УДК 618.16-006

М.И. Пахарукова[1], И.С. Южакова[2], Ю.Г. Лагерева[1, 3], Я.Б. Бейкин[1, 3]

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ВУЛЬВЫ: ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВПЧ-СТАТУСА ОПУХОЛИ

[1] ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр город Екатеринбург», г. Екатеринбург, Российская Федерация;
[2] Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина, Институт Естественных наук и математики, г. Екатеринбург, Российская Федерация;
[3] ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. ***Цель исследования*** — изучение роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиопатогенезе плоскоклеточного рака вульвы и значение его определения для прогнозирования выживаемости, и лечения. ***Материалы и методы***. Поиск источников производился в базах Pubmed, Cochrane library и e-library с 2000 по 2021 год. ***Результаты***. На сегодняшний день вопрос об истинном распространении ВПЧ при раке наружных половых органов, а также его прогностической ценности остается открытым. Противоречивые данные вероятно обусловлены редкой частотой встречаемости опухоли и в связи с этим небольшими выборками пациенток для исследования, а также ограниченной географией исследования. ***Заключение***. Дальнейшее изучение папилломавирусной инфекции в качестве биомаркера прогноза течения плоскоклеточного рака вульвы представляет большой интерес, поскольку ВПЧ-статус может быть использован для выбора тактики лечения, а также наблюдения пациентов.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак вульвы, вирус папилломы человека, фактор прогноза, выживаемость

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Пахарукова Мария Игоревна
Pakharukovami@gmail.com
Дата поступления 10.06.2021 г.
Образец цитирования:
Пахарукова М.И., Южакова И.С., Лагерева Ю.Г., Бейкин Я.Б. Плоскоклеточный рак вульвы: значение определения впч-статуса опухоли. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №2, с. 147–160, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-147-160

Введение

Рак вульвы (РВ) является редкой злокачественной опухолью, диагностируемой преимущественно в возрасте 65-70 лет [1-5]. Заболеваемость обычно не превышает 2-3 случая на 100 тыс. женщин, а доля в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов составляет около 5% [1,5-7]. Несмотря на относительно низкую встречаемость опухоли за последние несколько десятилетий отмечается тенденция к росту заболеваемости, в том числе среди молодых женщин [8-10]. Существуют предположения, что в будущем число случаев выявления РВ вырастет из-за стабильного роста средней продолжительности жизни населения [11]. Самым распространённым морфологическим типом РВ является плоскоклеточный рак (ПРВ), частота его выявления достигает 90-95% от всех злокачественных новообразований вульвы [3, 12-14]. Появившиеся в последние годы исследования показывают, что ПКР вульвы имеет два различных пути этиопатогенеза. Первый связан с вирусом папилломы человека (ВПЧ), а другой — с мутацией гена-супрессора p53 и является ВПЧ-независимым [1, 3, 13, 15-18]. Учитывая разные механизмы онкогенной трансформации ткани, можно предположить

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-147-160

различия в прогнозе выживаемости и лечения пациенток с диагнозом ПРВ в зависимости от ВПЧ-статуса, как это было показано при опухолях других локализаций (орофарингеальная карцинома, рак анального канала), связанных с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) [19, 20].

Цель исследования — изучение роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиопатогенезе плоскоклеточного рака вульвы и значение его определения для прогнозирования выживаемости и лечения.

Материалы и методы

Поиск источников производился в базах Pubmed, Cochrane library и e-library с 2000 по 2021 год.

Этиология и патогенез плоскоклеточного рака вульвы

В настоящее время не существует единой этиологической теории, объясняющей причины возникновения и развития фоновых, предраковых и злокачественных поражений вульвы. У большинства пациенток канцерогенез возникает на фоне инволютивных изменений вульвы, связанных с возрастом, однако остается нерешенным вопрос о патогенетическом механизме развития заболевания [21].

Интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) является неинвазивным плоскоклеточным повреждением и предшественником плоскоклеточного рака вульвы. Существует два различных типа интраэпителиальной неоплазии вульвы. Обычный тип (uVIN), который связан с ВПЧ-инфекцией, и дифференцированный тип (dVIN), возникающий независимо от ВПЧ [3, 14, 16, 22].

Согласно исследованиям, uVIN составляет 90-95% от всех выявляемых дисплазий вульвы, однако вероятность прогресса dVIN до плоскоклеточного рака гораздо выше и составляет 35% против 5% у классического типа [3, 23]. При этом обычный тип интраэпителиальной дисплазии вульвы, как правило, встречается у женщин на третьем-пятом десятилетии жизни, в то время как дифференцированный тип обнаруживается чаще у пациенток пожилого возраста, в постменопаузе [3, 13, 24, 25]. Классический тип VIN возникает, когда организм не способен выработать эффективный иммунный ответ на внедрение ВПЧ, который нарушает нормальную клеточную функцию и приводит к трансформации, вызывающей VIN. Дифференцированный тип VIN, по-видимому, связан с длительным хроническим воспалительным процессом, к которому приводят доброкачественные поражения вульвы — склеротический лишай и плоскоклеточная гиперплазия. Выявлены различные генетические мутации (TP53 или PTEN, мутации в генах MGMT, RASSF2A или TSP1), позволяющие предположить, что нарушение этих генов и способствует канцерогенезу [3, 16, 26].

Отмечено, что частота рецидивов для dVIN намного выше, чем uVIN. Кроме того, РВ связанный с dVIN, имеет повышенный риск рецидива и более высокую смертность, чем рак, возникающий в результате uVIN [27].

Распространенность ВПЧ-инфекции при плоскоклеточном раке наружных половых органов

Процент обнаружения ДНК ВПЧ при ПРВ варьирует в широких пределах. Согласно мета-анализам частота выявления ПВИ составляет в среднем около 40% [28-32], что согласуется с немногочисленными данными российских авторов [21, 33, 34]. В то же время, многоцентровое исследование 1709 биоптатов из 39 стран показало, что только 25% случаев РВ во всем мире могут быть связаны с ВПЧ [35]. Исследование, проведенное в Италии, продемонстрировало наличие ДНК ВПЧ лишь у 17% обследованных женщин с диагностированным раком наружным половых органов [1]. Эти данные согласуются с другими авторами, в исследованиях которых показано обнаружение ВПЧ лишь в 16 и 18% от всех случаев ПРВ [36, 37]. Напротив, есть данные об обнаружении генотипа ВПЧ высокого канцерогенного риска в 52% и 70% случаев рака вульвы [22, 38].

