

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР



Д.С. Долгашева, М.К. Ибрагимова, Е.А. Кравцова, И.А. Цыденова,
К.А. Гаптулбарова, М.М. Цыганов, Н.В. Литвяков

НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук,
г. Томск, Россия

Резюме. *Введение.* Злокачественные новообразования вульвы относятся к редким онкопатологиям женской репродуктивной системы, и считаются одними из самых трудноизлечимых. Установлено, что плоскоклеточный рак вульвы имеет два пути развития. В первом случае опухоль может развиваться на фоне дистрофических заболеваний вульвы, таких как склероатрофический лишай и дифференцированная интраэпителиальная неоплазия. Другой путь связан непосредственно с наличием ВПЧ-инфекции. Давно известно, что высокоонкогенные типы ВПЧ напрямую связаны с канцерогенезом шейки матки, а также участвуют в развитии вульварных, вагинальных и анальных интраэпителиальных неоплазий, которые считаются предшественниками карцином. В последние десятилетия отмечается рост числа пациенток с раком вульвы, развившимся на фоне предшествующих дистрофических процессов. Ассоциация вируса папилломы человека и рака шейки матки давно известна и подтверждена, а потому вопрос о возможной связи этиологии рака вульвы с наличием ВПЧ является актуальным. Цель данной работы — систематизация и анализ результатов исследований, касающихся канцерогенеза вульвы в присутствии инфекции ВПЧ. *Материалы и методы.* Поиск литературы проводился с использованием баз данных PubMed, Web of Science и поискового сервиса Google Scholar. Обзор литературы осуществлялся по всем исследованиям, опубликованным с 1993 по 2024 г. В обзор включались работы, в которых имелись данные о наличии ВПЧ более чем в одном случае опухоли вульвы, а также если ДНК ВПЧ была найдена с помощью метода полимеразной цепной реакции. Первично было отобрано 249 статей, в качественный анализ вошли 25 работ, из которых в дальнейшем отобрали 6 исследований типа «случай–контроль», полностью соответствующих заданным критериям включения. Общая распространенность ВПЧ была рассчитана как процент от всех случаев, протестированных на ВПЧ. *Результаты.* Показана высокая распространенность папилломавирусной инфекции в опухолях вульвы (31%), при этом 16 тип ВПЧ встречался в подавляющем большинстве случаев. Распространенность ВПЧ при злокачественных новообразованиях вульвы в исследованиях типа «случай–контроль» составила 30% (OR = 10,46), при этом частота встречаемости ВПЧ в контрольной группе составила менее 3%. *Выводы.* Результаты проведенного систематического обзора подтвердили, что ВПЧ-инфекция является ключевым фактором риска развития злокачественных новообразований вульвы. В данном исследовании мы продемонстрировали высокую распространенность папилломавирусной инфекции в опухолях вульвы. Кроме того, показана высокая частота встречаемости высокоонкогенных типов ВПЧ в опухолевой ткани.

Ключевые слова: рак вульвы, новообразования вульвы, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, ВПЧ, высокий канцерогенный риск.

Адрес для переписки:

Ибрагимова Марина Константиновна
634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., 5,
НИИ онкологии Томского национального
исследовательского медицинского центра РАН.
Тел.: 8 909 548-16-36.
E-mail: imk1805@yandex.ru

Contacts:

Marina K. Ibragimova
634009, Russian Federation, Tomsk, Kooperativny lane, 5,
Research Institute of Oncology, Tomsk National Research
Medical Center of the RAS.
Phone: +7 909 548-16-36.
E-mail: imk1805@yandex.ru

Для цитирования:

Долгашева Д.С., Ибрагимова М.К., Кравцова Е.А., Цыденова И.А.,
Гаптулбарова К.А., Цыганов М.М., Литвяков Н.В. Вирус папилломы
человека при раке вульвы: систематический обзор // Инфекция
и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 247–257. doi: 10.15789/2220-7619-
HPI-17789

Citation:

Dolgashева D.S., Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsydenova I.A.,
Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus
in vulvar cancer: a systematic review // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 247–257.
doi: 10.15789/2220-7619-HPI-17789

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN VULVAR CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

Dolgasheva D.S., Ibragimova M.K., Kravtsova E.A., Tsydenova I.A., Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Litviakov N.V.

Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Being considered as one of the most difficult to cure, vulvar malignant neoplasms belong to rare oncopathologies of the female reproductive system. It is established that vulvar squamous cell cancer develops via two pathways. In the first scenario, the tumor may develop during vulvar dystrophic diseases such as scleroatrophic lichen and differentiated intraepithelial neoplasia. Another opportunity is directly related to HPV infection. Highly oncogenic HPV types are known to be associated with cervical carcinogenesis and are involved in developing vulvar, vaginal, and anal intraepithelial neoplasia, which are considered precursors to carcinomas. In recent decades, a rise in incidence of vulvar cancer developed after preceding degenerative processes was noted. A relationship between human papillomavirus and cervical cancer has long been known and confirmed, so an issue regarding a potential relation between the etiology of vulvar cancer and of HPV remains relevant. The aim of the paper is to systematize and analyze the study data on vulvar carcinogenesis related to HPV infection. *Materials and methods.* A literature search was performed using PubMed, Web of Science and Google Scholar databases. A literature review was conducted by analyzing studies published between 1993 and 2024. The review included papers in which HPV was found in more than one case of vulvar tumor and if HPV DNA was detected by using polymerase chain reaction. Initially 249 articles were selected, 25 papers were included in the qualitative analysis, from which 6 case-control studies that fully met the specified inclusion criteria were further analyzed. Overall HPV prevalence was calculated as the percentage of all HPV tested cases. *Results.* A high prevalence of papillomavirus infection in vulvar tumors was shown (31%), with HPV type 16 occurring in the vast majority of cases. The prevalence of HPV in vulvar tumors in case-control studies was 30% (OR = 10.46). *Conclusion.* The results of the current systematic review confirmed that HPV infection is a key risk factor for developing vulvar malignancies. We demonstrated a high prevalence of HPV infection in vulvar tumors. In addition, a high incidence of highly oncogenic HPV types in tumor tissue was shown.

Key words: vulvar cancer, vulvar neoplasms, papillomavirus infection, human papillomavirus, HPV, high carcinogenic risk.

