

Клинические лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Чулкова Е.А.

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЕ ПРЕДРАКОВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ВУЛЬВЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКИ

«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Новикова Елена Григорьевна, д-р мед. наук, проф., начальник отд. онкогинекологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, e-mail: egnov@bk.ru

В данной статье проведена систематизация и разбор объективных трудностей в диагностике предрака и начального рака вульвы, таких как постоянные изменения классификации и длительное по времени её согласование, длительная систематизация клинических проявлений. Отражены современные данные и достижения вирусологии и молекулярной биологии, которые вновь привели к изменению классификации и подходов к диагностике и тактике ведения пациенток с плоскоклеточными поражениями вульвы. Новые предикторные маркеры, доступные в настоящее время для применения в условно-рутинной морфологической практике, дали новые данные о развитии предопухолевого и опухолевого процесса наружных половых органов. В данной статье также подробно разбирается новая клиническая классификация заболеваний вульвы, проводится сравнение стандартных и новых методов диагностики, что в клинической практике помогает правильно поставить диагноз, определить обширность поражения и в зависимости от молекулярных факторов прогноза выбрать индивидуальную современную тактику лечения.

Ключевые слова: интраэпителиальные плоскоклеточные поражения; крауроз; склерозирующий лихен; вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN); вирус папилломы человека (ВПЧ); плоскоклеточный рак вульвы; диагностика.

Для цитирования: Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Чулкова Е.А. Плоскоклеточные предраковые поражения вульвы: современные проблемы классификации и диагностики. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(4): 172-177. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-172-177>

Chulkova O.V., Novikova E.G., Chulkova E.A.

SQUAMOUS CELL PRECANCEROUS LESIONS OF THE VULVA: CURRENT PROBLEMS OF CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS

P.A. Gerzen Moscow Cancer Research Institute, branch of the “National Medical Research Center of Radiology”, Moscow, 125284, Russian Federation

This article systematizes and analyzes objective difficulties in the diagnosis of precancerous and primary vulva cancer; such as: constant changes in classification and long-term coordination, long-term systematization of clinical manifestations. It also reflects the current data and achievements of virology and molecular biology, which again led to a change in the classification and approaches to the diagnosis and management tactics of patients with squamous cell lesions of the vulva. New predictor markers, currently available for use in conventional routine morphological practice, gave new data on the development of pre-tumor and tumor process of the external genitals. Also in this article, the new clinical classification of vulva diseases is analyzed in detail, a comparison of standard and new diagnostic methods is carried out, which in clinical practice helps to correctly diagnose, determine the extent of the lesion and, depending on the molecular factors of the prognosis, choose an individual modern treatment tactics.

Keywords: squamous intraepithelial lesion; kraurosis vulvae; lichen sclerosus; vulvar intraepithelial neoplasia (VIN); human papillomavirus (HPV); squamous cell carcinomas (SCC) of the vulva; diagnosis.

For citation: Chulkova O.V., Novikova E.G., Chulkova E.A. Squamous cell precancerous lesions of the vulva: current problems of classification and diagnosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(4): 172-177. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-172-177>

For correspondence: Elena G. Novikova, MD, DM, prof., head of the Gynecological Oncology Departments of the P.A. Gerzen Moscow Cancer Research Institute, branch of the “National Medical Research Center of Radiology”, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: egnov@bk.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 01.10.2019

Accepted 21.11.2019

Изменения на вульве принято разделять на факультативные фоновые заболевания и предраковые процессы. К факультативным фоновым заболеваниям вульвы относятся хронические дистрофические заболевания

вульвы (ХДЗВ). Предраковые процессы — это интраэпителиальные плоскоклеточные поражения, HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion). Хронические дистрофические заболевания вульвы долгое время от-

носили к предраковым процессам, в настоящее время эти поражения считаются доброкачественными, однако риск их малигнизации колеблется в пределах 10–35%. Ранее подобные изменения классифицировали как «крауроз» и «лейкоплакия», позже их выделили в группу «вульварной дистрофии», нозологическими формами которой являются склеротический лишай (*lichen sclerosus*) и плоскоклеточная гиперплазия (*squamous cell hyperplasia*).

