

**ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ:
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

Долгашева Д. С. ¹,

Ибрагимова М. К. ¹,

Кравцова Е. А. ¹,

Цыденова И. А. ¹,

Гаптулбарова К. А. ¹,

Цыганов М. М. ¹,

Литвяков Н. В. ¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального
исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

**HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN VULVAR CANCER: A SYSTEMATIC
REVIEW**

Dolgasheva D. S. ^a,

Ibragimova M. K. ^a,

Kravtsova E. A. ^a,

Tsydenova I. A. ^a,

Gaptulbarova K. A. ^a,

Tsyganov M. M. ^a,

Litviakov N. V. ^a

^a Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

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 лихен 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 гг. 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 статьи, 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.

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).

Conclusions. 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.

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

1 Введение

2 Рак вульвы является наименее распространенным в ряду
3 онкологических заболеваний женской части населения и встречается, в
4 подавляющем большинстве случаев, у женщин пожилого возраста. Так, по
5 данным литературного обзора 2013 года рак наружных женских половых
6 органов встречается в 8% случаев от общего числа всех злокачественных
7 опухолей женских половых органов и занимает 4-е место (3–4%) среди них [5].
8 На сегодняшний день тенденции к снижению заболеваемости раком вульвы не
9 наблюдается и, как отмечается в обзоре 2021 года, частота встречаемости,
10 рассматриваемой онкопатологии составляет 3–7% от всех гинекологических
11 злокачественных новообразований [49]. По данным GLOBCAN в 2020 году
12 было зарегистрировано 45240 новых случаев заболевания раком вульвы в
13 мире, а в России было отмечено 2087 новых случаев (Рисунок 1) [25].

14 **Рисунок 1. Расчетное количество новых случаев рака вульвы в** 15 **2020 году среди женщин всех возрастов**

16 Figure 1. Estimated number of new cases of vulvar cancer in 2020 among
17 women of all ages

18 Важно отметить, что несмотря на относительную редкость и визуально
19 доступное расположение, рассматриваемая онкопатология считается одной из
20 самых трудноизлечимых благодаря своему агрессивному клиническому
21 течению, пожилому возрасту пациенток и наличию тяжелых сопутствующих
22 заболеваний [5, 8]. Зачастую ситуация усугубляется еще и тем, что более 50%
23 пациенток с раком вульвы поступают на лечение уже с распространенными
24 формами заболевания. Рак вульвы может протекать бессимптомно и даже,
25 несмотря на то, что у большинства женщин отмечаются зуд или боль вульвы,
26 пациентки далеко не сразу обращаются за медицинской помощью [49, 9].
27 Поскольку на данный момент специфического скрининга данных больных не
28 существует, наиболее эффективной стратегией снижения заболеваемости

29 раком вульвы является своевременное лечение предопухолевых поражений
30 наружных половых органов [49]. Как известно, плоскоклеточный рак вульвы
31 имеет два пути развития, каждому из которых предшествуют определенные
32 предопухолевые заболевания. В отсутствие вируса папилломы человека
33 (ВПЧ) плоскоклеточный рак вульвы может развиваться, например, на фоне
34 склероатрофического лишена и дифференцированной интраэпителиальной
35 неоплазии вульвы (ВИН) [52, 57]. Другой путь, ведущий к плоскоклеточному
36 раку вульвы, связан непосредственно с наличием ВПЧ-инфицирования, и
37 также способствует развитию интраэпителиальной неоплазии вульвы [49].

38 Убедительно доказано, что высокоонкогенные типы ВПЧ напрямую
39 связаны с канцерогенезом шейки матки, а также обнаруживаются при
40 различных других видах злокачественных новообразований, таких как
41 опухоли головы и шеи, колоректальный рак, рак аногенитальной области [24].
42 Необходимо отметить, что еще в 2005 году группа ученых Международного
43 агентства по изучению рака установила причинную роль ВПЧ 16 типа в
44 подмножестве рака вульвы, влагалища и анального канала [19, 28]. Кроме
45 того, также известно, что с ВПЧ тесно связаны вульварные, вагинальные и
46 анальные интраэпителиальные неоплазии (VIN, VAIN, AIN) 1-3 степени,
47 которые считаются предшественниками карцином [14].

48 В последние десятилетия отмечается увеличение числа дистрофических
49 заболеваний вульвы, на фоне которых в до 50% случаев возникают
50 злокачественные опухоли. Отмечается рост числа пациенток с раком вульвы,
51 развившимся на фоне предшествующих дистрофических процессов [7]. Тем не
52 менее, на сегодняшний день представлено мало исследований, в особенности
53 русскоязычных, касающихся участия различных типов ВПЧ в развитии
54 интраэпителиальной неоплазии и последующим ее прогрессированием в
55 карциному аногенитального тракта. И поскольку ассоциация вируса
56 папилломы человека и рака шейки матки давно известна и подтверждена,

57 вопрос о возможной связи этиологии рака вульвы с носительством данной
58 инфекции является актуальным.