Введение

Рак вульвы является наименее распространенным в ряду онкологических заболеваний женской части населения и встречается, в подавляющем большинстве случаев, у женщин пожилого возраста. Так, по данным литературного обзора 2013 г., рак наружных женских половых органов встречается в 8% случаев от общего числа всех злокачественных опухолей женских половых органов и занимает 4-е место (3–4%) среди них [5]. На сегодняшний день тенденции к снижению заболеваемости раком вульвы не наблюдается и, как отмечается в обзоре 2021 г., частота встречаемости, рассматриваемой онкопатологии составляет 3–7% от всех гинекологических злокачественных новообразований [49]. По данным GLOBCAN в 2020 г. было зарегистрировано 45 240 новых случаев заболевания раком вульвы в мире, а в России было отмечено 2087 новых случаев (рис. 1) [25].

Важно отметить, что несмотря на относительную редкость и визуально доступное расположение, рассматриваемая онкопатология считается одной из самых трудноизлечимых благодаря своему агрессивному клиническому течению, пожилому возрасту пациенток и наличию тяжелых сопутствующих заболеваний [5, 8]. Зачастую ситуация усугубляется еще и тем, что более 50% пациенток с раком вульвы поступают на лечение уже с распространенными формами

заболевания. Рак вульвы может протекать бессимптомно и даже несмотря на то, что у большинства женщин отмечаются зуд или боль вульвы, пациентки далеко не сразу обращаются за медицинской помощью [9, 49]. Поскольку на данный момент специфического скрининга данных больных не существует, наиболее эффективной стратегией снижения заболеваемости раком вульвы является своевременное лечение предопухолевых поражений наружных половых органов [49]. Как известно, плоскоклеточный рак вульвы имеет два пути развития, каждому из которых предшествуют определенные предопухолевые заболевания. В отсутствие вируса папилломы человека (ВПЧ) плоскоклеточный рак вульвы может развиваться, например, на фоне склероатрофического лишена и дифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы [52, 57]. Другой путь, ведущий к плоскоклеточному раку вульвы, связан непосредственно с наличием ВПЧ-инфицирования, и также способствует развитию интраэпителиальной неоплазии вульвы [49].

Убедительно доказано, что высокоонкогенные типы ВПЧ напрямую связаны с канцерогенезом шейки матки, а также обнаруживаются при различных других видах злокачественных новообразований, таких как опухоли головы и шеи, колоректальный рак, рак аногенитальной области [24]. Необходимо отметить, что еще в 2005 г. группа ученых Международного агент-

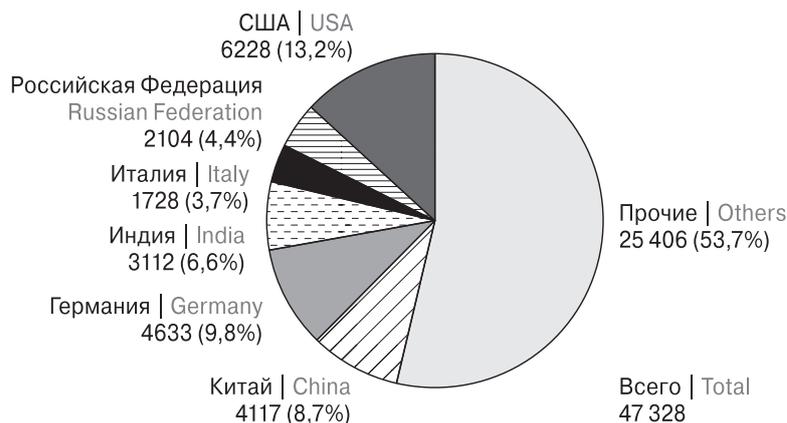


Рисунок 1. Расчетное количество новых случаев рака вульвы в 2020 г. среди женщин всех возрастов
 Figure 1. Estimated number of new cases of vulvar cancer in 2020 among women of all ages

ства по изучению рака установила причинную роль ВПЧ 16 типа в подмножестве рака вульвы, влагалища и анального канала [19, 28]. Кроме того, также известно, что с ВПЧ тесно связаны вульварные, вагинальные и анальные интраэпителиальные неоплазии (VIN, VAIN, AIN) 1–3 степени, которые считаются предшественниками карцином [14].

В последние десятилетия отмечается увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, на фоне которых довольно часто (до 50% случаев) возникают злокачественные опухоли. Отмечается рост числа пациенток с раком вульвы, развившимся на фоне предшествующих дистрофических процессов [7]. Тем не менее на сегодняшний день представлено мало исследований, в особенности русскоязычных, касающихся участия различных типов ВПЧ в развитии интраэпителиальной неоплазии и последующим ее прогрессировании в карциному аногенитального тракта. И поскольку ассоциация ВПЧ и рака шейки матки давно известна и подтверждена, вопрос о возможной связи этиологии рака вульвы с носительством данной инфекции является актуальным.

Общая характеристика рака вульвы

Как уже было сказано ранее, рак вульвы является относительно редким гинекологическим заболеванием, но при этом тяжело поддается лечению. Низкий процент стойкого излечения от опухолей вульвы обусловлен недостаточной эффективностью применяемых методов диагностики и лечения. Так, пятилетняя выживаемость больных после различных методов оперативного лечения варьируется в широком диапазоне от 27 до 98% [11, 48, 56]. Кроме того, при оценке смертности и выживаемости необходимо учитывать и стадию заболевания. Многофакторный регрессионный анализ показал, что наибольшее прогностическое значение

имеет именно стадия заболевания. Отмечается, что при лечении опухолей вульвы на ранних стадиях проводимая терапия имеет достаточно высокую эффективность [35].

Для классификации опухолей вульвы в России чаще всего применяется клинкоморфологическая классификация заболеваний вульвы по Я.В. Бохману (1989). В данном случае выделяют фоновые процессы, дисплазии, преинвазивные карциномы, развивающиеся на фоне дистрофии, болезни Боуэна и эритроплактии Кейра, микроинвазивный рак, болезнь Педжета (преинвазивная/инвазивная формы), инвазивный рак и неэпителиальные злокачественные опухоли (саркома и злокачественная меланома). К фоновым процессам относят склеротический лишай, гиперпластическую дистрофию; смешанную дистрофию (сочетание гиперпластической дистрофии со склеротическим лишаем), кондиломы и невус. В случае с дисплазией выделяют слабую, умеренную и тяжелую форму. К инвазивному раку относят плоскоклеточный, аденокарциному, базальноклеточный и низкодифференцированный рак [2]. Что касается гистологической классификации, различают карциному бартолиновой железы, бородавчатую карциному, плоскоклеточную карциному *in situ*, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию, базальноклеточную карциному, аденокарциному, болезнь Педжета и аденоплоскоклеточную карциному [5].