Классификация

Многие годы для обозначения заболеваний вульвы использовали различные термины, которые по-разному истолковывались клиницистами и патоморфологами. В связи с большой вариабельностью и разночтениями между клиническими и гистологическими диагнозами в 1993 г. благодаря сотрудничеству Международного общества по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международного общества по гинекологической патологии (ISGP) разработана, принята и сейчас широко используется во всем мире новая клиническая классификация заболеваний вульвы, в основе которой лежат патоморфологические изменения тканей наружных женских половых органов. Модификация клинической классификации 2012 г. приведена ниже.

I. Доброкачественные поражения вульвы:

- склеротический лишай;
- плоскоклеточная гиперплазия (ранее известная как гиперпластическая дистрофия);
- другие дерматозы.

II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN):

1. Плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:

- VIN I — слабо выраженная дисплазия вульвы;
- VIN II — умеренно выраженная дисплазия вульвы;
- VIN III — тяжёлая дисплазия и *Carcinoma in situ*.

2. Неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия:

- болезнь Педжета;
- меланома *in situ*.

III. Инвазивный рак.

Несмотря на то что термины «болезнь Боуэна», «эритроплазия Кейра» и «*carcinoma simplex*» входят в понятие VIN, пользоваться ими не рекомендуется. Правомочность термина «бовеноидный папулёз» вызывает споры, он не отражает морфологических особенностей заболевания и потому не признан, хотя дерматологам понятно, что речь идёт о VIN, сопровождающейся образованием множественных папул.

Международное общество по изучению заболеваний вульвы (ISSVD) не рекомендует применять термины «бовеноидный папулёз» или «бовеноидная дисплазия» как в клинике, так и в морфологии. Сочетание VIN с остроконечными кондиломами не является основанием для изменения диагноза или определения степени

VIN. Когда койлоцитоз или остроконечные кондиломы локализируются там же, где VIN, рекомендуется эти состояния отдельно отразить в диагнозе, но не писать, например, «кондиломатозная дисплазия».

Интересно возникновение и эволюция данных терминов.

Болезнь Боуэна впервые описана дерматологом Дж. Т. Боуэном в 1912 г. Он отметил крайнюю гиперплазию эпидермиса, отсутствие гранулематозного слоя и многочисленные митозы, а также скопление ядер. В то время Боуэн отрицал особенности «отчётливого карциноматозного образования» из-за отсутствия дермальной инвазии, но размышлял о предраковой природе поражения.

В 1958 г. J.D. Woodruff и E.E. Hildebrandt признали несовершенство терминологии, используемой для описания плоскоклеточных предраковых поражений вульвы, и предложили объединяющий термин «карцинома *in situ*» (CIS).

В 1976 г. Международное общество по изучению вульвовагинальной болезни (ISSVD) одобрило термины «плоскоклеточный рак *in situ*» и «гиперпластическая дистрофия». Последняя была дополнительно квалифицирована как атипия лёгкой, средней или тяжёлой степени.

Термин «интраэпителиальная неоплазия» был впервые предложен Рихартом (R.M. Richart) в 1967 г., а затем Крамом в 1982 г., первоначально для интраэпителиальных поражений шейки матки, а затем и вульвы. В 1986 г. ISSVD приняло термин VIN, который был разделён на VIN I, VIN II и VIN III.

В последующие годы накопилось множество данных проведённых исследований, свидетельствующих о том, что VIN I, II и III не совсем соответствуют постепенности развития, как это подразумевалось классификацией. VIN I почти всегда полностью соответствовал кондиломам и был связан с вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6-го и 11-го типов низкого онкогенного риска. Напротив, VIN II и III ассоциировались с типами ВПЧ высокого риска и имели риск прогрессирования в плоскоклеточную карциному вульвы. Признавая этиологические и прогностические различия, ISSVD в 2004 г. убрало термин VIN I из-за его незначительного риска малигнизации. Была предложена двухуровневая классификационная схема:

1) VIN обычного типа (*usual type*) — uVIN (включая поражения, ранее классифицированные как VIN II и VIN III); uVIN подразделяли на веррукозный, базалоидный и смешанный типы;

2) VIN «другого» типа — dVIN.

