN нуждаются в четкой и актуальной информации о различных вариантах лечения, включая его риски и преимущества, а также о рисках возникновения рецидива и необходимости последующего наблюдения.

■ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВАГИНАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Последствия лечения VaIN могут влиять на качество жизни и приводить к психологическим и психосексуальным проблемам, начиная от опасений по поводу

инфекции ВПЧ и риска развития рака до осложнений лечения. Эксцизионное лечение связано с более высоким риском сексуальной дисфункции и образованием рубцов. Побочные эффекты местного лечения включают местное жжение и болезненность и могут снижать качество повседневной жизни. Лучевая терапия, хотя она и редко используется для лечения VaIN, может привести к сужению и атрофии влагалища. Вопросы, влияющие на качество жизни, включая сексуальную функцию, необходимо обсуждать с пациентами при согласовании лечения [12].

■ ЗАЯВЛЕНИЯ О КОНSENSУСЕ

1. Лечение VaIN варьирует в зависимости от степени поражения: при VaIN 1 допускается наблюдение, в то время как VaIN 2/3 должна быть пролечена. Консенсус 90%.
2. Лечение требует индивидуализации в соответствии с особенностями пациента, распространенностью заболевания и предыдущими лечебными воздействиями. Консенсус 100%.
3. Хирургическое иссечение является основным методом и должно выполняться, если невозможно исключить наличие инвазии. Тотальная вагинэктомия используется только в редких случаях распространенного и рецидивирующего заболевания. Консенсус 100%.
4. CO₂-лазер может использоваться двояко – как с абляционной, так и с эксцизионной целью. Показатели излеченности после лазерного иссечения и лазерной абляции аналогичны. Консенсус 90%.
5. Местные препараты целесообразно применять при мультифокальных поражениях или у пациентов, которым невозможно провести хирургическое лечение. Консенсус 95%.
6. При использовании имиквимода отмечена самая низкая частота рецидивов, наибольшая эффективность относительно элиминации ВПЧ. Данный препарат может считаться лучшим лекарственным средством для местного применения. Консенсус 100%.
7. Трихлоруксусная кислота и 5-фторурацил являются историческими вариантами, их применение не рекомендуется. Консенсус 100%.
8. Для VaIN после гистерэктомии по поводу CIN 3 лазерная вапоризация и препараты местного действия не используются, так как они не могут проникнуть в эпителий, находящийся в рубце влагалища. В этих случаях предпочтительнее хирургическое вмешательство. Консенсус 100%.
9. Брахитерапия имеет высокий общий показатель результативности, но из-за поздних побочных осложнений должна быть зарезервирована для неблагоприятных исходов хирургического лечения у пациентов с мультифокальным заболеванием и у тех, у кого предыдущее лечение оказалось неэффективным. Консенсус 100%.
10. VaIN имеет тенденцию рецидивировать, поэтому требуется тщательное наблюдение. Обследование включает ко-тестирование (цитологическое исследование и тест на ВПЧ) каждые 6 месяцев в течение 2 лет, а в последующем ежегодно. Консенсус 100%.
11. Использование вакцинации против ВПЧ-инфекции будет способствовать профилактике возникновения VaIN и рака влагалища. Консенсус 100%.