Согласно результатам лечения пациенток с раком вульвы, подвергавшихся терапии в 1993–1995 гг. в ведущих клиниках мира, общая 5-летняя выживаемость больных с I стадией составила 86,5%, II — 67,7%, III — 43,3% и IV стадии — 21,7% [5]. В обзорной статье 2018 г. было отмечено, что смертность от рака вульвы составляет приблизительно 0,5 на 100 тыс. населения, а общая пятилетняя выживаемость пациенток не превышает 75% [6]. Если рассматривать пятилетнюю

выживаемость больных с конкретными стадиями, то на I стадии данный показатель составляет 98%, на II стадии — 85%, пациентки с III стадией имеют пятилетнюю выживаемость 74%, и для больных IV стадией данный показатель составляет всего 31% [6].

Одним из важных прогностических факторов является степень поражения лимфатических узлов. Так при одностороннем поражении лимфоузлов пятилетняя выживаемость больных составляет 75%, в случае двустороннего поражения данный показатель составляет 30%, контрлатеральных узлов — 27%, при поражении более 2 лимфатических узлов 25% и более 6 лимфоузлов — 0% [5, 58]. В обзорной статье 2018 г. авторы отмечают, что при отсутствии лимфогенных метастазов, вне зависимости от стадии заболевания, выживаемость пациенток составляет 96%, однако при наличии метастатического поражения данный показатель снижается до 66% [6]. Но поскольку большая часть пациенток поступает на лечение уже имея местнораспространенные процессы, эффективность терапии и, соответственно, выживаемость больных остается на низком уровне [3].

Немаловажную роль играет и возраст пациенток. Существует два различных профиля факторов риска возникновения рака вульвы, которые зависят от возраста. Злокачественные новообразования, развивающиеся у женщин в возрасте до 65 лет, как правило, имеет тот же профиль риска, что и другие аногенитальные виды рака, а именно связь с низким социально-экономическим статусом, рискованным сексуальным поведением, наличием инфекции ВПЧ и курением [1, 20, 50]. Кроме того, эти новообразования чаще возникают у женщин с диагнозом других видов рака, особенно связанных с ВИЧ-инфекцией и курением сигарет [38]. Повышенному риску развития рака вульвы и внутриэпителиальной неоплазии вульвы подвержены женщины с ослабленным иммунитетом. Во многих современных работах отмечается, что от 1 до 37% ВИЧ-позитивных пациенток также имеют внутриэпителиальную неоплазию вульвы [20].

Интересно отметить, что у больных раком вульвы, находящихся в постменопаузе (55–85 лет), как правило, отсутствуют в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем и, в большинстве своем, данные пациентки не курят. В подобных случаях ДНК ВПЧ обнаруживается только в 15% случаев рака [38].

Тем не менее последние исследования говорят о том, что с каждым годом рак вульвы «молодеет» и данному заболеванию могут быть подвержены и очень молодые девушки. До сих пор неясно, связана ли тенденция к увеличению частоты неоплазии вульвы с большей ос-

ведомленностью населения и врачей о риске заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, или это когортный эффект, связанный с изменениями в сексуальных практиках, которые начались в конце 1960-х гг., таких как повышенная сексуальная активность (раннее начало половой жизни, увеличение числа половых партнеров), отсутствие барьерной контрацепции и повышенная распространенность курения среди женщин репродуктивного возраста [1].

Этиология и эпидемиология

Долгое время считалось, что основным этиологическим фактором развития рака вульвы являются нарушения в системе нейроэндокринного гомеостаза. Однако на сегодняшний день этиология рака вульвы изучена достаточно широко. Теперь среди основных факторов риска развития данного вида рака выделяют пожилой возраст, инфицирование ВПЧ, курение, различные воспалительные состояния вульвы, предшествующее облучение органов малого таза и иммунодефицит. Также в качестве этиологического фактора выделяют позднее начало менструации (15–17 лет) и раннее наступление менопаузы (до 40 лет) [1, 16].

Исследователи выделяют два ранних патогенетических варианта развития рака вульвы: позитивный (кондиломатозный) и негативный (кератозный). Кондиломатозный вариант обычно обнаруживается у молодых пациенток (35–55 лет) с внутриэпителиальной неоплазией I–III степени тяжести, при этом опухоль отличается мультифокальным ростом и малым содержанием в ней кератина. Кератозный же характерен для женщин пожилого и старческого возраста (старше 55 лет) и ассоциирован с дистрофическими процессами (например, склеротический лишай, лейкоплакия, крауроз, атрофический или диабетический вульвит), или хронической инфекцией (длительная иммуносупрессия), при этом чаще имеет место инвазивный плоскоклеточный рак, монофокальный, с высоким содержанием кератина [16, 46].

Как правило, первичное поражение чаще представлено язвой или экзофитной опухолью, располагающейся преимущественно в области большой половой губы. Встречается также двустороннее поражение половых губ, оно может быть как симметричным, так и мультицентричным. Установлено, что гистологически более чем в 80% случаев рак вульвы является плоскоклеточным. К другим типам злокачественных опухолей вульвы относят базально-клеточную карциному, которая представляет собой бляшку, возвышающуюся над поверхностью эпителия, с небольшим углублением в центре. Еще один тип — карцинома из бартолиновой железы

или придатков кожи, являет собой опухолевидное образование и располагается в толще малых или больших половых губ, что приводит их к отеку, деформации и дальнейшему изъязвлению. Также выделяют фибро- или миосаркому, которая формируется из тканевых элементов вульвы, и меланому, представляющую собой экзофитное эластичное образование округлой формы черного или темнокоричневого цвета [52]. Следует также отметить, что меланома вульвы является второй по распространенности злокачественной опухолью вульвы и составляет около 5% всех случаев рака вульвы. Характерна в большей степени для женщин белой расы пожилого возраста (50–70 лет) [4, 16].

ВПЧ и рак вульвы: систематический анализ

Как уже было отмечено, ВПЧ относится к одним из основных этиологических факторов риска развития рака вульвы. Нами был проведен поиск исследований, касающихся участия ВПЧ в канцерогенезе вульвы.

Систематический поиск литературы проводился с использованием баз данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Обзор литературы осуществлялся по всем исследованиям, которые были опубликованы с 1993 по 2024 гг. Для поиска потенциально релевантных исследований использовались следующие термины: рак вульвы (vulvar cancer), плоскоклеточный рак вульвы (vulvar squamous cell carcinoma или vulvar SCC) вирус папилломы человека (Human papillomavirus), ВПЧ (HPV).

Критерии включения и исключения. В обзор включались исследования, в которых имелись данные о наличии ВПЧ более чем в одном случае опухоли вульвы, а также если ДНК ВПЧ была найдена с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Работы, в которых упоминалось использование менее чувствительных методов обнаружения ВПЧ (таких как гибридизация *in situ* и дот-блоттинг), были исключены. Общая распространенность ВПЧ была рассчитана как процент от всех случаев, протестированных на ВПЧ.

