

УДК 616.006.61+618.16

В.В. Дунаєвська¹, Т.Ф. Татарчук²

Оцінка ефективності клініко-дерматоскопічного та вульвоскопічного дослідження при вульварній інтраепітеліальній неоплазії

¹Національний інститут раку, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 16-23; doi 10.15574/HW.2022.160.16

For citation: Dunaevskaya VV, Tatarchuk TF. (2022). Efficacy assessment of the clinical dermoscopy and vulvoscopy examination in vulvar intraepithelial neoplasia. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 16-23; doi 10.15574/HW.2022.160.16.

Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження вульви високого ступеня злоякісності звичайного типу асоційовані з інфекцією, викликану вірусом папіломи людини, тоді як диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви виникає найчастіше на тлі склерозуючого і атрофічного ліхена в жінок у менопаузі. Дослідити ці види інтраепітеліальної неоплазії можна за допомогою методів дерматоскопії та вульвоскопії.

Мета — оцінити ефективність клініко-дерматоскопічного та вульвоскопічного дослідження при вульварній інтраепітеліальній неоплазії.**Матеріали та методи.** Застосовано дерматоскопічний та вульвоскопічний методи дослідження, проведено їх порівняння з гістологічним результатом та визначено найефективніший із них за умови вищої ймовірності запідозрити передрак вульви.**Результати.** Залучено 170 пацієнок, які проходили обстеження в поліклінічному відділенні Національного інституту раку у 2017–2021 рр. У 100 (58,82%) жінок діагностовано вульварну інтраепітеліальну дисплазію звичайного типу, у 70 (41,17%) пацієнок — диференційованого типу.**Висновки.** Встановлено, що вища ймовірність запідозрити передрак і більш точне взяття біопсії зафіксовані при дерматоскопії. У пацієнок, яким виконано дерматоскопію, виявлення HSIL становило 98%, а при вульвоскопії — 75% порівняно з гістологічним висновком.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження вульви, дерматоскопія, вульвоскопія, вірус папіломи людини.

Efficacy assessment of the clinical dermoscopy and vulvoscopy examination in vulvar intraepithelial neoplasia

V.V. Dunaevskaya¹, T.F. Tatarchuk²¹National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine²Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine, Kyiv

High grade squamous intraepithelial lesions of the vulva of the usual type are associated with infection caused by human papillomavirus, while differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva develops most often on the background of vulvar lichen sclerosus et atrophicus in postmenopausal women. These types of intraepithelial neoplasia can be analyzed using dermoscopy and vulvoscopy methods.

Purpose — to evaluate the effectiveness of clinical dermoscopy and vulvoscopy examination in vulvar intraepithelial neoplasia.**Materials and methods.** This research paper presents the results of using dermoscopy and vulvoscopy examination methods, their comparison with the histological result and determining the most effective of these methods taking into account a higher probability of suspected precancerous lesions of the vulva.**Results.** The study involved 170 patients who were examined in the outpatient department of the National Cancer Institute in 2017–2021. 100 (58.82%) patients were diagnosed with the usual type vulvar intraepithelial neoplasia, 70 (41.17%) patients — of the differentiated type.**Conclusions.** The study results proved that dermoscopy was more exact to suspect precancer and a more accurate biopsy taking was fixed. The detection of HSIL was 98% in patients who underwent dermoscopy and those who had vulvoscopy — 75%, compared with histological findings.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: squamous intraepithelial lesions of the vulva, dermoscopy, vulvoscopy, human papillomavirus.

Вступ

Етіологія диференційованої вульварної інтраепітеліальної неоплазії (ВІН) невідома. Вірус папіломи людини (ВПЛ) з осередків ураження виділяється вкрай рідко і в переважній більшості випадків не відіграє ролі в патогенезі ВІН.

Передбачається, що досить висока проліферативна активність клітин диференційова-

ної ВІН є фактором ризику їх трансформації в плоскоклітинну карциному [1,2,4]. Диференційована ВІН діагностується переважно на ділянках, прилеглих до плоскоклітинної карциноми вульви, або в пацієнок, оперованих раніше з приводу карциноми (до 40% випадків) [3,5,10].