12. Последствия лечения могут повлиять на качество жизни и привести к психологическим и психосексуальным проблемам, которые необходимо решать. Консенсус 100%.
 13. Пациентам с VaIN необходима четкая и актуальная информация о различных вариантах лечения, включая риски и преимущества, а также о необходимости тщательного последующего наблюдения для предотвращения возникновения рецидива. Консенсус 100%.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Preti M., Joura E., Vieira-Baptista P. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32:830–45.
2. Darraugh T.M., Colgan T.J., Cox J.T. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:205–42.
3. Chiu T.-L., Jones R.W. Multifocal multicentric squamous cell carcinomas arising in vulvovaginal lichen planus. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15:246–7.
4. Regauer S., Reich O., Kashofer K. HPV-negative squamous cell carcinomas of the cervix with special focus on intraepithelial precursor lesions. *Am J Surg Pathol*. 2022;46:147–58.
5. WHO Classification of Tumors Editorial Board. *Female genital tumors, WHO classification of tumors, 5th edition, volume 4*. 2020.
6. Bornstein J., Bentley J., Böse P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012;120:166–72.
7. Zhou Q., Zhang F., Sui L. Application of 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy terminology on the detection of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5987–95.
8. Stuebs F.A., Koch M.C., Mehlhorn G. Accuracy of colposcopic findings in detecting vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301:769–77.
9. Reich O., Pickel H. 100 years of iodine testing of the cervix: a critical review and implications for the future. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:34–40.
10. Piccoli R., Mandato V.D., Lavitola G. Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: implications for management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140:269–74.
11. Boonlikit S., Noinual N. Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis of clinical features and colposcopy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:94–100.
12. Gurumurthy M., Cruickshank M.E. Management of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:306–12.
13. Cardoso R.J., Bomalaski J.J., Hoffman M.S. Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28:685–702.
14. Frega A., Sopracordevole F., Assorgi C. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutic dilemma. *Anticancer Res*. 2013;33:29–38.
15. Sopracordevole F., Barbero M., Clemente N. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:818–24.
16. Bertoli H.K., Baandrup L., Aalborg G.L. Time trends in the incidence and survival of vaginal squamous cell carcinoma and high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in Denmark – a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol*. 2020;158:734–9.
17. Bertoli H.K., Rasmussen C.L., Sand F.L. Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *Int J Cancer*. 2019;145:78–86.
18. Dodge J.A., Eltabbakh G.H., Mount S.L. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2001;83:363–9.
19. Gunderson C.C., Nugent E.K., Elfink S.H. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:410.
20. Ratnavelu N., Patel A., Fisher A.D. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? *BJOG*. 2013;120:887–93.
21. Liao J.B., Jean S., Wilkinson-Ryan I. Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity. *Gynecol Oncol*. 2011;120:108–12.
22. Pang L., Li L., Zhu L. Malignant transformation of vaginal adenosis to clear cell carcinoma without prenatal diethylstilbestrol exposure: a case report and literature review. *BMC Cancer*. 2019;19:798.
23. Adebamowo S.N., Adeyemo A.A., Rotimi C.N. Genome-wide association study of prevalent and persistent cervical high-risk human papillomavirus (HPV) infection. *BMC Med Genet*. 2020;21:231.
24. Brown M.A., Leo P.J. Genetic susceptibility to cervical neoplasia. *Papillomavirus Res*. 2019;7:132–4.
25. Bowden S.J., Bodinier B., Kalliala I. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol*. 2021;22:548–57.
26. von Knebel Doeberitz M., Prigge E.-S. Role of DNA methylation in HPV associated lesions. *Papillomavirus Res*. 2019;7:180–3.
27. Del Pino M., Sierra A., Marimon L. CADM1, MAL, and mir124 promoter methylation as biomarkers of transforming cervical intraepithelial lesions. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2262.
28. Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:9–18.
29. Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865.
30. Gillet E., Meys J.F.A., Verstraeten H. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e45201.