59 **Общая характеристика рака вульвы**

60 Как уже было сказано ранее, рак вульвы является относительно редким
61 гинекологическим заболеванием, но при этом тяжело поддается лечению.
62 Низкий процент стойкого излечения от опухолей вульвы обусловлен
63 недостаточной эффективностью применяемых методов диагностики и
64 лечения. Так, пятилетняя выживаемость больных после различных методов
65 оперативного лечения варьируется в широком диапазоне от 27 до 98% [11, 48,
66 56]. Кроме того, при оценке смертности и выживаемости необходимо
67 учитывать и стадию заболевания. Многофакторный регрессионный анализ
68 показал, что наибольшее прогностическое значение имеет именно стадия
69 заболевания. Отмечается, что при лечении опухолей вульвы на ранних стадиях
70 проводимая терапия имеет достаточно высокую эффективность [35].

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

86 плоскоклеточную интрэпителиальную неоплазию, базально-клеточную
87 карциному, аденокарциному, болезнь Педжета и аденоплоскоклеточную
88 карциному [5].

89 Согласно результатам лечения пациенток с раком вульвы,
90 подвергавшихся терапии в 1993-1995 гг. в ведущих клиниках мира, общая 5-
91 летняя выживаемость больных с I стадией составила 86,5%, II – 67,7%, III –
92 43,3% и IV стадии – 21,7% [5]. В обзорной статье 2018 года было отмечено,
93 что смертность от рака вульвы составляет приблизительно 0,5 на 100 тысяч
94 населения, а общая пятилетняя выживаемость пациенток не превышает 75%
95 [6]. Если рассматривать пятилетнюю выживаемость больных с конкретными
96 стадиями, то на I стадии данный показатель составляет 98%, на II - 85%,
97 пациентки с III стадией имеют пятилетнюю выживаемость 74%, и для больных
98 IV стадией данный показатель составляет всего 31% [6].

99 Одним из важных прогностических факторов является степень
100 поражения лимфатических узлов. Так при одностороннем поражении
101 лимфоузлов пятилетняя выживаемость больных составляет 75%, в случае
102 двустороннего поражения данный показатель составляет 30%,
103 контрлатеральных узлов – 27%, при поражении более 2 лимфатических узлов
104 25% и более 6 лимфоузлов – 0% [5, 58]. В обзорной статье 2018 года авторы
105 отмечают, что при отсутствии лимфогенных метастазов, вне зависимости от
106 стадии заболевания, выживаемость пациенток составляет 96%, однако при
107 наличии метастатического поражения данный показатель снижается до 66%
108 [6]. Но поскольку большая часть пациенток поступает на лечение уже имея
109 местнораспространенные процессы, эффективность терапии и,
110 соответственно, выживаемость больных остается на низком уровне [3].

111 Немаловажную роль играет и возраст пациенток. Существует два
112 различных профиля факторов риска возникновения рака вульвы, которые
113 зависят от возраста. Злокачественные новообразования, развивающиеся у
114 молодых женщин (до 65 лет), как правило, имеет тот же профиль риска, что и

115 другие аногенитальные виды рака, а именно связь с низким социально-
116 экономическим статусом, рискованным сексуальным поведением, наличием
117 инфекции ВПЧ и курением [50, 20, 1]. Кроме того, эти новообразования чаще
118 возникают у женщин с диагнозом других видов рака, особенно связанных с
119 ВИЧ-инфекцией и курением сигарет [38]. Повышенному риску развития рака
120 вульвы и внутриэпителиальной неоплазии вульвы подвержены женщины с
121 ослабленным иммунитетом. Во многих современных работах отмечается, что
122 от 1% до 37% ВИЧ-позитивных пациенток также имеют
123 внутриэпителиальную неоплазию вульвы [20].

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

129 Тем не менее, последние исследования говорят о том, что с каждым
130 годом рак вульвы «молодеет» и данному заболеванию могут быть подвержены
131 и очень молодые девушки. До сих пор неясно, связана ли тенденция к
132 увеличению частоты неоплазии вульвы с большей осведомленностью
133 населения и врачей о риске заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, или это
134 когортный эффект, связанный с изменениями в сексуальных практиках,
135 которые начались в конце 1960-х годов, такие как повышенная сексуальная
136 активность и повышенная распространенность курения среди женщин
137 репродуктивного возраста [1].

138 **Этиология и эпидемиология**

139 Долгое время считалось, что основным этиологическим факторам
140 развития рака вульвы являются нарушения в системе нейроэндокринного
141 гомеостаза. Однако на сегодняшний день этиология рака вульвы изучена
142 достаточно широко. Теперь среди основных факторов риска развития данного
143 вида рака выделяют пожилой возраст, инфицирование ВПЧ, курение,

144 различные воспалительные состояния вульвы, предшествующее облучение
145 органов малого таза и иммунодефицит. Также в качестве этиологического
146 фактора выделяют позднее начало менструации (15-17 лет) и раннее
147 наступление менопаузы (до 40 лет) [1, 16].