Факторами ризику інтраепітеліального ураження вульви тяжкого ступеня (*high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL) вважають

прояв ВПЛ-інфекції у вигляді гострих кондилом, куріння, а також застосування імуномодулюючих препаратів для лікування хронічних аутоімунних захворювань [6–8].

Диференційована ВІН виникає найчастіше на тлі склерозуючого і атрофічного ліхена вульви в жінок у менопаузі [8].

Під час дерматоскопії при диференційованій ВІН визначаються множинні судини, найчастіше представлені у вигляді вигнутих або коротких звивистих (змієподібних) судинних структур, рівномірно розподілених на рожевому або біло-рожевому тлі [9].

Зазначається, що малігнізація і прогресія пухлини характеризуються появою широкої різноманітності судин, у тому числі вигнутих, точкових, лінійно-звивистих і судин у вигляді шпильок [11,12,14,15].

Вульвоскопія дає змогу встановити межі осередка ураження, виявити сателітні та множинні осередки, які не визначаються неозброєним оком, а також ділянки, де починаються інвазії [13,16,17].

Мета дослідження — оцінити ефективність застосування методів дерматоскопічного або вульвоскопічного дослідження ВІН; порівняти ці методи та встановити, за допомогою якого з них існує вища ймовірність запідозрити передрак вульви; провести зіставлення із гістологічним висновком.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 170 жінок із ВІН, які спостерігалися в Національному інституті раку у 2017–2021 рр., серед яких 100 жінок були репродуктивного віку, 70 пацієток — менопаузального віку. Перед біопсією усім пацієткам виконано вульвоскопію та дерматоскопію з визначенням місць біопсії. У 100 (58,82%) пацієток діагностовано ВІН звичайного типу, у 70 (41,17%) жінок — ВІН диференційованого типу. Клінічними проявами були мультифокальні або великі ураження. А також найчастішим суб'єктивним симптомом був свербіж, що спостерігався більш ніж у половини (60%) пацієток. При прогресуванні захворювання діагностовано біль і дизурії.

Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження вульви високого ступеня злоякісності асоційовані з інфекцією, викликаною ВПЛ, переважно в жінок репродуктивного віку. У пацієток ВІН високого ступеня ураження діагностовано у віці 32–55 років (середній вік — 43,5 року). У цій групі пацієток визначено ВПЛ 16, 18, 31, 33 типів.

ВІН диференційованого типу діагностовано в пацієток віком 55–77 (середній вік — 66 років) років.

Усім пацієткам менопаузального та репродуктивного віку проведено біопсію після вульвоскопії та/або дерматоскопії. У біоптатах при ВІН високого ступеня ураження звичайного типу визначено клітинну атипію епітелію з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (1:1), нерівність контурів ядер із грубим хроматином, часту втрату полярності, ядра містять грубий хроматин.

Для диференційованої ВІН не характерне виражене порушення архітекtonіки тканин і наявність великої кількості клітин з атиповими і поліморфними ядрами. А також для діагностики диференційованої ВІН необхідна клітинна атипія в базальному шарі. Іншими ознаками є: гіперхромазія клітин базального шару, мітози в клітинах базального шару, великі кератиноцити з рясною еозинофільною цитоплазмою — експерти визнали додатковими. Єдиного підходу до вибору імуногістохімічних маркерів, які підвищують точність діагностики диференційованої ВІН, немає. Найчастіше використовують p53, Ki-67, p16.

Одним з основних неінвазивних методів дослідження шкіри і слизових оболонок *in vivo* є дерматоскопія, що дає змогу отримати додаткову інформацію про невидимі під час огляду неозброєним оком внутрішньошкірні структури, розташовані в межах епідермісу, дермо-епідермального з'єднання і сосочкового шару дерми [4,12,13]. Алгоритм дерматоскопічної діагностики передбачає: оцінку морфології судинних структур та їх розподілу, оцінку характеру лущення (колір і розташування лусочок), оцінку симптомів, пов'язаних зі змінами в межах волосяних фолікулів, опис додаткових дерматоскопічних ознак (у тому числі опис кольору і форми додаткових дерматоскопічних структур) і «специфічних» симптомів, характерних для окремих дерматозів. Дерматоскопічна картина може варіювати залежно від форми й стадії захворювання, локалізації висипань і характеризуватися не тільки набором специфічних ознак, але й поєднанням більш типових структур із неспецифічними симптомами.