В 2003 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала использовать обозначение VIN I (по аналогии с CIN I) из-за небольшой доли случаев, связанных с ВПЧ высокого риска.

После почти 100 лет эволюции терминологии наконец достигнут некоторый консенсус среди нескольких комитетов. Все поддерживают введение именно такого

названия данной патологии — «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение». Коллегия американских патологов (CAP) и Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) совместно опубликовали в 2012 г. руководство по использованию терминологии «Lower Anogenital Squamous Terminology» (LAST), которая применима ко всем ВПЧ-поражениям шейки матки, вульвы, влагалища, ануса, промежности и полового члена:

- низкодифференцированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (LSIL);
- высокодифференцированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (HSIL).

Таким образом, LSIL эквивалентно uVIN I, а HSIL включает uVIN II и uVIN III.

Степень интраэпителиальной неоплазии может быть заключена в скобки, если это необходимо. Было заявлено, что двухуровневая система является более воспроизводимой и биологически значимой, чем предыдущие схемы. В классификациях ВОЗ 2014 г. и ISSVD 2015 г. также принята терминология SIL, но в дополнение к ней в качестве отдельной категории включен термин dVIN (табл. 1).

Этиология и патогенез

Несмотря на то, что фоновые и предраковые заболевания вульвы известны врачам-гинекологам давно, этиология и патогенез дистрофических заболеваний вульвы изучены недостаточно полно. В настоящее время имеется несколько теорий, пытающихся объяснить причины возникновения этой патологии.

Нередко атрофические и дистрофические процессы нижнего отдела половых путей рассматриваются как однородная группа заболеваний. Вместе с тем в основе их лежат различные факторы и клинические проявления, что определяет и разные принципы ведения больных.

Атрофия — это истощение ткани, обусловленное нарушением пролиферации клеток, снижением их жиз-

недеятельности и ишемией, и сопровождается уменьшением объема ткани или органа, нарушением или прекращением их функции.

Дистрофия — это патологический процесс, обусловленный нарушением обмена веществ в клетках и тканях, который приводит к изменению их нормальной функции. Атрофия является прогрессирующим процессом, необратимым и часто связанным с прекращением функционирования органа, тогда как дистрофия — процесс, ведущий к изменению нормальной функции органа, связанный с нарушением обменных процессов, и у большинства больных удаётся добиться восстановления функции органа. Склеротический лишай (lichen sclerosus) и плоскоклеточную гиперплазию (squamous cell hyperplasia) относят к дистрофическим заболеваниям. Вместе с тем симптоматика дистрофических процессов очень схожа с таковой при атрофических процессах, например, склерозирующий лишай характеризуется атрофией больших и малых половых губ, воспалительными изменениями и трещинами вульвы. Таким образом, это не взаимоисключающие заболевания, а по всей видимости, звенья единого патологического процесса.

В последнее время получены данные, свидетельствующие о сходстве механизмов развития предраковых состояний вульвы и шейки матки. Поэтому Международным обществом по изучению патологии вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) с 1986 г. дисплазия вульвы обозначается как вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN). По степени тяжести она подразделялась на три гистологических типа.