Для повышения качества представления информации и результата обзора был использован

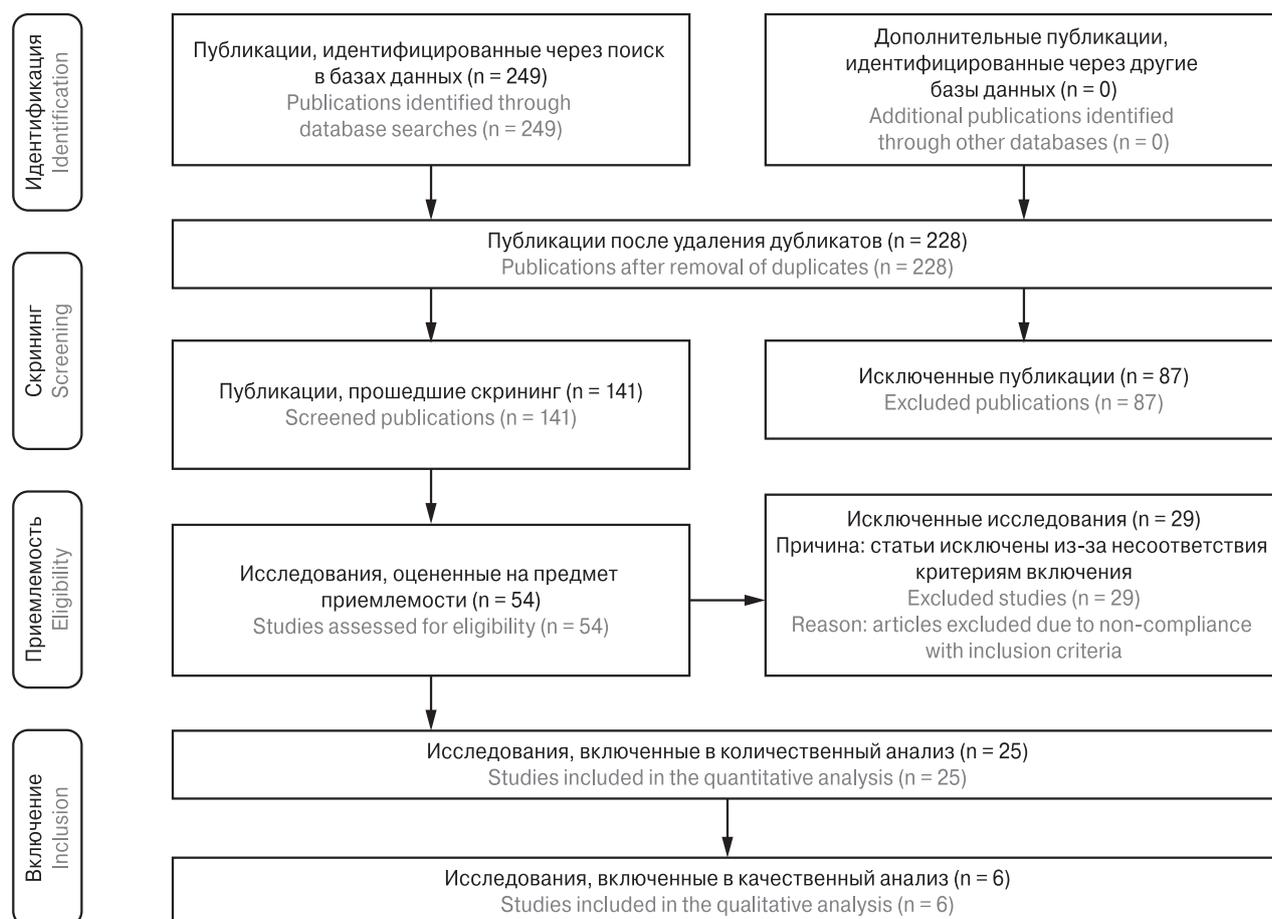


Рисунок 2. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в анализ, составленная с учетом требований PRISMA

Figure 2. Flowchart for searching and analyzing studies for inclusion in the analysis, tailored to PRISMA requirement

Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при раке вульвы

Table 1. Prevalence of human papillomavirus in vulvar cancer

Автор, год, страна Author, year, country	Генотипы ВПЧ HPV genotypes	Опухолевая ткань вульвы Tumor tissue of the vulva	
		Всего пациентов Total number of patients	Число ВПЧ+ случаев Number of HPV+ cases
[27]	16, 18, 33	63	19 (30,2%)
[12]	6, 11, 16, 18, 31, 32	60	19 (32%)
[54]	16, 18, 33	147	45 (30,6%)
[41]	16, 18, 31, 33, 52	308	209 (67,9%)
[33]	16, 18, 33	74	27 (36%)
[42]	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 6, 11, 26, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84	116	58 (50%)
[53]	16, 33, 45, 52, 6, 18, 53, 62	116	81 (70%)
[55]	16, 18, 33, 52, 53, 54, 58, 66	130	45 (34,6%)
[23]	16, 18, 31, 33, 45, 52, 59	176	121 (68,8%)
[39]	16, 18, 33, 52	144	34 (24%)
[10]	16, 33, 31, 51, 52	98	19 (19,4%)
[37]	16, 18, 33, 56, 59	130	40 (30,8%)
[44]	16, 35, 33, 18, 58	25	11 (44%)
[18]	45	1709	489 (28,6%)
[13]	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59	58	12 (20,6%)
[36]	16	67	1 (1,5%)
[22]	2, 16, 33, 45, 52, 53, 54, 66, 70, 74	902	30 (3,33%)
[4]	16, 56, 45, 52	148	52 (35,13%)
[47]	16, 26, 33, 35, 39, 52, 66	74	42 (56,8%)
[45]	16, 31, 33, 44,	177	41 (23%)
[43]	16, 18, 45, 33, 31	30	23 (76,7)
[46]	16, 6, 18, 53, 56, 58, 82	102	17 (16,7%)
[31]	16	45	33 (73,33%)
[34]	16	36	20 (55,6%)
[40]	16	53	41 (77,4%)
Всего Total	–	4988	1529 (31%)

инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis). Для проведения систематического анализа учитывались исследования типа «случай–контроль», когда материалом служили образцы опухолевой ткани, в том числе фиксированные формалином и залитые парафином образцы (случай) и нормальной ткани (контроль). Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в систематический обзор представлена на рис. 2.

В результате было отобрано 25 исследований, включающих 4988 образцов опухоли и 2524 образцов контроля.

В табл. 1 в хронологическом порядке представлены все отобранные исследования для проведения систематического обзора.