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

160 Как правило, первичное поражение чаще представлено язвой или
161 экзофитной опухолью располагающаяся преимущественно в области большой
162 половой губы. Встречается также двустороннее поражение половых губ, оно
163 может быть как симметричным, так и мультицентричным. Установлено, что
164 гистологически более чем в 80% случаев рак вульвы является
165 плоскоклеточным. К другим типам злокачественных опухолей вульвы относят
166 базально-клеточную карциному, которая представляет собой бляшку,
167 возвышающуюся над поверхностью эпителия, с небольшим углублением в
168 центре. Еще один тип – карцинома из бартолиновой железы или придатков
169 кожи, являет собой опухолевидное образование и располагается в толще
170 малых или больших половых губ, что приводит их к отеку, деформации и
171 дальнейшему изъязвлению. Также выделяют фибро- или миосаркому, которая
172 формируется из тканевых элементов вульвы и меланому, представляющую

173 собой экзофитное эластичное образование округлой формы черного или
174 темнокоричневого цвета [52]. Следует также отметить, что меланома вульвы
175 является второй по распространенности злокачественной опухолью вульвы и
176 составляет около 5% всех случаев рака вульвы. Характерна в большей степени
177 для женщин белой расы пожилого возраста (50–70 лет) [16, 4].

178 **ВПЧ и рак вульвы: систематический анализ**

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

182 Систематический поиск литературы проводился с использованием баз
183 данных PubMed, Web of Science и Google Scholar. Обзор литературы
184 осуществлялся по всем исследованиям, которые были опубликованы с 1993 по
185 2024 гг. Для поиска потенциально релевантных исследований использовались
186 следующие термины: рак вульвы (vulvar cancer), плоскоклеточный рак вульвы
187 (vulvar squamous cell carcinoma или vulvar SCC) вирус папилломы человека
188 (Human papillomavirus), ВПЧ (HPV).

189 **Критерии включения и исключения.**

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

197 Для повышения качества представления информации и результата
198 обзора был использован инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for
199 Systematic reviews and Meta-analysis). Для проведения систематического
200 анализа учитывались исследования типа «случай-контроль», когда

201 материалом служили образцы опухолевой ткани, в том числе фиксированные
202 формалином и залитые парафином образцы, (случай) и нормальной ткани
203 (контроль). Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в
204 систематический обзор представлена на рисунке 2.

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

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

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

211 В таблице 1 в хронологическом порядке представлены все отобранные
212 исследования для проведения систематического обзора.

213 **Таблица 1. Распространенность вируса папилломы человека при раке**
214 **вульвы**

215 Table 1. Prevalence of human papillomavirus in vulvar cancer

216 Показана высокая распространенность вируса папилломы человека при
217 злокачественных новообразованиях вульвы, она составила 31%. Во всех
218 рассмотренных случаях был обнаружен ВПЧ 16 типа, также наиболее часто в
219 опухолях больных встречались 18, 31, 33, 52 и 53 типы ВПЧ, являющиеся
220 папилломавирусами высокого онкогенного риска.

221 Из общего пула исследований было отобрано 6 работ типа «случай-
222 контроль», включающих они представлены таблице 2.

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

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

226 Распространенность вируса папилломы человека при злокачественных
227 новообразованиях вульвы в исследованиях типа «случай-контроль» составила

228 30%. Самым распространенным типом ВПЧ оказался 16, но также часто в
229 опухолях встречались и 18, 33 и 52 типы. Несмотря на отсутствие
230 статистической значимости, полученные результаты все же показывают риск
231 развития рака вульвы в присутствии ВПЧ. Более того, результаты, полученные
232 в исследованиях не относящиеся к типу «случай-контроль» также нельзя не
233 учитывать. В настоящее время опубликовано достаточно много подобных
234 работ, показывающих высокую распространённость ВПЧ при
235 злокачественных новообразованиях вульвы.

236 **Обсуждение**

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

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

249 Согласно опубликованным ныне литературным данным,
250 распространенность ВПЧ при раке вульвы варьируется от 34% до 55,5% [59,
251 30, 51, 21]. Наш систематический обзор включил 25 исследований 7 из
252 которых исследования типа случай-контроль. Была показана высокая
253 распространенность инфекции ВПЧ в опухолях вульвы (31%) по сравнению с
254 контрольной группой. Полученные результаты согласуются с
255 опубликованными ранее данными. Так, например, в корейском исследовании
256 J. Ngamkham и коллег из 25 исследованных образцов ВПЧ-положительными

257 оказались 11 пациентов (44%). Показано, что наиболее часто встречающимся
258 типом ВПЧ был 16, реже встречались 35, 33, 18 и 58. Кроме того, 7 из 11
259 (63,63%) пациентов были инфицированы одним типом вируса. У 45,45% (5/7)
260 пациентов был обнаружен 16 тип ВПЧ, один пациент имел моно-инфекцию 33
261 типом и еще один 35. В 36,36% случаев выявлена микст-инфекция, показано
262 сочетание 16 и 18 типов, 16/33, 16/35, а также 16/58. ВПЧ низкого онкогенного
263 риска в данном исследовании не обнаружены [44].