Для понимания необходимо пояснить, что существует два различных этиопатогенетических пути, ведущих к развитию плоскоклеточного рака вульвы (VSCC):

1) VIN обычного типа (usual type, uVIN) — обусловлена вирусом папилломы человека (HPV);

Таблица 1

Основные классификации плоскоклеточных предраковых поражений вульвы

1958 г.	1976 ISSVD	1986 ISSVD	2004 ISSVD 2003 BO3	2005 Bethesda-like	2012 LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) 2014 BO3 2015 ISSVD
Рак <i>in situ</i> (CIS)	Невыраженная атипия клеток	VIN I		LG-VIL Кондиломы VIN I	LSIL VIN I Кондиломы Невыраженная дисплазия Койлоцитарная атипия
	Умеренная атипия клеток	VIN II	uVIN	HG-VIL	HSIL
	Выраженная атипия или рак <i>in situ</i> (CIS)	VIN III, выраженная атипия или рак <i>in situ</i> (CIS)	VIN II	VIN II-III	VIN II-III
		VIN III, CIS	VIN III	dVIN	Умеренная/тяжелая дисплазия Болезнь Боуэна Бовеноидная дисплазия Рак <i>in situ</i> (CIS)
	VIN III	dVIN	dVIN		dVIN

2) VIN дифференцированного («другого») типа (dVIN) — развивается независимо от HPV.

В большинстве случаев uVIN развивается на фоне ВПЧ-инфекции. В большом количестве исследований сообщалось, что уровень позитивности ВПЧ составил более 80%. Вирус папилломы человека 16 типа является наиболее часто встречающимся при HSIL (77,2%), затем по выявляемости при данной патологии идут ВПЧ 33 типа (10,6%) и ВПЧ 18 типа (2,6%). В более чем 90% случаев при LSIL обнаруживался ВПЧ низкого онкогенного риска — 6, 11 типа. Однако в настоящее время есть предположение, что возможно одновременное развитие LSIL и HSIL. Это может быть обусловлено одновременными инфекциями ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска (табл. 2).

Хотя большинство uVIN связаны с ВПЧ высокого риска, уровень выявляемости ВПЧ при плоскоклеточном раке вульвы (VSCC) значительно ниже. Это позволило предположить, что имеются альтернативные пути развития плоскоклеточного рака вульвы, не связанные с ВПЧ-инфекцией. Это привело к изучению формирования dVIN как отдельного пути развития рака вульвы.

Патогенез ВПЧ-индуцированной злокачественности хорошо описан. Протеин Е6 HPV блокирует ингибитор p53, что приводит к нарушению цикла клетки. Белок Е7 инактивирует опухолевый супрессор RB и высвобождает факторы транскрипции E2F, вызывая клеточную гиперпролиферацию. Биологическая функция RB состоит в том, чтобы заблокировать транскрипцию киназы ингибитора p16 и p14. Поэтому в ВПЧ-ассоциированных новообразованиях обычно наблюдается повышенная экспрессия p16 и минимальная (до отсутствия) экспрессия p53, в то время как патогенез развития ВПЧ-независимых VSCC недостаточно изучен.

VIN обычного типа (usual type, uVIN)

uVIN обычно встречается у молодых женщин 30—50 лет.

Факторы риска включают курение, частую смену половых партнёров и иммуносупрессию. ВПЧ-инфекция тесно связана с uVIN. Сочетание с инфекцией вируса простого герпеса (ВПГ) отмечается у 30% женщин.

Большинство пациенток жалуются на зуд или дизурию, 20% пациенток могут не предъявлять каких-либо жалоб. Внешнее проявление — белые или эритематозные пятна на слизистой и коже вульвы, которые могут образовывать сливные бляшки. Приблизительно 10% поражений пигментированы (рис. 1, 2).

VIN «другого» типа (differentiated type, dVIN)

dVIN обычно встречается у женщин в постменопаузе. Средний возраст пациенток составляет 60—80 лет, но заболевание может проявляться и в более молодом возрасте. Часто развивается на фоне склерозирующего лишая и/или хронических вульвовагинитов, других воспалительных дерматозов вульвы. По сравнению с uVIN, dVIN имеет тенденцию к единичному очагу по-

Таблица 2

Сравнение двух типов VIN

Параметры	Тип VIN	
	uVIN	dVIN
Возраст развития заболевания	30–50 лет	60–80 лет
Наличие очагов поражения в другой области	Множественная (мультифокальная) закладка. Часто имеется поражение анальной области	Монофокальная закладка
Диспластические поражения шейки матки	CIN в 18–52% случаях	Нет
ВПЧ-инфекция	В 80% случаев ВПЧ-положительная	ВПЧ-отрицательная

ражения и вызывает менее обширные поражения слизистой и кожи вульвы. Клинически может проявляться в виде очаговых серо-белых обесцвеченных пятен с шероховатой поверхностью, нечётко выраженных толстых белых бляшек или приподнятых узловатых «наростов», часто принимаемых за глыбчатую лейкоплакию вульвы (рис. 3).