Различия в распространенности папилломавирусной инфекции не могут быть полностью объяснены методом обнаружения ВПЧ или годом публикации [28]. Результаты крупного международного исследования сообщают о географической неоднородности распространенности ВПЧ как в интраэпителиальных поражениях, так и в образцах РВ при проведении централизованного тестирования [35]. Эти данные, вероятно, объясняются различным распределением гистологических типов ПРВ. Стоит также отметить, что исследование, проведенное Guyard A. и соавторами в Германии, показало снижение количества ДНК на 53% при второй экстракции из парафиновых блоков ткани, хранящихся в среднем более 6 лет [39]. С учетом низкой частоты встречаемости РВ использование длительно хранящихся

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

образцов ткани для определения ДНК ВПЧ с целью увеличения выборки пациенток, вероятно, может способствовать низкой частоте встречаемости вируса.

Наиболее распространённым типом ВПЧ, выявляемым в образцах ткани больных РВ, является 16 тип, составляя в среднем 60% от всех случаев. Значительно реже выявляются 33 (7%), 31 (6%), и 18 (5%) типы. Другие типы ВПЧ, такие как 35,44, 45, 52, 53, 56, 58, 82 обнаруживались крайне редко и отличались различной частотой встречаемости в зависимости от географии исследования [1, 14, 28, 31-33, 38, 40]. Так, например, в отличие от глобальных результатов в австрийской серии не было случаев РВ, связанных с ВПЧ 18 или 45 генотипами [14]. Отмечено, что микст-инфекция ВПЧ при РВ встречается редко и составляет около 6% [1, 28, 32]. В исследованиях не сообщается об уровне вирусной нагрузки и её значении в диагностике рака наружных половых органов.

Спорным остается роль ВПЧ низкого онкогенного риска в канцерогенезе вульвы. Согласно исследованиям, частота его встречаемости при РВ варьирует от 1 до 10% [1, 28, 32, 35]. Отечественными авторами получены данные о превалировании ВПЧ низкого канцерогенного риска (6 и 11 типы) по сравнению с 16 типом: 60 против 26% соответственно [21, 34]. Стоит отметить, что лишь сам факт обнаружения ДНК ВПЧ при плоскоклеточном раке вульвы не означает его безусловную роль в процессе малигнизации. В своем исследовании Preti M. et al. использовали метод обнаружения мРНК для образцов ткани с выявленным ДНК ВПЧ низкого онкогенного типа. Ни один из исследуемых образцов не дал положительных результатов [1].

Роль папилломавирусной инфекции в прогнозе выживаемости и возникновении рецидивов

РВ является агрессивным заболеванием, так как обладает выраженной склонностью к быстрому росту, раннему метастазированию и рецидивированию. При этом рецидивы по сравнению с первичной опухолью отличаются более тяжелым клиническим течением, хуже поддаются лечению и, таким образом, чаще становятся причиной смерти больных [33].

Мета-анализ, проведенный в 2017 году Rasmussen C.L. с коллегами, объединил данные 18 исследований и получил в общей сложности выборку из 1638 пациенток [41]. Полученные результаты демонстрируют, что в целом, женщины с ВПЧ-положительным РВ имели значительно более высокую общую выживаемость (overall survival (OS) через 5 лет после постановки диагноза по сравнению с женщинами с ВПЧ-отрицательным раком вульвы с объединенным hazard ratio [HR]=0,61. Анализ данных безрецидивной выживаемости (disease free survival (DFS) в течении 5 лет также продемонстрировали лучший исход у пациенток с ВПЧ-ассоциированным раком (HR=0,77).

Эти данные подтверждает другой мета-анализ, проведенный в 2018 году авторской группой под руководством Zhang J. [18], объединённые данные которого показали, что ВПЧ-положительный рак вульвы был связан с лучшей OS (HR=0,64) по сравнению с ВПЧ-отрицательным. Кроме того, ВПЧ-позитивность, как правило, ассоциировалась с лучшим DFS (HR=0,90).

В недавно опубликованном исследовании Kortekaas K.E. с соавторами проанализировали данные выживаемости 413 пациенток с диагностированным РВ в зависимости от ВПЧ-статуса [36]. Они показали, что общая 5-летняя выживаемость для ВПЧ-положительного рака составила 83% против 48% для ВПЧ-негативного. Была отмечена статистически значимая разница в частоте возникновения рецидивов (43% против 15%) для ВПЧ-ассоциированного и негативного РВ соответственно ($p<0,0001$), однако различий во времени до возникновения первого рецидива отмечено не было. Nooji L.S. с соавторами также продемонстрировали лучшую OS и DFS для пациенток с ВПЧ-ассоциировнным раком. При этом статус ВПЧ был независимым благоприятным прогностическим фактором в многопараметрическом анализе [37]. Напротив, Rodrigues I. S. et al. не обнаружили никакой связи между статусом ВПЧ и DFS в течение всего периода наблюдения за исследованием, который длился не менее 5 лет. В частности, они сообщили о нескорректированном относительном риске (relative risk (RR) для безрецидивной выживаемости 1,00 ($p=0,3$) для ВПЧ-положительного РВ по сравнению с ВПЧ-отрицательным [42].

Van de Nieuwenhof H.P. с соавторами не обнаружили существенных различий в полученных результатах болезнь-специфической выживаемости (disease specific survival (DSS) в зависимости от наличия ВПЧ высокого риска ($p=0,646$) [43]. Напротив, Knopp S. с соавторами в своем исследовании получили лучшие результаты для DSS при ВПЧ-положительном РВ (RR=0,4; $p=0,02$) [44]. Эти данные подтверждаются и небольшим исследованием Hay C.M. с соавторами. Они также продемонстрировали, что у пациенток с ВПЧ-негативным ПРВ в 3 раза выше вероятность возникновения рецидива и в 7 раз выше

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-147-160

риск смерти от заболевания [45].

Некоторые авторы в своих работах по оценке прогноза заболевания в зависимости от ВПЧ-статуса приходят к выводу об отсутствии каких-либо различий [46,47]. Weberpals J.I. с соавторами не обнаружили значимой разницы при оценке общей выживаемости (HR=1,11) [48]. В исследовании Tringler B. et al общая и безрецидивная заболеваемость в однофакторном анализе была лучше при ВПЧ-ассоциированном РВ (p=0,05 и 0,03 соответственно), однако при поправках на возраст и стадию опухоли разницы получено не было (p=0,4 и p=0,3 соответственно) [49].