Показана высокая распространенность вируса папилломы человека при злокачественных новообразованиях вульвы, она составила 31%. Во всех рассмотренных случаях был обнаружен ВПЧ 16 типа, также наиболее часто в опухолях

больных встречались 18, 31, 33, 52 и 53 типы ВПЧ, являющиеся папилломавирусами высокого онкогенного риска.

Из общего пула исследований было отобрано 6 работ типа «случай–контроль», они представлены в табл. 2.

Распространенность вируса папилломы человека при злокачественных новообразованиях вульвы в исследованиях типа «случай–контроль» составила 30%. Самым распространенным типом ВПЧ оказался 16, но также часто в опухолях встречались и 18, 33 и 52 типы. Несмотря на отсутствие статистической значимости, полученные результаты все же показывают риск развития рака вульвы в присутствии ВПЧ. Более того, результаты, полученные в исследованиях, не относящиеся к типу «случай–контроль», также нельзя не учитывать. В настоящее время опубликовано достаточно много подобных работ, показывающих высокую распространенность ВПЧ при злокачественных новообразованиях вульвы.

Таблица 2. Связь вируса папилломы человека с риском развития рака вульвы

Table 2. Association of human papillomavirus with risk of vulvar cancer

Автор, год, страна Author, year, country	Материал Material	Метод Method	Генотипы ВПЧ HPV genotypes	Случай Case		Контроль Control		OR (95% CI) p-value
				Всего Total	ВПЧ+ HPV+	Всего Total	ВПЧ+ HPV+	
U. Hording, Дания, 1993 [27]	Ткань (парафин) Tissue (FFPE)	ПЦР PCR	16, 18, 33	63	19 (30,2%)	101	0	OR = 43,182 (5,604–332,74) P = 2,5992 × 10 ⁻⁸
M.M. Madeleine, США, 1997 [41]	Ткань, кровь Tissue, blood	ПЦР PCR	16, 18, 31, 33, 52	253 (in situ)	181 (71,5%)	1088	0	OR = 2732,6 (377,353–19788,071) P < 0,0001
				55 (инв.)	28 (50,9%)			OR = 1127,3 (147,914–8590,9) P < 0,0001
B.S. Madsen, 2008, Дания [42]	Ткань (парафин) Tissue (FFPE)	ПЦР PCR	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	116	58 (50%)	518	0	OR = 517,0 (70,29–3802,494) P = 3,4043 × 10 ⁻⁴⁸
A.R. Kreimer, Финляндия, 2015 [36]	Ткань Tissue	ПЦР PCR	16	67	1 (1,5%)	718	4 (0,6%)	OR = 2,705 (0,298–24,551) P = 0,361
M. Felez-Sanchez, Испания, 2016 [22]	Ткань (парафин) Tissue (FFPE)	ПЦР PCR	2, 16, 33, 45, 52, 53, 54, 66, 70, 74	902	30 (3,33%)	83	62 (75%)	OR = 0,0117 (0,0063–0,0215) P = 1,047
S. Pils, Австрия, 2017 [45]	Ткань (парафин) Tissue (FFPE)	ПЦР PCR	16, 31, 33, 44,	177	41 (23%)	16	0	OR = 4,522 (0,5797–35,274) P = 0,202
Всего Total				1633	358 (30%)	2524	66 (2,61%)	OR = 10,46 (7,974–13,714) P < 0,0001

Обсуждение

Известно, что вирус папилломы человека может быть причастен к развитию преинвазивного и инвазивного рака нижних отделов половых путей. В частности установлено, что ВПЧ-инфекция играет ключевую роль в канцерогенезе шейки матки [26]. И несмотря на то что связь ВПЧ с раком шейки матки доказана, на данный момент в литературе нет убедительных данных, показывающих прямую ассоциацию ВПЧ с другими аногенитальными опухолями.

В последние годы отмечается рост заболеваемости относительно редкими видами аногенитального рака, такими как рак ануса, рак полового члена и вульвы. Изменение распространенности аногенитального рака исследователи в основном связывают с изменением сексуального поведения населения, которое способствует увеличению передачи ВПЧ [15, 32].

Согласно опубликованным ныне литературным данным, распространенность ВПЧ при раке вульвы варьируется от 34 до 55,5% [59, 30, 51, 21]. Наш систематический обзор включил 25 исследований, 7 из которых исследования типа «случай–контроль». Была показана вы-

сокая распространенность инфекции ВПЧ в опухолях вульвы (31%) по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными. Так, например, в корейском исследовании J. Ngamkham и соавт. из 25 исследованных образцов ВПЧ-положительными оказались 11 пациентов (44%). Показано, что наиболее часто встречающимся типом ВПЧ был 16, реже встречались 35, 33, 18 и 58. Кроме того, 7 из 11 (63,63%) пациентов были инфицированы одним типом вируса. У 45,45% (5/7) пациентов был обнаружен 16 тип ВПЧ, один пациент имел моноинфекцию 33 типом и еще один — 35 типом. В 36,36% случаев выявлена микст-инфекция, показано сочетание 16 и 18 типов, 16/33, 16/35, а также 16/58. ВПЧ низкого онкогенного риска в данном исследовании не обнаружены [44].

P.S. Rantshabeng с соавт. в 2017 г. показал, что самую высокую распространенность имел ВПЧ 16 типа, он обнаруживался при плоскоклеточном раке вульвы — 81% (34/42), а самая низкая распространенность наблюдалась при плоскоклеточном раке полового члена — 39% (5/13). Интересно отметить, что другие высокоонкогенные типы HPV (26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 66 и 68) наиболее часто встречались при

плоскоклеточном раке полового члена — 46% (6/13), при этом самая низкая частота встречаемости отмечалась при плоскоклеточном раке вульвы — 19% (8/42). Нами также была показана высокая распространенность ВПЧ 16, 18, 33, 35 и 53 типов [47].

К интересному выводу пришли Е. Kolitz с соавт. Они показали, что статус ВПЧ при раке вульвы не влиял на общую выживаемость пациенток или выживаемость без прогрессирования, тогда как другие источники свидетельствуют о том, что ВПЧ-позитивные онкологические больные имеют лучшую выживаемость по сравнению с пациентами, не несущими вирус папилломы [17, 34]. В частности, такой результат был показан для больных раком шейки матки. При этом следует отметить, что выживаемость пациенток зависит в большей степени от физического статуса ВПЧ. Так эписомальная форма вируса является благоприятным прогностическим фактором, тогда как выживаемость пациенток с интегрированной формой вируса значительно ниже по сравнению с больными, имеющими смешанную эписомальную формы [29].