Наш досвід діагностики дає змогу зробити висновок, що клінічна, вульвоскопічна і дерматоскопічна картина ВІН звичайного типу може бути представлена варіабельними ознаками. Дерматоскопічні характеристики включають: нерівномірно розташовані в межах висипань

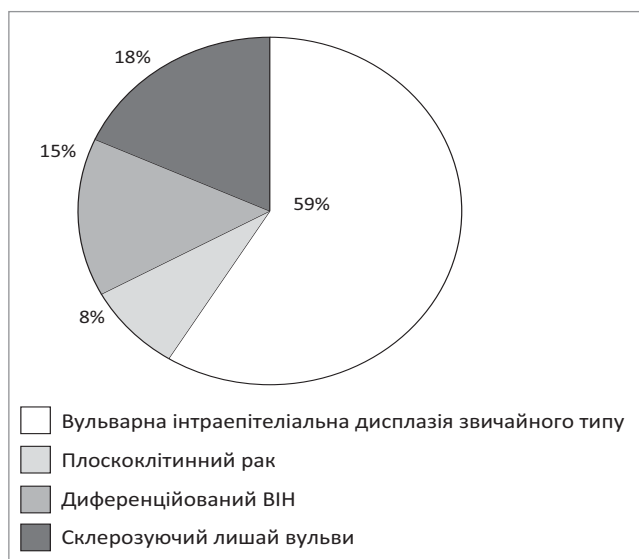


Рис. 1. Розподіл діагнозів пацієток після дослідження

ділянки рожевого, рожево-червоного, молочно-рожевого і білого відтінків, безструктурні непрозорі білі ділянки різних форм (клінічно відповідні гіперкератотичні ділянки в межах висипань) і хаотично розкидані множинні судини, частіше представлені точковими судинами і судинами за типом клубочків, рідше — лінійними і лінійновигнутими структурами.

Основними цілями вульвоскопії є вивчення стану епітелію вульви, визначення локалізації й меж осередка ураження, змін, підозрілих щодо злоякісності. Слід пам'ятати, що не існує кореляції між вульвоскопічною і гістологічною картинами, однак прицільний забір матеріалу при вульвоскопії істотно підвищує інформативність гістологічного дослідження [2,3]. При вульвоскопії спочатку роблять візуальний огляд вульви з прилеглими до неї ділянками без кольпоскопа. Потім вульву оглядають у кольпоскоп без забарвлення (проста вульвоскопія) при 7,5-кратному збільшенні з метою оцінки загальної структури епітеліального покриву і виявлення аномальних ділянок. Наступним етапом є виконання розширеної вульвоскопії. При цьому застосовують традиційні кольпоскопічні розчини — 5-відсотковий розчин оцтової кислоти, 2-відсотковий водний розчин Люголя, 2-відсотковий розчин толудіновий синій.

Характерними ознаками є папули і бляшки з рівною або бородавчастою поверхнею, гіперпигментація, множинні ацетобілі ділянки, які дещо виступають над поверхнею. Патологічні осередки чергуються з нормальною шкірою. Якщо в осередку ураження немає гіперкератозу, то візуалізується патологічна судинна мережа, для

якої характерний горизонтальний ріст судин, і груба нерівномірна мозаїка і/або пунктація. Вульвоскопія дає змогу встановити межі осередка ураження, виявити сателітні й множинні осередки, які не визначаються неозброєним оком, а також ділянки, де починаються інвазії.