264 P.S. Rantshabeng с коллегами в 2017 году показал, что самую высокую
265 распространенность имел ВПЧ 16 типа, он обнаруживался при
266 плоскоклеточном раке вульвы – 81% (34/42), а самая низкая
267 распространенность наблюдалась при плоскоклеточном раке полового члена
268 – 39% (5/13). Интересно отметить, что другие высокоонкогенные типы HPV
269 (26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 66 и 68) наиболее часто встречались при
270 плоскоклеточном раке полового члена – 46% (6/13), при этом самая низкая
271 частота встречаемости отмечалась при плоскоклеточном раке вульвы – 19%
272 (8/42). Нами также была показана высокая распространенность ВПЧ 16, 18, 33,
273 35 и 53 типов [47].

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

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

291

292 **Заключение**

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

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

306 Полученные результаты показывают необходимость проводить
307 своевременный скрининг пациентов, имеющих в анамнезе
308 папилломавирусную инфекцию с целью предупредить развитие
309 злокачественных новообразований вульвы.

310

311 **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта
312 интересов.

ТАБЛИЦЫ

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%) |
| <i>ВСЕГО</i> <i>Total</i> | - | 4988 | 1529 (31%) |

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 = - |
| | | | | 55 (инв.) | 28 (50,9%) | | | |
| B.S. Madsen, Дания, 2008, [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 = - |

РИСУНКИ

Рисунок 1. Расчетное количество новых случаев рака вульвы в 2020 году среди женщин всех возрастов.

Figure 1. Estimated number of new cases of vulvar cancer in 2020 among women of all ages.

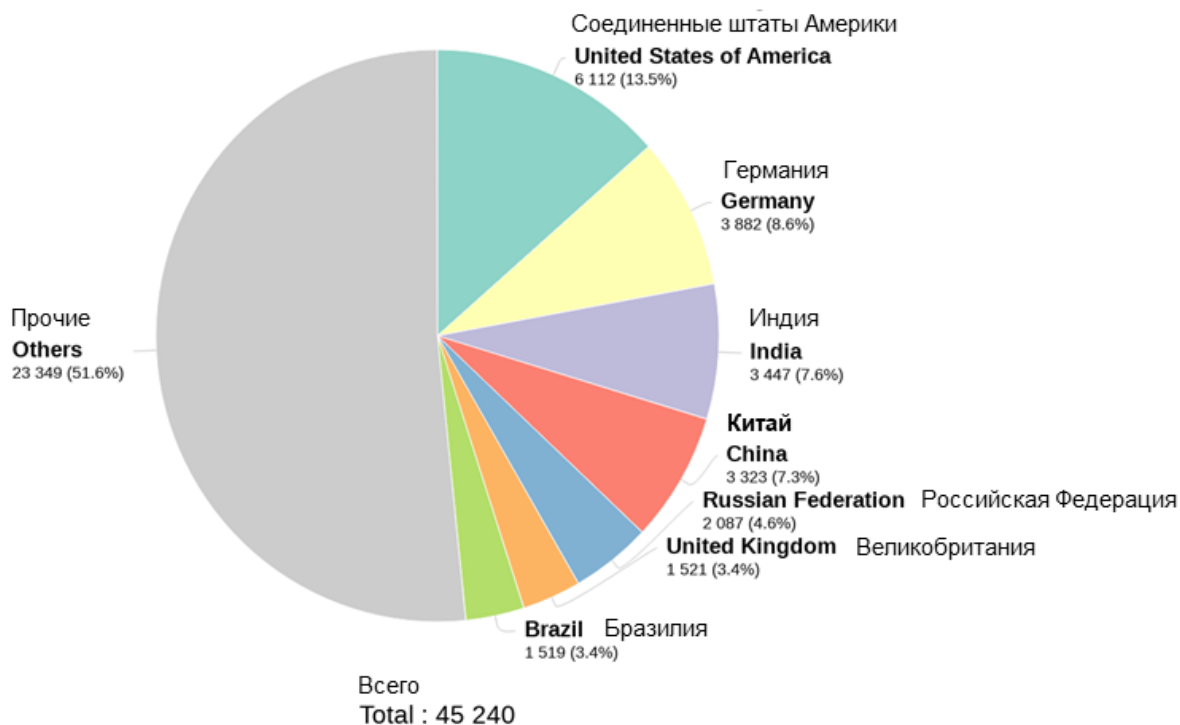


Рисунок 2. Блок-схема поиска и анализа исследований для включения в анализ, составленная с учетом требований PRISMA.