Противоречивые результаты прогностической ценности ВПЧ-статуса при РВ могут быть отчасти связаны с различными показателями распространенности ВПЧ, небольшими выборками пациентов в исследованиях, географическими особенностями, годом публикации, возрастом женщин, методами лечения и стадией РВ, дизайном исследований, а также методами обнаружения ВПЧ. Таким образом, вопрос о ВПЧ-статусе как факторе прогноза выживаемости требует дальнейшего изучения.

Вирус папилломы человека как фактор прогноза результативности лечения плоскоклеточного рака вульвы

Некоторые исследователи считают, что от ВПЧ-статуса должна зависеть тактика лечения ПРВ. В 2016 году Hay C.M. et al. первоначально предположили, что ВПЧ-отрицательный рак может потребовать более агрессивного хирургического вмешательства и адъювантного лечения [45]. Группа исследователей во главе с McAlpine J.N. отметили худший исход для пациентов с ВПЧ-отрицательным раком после использования более консервативного хирургического подхода и пришли к выводу, что консервативное хирургическое вмешательство может быть более подходящим для молодых пациенток с ВПЧ-положительными ПРВ, в то время как пациентки с ВПЧ-отрицательным раком могут потребовать более радикального хирургического вмешательства и частым последующим наблюдением [50].

Yap M.L., Allo G. et al провели ретроспективный анализ 40 пациенток, получавших предоперационную, послеоперационную или только лучевую терапию. Они отметили, что частота возникновения местного рецидива или рецидива сторожевого лимфатического узла составила 15,4 и 81,2% для ВПЧ-положительной и отрицательной опухоли соответственно [51,52]. Сходные данные в своем исследовании также получил Lee L.J. с соавторами. Рецидивы в региональные лимфатические лимфоузлы в течение 5 лет составили 19 и 75%, соответственно [53]. В работе Horne Z.D. по изучению ответа на химиолучевую терапию у пациенток, перенесших операцию, показан лучший клинический ответ для ВПЧ-положительного рака по сравнению с ВПЧ-отрицательным (63,6% против 35%, p=0,014). Ни у одной женщины с ДНК ВПЧ в опухоли не развились отдаленные метастазы по сравнению с 7 случаями с отсутствием ВПЧ (p=0,013) [54].

В своем исследовании Proctor L. с соавторами проанализировали показатели выживаемости у 48 пациенток с РВ получавших только лучевую терапию без хирургического вмешательства [55]. Среднее время до рецидива во всей когорте составляло 12 месяцев, а средняя общая выживаемость составила 23 месяца. В одномерном анализе авторы показали лучшую общую и безрецидивную выживаемость для ВПЧ-ассоцированного ПРВ (HR 0,39 и 0,35 соответственно). Это согласуется с данными Dohopolski M.J., демонстрирующими, что частота рецидивов через 3 года была ниже у пациенток с ВПЧ-ассоцированным РВ (32,5%) по сравнению с ВПЧ-негативным (59,1%), хотя данное различие не было статистически значимым (p=0,072). Была получена также тенденция в увеличении безрецидивной выживаемости при ВПЧ-положительном раке наружных половых органов (p=0,062) [56].

Однако Alonso I.F. с соавторами не обнаружили разницы между ВПЧ-положительными и отрицательными опухолями с точки зрения DFS (39,8% против 49,8% через 5 лет; p=0,831) или OS (67,2% против 71,4% через 5 лет; p=0,791) у пациенток получающими лучевую и радиотерапию [46].

Вероятнее, ВПЧ-положительный рак вульвы может иметь более высокую чувствительность к лучевой терапии, как было продемонстрировано в лечении рака головы и шеи [57, 58]. Считается, что улучшение ответа на лучевую терапию при ВПЧ-положительных опухолях головы и шеи объясняется различными биологическими факторами. К ним относятся: нарушение репарации ДНК, подавление механизмов контроля клеточного цикла, быстрое разрешение клеточной гипоксии и усиленный иммунный ответ [58]. В частности, было высказано предположение, что после облучения в тканях ВПЧ-положительных опухолей увеличивается TP53-опосредованный апоптоз [59]. В клетках, инфицированных ВПЧ, гены ВПЧ E6 и E7 также подавляют белок ретинобластомы, который, как правило,

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

предотвращает чрезмерный рост клеток, подавляя клеточный цикл до тех пор, пока клетка не будет готова к делению [60]. Без этой регуляции клеточный цикл будет продолжаться бесконтрольно, что приводит к накоплению радиоиндуцированного повреждения ДНК и, в конечном итоге, заканчивается гибелью клеток из-за митотической катастрофы [61].

Установление статуса HPV при раке вульвы может быть важным фактором при планировании наиболее оптимального решения клинического ведения и стратегии наблюдения после лечения. У молодых женщин часто развивается ВПЧ-положительный рак вульвы, который, по-видимому, имеет менее агрессивный характер и благоприятный прогноз. Это может означать, что ВПЧ-положительный рак вульвы, вероятно, можно лечить более консервативно, принимая во внимание потенциально более высокую чувствительность к лучевой терапии. Более того, высокая скорость прогрессирования ВПЧ-отрицательных опухолей указывает на то, что этим женщинам будет полезна стратегия интенсивного наблюдения для выявления рецидива рака

Заключение

Таким образом, распространенность и прогностическое значение ВПЧ-статуса при РВ еще не до конца изучено и остается дискуссионным. Вероятно, терапевтические подходы к лечению РВ будут совершенствоваться от стандартных радикальных резекций к более индивидуализированным подходам, основанным на использовании прогностических биомаркеров. ВПЧ-статус, возможно, станет одним из них, поскольку определяет молекулярный профиль рака, который, в свою очередь влияет на последующий ответ на терапию. Однако, необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Preti M., Rotondo J. C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S. et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. Infectious Agents and Cancer, 2020 Apr 1; 15:20. DOI: 10.1186/s13027-020-00286-8

2. de Bie R.P., van de Nieuwenhof H.P., Bekkers R.L.M., Melchers W.J.G., Siebers A.G., Bulten J. et al. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities. British Journal of Cancer, 2009 Jul 7;101(1):27-31. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605124

3. Léonard B., Kridelka F., Delbecque K., Goffin F., Demoulin S., Doyen J. et al. Clinical and Pathological Overview of Vulvar Condyloma Acuminatum, Intraepithelial Neoplasia, and Squamous Cell Carcinoma. BioMed Research International, 2014 Feb 25;11 DOI: 10.1155/2014/480573

4. Campaner A.B., Fernandes G.L., Cardoso F.A., Veasey J.V. Vulvar melanoma: relevant aspects in therapeutic management. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2017 Jun; 92(3) DOI: 10.1590/abd1806-4841.20174941