Визначено низку клінічних характеристик 170 пацієток, у тому числі вік, тривалість захворювання, наявність інфекції ВПЛ, кількість уражень і статус куріння.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою «SPSS 18.0» для «Windows» (SPSS — пакет програм для обробки статистичних даних для загальних наук) («IBM Corp.», «Amunk», NY) і за допомогою t-тестів парної вибірки, а рівень значущості становив $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі гістологічного висновку серед досліджуваних 170 пацієток у 100 (58,82%) жінок репродуктивного віку діагностовано вульварну інтраепітеліальну дисплазію звичайного типу; із 70 пацієток менопаузального віку в 14 (8,24%) жінок — плоскоклітинний рак, у 25 (14,7%) жінок — диференційований ВІН, а в 31 (18,24%) пацієтки — склерозуючий ліхен вульви (СЛВ) (рис. 1).

Клінічно ураження на вульві в 70 пацієток менопаузального віку мали вигляд гіперкератотичного розростання, представлені матовими гомогенними структурними зонами білого кольору з хаотичним розташуванням, розмір яких варіював. На їхній поверхні і також у центральній еритематозній частині осередка ураження визначалися хаотично розташовані лусочки білого кольору. У цей час виділяють три основні патерни клінічних проявів диференційованої ВІН: білі бляшки; тонкі рожево-червоні бляшки; червона глазурована пляма.

Висипання складно відрізнити від фонових змін, викликаних склерозуючим і атрофічним ліхеном.

Оскільки диференційована ВІН виникає частіше на тлі склерозуючого й атрофічного ліхена, то в разі проведення вульвоскопії визначаються лише ознаки дерматозу: біла зморщена шкіра, нагадує цигарковий папір (рис. 2).