31. Plisko O, Zodzika J, Jermakova I. Aerobic vaginitis – underestimated risk factor for cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:97.
32. Kyrgiou M, Moscicki A.-B. Vaginal microbiome and cervical cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;86:189–98.
33. Ravel J, Gajer P, Abdo Z. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4680–7.
34. Norenhaug J, Du J, Olovsson M. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2020;127:171–80.
35. Mitra A, MacIntyre D.A., Marchesi J.R. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4:58.
36. Mitrović-Jovanović A, Stanimirović B, Nikolić B. Cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasms. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68:1051–6.
37. Li H, Guo Y, Zhang J. Risk factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:1219–23.
38. Preti M, Rosso S, Micheletti L. Risk of HPV-related extra-cervical cancers in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BMC Cancer*. 2020;20:972.
39. Cao D, Wu D, Xu Y. Vaginal intraepithelial neoplasia in patients after total hysterectomy. *Curr Probl Cancer*. 2021;45:100687.
40. Massad L.S., Xie X., Greenblatt R.M. Effect of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and incidence of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2012;119:582–9.
41. Bornstein J, Adam E, Adler-Storzh K. Development of cervical and vaginal squamous cell neoplasia as a late consequence of in utero exposure to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol Surv*. 1988;43:15–21.
42. Cong Q, Song Y, Wang Q. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5894801.
43. Zhang L, Wang Q, Zhang H. Screening history in vaginal precancer and cancer: a retrospective study of 2131 cases in China. *Cancer Manag Res*. 2021;13:8855–63.
44. Kim M.K., Lee I.H., Lee K.H. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol*. 2018;29:e6.
45. Zeligs K.P., Byrd K., Tarney C.M. A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1223–30.
46. Aho M., Vesterinen E., Meyer B. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer*. 1991;68:195–7.
47. Rome R.M., England P.G. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: a series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10:382–90.
48. Ao M., Zheng D., Wang J. Risk factors analysis of persistence, progression and recurrence in vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2021;162:584–9.
49. Field A., Bhagat N., Clark S. Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study of treatment and outcomes among a cohort of UK women. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:43–7.
50. Hodeib M., Cohen J.G., Mehta S. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade vulvar. *Gynecol Oncol*. 2016;141:507–10.
51. Cheng D., Ng T.Y., Ngan H.Y. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78:648–52.
52. Chai Y.K., Cheung S.Y.C., Chan K.K.L. Outcome of vaginal stripping for vaginal intraepithelial neoplasia: a 20-year observational study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46:2511–7.
53. Sopracordevole F., Clemente N., Barbero M. Colposcopic patterns of vaginal intraepithelial neoplasia: a focus on low-grade lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:2823–8.
54. Atay V., Muhcu M., Caliskan A. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Ther*. 2007;5:19–28.
55. Indermaur M.D., Martino M.A., Fiorica J.V. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:577–80.
56. Luyten A., Haster H., Vasileva T. Laser-skinning colpectomy for extended vaginal intraepithelial neoplasia and microinvasive cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;135:217–22.
57. Bhati P., Samynathan K., Sebastian A. Proximal partial vaginectomy for vaginal intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69:160–4.
58. Youn J.H., Lee M.A., Ju W. Total vaginectomy for refractory vaginal intraepithelial neoplasia III of the vaginal vault. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59:71–4.
59. Matsuo K., Chi D.S., Walker L.D. Ultrasonic surgical aspiration for vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105:71–3.
60. Powell J.L., Asbery D.S. Treatment of vaginal dysplasia: just a simple loop electrosurgical excision procedure? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:731–2.
61. Sopracordevole F., Clemente N., Di Giuseppe J. Clinical characteristics and long-term follow-up of patients treated for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: results from a 20-year survey in Italy. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:381–6.
62. Cui C., Xiao Y., Lin E. Precise measurement of the thickness of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2022;26:245–9.
63. Jentschke M., Hoffmeister V., Soergel P. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:415–9.
64. Wang Y., Kong W.-M., Wu Y.-M. Therapeutic effect of laser vaporization for vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy due to premalignant and malignant lesions. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:1740–7.
65. Perrotta M., Marchitelli C.E., Velazco A.F. Use of CO2 laser vaporization for the treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:23–7.
66. Wee W.W., Chia Y.N., Yam P.K.L. Diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117:15–7.
67. Zhang T., Hu R., Tang Y. The effect of local photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of vaginal intraepithelial lesions with high-risk HPV infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;37:102728.
68. Su Y., Zhang Y., Tong Y. Effect and rational application of topical photodynamic therapy (PDT) with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) for treatment of cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;37:102634.
69. Hu Z., Zheng H., Zeng K. Patterns of multiple human papillomavirus clearance during 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in patients with genital warts. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;35:102454.
70. Chen L., Hu D., Xu S. Clinical features, treatment and outcomes of vaginal intraepithelial neoplasia in a Chinese tertiary centre. *Ir J Med Sci*. 2016;185:111–4.
71. Beavis A., Najjar O., Murdock T. Treatment of vulvar and vaginal dysplasia: plasma energy ablation versus carbon dioxide laser ablation. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:1410–5.
72. Chen F.-P. Efficacy of imiquimod 5% cream for persistent human papillomavirus in genital intraepithelial neoplasm. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013;52:475–8.
73. Lin C.-T., Qiu J.-T., Wang C.-J. Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51:533–8.
74. Buck H.W., Guth K.J. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Genit Tract Dis*. 2003;7:290–3.
75. Tainio K., Jakobsson M., Louvanto K. Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia – imiquimod, laser vaporisation and expectant management. *Int J Cancer*. 2016;139:2353–8.