5. Hacker N. F., Eifel P. J., van der Velden J. Cancer of the vulva. Int J Gynecology and Obstetrics, 2015 Oct 30; 131:76-83 DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.002

6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2016 Jan 7; 66 (1): 7-30 DOI: 10.3322/caac.21332

7. Clancy A. A., Spaans J. N., Weberpals J. I.. The forgotten woman's cancer: vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and a targeted approach to therapy. Annals of Oncology, 2016 Sept 1; 27(9):1696-1705 DOI: 10.1093/annonc/mdw242

8. Baandrup L.,Varbo A., Munk C., Johansen C., Frisch M., Kjaer S. K. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007-a nation wide population-based study. Gynecologic Oncology, 2011 Jul 1; 122(1): 45-49 DOI:10.1016/j.ygyno.2011.03.016

9. Judson P. L., Habermann E. B., Baxter N. N., Durham S. B., Virnig B. A. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. Obstet Gynecol, 2006 May;107(5):1018-22 DOI: 10.1097/01.AOG.0000210268.57527.a1

10. Chhabra S., Bhavani M., Deshpande A. Trends of vulvar cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2014 Jan 23; 34(2):165-168 DOI: 10.3109/01443615.2013.834310

11. Kang Y.-J., Smith M., Barlow E., Coffey K., Hacker N., Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. International Journal of Cancer, 2017 Dec 1;141(11):2174-2186 DOI: 10.1002/ijc.30900

12. Sideri M., Jones R. W., Wilkinson E. J., Preti M., Heller D. S., Scurry J. et al. Squamous vulvar

intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. The Journal of reproductive medicine, 2005 Nov;50(11):807-10 DOI: 10.1097/01.ogx.0000201921.69949.10.

13. Hoang L. N., Park K. J., Soslow R. A., Murali R. Squamous precursor lesion soft he vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology, 2016 Jun 1;48(4):291-302 DOI:10.1016/j.pathol.2016.02.015

14. Pils S., Gensthaler L., Alemany L., Horvat R., de Sanjose S., Joura E. A. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. Wiener klinische Wochenschrift, 2017 Sept 7;129:805-809 DOI: 10.1007/s00508-017-1255-2

15. Klemba A., Kukwa W., Semczuk A., Czarnecka A. M. Vulvar cancer as a target for molecular medicine. Frontiers in Bioscience, 2011 Jan 1;3:136-144 DOI: 10.2741/s139

16. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N., Weigel M. T., Jonat W., Mundhenke C. et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. Int J Womens Health, 2015 Mar 20;7:305-13 DOI: 10.2147/IJWH.S68979

17. Yang E.J., Kong C.S., Longacre T.A. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. Adv Anat Pathol. 2017 May;24(3):136-150
DOI: 10.1097/PAP.0000000000000149.

18. 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 Sept 26;13(9):e0204162 DOI: 10.1371/journal. pone.0204162

19. Wang F., Zhang H., Xue Y., Wen J., Zhou J., Yang X. et al. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. Cancer Medicine, 2017;6(5):910-917 DOI: 10.1002/cam4.1045

20. Soares P. C., Abdelhay E. S., Thuler L. C. S., Soares B. M., Demachki S., Ferro G. V. R. et al. HPV positive, wild type TP53, and p16 overexpression correlate with the absence of residual tumors after chemoradiotherapy in anal squamous cell carcinoma. BMC Gastroenterology, 2018 Feb 21;18(1):30 DOI: 10.1186/s12876-018-0758-2

21. 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 состояний и рака вульвы. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2019;7(1):31-38. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11004.

22. Wakeham K., Kavanagh K., Cuschieri K., Millan D., Pollock K. G., Bell S. et al. HPV status and favourable outcome in vulvar squamous cancer. International Journal of Cancer, 2017 Mar 1;140(5):1134-1146 DOI: 10.1002/ijc.30523

23. Ganovska A., Kovachev S. Vulvar intraepithelial neoplasia: terminology, symptoms and treatmen. Akush Ginekol (Sofiia), 2015 Jan 1;54(7):36-40 PMID: 27025107.

24. Ding X. H., Hui Y. Z., Lu L. J., Yang Z. C., Yao C. J., Sun L. J. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: a clinicopathologic study of twenty cases. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2012 Jun;41(6):382-5 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.06.005

25. McWhirter R.E., Marthick J.R., Boyle J.A., Dickinson J. L. Genetic and epigenetic variation in vulvar cancer: current research and future clinical practice. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2014 Oct;54(5):406-11 DOI: 10.1111/ajo.12241

26. Jach R., Dyduch G., Radon-Pokracka M., Przybalska P., Mika M., Dulinska-Litewka J. et al. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40 antibodies as a prognostic factors in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer. Neuro Endocrinol Lett, 2011 Aug 29;32(4):530-539 PMID: 21876509

27. Cohen P. A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. Int J Gynecol Cancer, 2019 May;29(4):821-828 DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135

28. Faber M. T., Sand F. L., Albieri V. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. Int.J Cancer, 2017 Sept 15;141(6):1161-1169 DOI: 10.1002/ijc.30821

29. De Vuyst H., Clifford G. M., Nascimento M. C., Madeleine M. M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papilomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta- analysis. Int J Cancer, 2009 Apr 1;124(7):1626-36
DOI: 10.1002/ijc.24116

30. Smith J. S., Backes D. M., Hoots B. E., Kurman R. J., Primenta J. M. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. Obstet. Gynecol, 2009 Apr;113(4):917-924 DOI: 10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0

31. de Peder L. D., da Silva C. M., Boeira V. L., Plewka J., Turkiewicz M., Consolaro M. E. L. et al. Association between Human Papillomavirus and Non-cervical Genital Cancers in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev, 2018;19(9):2359-2371
DOI: 10.22034/apjcp.2018.19.9.2359

32. 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 Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2008 Jul; 17(7):1611-1622 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2922

33. Неродо Г.А., Зыкова Т.А., Иванова В.А., Неродо Е.А. Наличие вирусной ДНК в тканях больных раком вульвы. Акушерство и гинекология, 2017;12:89-95 [Nerodo G. A., Zykova T. A., Ivanova V. A., Nerodo E. A. The presence of viral DNA in the tissues of patients with vulvar cancer. Obstetrics and gynecology, 2017;12:89-95 (in Russian).]. DOI: 10.18565/aig.2017.12.89-95

34. Чулкова О.В., Новикова Е.Г. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2017;1:83–88. [Chulkova O. V., Novikova E. G. Features of the clinical course of precancer and vulvar cancer in young people. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training, 2017;1:83–88 (in Russian).]. DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00022

35. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M. et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. European Journal of Cancer, 2013 Jul 24;49(16):3450-3461. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.033

36. Kortekaas K.E., Bastiaannet, E., Van Doorn, H.C., Steenwijk, P.J.D.V.V., Ewing-Graham, P.C., Creutzberg, C.L., et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. Gynecol. Oncol, 2020, 159: 649–656. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.024.