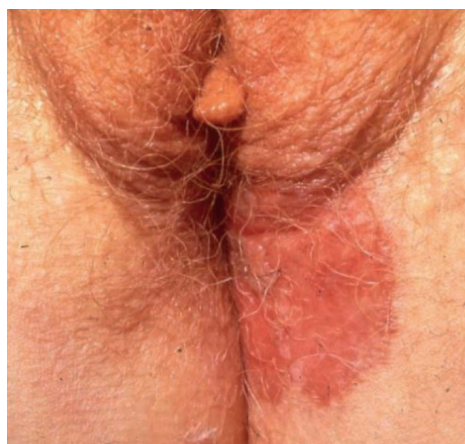


Рис. 1. VIN III в виде эритематозного пятна (эритроплакии).



Рис. 2. VIN III в виде лейкоплакии.

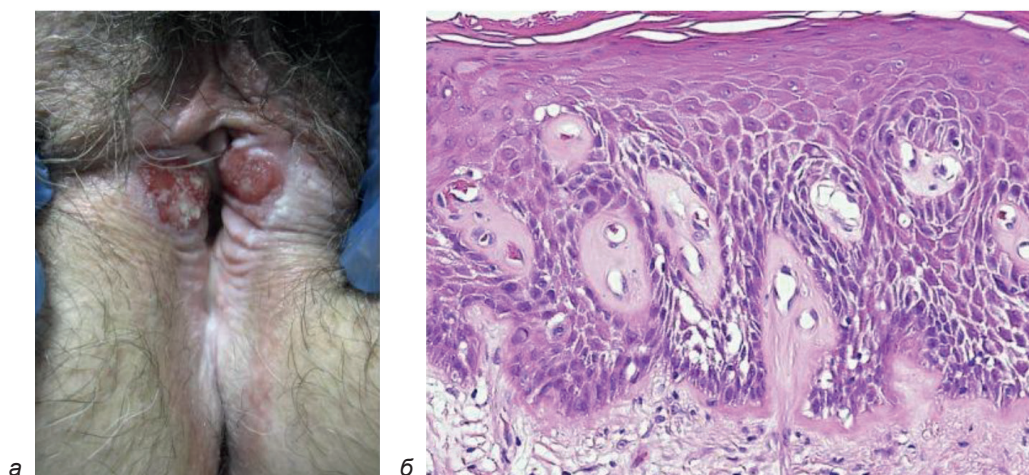


Рис. 3. VIN «другого» типа — dVIN, на фоне склерозирующего лишая.

а — общий вид; б — гистологический срез.

Диагностика

Диагностика заболеваний вульвы представляет значительные трудности в связи с отсутствием у большинства больных специфических жалоб и типичных клинических проявлений. При выполнении комплекса диагностических исследований применяют:

- визуальный осмотр с применением лупы;
- вульвоскопию, расширенную вульвоскопию с использованием кольпоскопа и проведением пробы Шиллера, что даёт возможность точно определить границы белых участков, поскольку они не окрашиваются йодом;
- выявление ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с ДНК-типированием;
- цитологическое исследование, которое менее информативно, чем гистологическое, но удобно для проведения скринингового теста и последующего динамического наблюдения;
- флуоресцентную диагностику (ФД)¹;
- биопсию вульвы с гистологическим исследованием ткани.