Также в литературе встречаются исследования, говорящие об отсутствии прямой связи папилломавирусной инфекции с раком вульвы. Так, например, в своем исследовании М. Preti с соавт. предположили, что роль ВПЧ в канцерогенезе вульвы маловероятна. ДНК ВПЧ была обнаружена лишь в 9 случаях из 115 (7,8%) [46].

Заключение

ВПЧ-инфекция является ключевым фактором риска развития злокачественных новообразований вульвы и это подтверждается ныне существующими исследованиями. В данном систематическом обзоре мы продемонстрировали высокую распространенность папилломавирусной инфекции при раке вульвы. Кроме того, показана высокая частота встречаемости высоко онкогенных типов ВПЧ в опухолях вульвы.

Поскольку рак вульвы может протекать бессимптомно, пациентки, как правило, поступают на лечение уже с распространенными формами заболевания. Это является существенной проблемой при лечении данной онкопатологии. В настоящее время не существует специфического скрининга таких пациентов, а потому наиболее эффективной стратегией снижения заболеваемости раком вульвы является лечение предопухольных поражений наружных половых органов.

Полученные результаты показывают необходимость проводить своевременный скрининг пациенток, имеющих в анамнезе папилломавирусную инфекцию с целью предупредить развитие злокачественных новообразований вульвы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ивашина С.В., Баранов И.И. Современный взгляд на этиологию и патогенез предраковых заболеваний и рака вульвы // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 1. С. 31–38. [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Ivashina S.V., Baranov I.I. Modern view on etiology and pathogenesis of pre-malignant conditions and vulvar cancer. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 31–38. (In Russ.)] doi: 10.24411/2303-9698-2019-11004
2. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с. [Bokhman Ya.V. Manual on oncogynecology. Leningrad: Medicine, 1989. 464 p. (In Russ.)]
3. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный взгляд на проблему // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020. Т. 20, № 1. С. 44–53. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. Vulvar intraepithelial neoplasia: current approach to the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 44–53. (In Russ.)] doi: 10.17116/rosakush20202001144
4. Неродо Г.А., Зыкова Т.А., Иванова В.А., Неродо Е.А. Наличие вирусной ДНК в тканях больных раком вульвы // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 12. С. 89–95. [Nerodo G.A., Zyкова T.A., Ivanova V.A., Nerodo E.A. Presence of viral DNA in tissues of vulvar cancer patients. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2017, no. 12, pp. 89–95. (In Russ.)] doi: 10.18565/aig.2017.12.89-95
5. Пушкарев В.А., Мазитов И.М. Рак вульвы // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. Т. 8, № 1. С. 123–132. [Pushkarev V.A., Mazitov I.M. Vulvar cancer. *Meditinskii vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 123–132. (In Russ.)]
6. Солопова А.Г., Москвичева В.С., Блбулян Т.А., Шкода А.С., Макацария А.Д. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения рака вульвы и влагалища // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018. Т. 12, № 4. С. 62–70. [Solopova A.G., Moskvichyova V.S., Blbulyan T.A., Shkoda A.S., Makatsariya A.D. Topical issues of prevention, diagnosis and treatment of vulvar and vaginal cancer. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2018, vol. 12, no. 4, pp. 62–70. (In Russ.)] doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.062-070
7. Черенков В.Г. Онкология: учебник. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Cherenkov V.G. Oncology: textbook. 4th ed., corrected. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)]
8. Черенков В.Г., Александрова И.В., Шпенкова А.А. Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010. № 4. С. 78–83. [Cherenkov V.G.,