37. Nooij L. S., Ter Haar N. T., Ruano D., Rakislova N., van Wezel T., Smit T.H.B.M. et al. Genomic characterization of vulvar (pre)cancers identifies distinct molecular subtypes with prognostic significance. Clinical Cancer Research, 2017 Nov;23(22):6781-9 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1302

38. Xiao X., Meng Y.-B., Bai P., Zou J., Zhang Y., Nguyen T. M. B. et al. Vulvar Cancer in China: Epidemiological Features and Risk Analysis. J Cancer, 2017; 8(15): 2950–2958. DOI: 10.7150/jca.20496

39. Guyard A., Boyez A., Pujals A., Robe C., Tran Van Nhieu J., Allory Y., et al. DNA degrades during storage in formalin-fixed and paraffn-embedded tissue blocks. Virchows Archi, 2017 Aug 15;471:491-500 DOI: 10.1007/s00428-017-2213-0

40. Foreman D., de Martel C., Lacey C. J., Soerjomataram J. L.-T., Bruni L., Vignat J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine, 2012 Nov 20;30(5):12-23 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055

41. Rasmussen C. L., Sand F. L., Frederiksen M. F., Andersen K. K., Kjaer S. K. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? Int J Cancer, 2018 Mar 15;142(6):1158-1165 DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.31139

42. Rodrigues I. S., Lavorato-Rocha A. M., de MMB, Stiepcich M. M., de Carvalho F. M., Baiocchi G. et al. Epithelial-mesenchymal transition-like events in vulvar cancer and its relation with HPV. British Journal of Cancer, 2013 Jun 18;109:184-194 DOI: 10.1038/bjc.2013.273.

43. van de Nieuwenhof H. P., van Kempen L. C. L. T., de Hullu J. A., Bekkers R. L. M., Bulten J., Melchers W. J. G. et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2009 Jul;18(7):2061-7
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209

44. Knopp S., Nesland J.M., Trop C., et al. p14ARF, a prognostic predictor in HPV-negative vulvar carcinoma. Am J Clin Pathol. 2006;126: 266–76 DOI: 10.1309/e9e8y9wg5qe3lk29

45. Hay C. M., Lachance J. A., Lucas F. L., Smith K. A., Jones M. A. Biomarkers p16, human papillomavirus and p53 predict recurrence and survival in early stage squamous cell carcinoma of the vulva. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2016 Jul;20(3);252-256
DOI: 10.1097/LGT.0000000000000182

46. Alonso I. F., Del Pino M., Castillo P., Torne A., Fuste P., Rios J. et al. Does human papillomavirus

infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? Gynecologic Oncology, 2011 Sept 1;122(3):509-514 DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.016

47. Pinto A. P., Schlecht N. F., Pintos J., Kaiano J., Franco E. L., Crum C. P. et al. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. Gynecologic Oncology, 2004 Mar 1;92(3):856-865 DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.052

48. Weberpals J.I., Lo B., Duciaume M.M., Spaans J. N., Clancy A. A., Dimitroulakos J., et al. Vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) as two diseases: HPV status identifies distinct mutational profiles including oncogenic fibroblast growth factor receptor 3. Clin Cancer Res, 2017 April 4;23(15):4501-4510 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3230

49. Tringler B., Grimm C., Dudek G., Zeillinger R., Tempfer C., Speiser P., et al. p16INK4a expression in invasive vulvar squamous cell carcinoma. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol, 2007 Sep 01;15(3):279-283 DOI: 10.1097/01.pai.0000213118.81343.32

50. McAlpine J. N., Kim S., Akbari Y., Eshragh S., Reuschenbach M., von Knebel Doeberitz M. et al. HPV-independent differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is associated with an aggressive clinical course. Int J Gynecol Pathol, 2017 Nov;36(6):507-516 DOI: 10.1097/PGP.0000000000000375

51. Yap M. L., Allo G. , Cuartero J., Pintilie M., Kamel-Reid S., Murphy J. et al. Prognostic Significance of Human Papilloma Virus and p16 Expression in Patients with Vulvar Squamous Cell Carcinoma who Received Radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018 Apr;30(4):254-261 DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.011.

52. Allo, G., Yap, M.L., Cuartero, J., Milosevic, M., Ferguson, S., Mackay H., et al. HPV-independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma is Associated With Significantly Worse Prognosis Compared With HPV-associated Tumors. Int J Gynecol Pathol 2020. 39 (4), 391–399. DOI: https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000620.

53. Lee L. J., Howitt B., Catalano P., Tanaka C., Murphy R., Cimbak N. et al. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva treated with radiotherapy. Gynecologic Oncology, 2016 Jun 2;142(2):293-298

DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.019

54. Horne Z. D., Dohopolski M. J., Pradhan D., Bhargava R., Edwards R. P. , Kelley J. L . Human papillomavirus infection mediates response and outcome of vulvar squamous cell carcinomas treated with radiation therapy. Gynecol Oncol, 2018 Oct;151(1):96-101.

DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.002

55. Proctor L., Hoang L. , Moore J., Thompson E., Leung S., Natesan D. et al. Association of Human Papilloma Virus Status and Response to Radiotherapy in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer, 2020 Jan 3;30(1):100-106

DOI: 10.1136/ijgc-2019-000793

56. Dohopolski M.J., Horne Z.D., Pradhan D., Bhargava R., Edwards R.P., Kelley J.L., et al. The prognostic significance of p16 status in patients with vulvar cancer treated with vulvectomy and adjuvant radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019 Jan 1; 103:152–60. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.014

57. Ang K. K., Harris J., Wheeler R., Weber R., Rosenthal D. I., Nguyen-Tan P. F. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. The New England Journal of Medicine, 2010 Jul 1;363:24-35 DOI: 10.1056/NEJMoa0912217

58. Mirghani H., Amen F., Tao Y., Deutsch E., Levy A. Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancers: molecular basis and therapeutic perspectives. Cancer Treatment Reviews, 2015 Oct 15;41(10):844-852 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.001

59. Kimple R. J., Smith M. A., Blitzer G. C., Torres A. D., Martin J. A., Yang R. Z. et al. Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. Cancer Research, 2013 Aug;73(15):4791-800 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0587

60. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. Nature Reviews Cancer, 2002 May 1;2:342-350 DOI: https://doi.org/10.1038/nrc798

61. Shay J. W., Roninson I. B. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. Oncogene, 2004 Apr 12;23:2919-2933. DOI: 10.1038/sj.onc.1207518

Авторы

Пахарукова Мария Игоревна

ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»

Биолог лаборатории цитологии
Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул.8 Марта, 78-В
Pakharukovami@gmail.com
SPIN-код: 3698-8240
https://orcid.org/0000-0001-6019-3463

Южакова Ирина Сергеевна
Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина
Студентка кафедры медицинской биохимии и биофизики биологического факультета
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. Куйбышева, 48
Yuzhakova71@gmail,com
https://orcid.org/0000-0002-6184-1028

Лагерева Юлия Геннадьевна
ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»
Заведующая лабораторией клинической иммунологии
Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул.8 Марта, 78-В
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
Доктор биологических наук, старший научный сотрудник
Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106
Anna-lagereva@yandex.ru
SPIN-код: 9979-7211
AuthorID: 568784
https://orcid.org/0000-0001-8211-0753

Бейкин Яков Борисович
ГАУЗ СО «Клинико-Диагностический Центр город Екатеринбург»
Главный врач
Российская Федерация, 620144, г. Екатеринбург, ул.8 Марта, 78-В
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
Доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии, заслуженный врач РФ
Российская Федерация, 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106
inbox@kdc-lab.ru
AuthorID: 271586

M.I. Pakharukova [1], I.S. Yuzhakova[2], Yu.G. Lagereva[1, 3], Ya.B. Beikin[1, 3]

VULVAR SQUAMOUS CELL CARCINOMA: THE RELEVANCE OF TUMOR HPV-STATUS

[1] Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg, Yekaterinburg, Russian Federation;
[2] Ural Federal University the first President of Russia Boris N. Yeltsin, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Yekaterinburg, Russian Federation;
[3] Institute of Immunology and Physiology, Ural Department of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. ***The purpose*** of the study was to study the role of human papillomavirus (HPV) in the etiopathogenesis of vulvar squamous cell carcinoma and it significance for survival and treatment. ***Material and Methods***. The relevant sources were searched and analyzed in the PubMed, Cochrane Library and e-library systems from 2000 to 2021. ***Results***. True estimation of the DNA HPV and his prognostic role in vulvar cancer has not been fully understood yet and still debatable. The inconsistent results may be due to the low frequency of the tumor

and, in connection with this, the small sample of patients for the study as well as the limited geography of the study. ***Conclusion***. Further study of HPV infection as a biomarker for predicting the course of the disease is of great interest, since the HPV status can be used to select treatment tactics as well as to monitor patients.

Keywords: squamous cell carcinoma of the vulva, human papillomavirus, prognosis factor, survival

There is no conflict of interest.
Contact details of the corresponding author:
Maria I. Pakharukova
Pakharukovami@gmail.com
Received 10.06.2021г
For citation:
Pakharukova M.I., Yuzhakova I.S., Lagereva Yu.G., Beikin Ya.B. Vulvar Squamous Cell Carcinoma: the Relevance of Tumor HPV-Status. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 147–160. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-147-160 (In Russ)

REFERENCES

1. Preti M., Rotondo J. C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S. et al. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. Infectious Agents and Cancer, 2020 Apr 1; 15:20. DOI: 10.1186/s13027-020-00286-8
2. de Bie R.P., van de Nieuwenhof H.P., Bekkers R.L.M., Melchers W.J.G., Siebers A.G., Bulten J. et al. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities. British Journal of Cancer, 2009 Jul 7;101(1):27-31. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605124
3. Léonard B., Kridelka F., Delbecque K., Goffin F., Demoulin S., Doyen J. et al. Clinical and Pathological Overview of Vulvar Condyloma Acuminatum, Intraepithelial Neoplasia, and Squamous Cell Carcinoma. BioMed Research International, 2014 Feb 25;11 DOI: 10.1155/2014/480573
4. Campaner A.B., Fernandes G.L., Cardoso F.A., Veasey J.V. Vulvar melanoma: relevant aspects in therapeutic management. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2017 Jun; 92(3) DOI: 10.1590/abd1806-4841.20174941
5. Hacker N. F., Eifel P. J., van der Velden J. Cancer of the vulva. Int J Gynecology and Obstetrics, 2015 Oct 30; 131:76-83 DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.002
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2016 Jan 7; 66 (1): 7-30 DOI: 10.3322/caac.21332
7. Clancy A. A., Spaans J. N., Weberpals J. I.. The forgotten woman's cancer: vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and a targeted approach to therapy. Annals of Oncology, 2016 Sept 1; 27(9):1696-1705 DOI: 10.1093/annonc/mdw242
8. Baandrup L.,Varbo A., Munk C., Johansen C., Frisch M., Kjaer S. K. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007-a nation wide population-based study. Gynecologic Oncology, 2011 Jul 1; 122(1): 45-49 DOI:10.1016/j.ygyno.2011.03.016
9. Judson P. L., Habermann E. B., Baxter N. N., Durham S. B., Virnig B. A. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. Obstet Gynecol, 2006 May;107(5):1018-22 DOI: 10.1097/01.AOG.0000210268.57527.a1
10. Chhabra S., Bhavani M., Deshpande A. Trends of vulvar cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2014 Jan 23; 34(2):165-168 DOI: 10.3109/01443615.2013.834310
11. Kang Y.-J., Smith M., Barlow E., Coffey K., Hacker N., Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. International Journal of Cancer, 2017 Dec 1;141(11):2174-2186 DOI: 10.1002/ijc.30900
12. Sideri M., Jones R. W., Wilkinson E. J., Preti M., Heller D. S., Scurry J. et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. The Journal of reproductive medicine, 2005 Nov;50(11):807-10 DOI: 10.1097/01.ogx.0000201921.69949.10.
13. Hoang L. N., Park K. J., Soslow R. A., Murali R. Squamous precursor lesion soft he vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology, 2016 Jun 1;48(4):291-302 DOI:10.1016/j.pathol.2016.02.015

14. Pils S., Gensthaler L., Alemany L., Horvat R., de Sanjose S., Joura E. A. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. Wiener klinische Wochenschrift, 2017 Sept 7;129:805-809 DOI: 10.1007/s00508-017-1255-2

15. Klemba A., Kukwa W., Semczuk A., Czarnecka A. M. Vulvar cancer as a target for molecular medicine. Frontiers in Bioscience, 2011 Jan 1;3:136-144 DOI: 10.2741/s139

16. Alkatout I., Schubert M., Garbrecht N., Weigel M. T., Jonat W., Mundhenke C. et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. Int J Womens Health, 2015 Mar 20;7:305-13 DOI: 10.2147/IJWH.S68979

17. Yang E.J., Kong C.S., Longacre T.A. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. Adv Anat Pathol. 2017 May;24(3):136-150
DOI: 10.1097/PAP.0000000000000149.