При гистологической оценке биоптатов и очагов VIN показывает раннюю стромальную инвазию в 3,2–18,8% случаев. Ранняя инвазия обычно представлена единичными клетками или гнёздами эозинофильных кератиноцитов с неправильными или угловатыми контурами, проникающими из базиллярного эпидермиса или из удлиненных ретикулярных гребней.

Глубина инвазии измеряется от эпителиально-стромального сочленения прилегающего наиболее поверхностного дермального сосочка до самой глубокой точки опухоли. Международная федерация гинекологии и

акушерства (FIGO) определяет стадию IA карциномы вульвы как имеющую размеры менее или равные 2 см и стромальную инвазию менее или равную 1 мм. Точная оценка инвазии критически важна для выбора объёма хирургического лечения и дальнейших прогнозов безрецидивного течения заболевания.

Для улучшения гистологической верификации диагноза в настоящее время применяется иммуногистохимическое исследование.

p16

Положительная экспрессия *p16* очень хорошо коррелирует с высоким ВПЧ-статусом (более 90%) и обычно используется в качестве дополнительного маркера для ВПЧ-инфекции высокого риска.

При HSIL высокая экспрессия *p16* может достигать 100%. При LSIL наблюдается переменная экспрессия данного маркера. Только в 0–17% dVIN наблюдается экспрессия *p16*.

p53

Другую картину можно наблюдать в отношении *p53* — транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл, антионкогена. В 66–100% случаев dVIN отмечается положительная активность данного маркера.

Ki-67

Ещё одним полезным маркером для отличия dVIN от фоновых процессов и нормального эпителия является *Ki-67* — маркер пролиферативной активности опухолевой клетки.

Ki-67-отрицательное окрашивание клеток базального слоя — это отличительная особенность нормального эпителия; а вот при uVIN и dVIN наблюдается положительное окрашивание *Ki-67* в базальном и парабазальном слоях. При dVIN окрашивание *Ki-67* происходит в базальном слое и тонком парабазальном слое. Отличительная черта при uVIN — окрашивание также происходит в базальном слое, однако оно более интенсивное, часто на всю толщину эпителия.

¹ В 90-х гг. XX столетия появились опухолеспецифичные фотосенсибилизаторы, способные избирательно поглощать свет определённой длины волны, флуоресцировать в возбуждённом состоянии и запускать процессы свободнорадикального окисления путём последовательного превращения световой энергии в химическую, что приводит к разрушению опухолевой клетки. Главными преимуществами этого метода являются точность определения границ опухоли, выявление невидимых глазом очагов поражения для более точного взятия биопсийного материала или иссечения поражения в пределах здоровых тканей.

Заключение

Таким образом, в статье мы хотели показать, что существуют объективные трудности в изучении предрака и начального рака вульвы, а именно: постоянное изменение классификации и длительное по времени её согласование, длительная систематизация клинических проявлений, что связано с развитием и достижениями вирусологии и молекулярной биологии; это дало понимание развития предопухолевого и опухолевого процесса, а также привело к тому, что развитие диагностики предрака и начального рака вульвы напрямую связано с развитием науки. Доказано, что цитологический метод и вульвоскопия не оправдали надежд исследователей и не стали методами скрининга в выявлении предопухолевых поражений вульвы, показав значительно меньшую чувствительность и точность, чем при плоскоклеточных изменениях и предраке шейки матки. И только последние достижения физической химии дали толчок в развитии методов диагностики на клеточном и молекулярном уровне, которые помогают уточнить стадию развития опухолевого процесса и определить прогноз течения заболевания. В настоящее время научные достижения позволяют применять новейшие методы диагностики, а именно флуоресцентную диагностику с одним из фотосенсибилизаторов, наиболее точно выявлять дополнительные очаги поражения и чётко определять их границы. Биопсия, проведённая вместе с флуоресцентной диагностикой, помогает правильно поставить диагноз, определить обширность поражения и в зависимости от молекулярных факторов прогноза выбрать эффективную, современную тактику лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА (пп. 8—15 см. REFERENCES)