76. Inayama Y, Yamanishi Y, Nakatani E. Imiquimod for vaginal intraepithelial neoplasia 2-3: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2021;160:140–7.
77. Blanchard P, Monnier L, Dumas I. Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Oncologist*. 2011;16:182–8.
78. Fiascone S, Vitoris A.F., Feldman S. Topical 5-fluorouracil for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2017;130:1237–43.
79. Gonzalez-Sanchez J.L., Flores-Murrieta G., Deolarde-Melgarejo J.M. Effectiveness of 5-fluorouracil in the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia in a Mexican population. *J Low Genit Tract Dis*. 1998;2:221–4.
80. Murta E.F.C., Neves Junior M.A., Sempionato L.R.F. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272:261–4.
81. Taner Z.M., Taskiran C., Onan A.M. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med*. 2007;52:521–5.
82. Rhodes H.E., Chenevert L., Munsell M. Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3): comparing clinical outcomes of treatment with intravaginal estrogen. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18:115–21.
83. Mock U., Kucera H., Fellner C. High-dose-rate (HDR) brachytherapy with or without external beam radiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma: long-term results and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:950–7.
84. Zolciak-Siwinska A., Gruszczynska E., Jonska-Gmyrek J. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;194:73–7.
85. Song J.H., Lee J.H., Lee J.H. High-dose-rate brachytherapy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Res Treat*. 2014;46:74–80.
86. Graham K., Wright K., Cadwallader B. 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VaIN3. *Gynecol Oncol*. 2007;106:105–11.
87. Sasagasaki N., Kosaka K., Sagae Y. Recurrent vaginal intraepithelial neoplasia successfully treated with topical imiquimod: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2020;13:19.
88. Bogani G., Ditto A., Martinelli F. LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Lasers Surg Med*. 2018;50:933–9.
89. Yalcin O.T., Rutherford T.J., Chambers S.K. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;106:64–8.
90. Robinson J.B., Sun C.C., Bodurka-Bevers D. Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2000;78:235–41.
91. Terzakis E., Androustopoulos G., Zygouris D. Loop electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia and history of cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32:530–3.
92. von Gruenigen V.E., Gibbons H.E., Gibbons K. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109:942–7.
93. Diakomanolis E., Rodolakis A., Boulgaris Z. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54:17–20.
94. Yu D., Qu P., Liu M. Clinical presentation, treatment, and outcomes associated with vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study of 118 patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:1624–30.
95. Cho H.W., Hong J.H., Lee J.K. Detection of high-risk human papillomavirus infection and treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a single-institution study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154:227–32.
96. Coutinho L., Sousa R., Branco E.C. Neoplasia intraepitelial vaginal de alto grau – revisão de 23 casos. *Acta Obstet Gynecol Port*. 2014;8:240–4.
97. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:1626–36.
98. Khan M.J., Massad L.S., Kinney W. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. *Gynecol Oncol*. 2016;141:364–70.
99. Kesić V., Vieira-Baptista P., Stockdale C.K. Early diagnostics of vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1822.
100. World Health Organization. *New WHO recommendations on screening and treatment to prevent cervical cancer among women living with HIV: policy brief; 2022*.
101. Thimm M.A., Rositch A.F., VandenBussche C. Lower genital tract dysplasia in female solid organ transplant recipients. *Obstet Gynecol*. 2019;134:385–94.
102. Kim S.C., Glynn R.J., Giovannucci E. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1360–7.
103. Foster E., Malloy M.J., Jokubaitis V.G. Increased risk of cervical dysplasia in females with autoimmune conditions – results from an Australia database linkage study. *PLoS One*. 2020;15:e0234813.
104. Dillner J., Kjaer S.K., Wheeler C.M. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c3493.
105. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693–702.
106. Dehlendorff C., Baandrup L., Kjaer S.K. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against vulvovaginal high-grade precancerous lesions and cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113:869–74.
107. Di Donato V., Caruso G., Bogani G. HPV vaccination after primary treatment of HPV-related disease across different organ sites: a multidisciplinary comprehensive review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:239.
108. Bradbury M., Xercavins N., Garcia-Jiménez Á. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management, and outcomes in relation to HIV infection status. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23:7–12.
109. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV*. Available: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/human-0?view=full> (accessed 12 January 2023).
110. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59–67.
111. Denny L., Boa R., Williamson A.-L. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstet Gynecol*. 2008;111:1380–7.
112. Massad L.S., Silverberg M.J., Springer G. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1241–8.
113. Kelly H., Chikandiwa A., Alemany Vilches L. Association of antiretroviral therapy with anal high-risk human papillomavirus, anal intraepithelial neoplasia, and anal cancer in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2020;7:e262–78.