18. 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 Sept 26;13(9):e0204162 DOI: 10.1371/journal. pone.0204162

19. Wang F., Zhang H., Xue Y., Wen J., Zhou J., Yang X. et al. A systematic investigation of the association between HPV and the clinicopathological parameters and prognosis of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. Cancer Medicine, 2017;6(5):910-917 DOI: 10.1002/cam4.1045

20. Soares P. C., Abdelhay E. S., Thuler L. C. S., Soares B. M., Demachki S., Ferro G. V. R. et al. HPV positive, wild type TP53, and p16 overexpression correlate with the absence of residual tumors after chemoradiotherapy in anal squamous cell carcinoma. BMC Gastroenterology, 2018 Feb 21;18(1):30 DOI: 10.1186/s12876-018-0758-2

21. Babaeva N. A., Ashraphyan L. A., Antonova I. B., Aleshilova O. I., Ivashina S. V., Baranov I. I. A modern view on the etiology and pathogenesis of precancerous conditions and vulvar cancer. Visualization. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training, 2019;7(1):31-38 (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11004.

22. Wakeham K., Kavanagh K., Cuschieri K., Millan D., Pollock K. G., Bell S. et al. HPV status and favourable outcome in vulvar squamous cancer. International Journal of Cancer, 2017 Mar 1;140(5):1134-1146 DOI: 10.1002/ijc.30523

23. Ganovska A., Kovachev S. Vulvar intraepithelial neoplasia: terminology, symptoms and treatmen. Akush Ginekol (Sofiia), 2015 Jan 1;54(7):36-40 PMID: 27025107.

24. Ding X. H., Hui Y. Z., Lu L. J., Yang Z. C., Yao C. J., Sun L. J. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: a clinicopathologic study of twenty cases. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2012 Jun;41(6):382-5 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.06.005

25. McWhirter R.E., Marthick J.R., Boyle J.A., Dickinson J. L. Genetic and epigenetic variation in vulvar cancer: current research and future clinical practice. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2014 Oct;54(5):406-11 DOI: 10.1111/ajo.12241

26. Jach R., Dyduch G., Radon-Pokracka M., Przybalska P., Mika M., Dulinska-Litewka J. et al. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40 antibodies as a prognostic factors in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer. Neuro Endocrinol Lett, 2011 Aug 29;32(4):530-539 PMID: 21876509

27. Cohen P. A., Anderson L., Eva L., Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. Int J Gynecol Cancer, 2019 May;29(4):821-828 DOI: 10.1136/ijgc-2018-000135

28. Faber M. T., Sand F. L., Albieri V. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. Int.J Cancer, 2017 Sept 15;141(6):1161-1169 DOI: 10.1002/ijc.30821

29. De Vuyst H., Clifford G. M., Nascimento M. C., Madeleine M. M., Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papilomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta- analysis. Int J Cancer, 2009 Apr 1;124(7):1626-36
DOI: 10.1002/ijc.24116

30. Smith J. S., Backes D. M., Hoots B. E., Kurman R. J., Primenta J. M. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. Obstet. Gynecol, 2009 Apr;113(4):917-924 DOI: 10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0

31. de Peder L. D., da Silva C. M., Boeira V. L., Plewka J., Turkiewicz M., Consolaro M. E. L. et al.

Association between Human Papillomavirus and Non-cervical Genital Cancers in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev, 2018;19(9):2359-2371
DOI: 10.22034/apjcp.2018.19.9.2359

32. 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 Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2008 Jul; 17(7):1611-1622 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2922

33. Nerodo G. A., Zykova T. A., Ivanova V. A., Nerodo E. A. The presence of viral DNA in the tissues of patients with vulvar cancer. Obstetrics and gynecology, 2017;12:89-95 (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2017.12.89-95

34. Chulkova O. V., Novikova E. G. Features of the clinical course of precancer and vulvar cancer in young people. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training, 2017;1:83–88 (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00022

35. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M. et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. European Journal of Cancer, 2013 Jul 24;49(16):3450-3461. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.033

36. Kortekaas K.E., Bastiaannet, E., Van Doorn, H.C., Steenwijk, P.J.D.V.V., Ewing-Graham, P.C., Creutzberg, C.L., et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. Gynecol. Oncol, 2020, 159: 649–656. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.024.

37. Nooij L. S., Ter Haar N. T., Ruano D., Rakislova N., van Wezel T., Smit T.H.B.M. et al. Genomic characterization of vulvar (pre)cancers identifies distinct molecular subtypes with prognostic significance. Clinical Cancer Research, 2017 Nov;23(22):6781-9 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1302

38. Xiao X., Meng Y.-B., Bai P., Zou J., Zhang Y., Nguyen T. M. B. et al. Vulvar Cancer in China: Epidemiological Features and Risk Analysis. J Cancer, 2017; 8(15): 2950–2958. DOI: 10.7150/jca.20496

39. Guyard A., Boyez A., Pujals A., Robe C., Tran Van Nhieu J., Allory Y., et al. DNA degrades during storage in formalin-fixed and paraffn-embedded tissue blocks. Virchows Archi, 2017 Aug 15;471:491-500 DOI: 10.1007/s00428-017-2213-0

40. Foreman D., de Martel C., Lacey C. J., Soerjomataram J. L.-T., Bruni L., Vignat J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine, 2012 Nov 20;30(5):12-23 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055

41. Rasmussen C. L., Sand F. L., Frederiksen M. F., Andersen K. K., Kjaer S. K. Does HPV status influence survival after vulvar cancer? Int J Cancer, 2018 Mar 15;142(6):1158-1165 DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.31139

42. Rodrigues I. S., Lavorato-Rocha A. M., de MMB, Stiepcich M. M., de Carvalho F. M., Baiocchi G. et al. Epithelial-mesenchymal transition-like events in vulvar cancer and its relation with HPV. British Journal of Cancer, 2013 Jun 18;109:184-194 DOI: 10.1038/bjc.2013.273.