- Aleksandrova I.V., Shpenkova A.A. Vulvar cancer: pathogenetic types, diagnosis, treatment, plastic operations. *Opukhholi zhenskoi reprodukativnoi sistemy = Tumors of Female Reproductive System*, 2010, vol. 4, pp. 78–82. (In Russ.)] doi: 10.17650/1994-4098-2010-0-4-78-82
9. Чулкова О.В., Новикова Е.Г. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. Т. 15, № 1. С. 83–88. [Chaikova O.V., Novikova E.G. Features of a clinical progression of premalignant and vulvar cancer at young people. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 83–88. (In Russ.)] doi: 10.24411/2303-9698-2017-00022
 10. Alonso I., Fusté V., del Pino M., Castillo P., Torné A., Fusté P., Rios J., Pahisa J., Balasch J., Ordi J. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol. Oncol.*, 2011, vol. 122, no. 3, pp. 509–514. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.016
 11. Ansink A.C., van Tinteren H., Aartsen E.J., Heintz A.P. Outcome, complications and follow-up in surgically treated squamous cell carcinoma of the vulva 1956–1982. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.*, 1991, vol. 42, no. 2, pp. 137–143. doi: 10.1016/0028-2243(91)90174-j
 12. Ansink A.C., Krul M.R., De Weger R.A., Kleyn J.A., Pijpers H., Van Tinteren H., De Kraker E.W., Helmerhorst T.J., Heintz A.P. Human papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance. *Gynecol. Oncol.*, 1994, vol. 52, no. 2, pp. 180–184. doi: 10.1006/gyno.1994.1028
 13. Antonets A.V., Nerodo G.A., Dvadenko K.V., Zykova T.A., Ohremenko N.V., Nerodo E.A. Detection of human papillomavirus in vulva cancer tissue. *J. Clin. Oncology*, 2013. vol. 30, no. 15 (suppl.).
 14. Bertoli H.K., Thomsen L.T., Iftner T., Dehlendorff C., Kjær S.K. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: a population-based prospective cohort study. *Gynecol. Oncol.*, 2020, vol. 157, no. 2, pp. 456–462. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.030
 15. Bosch F.X., Castellsagué X., Muñoz N., de Sanjosé S., Ghaffari A.M., González L.C., Gili M., Izarzugaza I., Viladiu P., Navarro C., Vergara A., Ascunce N., Guerrero E., Shah K.V. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J. Natl Cancer Inst.*, 1996, vol. 88, no. 15, pp. 1060–1067. doi: 10.1093/jnci/88.15.1060
 16. Capria A., Tahir N., Fatehi M. Vulva Cancer. *StatPearls [Internet]*. 2021.
 17. Cuschieri K., Brewster D.H., Graham C., Nicoll S., Williams A.R., Murray G.I., Millan D., Johannessen I., Hardie A., Cubie H.A. Influence of HPV type on prognosis in patients diagnosed with invasive cervical cancer. *Int. J. Cancer.*, 2014, vol. 135, no. 11, pp. 2721–2726. doi: 10.1002/ijc.28902
 18. De Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M., Joura E.A., Maldonado P., Laco J., Bravo I.G., Vidal A., Guimerà N., Cross P., Wain G.V., Petry K.U., Mariani L., Bergeron C., Mandys V., Sica A.R., Félix A., Usubutun A., Seoud M., Hernández-Suárez G., Nowakowski A.M., Wilson G., Dalstein V., Hampf M., Kasamatsu E.S., Lombardi L.E., Tinoco L., Alvarado-Cabrero I., Perrotta M., Bhatla N., Agorastos T., Lynch C.F., Goodman M.T., Shin H.R., Viarheichyk H., Jach R., Cruz M.O., Velasco J., Molina C., Bornstein J., Ferrera A., Domingo E.J., Chou C.Y., Banjo A.F., Castellsagué X., Pawlita M., Lloveras B., Quint W.G., Muñoz N., Bosch F.X.; HPV VVAP study group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur. J. Cancer.*, 2013, vol. 49, no. 16, pp. 3450–3461. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
 19. De Vuyst H., Clifford G.M., Nascimento M.C., Madeleine M.M., Franceschi S. 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, vol. 124, no. 7, pp. 1626–1636. doi: 10.1002/ijc.24116
 20. Duarte-Franco E., Franco E.L. Other Gynecologic Cancers: endometrial, ovarian, vulvar and vaginal cancers. *BMC Womens Health*, 2004, vol. 4, suppl. 1: S14. doi: 10.1186/1472-6874-4-S1-S14
 21. Faber M.T., Sand F.L., Albieri V., Norrild B., Kjaer S.K., Verdoort F. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int. J. Cancer*, 2017, vol. 141, no. 6, pp. 1161–1169. doi: 10.1002/ijc.30821
 22. Félez-Sánchez M., Vergara M., de Sanjosé S., Castellsagué X., Alemany L., Bravo I.G.; VVAPO/RIS HPV TT study groups. Searching beyond the usual papillomavirus suspects in squamous carcinomas of the vulva, penis and head and neck. *Infect. Genet. Evol.*, 2016, vol. 45, pp. 198–204. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.003
 23. Gargano J.W., Wilkinson E.J., Unger E.R., Steinau M., Watson M., Huang Y., Copeland G., Cozen W., Goodman M.T., Hopenhayn C., Lynch C.F., Hernandez B.Y., Peters E.S., Saber M.S., Lyu C.W., Sands L.A., Saraiya M. Prevalence of human papillomavirus types in invasive vulvar cancers and vulvar intraepithelial neoplasia 3 in the United States before vaccine introduction. *J. Low Genit. Tract. Dis.*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 471–479. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182472947
 24. Ghittoni R., Accardi R., Chiocca S., Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicalscience.*, 2015, no. 9: 526. doi: 10.3332/ecancer.2015.526
 25. GLOBOCAN 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/> (25.05.22)
 26. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *BMJ*, 2015, vol. 350: h2372. doi: 10.1136/bmj.h2372
 27. Hørding U., Kringsholm B., Andreasson B., Visfeldt J., Dugaard S., Bock J.E. Human papillomavirus in vulvar squamous-cell carcinoma and in normal vulvar tissues: a search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis. *Int. J. Cancer*, 1993, vol. 55, no. 3, pp. 394–396. doi: 10.1002/ijc.2910550310
 28. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. *Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer*, 2007.
 29. Ibragimova M., Tsyganov M., Shpileva O., Churuksaeva O., Bychkov V., Kolomiets L., Litviakov N. HPV status and its genomic integration affect survival of patients with cervical cancer. *Neoplasma*, 2018, vol. 65, no. 3, pp. 441–448. doi: 10.4149/neo_2018_170414N277
 30. Insinga R.P., Liaw K.L., Johnson L.G., Madeleine M.M. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2008, vol. 17, no. 7, pp. 1611–1622. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2922