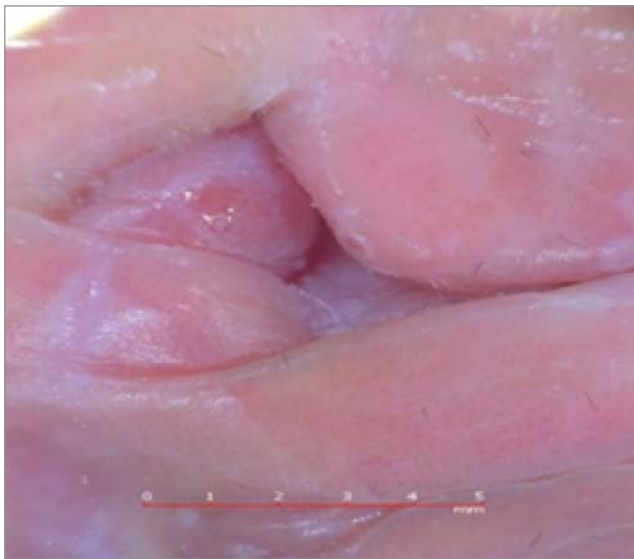


Рис. 2. Дерматоскопія диференційованої вульварної інтраепітеліальної неоплазії



Рис. 3. Вульварна інтраепітеліальна неоплазія диференційованого типу

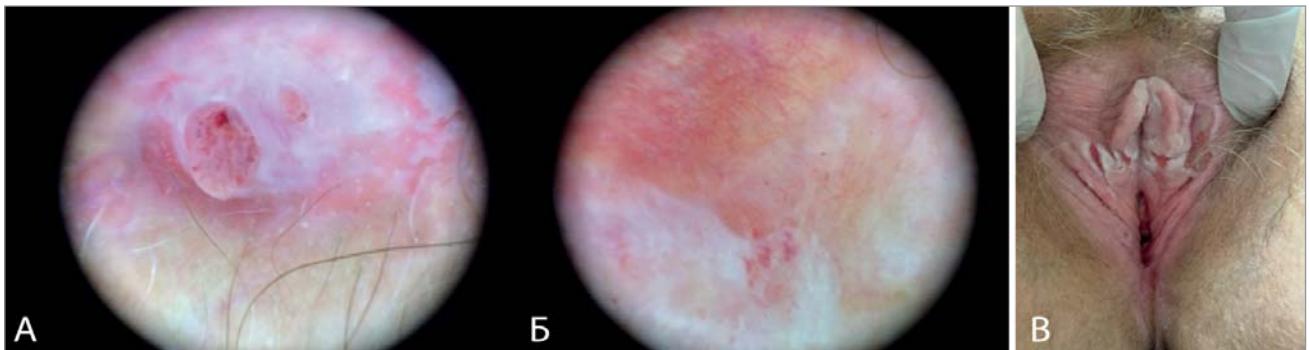


Рис. 4. Плоскоклітинний рак вульви: А, Б — дерматоскопія; В — вульвоскопія

Важливо, що візуалізація диференційованої ВІН не поліпшується при використанні тесту з оцтовою кислотою (рис. 3). На основі порівняльного аналізу дерматоскопічної картини СЛВ, диференційованої ВІН і плоскоклітинної карциноми вульви запропоновано розглянути в якості прогностично несприятливих симптомів появу поліморфізму судин, переважання фонових ділянок білого кольору і виразки. Відзначається, що малігнізація і прогресія пухлини характеризуються появою широкої різноманітності судин, у тому числі вигнутих, точкових, лінійно-звивистих і судин у вигляді шпильок.

За результатами дерматоскопії у 25 (14,7%) із 70 пацієток зі встановленим диференційованим ВІН визначалися множинні судини, найчастіше представлені у вигляді вигнутих або коротких звивистих (змієподібних) судинних структур, рівномірно розподілених на рожево-му або біло-рожевому тлі. У 14 (8,23%) пацієток, яким гістологічно підтверджений плоско-

клітинний рак (рис. 4), крім безструктурних ділянок білого відтінку, у межах утворень спостерігалися рожево-червоні зони, на тлі яких розташовувалися множинні судини різного діаметра у вигляді точок і клубочків. При СЛВ в 31 (18,23%) пацієтки (рис. 5) під час дерматоскопії візуалізувалися тонкі деревоподібні судини, що свідчить про доброякісну патологію, на відміну від плоскоклітинного раку вульви, де виявляються грубі, точкові судини, присутні у верхніх відділах епітелію.

Основним же методом діагностики вульварної патології є гістологічне дослідження вульви. Усі підозрілі ділянки піддаються біопсії. Біопсію виконують із найбільш змінених ділянок, при цьому кількість біоптатів має бути більше одного. Бажано, щоб хоча б в один біоптат потрапила незмінена поверхня вульви. Якщо об'єктом біопсії є виразкові ураження, то ця вимога стає обов'язковою. У біоптаті при ВІН визначається клітинна атипія епітелію з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (1:1),