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



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ибрагимова Марина Константиновна, кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии;

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального
исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

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

адрес: 634009, г.Томск, пер.Кооперативный, 5;

телефон: 8(909)548-16-36;

e-mail: imk1805@yandex.ru

Ibragimova Marina Konstantinovna, PhD, Senior Researcher, Laboratory of
Oncovirusology;

address: 634009, Tomsk, Kooperativny Lane, 5;

telephone: 8(909)548-16-36;

e-mail: imk1805@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Долгашева Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории
онковирусологии;

ORCID: 0000-0002-6763-920X;

e-mail: normikus.18.97@gmail.com

Dolgasheva Daria Sergeevna, Junior Researcher, Oncovirusology Laboratory

ORCID: 0000-0002-6763-920X;

e-mail: normikus.18.97@gmail.com

Ибрагимова Марина Константиновна, кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии;

ORCID: 0000-0001-8815-2786;

e-mail: imk1805@yandex.ru

Ibragimova Marina Konstantinovna, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Oncovirology;

ORCID: 0000-0001-8815-2786;

e-mail: imk1805@yandex.ru

Кравцова Екатерина Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии;

ORCID: 0000-0002-9022-7764;

e-mail: zdereva.e@gmail.com

Kravtsova Ekaterina Andreevna, Junior Researcher, Oncovirology Laboratory;

ORCID: 0000-0002-9022-7764;

e-mail: zdereva.e@gmail.com

Цыденова Ирина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии;

ORCID: 0000-0002-2716-3075;

e-mail: tsydenova422@gmail.com

Tsydenova Irina Aleksandrovna, Junior Researcher, Oncovirology Laboratory;

ORCID: 0000-0002-2716-3075;

e-mail: tsydenova422@gmail.com

Гаптулбарова Ксения Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии;

ORCID: 0000-0003-1091-7528;

e-mail: xenia.gaptulbarova@yandex.ru

Gaptulbarova Ksenia Andreevna, Junior Researcher, Oncovirology Laboratory;

ORCID: 0000-0003-1091-7528;

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории онковирусологии;

ORCID: 0000-0001-7419-4512;

e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Tsyganov Matvey Mikhailovich, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Oncovirusology;

ORCID: 0000-0001-7419-4512;

e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией онковирусологии;

ORCID: 0000-0002-0714-8927;

e-mail: nvlitv72@yandex.ru

Litviakov Nikolay Vasilyevich, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Oncovirusology Laboratory;

ORCID: 0000-0002-0714-8927;

e-mail: nvlitv72@yandex.ru

Блок 3. Метаданные статьи

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ:
СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN VULVAR CANCER: A SYSTEMATIC
REVIEW

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВПЧ ПРИ РАКЕ ВУЛЬВЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

HPV IN VULVAR CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW

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

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

Обзоры.

Количество страниц текста – 11,

количество таблиц – 2,

количество рисунков – 2.

10.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядковый номер ссылки | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные | ФИО, название публикации и источника на английском | Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi |
|-------------------------|---|--|---|
| [1] | Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Современный взгляд на этиологию и патогенез предраковых заболеваний и рака вульвы //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2019. Т.7, №. 1. С. 31–38. | Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. Modern view on etiology and pathogenesis of pre-malignant conditions and vulvar cancer// Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training, 2019; vol. 7, no. 1, pp. 31–38. | https://acu-gin-journal.ru/ru/jarticles_acu/405.html?SSr=170134140716ffffff27c_07e3020f101102-1030 [doi: 10.24411/2303-9698-2019-11004] |
| [2] | Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. - 463 с. | Bokhman Ya.V. Manual on oncogynecology. – Leningrad: Medicine, 1989. – p. 464. | https://clck.ru/3DWeT9 |
| [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 NV, Dzhidzhikhiya LK. Vulvar intraepithelial neoplasia: current approach to the problem// Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; vol. 20 no.1, pp. 44–53 | https://elibrary.ru/item.asp?id=42448106 [doi: 10.17116/rosakush20202001144] |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| [4] | Неродо Г.А., Зыкова Т.А. и др. Наличие вирусной ДНК в тканях больных раком вульвы //Акушерство и гинекология. 2017. №. 12. С. 89–95 | Nerodo G.A., Zyкова Т.А. et al. Presence of viral DNA in tissues of vulvar cancer patients// Obstetrics and Gynecology. 2017; vol. 12, pp. 89–95 | https://elibrary.ru/item.asp?id=30743224 [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 // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2013. vol. 8. no. 1. pp. 123–132 | https://cyberleninka.ru/article/n/rak-vulvy |
| [6] | Солопова А.Г., Москвичёва В.С. и др. 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., et al. Topical issues of prevention, diagnosis and treatment of vulvar and vaginal cancer// Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2018; vol. 12, no.4, pp.62–70 | https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-profilaktiki-diagnostiki-i-lecheniya-raka-vulvy-i-vlagalischa [doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.062-070] |
| [7] | Черенков В.Г., Онкология: учебник / В. Г. Черенков. - 4-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - с.: ил | Cherenkov V.G., Oncology: textbook / V.G. Cherenkov. - 4th ed., corrected. and add. - Moscow: GEOTAR-Media, 2020. | - |
| [8] | Черенков В. Г., Александрова И. В., Шпенкова А. А. Рак вульвы: | Cherenkov V.G., Aleksandrova I.V., | https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/274?locale=ru_RU [doi: 10.17650/1994-4098-2010-0-4-78-82] |