43. van de Nieuwenhof H. P., van Kempen L. C. L. T., de Hullu J. A., Bekkers R. L. M., Bulten J., Melchers W. J. G. et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2009 Jul;18(7):2061-7
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209

44. Knopp S., Nesland J.M., Trop C., et al. p14ARF, a prognostic predictor in HPV-negative vulvar carcinoma. Am J Clin Pathol. 2006;126: 266–76 DOI: 10.1309/e9e8y9wg5qe3lk29

45. Hay C. M., Lachance J. A., Lucas F. L., Smith K. A., Jones M. A. Biomarkers p16, human papillomavirus and p53 predict recurrence and survival in early stage squamous cell carcinoma of the vulva. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2016 Jul;20(3);252-256
DOI: 10.1097/LGT.0000000000000182

46. Alonso I. F., Del Pino M., Castillo P., Torne A., Fuste P., Rios J. et al. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? Gynecologic Oncology, 2011 Sept 1;122(3):509-514 DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.016

47. Pinto A. P., Schlecht N. F., Pintos J., Kaiano J., Franco E. L., Crum C. P. et al. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. Gynecologic Oncology, 2004 Mar 1;92(3):856-865 DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.052

48. Weberpals J.I., Lo B., Duciaume M.M., Spaans J. N., Clancy A. A., Dimitroulakos J., et al. Vulvar

squamous cell carcinoma (VSCC) as two diseases: HPV status identifies distinct mutational profiles including oncogenic fibroblast growth factor receptor 3. Clin Cancer Res, 2017 April 4;23(15):4501-4510 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3230

49. Tringler B., Grimm C., Dudek G., Zeillinger R., Tempfer C., Speiser P., et al. p16INK4a expression in invasive vulvar squamous cell carcinoma. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol, 2007 Sep 01;15(3):279-283 DOI: 10.1097/01.pai.0000213118.81343.32

50. McAlpine J. N., Kim S., Akbari Y., Eshragh S., Reuschenbach M., von Knebel Doeberitz M. et al. HPV-independent differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is associated with an aggressive clinical course. Int J Gynecol Pathol, 2017 Nov;36(6):507-516 DOI: 10.1097/PGP.0000000000000375

51. Yap M. L., Allo G. , Cuartero J., Pintilie M., Kamel-Reid S., Murphy J. et al. Prognostic Significance of Human Papilloma Virus and p16 Expression in Patients with Vulvar Squamous Cell Carcinoma who Received Radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018 Apr;30(4):254-261 DOI: 10.1016/j.clon.2018.01.011.

52. Allo, G., Yap, M.L., Cuartero, J., Milosevic, M., Ferguson, S., Mackay H., et al. HPV-independent Vulvar Squamous Cell Carcinoma is Associated With Significantly Worse Prognosis Compared With HPV-associated Tumors. Int J Gynecol Pathol 2020. 39 (4), 391–399. DOI: https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000620.

53. Lee L. J., Howitt B., Catalano P., Tanaka C., Murphy R., Cimbak N. et al. Prognostic importance of human papillomavirus (HPV) and p16 positivity in squamous cell carcinoma of the vulva treated with radiotherapy. Gynecologic Oncology, 2016 Jun 2;142(2):293-298

DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.019

54. Horne Z. D., Dohopolski M. J., Pradhan D., Bhargava R., Edwards R. P. , Kelley J. L . Human papillomavirus infection mediates response and outcome of vulvar squamous cell carcinomas treated with radiation therapy. Gynecol Oncol, 2018 Oct;151(1):96-101.

DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.08.002

55. Proctor L., Hoang L. , Moore J., Thompson E., Leung S., Natesan D. et al. Association of Human Papilloma Virus Status and Response to Radiotherapy in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer, 2020 Jan 3;30(1):100-106

DOI: 10.1136/ijgc-2019-000793

56. Dohopolski M.J., Horne Z.D., Pradhan D., Bhargava R., Edwards R.P., Kelley J.L., et al. The prognostic significance of p16 status in patients with vulvar cancer treated with vulvectomy and adjuvant radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019 Jan 1; 103:152–60. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.014

57. Ang K. K., Harris J., Wheeler R., Weber R., Rosenthal D. I., Nguyen-Tan P. F. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. The New England Journal of Medicine, 2010 Jul 1;363:24-35 DOI: 10.1056/NEJMoa0912217

58. Mirghani H., Amen F., Tao Y., Deutsch E., Levy A. Increased radiosensitivity of HPV-positive head and neck cancers: molecular basis and therapeutic perspectives. Cancer Treatment Reviews, 2015 Oct 15;41(10):844-852 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.10.001

59. Kimple R. J., Smith M. A., Blitzer G. C., Torres A. D., Martin J. A., Yang R. Z. et al. Enhanced radiation sensitivity in HPV-positive head and neck cancer. Cancer Research, 2013 Aug;73(15):4791-800 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0587

60. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. Nature Reviews Cancer, 2002 May 1;2:342-350 DOI: https://doi.org/10.1038/nrc798

61. Shay J. W., Roninson I. B. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. Oncogene, 2004 Apr 12;23:2919-2933. DOI: 10.1038/sj.onc.1207518

Autors

Maria I. Pakharukova
Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg
Biologist of the cytologycal laboratory
78B 8 Marta str. Yekaterinburg Russian Federation 620144
Pakharukovami@gmail.com
SPIN-код: 3698-8240
https://orcid.org/0000-0001-6019-3463

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-147-160

Irina S. Yuzhakova
Ural Federal University the first President of Russia Boris N. Yeltsin, Institute of Natural Sciences and Mathematic
Student
48 Kuibyshev str. Yekaterinburg Russian Federation 620026
Yuzhakova71@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-6184-1028

Yulia G. Lagereva
Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg
MD, head of laboratory of clinical immunology
78B 8 Marta str. Yekaterinburg Russian Federation 620144
Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Department of the Russian Academy of Sciences
Senior researcher of laboratory of immunopathophysiology, PHD
106 Pervomaiskaya str. Yekaterinburg Russian Federation 620049
Anna-lagereva@yandex.ru
AuthorID: 568784
https://orcid.org/0000-0001-8211-0753

Yakov B. Beikin
Clinical and Diagnostic Center of Yekaterinburg
78B 8 Marta str. Yekaterinburg Russian Federation 620144
Head of Clinical Diagnostic Center
Science Institute of Immunology and Physiology, Ural Department of the Russian Academy of Sciences
Head of laboratory of immunopathophysiology. MD, PhD, Professor
106 Pervomaiskaya str. Yekaterinburg Russian Federation 620049
inbox@kdc-lab.ru
AuthorID: 271586