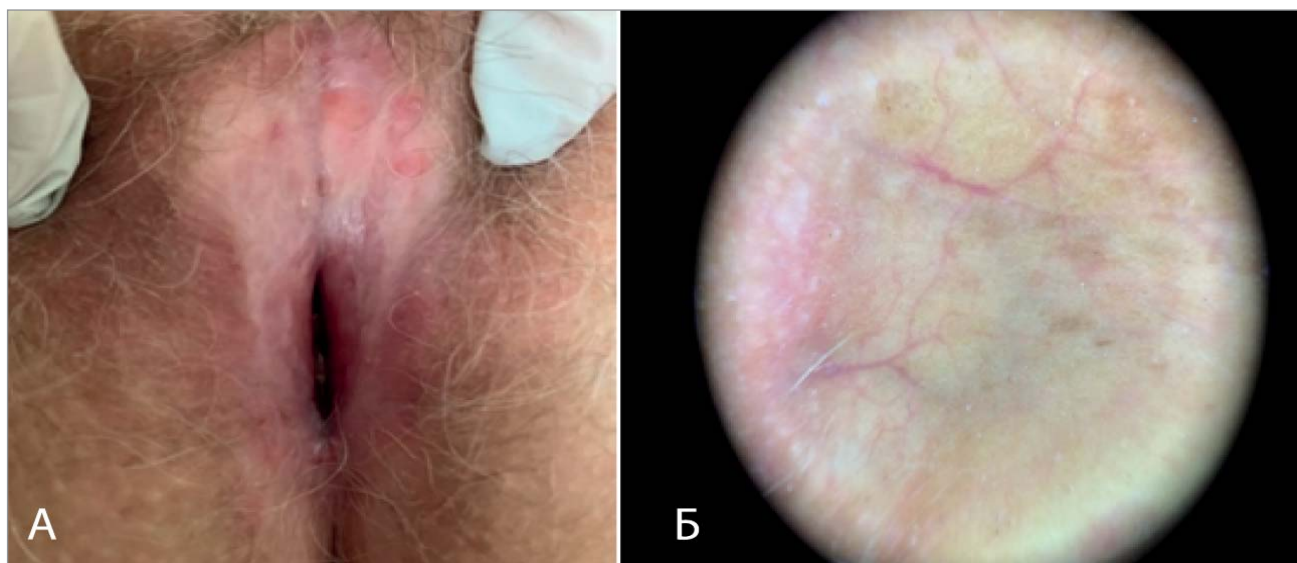


Рис. 5. А — склерозуючий ліхен вульви; Б — дерматоскопія склерозуючого ліхена вульви



Рис. 6. Фото тесту з оцтовою кислотою

нерівність контурів ядер із грубим хроматином, часта втрата полярності ядра містять грубий хроматин. Атипові клітини можуть виявлятися у всій товщі епітелію. Мітотичні фігури, у тому числі атипові.

У 80 (80%) зі 100 пацієнок репродуктивного віку під час проведення біопсії діагностовано ВІН звичайного типу, тоді як у 20 (20%) зі 100 пацієнок — пігментований ВІН. За результатами вульвоскопії для ВІН звичайного типу характерними ознаками були папули і бляшки з рівною або бородавчастою поверхнею, гіперпігментація, множинні ацетобілі ділянки, які дещо виступають над поверхнею.

Вульвоскопія дає змогу встановити межі осередка ураження, виявити сателітні і множин-

ні осередки, які не визначаються неозброєним оком, а також ділянки початкової інвазії.

Для поліпшення візуалізації змін слизової оболонки, у тому числі спричинених ВПЛ, застосували тест із розведеною оцтовою кислотою. На осередки ураження або на ділянку слизової оболонки наносили 5-відсотковий, а в пацієнок із вираженим больовим синдромом — 3-відсотковий розчин оцтової кислоти з часом експозиції 5 хв. При цьому уражена тканина набувала білого кольору (ацетобілі ділянки) [16]. Слід враховувати, що поява ацетобілого фарбування можлива в ділянці присінка піхви, у тому числі при папіломатозі присінка піхви, а також при запальних змінах вульви будь-якої природи або при травмі (рис. 6).



Рис. 7. Проба Колінза: А — до проведення; Б — після нанесення розчину толуїдинового синього; В — після проведення



Рис. 8. А, Б — пігментований HSIL, В — дерматоскопія пігментованого HSIL

Також пацієнткам проводили тест Колінза. На осередки ураження наносили 1-відсотковий розчин толуїдиновий синій (час експозиції — 3–5 хв), а потім знебарвлювали розведеною 2–3-відсотковою оцтовою кислотою (рис. 7). Усі ділянки епітелію, для яких характерна висока ядерна активність, зберігали сине забарвлення. Синє забарвлення характерне не тільки для атипового епітелію, але й для часткового пошкодження цілісності епітелію, а також паракератозу.

Виявити ряд патологічних змін дає змогу тест Шіллера. Під час проведення розширеної кольпоскопії шийку матки і вагіну обробляють препаратом із вмістом йоду. У нормі ділянка дослідження стає темно-коричневого кольору.

Пігментований варіант ВІН характеризувався світло-коричневого кольору висипного елемента, на тлі якої під час проведення дерматоскопії визначалися ділянки, що нагадують церебриформні структури і ділянки з паралельно розташованими множинними точками коричневих відтінків [16] (рис. 8).

Патологічні осередки чергуються з нормальною шкірою. Якщо в осередку ураження немає

гіперкератозу, то візуалізується патологічна судинна мережа, для якої характерний горизонтальний ріст судин, і груба нерівномірна мозаїка і/або пунктація.

Отже, у 100 (58,8%) пацієнток діагностували при розширеній вульвоскопії ВІН, як пігментованого типу, так і непігментованого, що чітко візуалізувалося при пробі з оцтовою кислотою (різка поява щільного ацетобілого епітелію). У цих випадках дерматоскопія була не потрібна. А вульвоскопічний діагноз повністю підтвердився гістологічно (рис. 9 А, Б). На відміну від ВІН диференційованого типу, плоскоклітинного раку на тлі СЛВ і самого СЛВ, де вульвоскопії було недостатньо, проводили дерматоскопію в 70 (41,2%) жінок (рис. 9 Б).