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Бабаева Н.А., Степанова Е.В., Ивашина С.В. Склеротический лишай (крауроз) как предрак вульвы. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики*. 2004; (3). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/ashraf_v3.htm
 2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Бабаева Н.А., Степанова Е.В. Уровень эстроген-рецепторов в ткани вульвы при склеротическом лишае. *Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики*. 2004; (3). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/ash2_v3.htm
 3. Крапошина Т.П., Филушкина А.Ю., Агонян Н.Г. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы). *Вестник Российского государственного мед. университета им. Н.И. Пирогова*. 2014; (3): 41-5.
 4. Русакевич П.С. *Заболевания вульвы. Практическое руководство*. М.: МИА; 2007: 70-141.
 5. Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(1): 29-34.
 6. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В. Флуоресцентная эндоскопия, дерматоскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций. *Российский биотерапевтический журнал*. 2003; 2(4): 45-56.
 7. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы. *Практическая онкология*. 2006; 7 (4): 197-204.
- ## REFERENCES
1. Ashrafyan L.A., Kharchenko N.V., Babayeva N.A., Stepanova E.V., Ivashina S.V. Sclerotic lichen (kraurosis) as a precancer of the vulva. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2004; (3). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/ashraf_v3.htm (in Russian)
 2. Ashrafyan L.A., Kharchenko N.V., Babayeva N.A., Stepanova E.V. The level of estrogen receptors in the vulvar tissue in sclerotic lichen. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2004; (3). http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/ash2_v3.htm (in Russian)
 3. Kraposhina T.P., Filyushkina A.Yu., Agonyan N.G. Etiology, pathogenesis and treatment of sclerosing lichen vulva (literature review). *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo med. universiteta im. N.I. Pirogova*. 2014; (3): 41-5. (in Russian)
 4. Rusakevich P.S. *Diseases of the vulva. Practical guide. [Zabolevaniya vul'vy. Prakticheskoye rukovodstvo]*. Moscow: MIA; 2007: 70-141. (in Russian)
 5. Sharapova L.E. On the etiology and pathogenesis of chronic dystrophic diseases of the vulva. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010;10(1): 29-34. (in Russian)
 6. Chissov V.I., Sokolov V.V., Bulgakova N.N., Filonenko E.V. Fluorescence endoscopy, dermoscopy and spectrophotometry in the diagnosis of malignant tumors of the main locations. *Rossiyskiy biotерапевтический журнал*. 2003; 2(4): 45-56. (in Russian)
 7. Chulkova O.V., Novikova E.G., Sokolov V.V., Chulkova E.A. Diagnosis and treatment of background and precancerous diseases of the vulva. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006; 7 (4): 197-204. (in Russian)
 8. Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K., Stockdale C.K., Preti M., Bohl T.G., Reutter J. ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet. Gynecol*. 2016; 127 (2): 264-8.
 9. Grimes Ch., Cunningham Ch., Lee M. Use of topical imiquimod in the treatment of VIN: a case report and review of the literature. *Int. J. Womens Dermatol*. 2016; 2(1): 35-8.
 10. Kokka F., Singh N., Faruqi A., Gibbon K., Rosenthal A.N. Is differentiated vulval intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulval squamous cell carcinoma? *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21(7): 1297-305. doi: 10.1097/IGC.0b013e31822dbe26
 11. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 5(1). DOI: 10.1002/14651858.CD011837
 12. Tosti G., Iacobone A.D., Preti E.P., Vaccari S. The role of photodynamic therapy in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Biomedicine*. 2018; 6(1).
 13. Ueda Y., Enomoto T., Kimura T., Yoshino K., Fujita M., Kimura T. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J. Skin Cancer*. 2011; 2011. doi:10.1155/2011/951250
 14. Van de Nieuwenhof H.P., Bulten J., Hollema H., Dommerholt R.G., Massuger L.F., van der Zee A.G. et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod. Pathol*. 2011; 24: 297-305.
 15. Woodruff J.D., Hildebrandt E.E. Carcinoma in situ of the vulva. *Obstet. Gynecol*. 1958;12(4): 414-24.