31. Islam K.M.S., Hui Y., Singh K., Hansen K., James Sung C., Ruhul Quddus M. Localized amyloidosis in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia: high-risk HPV association and potential clinical significance. A series of 45 cases. *Gynecol. Oncol. Rep.*, 2021, no. 37: 100790. doi: 10.1016/j.gore.2021.100790
32. Itarat Y., Kietpeerakool C., Jampathong N., Chumworathayi B., Kleebkaow P., Aue-Aungkul A., Nhokaew W. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. *Int. J. Womens Health*, 2019, vol. 11, pp. 489–494. doi: 10.2147/IJWH.S218441
33. Iwasawa A., Nieminen P., Lehtinen M., Paavonen J. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol.*, 1997, vol. 89, no. 1, pp. 81–84. doi: 10.1016/s0029-7844(96)00376-6
34. Kolitz E., Lucas E., Hosler G.A., Kim J., Hammer S., Lewis C., Xu L., Day A.T., Mauskar M., Lea J.S., Wang R.C. Human papillomavirus-positive and -negative vulvar squamous cell carcinoma are biologically but not clinically distinct. *J. Invest. Dermatol.*, 2022, vol. 142, no. 5, pp. 1280–1290.e7. doi: 10.1016/j.jid.2021.10.009
35. Konidaris S., Bakas P., Gregoriou O., Kalampokas T., Kondi-Pafiti A. Surgical management of invasive carcinoma of the vulva. A retrospective analysis and review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2011, vol. 32, no. 5, pp. 505–508.
36. Kreimer A.R., Brennan P., Lang Kuhs K.A., Waterboer T., Clifford G., Franceschi S., Michel A., Willhauck-Fleckenstein M., Riboli E., Castellsagué X., Hildesheim A., Fortner R.T., Kaaks R., Palli D., Ljuslinder I., Panico S., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Mesrine S., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Peeters P.H., Cross A.J., Bueno-de-Mesquita H.B., Vineis P., Larrañaga N., Pala V., Sánchez M.J., Navarro C., Barricarte A., Tumino R., Khaw K.T., Wareham N., Boeing H., Steffen A., Travis R.C., Quirós J.R., Weiderpass E., Pawlita M., Johansson M. Human papillomavirus antibodies and future risk of anogenital cancer: a nested case-control study in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J. Clin. Oncol.*, 2015, vol. 33, no. 8, pp. 877–884. doi: 10.1200/JCO.2014.57.8435
37. Larsson G.L., Helenius G., Andersson S., Elgh F., Sorbe B., Karlsson M.G. Human papillomavirus (HPV) and HPV 16-variant distribution in vulvar squamous cell carcinoma in Sweden. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2012, vol. 22, no. 8, pp. 1413–1419. doi: 10.1097/IGC.0b013e31826a0471
38. Levi F., Randimbison L., La Vecchia C. Descriptive epidemiology of vulvar and vaginal cancers in Vaud, Switzerland, 1974–1994. *Ann. Oncol.*, 1998, vol. 9, no. 11, pp. 1229–1232. doi: 10.1023/a:1008433817832
39. Lindell G., Näsman A., Jonsson C., Ehrsson R.J., Jacobsson H., Danielsson K.G., Dalianis T., Källström B.N., Larson B. Presence of human papillomavirus (HPV) in vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and sentinel node. *Gynecol. Oncol.*, 2010, vol. 117, no. 2, pp. 312–316. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.12.031
40. Maate F., Julius P., Siyumbwa S., Pinder L., Kaile T., Mwanahamuntu M., Parham G. High-risk human papillomavirus-associated vulvar neoplasia among women living with human immunodeficiency virus in Zambia. *Afr. J. Lab. Med.*, 2022, vol. 11, no. 1: 1563. doi: 10.4102/ajlm.v11i1.1563
41. Madeleine M.M., Daling J.R., Carter J.J., Wipf G.C., Schwartz S.M., McKnight B., Kurman R.J., Beckmann A.M., Hagensee M.E., Galloway D.A. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J. Natl Cancer Inst.*, 1997, vol. 89, no. 20, pp. 1516–1523. doi: 10.1093/jnci/89.20.1516
42. Madsen B.S., Jensen H.L., van den Brule A.J., Wohlfahrt J., Frisch M. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina — population-based case-control study in Denmark. *Int. J. Cancer.*, 2008, vol. 122, no. 12, pp. 2827–2834. doi: 10.1002/ijc.23446
43. Mpunga T., Chantal Umulisa M., Tenet V., Rugwizangoga B., Milner D.A. Jr., Munyanshongore C., Heideman D.A.M., Bleeker M.C.G., Tommasino M., Franceschi S., Baussano I., Gheit T., Sayinzoga F., Clifford G.M. Human papillomavirus genotypes in cervical and other HPV-related anogenital cancer in Rwanda, according to HIV status. *Int. J. Cancer.*, 2020, vol. 146, no. 6, pp. 1514–1522. doi: 10.1002/ijc.32491
44. Ngamkham J., Homcha-Aim P., Boonmark K., Phansri T., Swangvaree S.S. Preliminary study on human papillomavirus frequency and specific type-distribution in vulva cancer from Thai women. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2013, vol. 14, no. 4, pp. 2355–2359. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2355
45. Pils S., Gensthaler L., Alemany L., Horvat R., de Sanjosé S., Joura E.A. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 2017, vol. 129, no. 21–22, pp. 805–809. doi: 10.1007/s00508-017-1255-2
46. Preti M., Rotondo J.C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S., Carreira C., Privitera S.S., Watanabe R., Ridder R., Pawlita M., Benedetto C., Tommasino M., Gheit T. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect. Agent. Cancer.*, 2020, no. 15: 20. doi: 10.1186/s13027-020-00286-8
47. Rantshabeng P.S., Moyo S., Moraka N.O., Ndlovu A., MacLeod I.J., Gaseitsiwe S., Kasvosve I. Prevalence of oncogenic human papillomavirus genotypes in patients diagnosed with anogenital malignancies in Botswana. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1: 731. doi: 10.1186/s12879-017-2832-8
48. Rottmann M., Beck T., Burges A., Dannecker C., Kiechle M., Mayr D., Schlesinger-Raab A., Schubert-Fritschle G., Engel J. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998–2013): a population-based analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2016, vol. 142, no. 6, pp. 1331–1341. doi: 10.1007/s00432-016-2135-2
49. Saidu R., Denny L. Cancers of the vagina and vulva. Contemporary obstetrics and gynecology for developing countries. *Springer, Cham*, 2021, pp. 599–608.
50. Sasco A.J., Gendre I. Current epidemiology of vulvar cancer. *Contraception, Fertility, Sexualite (1992)*, 1998, vol. 26, no. 12, pp. 858–864.
51. Smith J.S., Backes D.M., Hoots B.E., Kurman R.J., Pimenta J.M. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet. Gynecol.*, 2009, vol. 113, no. 4, pp. 917–924. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0
52. Steinkasserer L., Hachenberg J., Hillemanns P., Jentschke M. Characterization of patients with vulvar lichen sclerosus and association to vulvar carcinoma: a retrospective single center analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2023, vol. 307, no. 6, pp. 1921–1928. doi: 10.1007/s00404-022-06848-y
53. Sutton B.C., Allen R.A., Moore W.E., Dunn S.T. Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive squamous carcinoma of the vulva. *Mod. Pathol.*, 2008, vol. 21, no. 3, pp. 345–354. doi: 10.1038/modpathol.3801010

54. Trimble C.L., Hildesheim A., Brinton L.A., Shah K.V., Kurman R.J. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstet. Gynecol.*, 1996, vol. 87, no. 1, pp. 59–64. doi: 10.1016/0029-7844(95)00351-7
55. Van de Nieuwenhof H.P., van Kempen L.C., de Hullu J.A., Bekkers R.L., Bulten J., Melchers W.J., Massuger L.F. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2009, vol. 18, no. 7, pp. 2061–2067. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209
56. Videira H.M., Miguel Camargo M., Cesar Teixeira J., Evangelista Santiago A., Bastos Eloy Costa L., Bhadra Vale D. Surgery as primary treatment improved overall survival in vulvar squamous cancer: a single center study with 108 women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2024, vol. 294, pp. 143–147. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.017
57. Vieira-Baptista P., Pérez-López F.R., López-Baena M.T., Stockdale C.K., Preti M., Bornstein J. Risk of development of vulvar cancer in women with lichen sclerosus or lichen planus: a systematic review. *J. Low Genit. Tract Dis.*, 2022, vol. 26, no. 3, pp. 250–257. doi: 10.1097/LGT.0000000000000673
58. Woelber L., Jaeger A., Prieske K. New treatment standards for vulvar cancer 2020. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2020, vol. 32, no. 1, pp. 9–14. doi: 10.1097/GCO.0000000000000595
59. Zhang J., Zhang Y., Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 9: e0204162. doi: 10.1371/journal.pone.0204162

Авторы:

Долгашева Д.С., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;

Ибрагимова М.К., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;

Кравцова Е.А., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;

Цыденова И.А., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;

Гаптулбарова К.А., младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;

Цыганов М.М., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия;

Литвяков Н.В., д.б.н., профессор, зав. лабораторией онковирусологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск, Россия.

Authors:

Dolgasheva D.S., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Ibragimova M.K., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Kravtsova E.A., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Tsydenova I.A., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Gaptulbarova K.A., Junior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Tsyganov M.M., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

Litviakov N.V., DSc (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Oncovirology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.