При вульвоскопії біопсію взяли в 6 (8,6%) із 70 пацієнток, як наслідок — недодіагнований рак вульви, тоді як при дерматоскопії краще візуалізувалися судинні ознаки, а прицільно взята біопсія дала змогу встановити рак у 14 (20,0%) із 70 пацієнток. При дослідженні СЛВ, діагностованому в 31 (44,3%) пацієнтки, різниці в діагнозі після вульвоскопії і дерматоскопії не виявили. Діагноз ВІН диференційо-

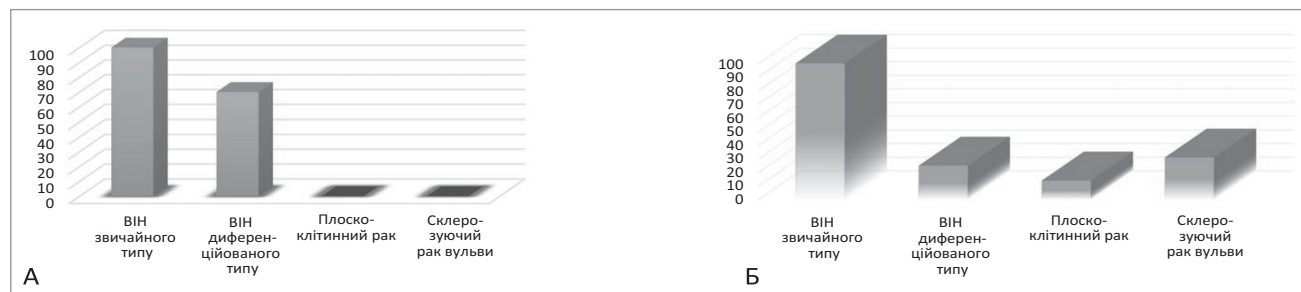


Рис. 9. Розподіл пацієток до (А) і після (Б) дослідження

Таблиця

Результати діагностування вульварної інтраепітеліальної неоплазії, склерозуючого ліхена вульви й раку при вульвоскопії та дерматоскопії в пацієток, абс. (%)

Діагноз	Метод діагностики	До дослідження	Після дослідження
VIN звичайного типу	Вульвоскопія, біопсія	100 (58,8)	100 (58,8)
VIN диференційованого типу	Вульвоскопія, біопсія	70 (41,2)	5 (2,9)
	Дерматоскопія, біопсія		25 (14,7)
Плоскоклітинний рак	Вульвоскопія, біопсія		6 (3,5)
	Дерматоскопія, біопсія		14 (8,2)
СЛВ	Вульвоскопія/ дерматоскопія, біопсія		31 (18,2)

ваного типу встановили лише в 5 (7,1%) із 70 пацієток після вульвоскопії і в 25 (35,7%) пацієток — після дерматоскопії, де провели мультифокусну біопсію, орієнтуючись на судинні ознаки (грубі точкові судини або у вигляді ком, «чудернацьких» фігур), що краще помітні при збільшенні (табл.).

Висновки

Під час порівняння результатів біопсії після вульвоскопії та після дерматоскопії встановлено, що виявлення передраку вульви є значно вищим після дерматоскопії, ніж після вульвоскопії. Під час вульвоскопії не так видно судинні мережі, як після дерматоскопії, а саме ці судини є характерною ознакою для VIN тяжкого ступеня злоякісності та раку. Також слід