| | | | |
|------|---|---|---|
| | патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции //Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. №. 4. С. 78–83. | Shpenkova A.A. Vulvar cancer: pathogenetic types, diagnosis, treatment, plastic operations// Tumors of female reproductive system. 2010; vol. 4, pp. 78–82. | |
| [9] | Чулкова О.В., Новикова Е.Г. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2017. Т. 15. №. 1, С. 83–88. | Chuikova O.V., Novikova E.G. Features of a clinical progression of premalignant and vulvar cancer at young people// Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2017; vol. 15, no. 1, pp. 83–88. | https://elibrary.ru/item.asp?id=28317542 [doi: 10.24411/2303-9698-2017-00022] |
| [10] | Alonso I. et al. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? //Gynecologic oncology. 2011. vol. 122, no. 3, pp. 509–514. | - | https://europepmc.org/article/med/21652058 [doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.016] |
| [11] | Ansink A.C. et al. Outcome, complications and follow-up in surgically treated squamous cell carcinoma of the vulva 1956–1982 //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive | - | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1765209/ [doi: 10.1016/0028-2243(91)90174-j] |

| | | | |
|------|---|---|---|
| | Biology. 1991. vol. 42, no. 2. pp. 137–143. | | |
| [12] | Ansink A.C. et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance //Gynecologic oncology. 1994. vol. 52, no. 2, pp. 180–184 | - | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8314136/ [doi: 10.1006/gyno.1994.1028] |
| [13] | Antonets A. et al. Detection of human papillomavirus in vulva cancer tissue. – 2013. vol. 30, no. 15. | - | https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.526 [doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.526] |
| [14] | Bertoli H.K. et al. 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 //Gynecologic oncology. 2020. vol. 157, no. 2, pp. 456–462. | - | https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(20)30082-2/fulltext [doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.030] |
| [15] | Bosch F.X. et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain //JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1996. vol. 88, no. 15, pp. 1060–1067. | - | https://academic.oup.com/jnci/article/88/15/1060/892725 [doi: 10.1093/jnci/88.15.1060] |
| [16] | Capria A., Tahir N., Fatehi M. Vulva Cancer //StatPearls [Internet]. – 2021. | - | https://europepmc.org/article/NBK/nbk567798 |
| [17] | Cuschieri K. et al. Influence of HPV type on prognosis in patients | - | https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.28902 [doi: 10.1002/ijc.28902] |

| | | | |
|------|--|---|--|
| | diagnosed with invasive cervical cancer //International journal of cancer. 2014. vol. 135, no. 11, pp. 2721–2726. | | |
| [18] | De Sanjose S. et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva //European journal of cancer. 2013. vol. 49. no. 16. pp. 3450–3461. | - | https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804913005285?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.033] |
| [19] | De Vuyst H. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis //International journal of cancer. 2009. vol. 124. no. 7. pp. 1626–1636. | - | https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.24116 [doi: 10.1002/ijc.24116] |
| [20] | Duarte-Franco E., Franco E.L. Other Gynecologic Cancers: endometrial, ovarian, vulvar and vaginal cancers //BMC women's health. 2004. vol. 4. no. 1. pp. 1–9. | - | https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6874-4-S1-S14#author-information [doi: 10.1186/1472-6874-4-S1-S14] |
| [21] | Faber M.T. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva //International journal of cancer. 2017. vol. 141. no. 6. pp. 1161–1169. | - | https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.30821 [doi: 10.1002/ijc.30821] |