зазначити, що в пацієток, яким проведено дерматоскопію, виявлення HSIL становить 98%, а під час вульвоскопії — лише 75% порівняно з гістологічним висновком. При вульвоскопії не видно судин у вигляді крапок, ком, саме тому є така похибка в результатах гістології. Крім того, при VIN звичайного типу, яка чітко реагує на оцтову кислоту, імовірність запідозрити патологію і правильно взяти біопсію прирівнюється до 100%, а при плоскоклітинному раку на тлі атрофії вульви ймовірність пропустити передрак і рак сягає 45%. Тому дерматоскопія для діагностики передракових уражень і раку вульви є дуже перспективним та ефективним методом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Baliga SHA. (2012). Atlas of colposcopy. Moscow: GEOTAR-Media: 248.
- Barisani A, Dika E, Fanti PA, De Iaco P, Tosti G, Patrizi A et al. (2017). Dermoscopic findings of vulvar intraepithelial neoplasia: a series of four cases. Br J Dermatol. 176 (1): 227-230. doi: 10.1111/bjd.14796.
- Bornstein J, Sideri M, Tatti S, Walker P, Prendiville W, Haefner HK. (2012). Terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. J Low Genit Tract Dis. 16 (3): 290-295. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825934c7.
- Bowling J. (2013). Diagnostic dermatoscopy. Illustrated guide. trans. with English under ed. A.A. Kubanovoy. Moscow: Panfilov Publishing House: BINOM. Knowledge laboratory: 160.
- Dasgupta S, Ewing-Graham PC. (2018). Intraepithelial neoplasia (dVIN): the most herkeratins 13 and 17. Virchows Arch. 473 (6): 739-747. doi: 10.1007/s00428-018-2436-8.
- Errichetti E, Stinco G. (2015). The practical usefulness of dermatoscopy in general dermatology. G. Ital. Dermatol. Venereol. 150 (5): 533-546.
- Errichetti E, Stinco G. (2016). Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. Dermatol. Ther. (Heidelb). 6 (4): 471-507. doi: 10.1007/s13555-016-0141-6.
- Errichetti E, Zalaudek I, Kittler H, Apalla Z, Argenziano G, Bakos R et al. (2020). Standardization of dermatoscopic

- terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): an expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br. J. Dermatol.* 182 (2): 454–467. doi: 10.1111/bjd.18125.
9. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. (2016). Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 48 (4): 291–302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
 10. Jin C, Liang S. (2019). Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med.* 143 (6): 768–771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS.
 11. Lewis N, Blanco LZ, Maniar KP. (2017). p16 Expression and biological behavior of flat vulvar low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). *Int J Gynecol Pathol.* 36 (5): 486–492. doi: 10.1097/PGP.0000000000000364.
 12. McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M et al. (2017). HPV-independent differentiated vulvar intraepithelial b, neoplasia (dVIN) is associated with an aggressive clinical course. *Int. Gynecol. Pathol.* 36 (6): 507–516. doi: 10.1097/pgp.0000000000000375.
 13. Ostergard S, Vorbeck CS, Meinert M. (2018). Vulvar intraepithelial neoplasia. *Ugeskr.Laeg.* 80 (20): V12170931.
 14. Swarts DRA, Voorham QJM, van Splunter AP, Wilting SM, Sieet D et al. (2018). Molecular heterogeneity in human papillomavirus-dependent and -independent vulvar carcinogenesis. *Cancer Med.* 7 (9): 4542–4553. doi: 10.1002/cam4.1633.
 15. Tosti G, Iacobone AD, Preti E, Vaccari S, Barisani A, Pennacchioli E et al. (2018). The role of photodynamic therapy in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Biomedicines.* 6 (1): 13. doi: 10.3390/biomedicines6010013.
 16. Vaccari S, Barisani A, Preti EP, Dika E, Fanti PA, Patrizi A et al. (2018). Vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar squamous cell carcinoma: differential dermoscopic features in a case series, and a progression model. *Clin Exp Dermatol.* 43 (4): 469–471. doi: 10.1111/ced.13380.
 17. Van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LFAG, Grefte JMM, Bult P, Wiersma A et al. (2013). Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 26 (6): 874–880. doi: 10.1038/modpathol.2012.235.

Відомості про авторів:

Дунаєвська Вікторія Вікторівна — к.мед.н., лікар вищої категорії, ст.н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України»; онкогінеколог Національного інституту раку. Адреса: м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43. <https://orcid.org/0000-0003-2949-7623>.

Татарчук Тетяна Феопанівна — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, гол.н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>.

Стаття надійшла до редакції 6.04.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.