| | | | |
|------|---|---|--|
| [22] | Felez-Sanchez M. et al. Searching beyond the usual papillomavirus suspects in squamous carcinomas of the vulva, penis and head and neck //Infection, Genetics and Evolution. 2016. vol. 45. pp. 198–204. | - | https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134816303860?casa_token=renVG8DwZGYAAAAA:ccSBDDeMKH9AP7G9c_WHMY-S6s8Pr7I4WjneJY3XhcYRq79qaZnigBQh7VeS8phqDL8XMcmIacw [doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.003] |
| [23] | Gargano J.W. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in invasive vulvar cancers and VIN3 in the United States before vaccine introduction //Journal of lower genital tract disease. 2012. vol. 16. no. 4. pp. 471–479. | - | https://europepmc.org/article/med/22652576#free-full-text [doi: 10.1097/LGT.0b013e3182472947] |
| [24] | Ghittoni R. et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis //Ecancermedicalscience. 2015. vol. 9. pp. 526–526. | - | https://europepmc.org/article/med/25987895#free-full-text [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: British Medical Journal. 2015. vol. 350, no. H2372 | - | https://www.jstor.org/stable/26522189 [doi:10.1136/bmj.h2372] |
| [27] | Hørding U. et al. Human papillomavirus in vulvar squamous-cell carcinoma and in normal vulvar tissues: a search for a possible impact of HPV on vulvar cancer prognosis //International journal of cancer. 1993. vol. 55. no. 3, pp. 394–396. | - | https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910550310 [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. | - | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321760/ |
| [29] | Ibragimova M. et al. HPV status and its genomic integration affect survival of patients with cervical cancer //Neoplasma. 2018. vol. 65. no. 3. pp. 441–448. | - | https://europepmc.org/article/med/29788735#full-text-links [doi:10.4149/neo_2018_170414N277] |
| [30] | Insinga R.P. et al. 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 Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2008. vol. 17, no. 7, pp. 1611–1622. | - | https://aacrjournals.org/cebp/article/17/7/1611/67404/A-Systematic-Review-of-the-Prevalence-and [doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2922] |
| [31] | Islam K.M.S. et al. Localized amyloidosis in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia: High-risk HPV association and potential clinical significance. A series of 45 cases //Gynecologic Oncology Reports. 2021. vol. 37: 100790. | - | https://europepmc.org/article/med/34150973#free-full-text [doi: 10.1016/j.j.gore.2021.100790] |
| [32] | Itarat Y. et al. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18 //International journal of women's health. 2019. vol. 11, pp. 489–494. | - | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716589/ [https://doi.org/10.2147/IJWH.S218441] |

| | | | |
|------|---|---|---|
| [33] | Iwasawa A. et al. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction //Obstetrics & Gynecology. 1997. vol. 89, no. 1, pp. 81–84. | - | https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029784496003766 [doi: 10.1016/S0029-7844(96)00376-6] |
| [34] | Kolitz E. et al. Human Papillomavirus–Positive and–Negative Vulvar Squamous Cell Carcinoma Are Biologically but Not Clinically Distinct //Journal of Investigative Dermatology. 2022. vol. 142, no. 5, pp. 1280–1290. | - | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9038635/ [doi: 10.1016/j.jid.2021.10.009] |
| [35] | Konidaris S. et al. Surgical management of invasive carcinoma of the vulva. A retrospective analysis and review //European Journal of Gynaecological Oncology. 2011. vol. 32, no. 5. pp. 505–508. | - | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22053662/ |
| [36] | Kreimer A. R. et al. Human papillomavirus antibodies and future risk of anogenital cancer: a nested case-control study in the European prospective investigation into cancer and nutrition study //Journal of Clinical Oncology. 2015. vol. 33, no. 8, pp. 877–886. | - | https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2014.57.8435 [doi: 10.1200/JCO.2014.57.8435] |
| [37] | Larsson G.L. et al. Human papillomavirus (HPV) and HPV 16–variant distribution in vulvar squamous cell carcinoma in Sweden | - | https://ijgc.bmj.com/content/22/8/1413 [doi. 10.1097/igc.0b013e31826a0471] |

| | | | |
|------|---|---|---|
| | //International Journal of Gynecologic Cancer. 2012. vol. 22, no. 8, pp. 1413–1419. | | |
| [38] | Levi F. et al. Descriptive epidemiology of vulvar and vaginal cancers in Vaud, Switzerland, 1974–1994 //Annals of oncology. 1998. vol. 9, no. 11, pp. 1229–1232. | - | https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419616236 [doi:10.1023/A:1008433817832] |
| [39] | Lindell G. et al. Presence of human papillomavirus (HPV) in vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and sentinel node //Gynecologic oncology. 2010. vol. 117, no.2, pp. 312–316. | - | https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825810000065 [doi: 10.1016/j.ygyno.2009.12.031] |
| [40] | Maate F. et al. High-risk human papillomavirus-associated vulvar neoplasia among women living with human immunodeficiency virus in Zambia //African Journal of Laboratory Medicine. 2022. vol. 11, no. 1, pp. 1–10. | - | https://ajlmonline.org/index.php/ajlm/article/view/1563 [doi: 10.4102/ajlm.v11i1.1563] |
| [41] | Madeleine M.M. et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer //Journal of the National Cancer Institute. 1997. vol. 89, no. 20, pp. 1516–1523. | - | https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/89/20/1516/2526462 [doi: 10.1093/jnci/89.20.1516] |
| [42] | Madsen B.S. et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina—Population-based case–control study in Denmark | - | https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.23446 [doi:10.1002/ijc.23446] |

| | | | |
|------|--|---|---|
| | //International Journal of Cancer. 2008. vol. 122, no. 12, pp. 2827–2834. | | |
| [43] | Mpunga T. et al. Human papillomavirus genotypes in cervical and other HPV-related anogenital cancer in Rwanda, according to HIV status //International journal of cancer. 2020. vol. 146, no. 6, pp. 1514–1522. | - | https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32491 [doi: 10.1002/ijc.32491] |
| [44] | Ngamkham J. et al. Preliminary study on human papillomavirus frequency and specific type-distribution in vulva cancer from thai women //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2013. vol. 14, no. 4. pp. 2355–2359. | - | https://journal.waocp.org/article_27643.html [doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2355] |
| [45] | Pils S. et al. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria //Wiener klinische Wochenschrift. 2017. vol. 129, no. 21, pp. 805–809. | - | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884278/ [doi: 10.1007/s00508-017-1255-2] |
| [46] | Preti M. et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women //Infectious agents and cancer. 2020. vol. 15, no. 1, pp. 1–8. | - | https://link.springer.com/article/10.1186/s13027-020-00286-8 [doi: 10.1186/s13027-020-00286-8] |
| [47] | Rantshabeng P.S. et al. Prevalence of oncogenic human papillomavirus genotypes in patients diagnosed with anogenital malignancies in Botswana | - | https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-017-2832-8#article-info [doi: 10.1186/s12879-017-2832-8] |

| | | | |
|------|--|---|---|
| | //BMC infectious diseases. 2017. vol. 17, no. 1, pp. 1–8. | | |
| [48] | Rottmann M. et al. Trends in surgery and outcomes of squamous cell vulvar cancer patients over a 16-year period (1998–2013): a population-based analysis //Journal of cancer research and clinical oncology. 2016. vol. 142, no. 6, pp. 1331–1341. | - | https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-016-2135-2 [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. | - | https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-75385-6_55#chapter-info [doi:10.1007/978-3-030-75385-6_55] |
| [50] | Sasco A.J., Gendre I. Current epidemiology of vulvar cancer //Contraception, Fertilite, Sexualite (1992). 1998. vol. 26, no. 12, pp. 858–864. | - | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9923114/ |
| [51] | Smith J.S. et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors //Obstetrics & Gynecology. 2009. vol. 113, no. 4, pp. 917–924. | - | https://europepmc.org/article/med/19305339 [doi: 10.1097/aog.0b013e31819bd6e0] |
| [52] | Steinkasserer L. et al. Characterization of patients with vulvar lichen sclerosus and association to vulvar carcinoma: a retrospective single center analysis //Archives of Gynecology and | - | https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06848-y [doi: 10.1007/s00404-022-06848-y] |

| | | | |
|------|--|---|--|
| | Obstetrics. 2023. vol. 307, no. 6, pp. 1921–1928. | | |
| [53] | Sutton B.C. et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive squamous carcinoma of the vulva //Modern Pathology. 2008. vol. 21, no. 3, pp. 345–354. | - | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18192967/ [doi: 10.1038/modpathol.3801010] |
| [54] | Trimble C.L. et al. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva //Obstetrics & Gynecology. 1996. vol. 87, no. 1, pp. 59–64. | - | https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0029784495003517?via%3Dihub [doi: 10.1016/0029-7844(95)00351-7] |
| [55] | Van de Nieuwenhof H.P. et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned //Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2009. vol. 18, no. 7. pp. 2061–2067. | - | https://aacrjournals.org/cebp/article/18/7/2061/164095/The-Etiologic-Role-of-HPV-in-Vulvar-Squamous-Cell [doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209] |
| [56] | Videira H. M. et al. Surgery as primary treatment improved overall survival in vulvar squamous cancer: A single center study with 108 women //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2024. vol. 294, pp. 143–147. | - | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38244429/ [doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.017] |
| [57] | Vieira-Baptista P. et al. Risk of development of vulvar cancer in women with lichen sclerosus or lichen planus: a systematic review //Journal of lower genital tract | - | https://journals.lww.com/jlgt/abstract/2022/07000/risk_of_development_of_vulvar_cancer_in_women_with.9.aspx [doi: 10.1097/LGT.0000000000000673] |

| | | | |
|------|---|---|--|
| | disease. 2022. vol. 26, no. 3, pp. 250–257. | | |
| [58] | Woelber L., Jaeger A., Prieske K. New treatment standards for vulvar cancer 2020 //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2020. vol. 32, no. 1, pp. 9–14. | - | https://journals.lww.com/co-obgyn/fulltext/2020/02000/new_treatment_standards_for_vulvar_cancer_2020.3.aspx [doi: 10.1097/GCO.0000000000000595] |
| [59] | Zhang J. et al. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis //PLoS One. 2018. vol. 13, no. 9, pp. 1–15. | - | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157864/ [doi: 10.1371/journal.pone.0204162] |