



Патоморфологическая и патогистологическая характеристика рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном

О. В. Совпель^{1,2}, А. В. Малик¹, Ю. И. Стрельченко², И. В. Совпель^{1,2},
В. Ю. Михайличенко³, Д. С. Паршин^{4✉}

¹ Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

² Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация

³ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

⁴ Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Российская Федерация

✉ parshin.doc@gmail.com

Аннотация

Цель исследования. Изучить патоморфологическую и патогистологическую характеристику рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном.

Пациенты и методы. В исследование были включены 73 пациентки, проходившие обследование и лечение в Республиканском онкологическом центре им. Г. В. Бондаря в период с 2002 по 2019 г. Выполнено комплексное морфологическое исследование, включающее оценку удельного объема сосудов микрогемодикуляторного русла и клеточных инфильтратов.

Результаты. Опухоль чаще всего локализовалась в области больших половых губ (57,5 %), с вовлечением клитора (12,3 %) и мочеиспускательного канала (6,8 %), иногда поражая малые и большие половые губы (23,3 %). Макроскопически преобладала инфильтративно-отечная форма (63 %), затем эндофитная (20,6 %) и экзофитная форма (16,4 %). У больных с инвазивной карциномой вульвы, ассоциированной со склерозирующим лихеном, часто выявлялись недифференцированные типы вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN): из 73 наблюдений в 52 случаях (71,2 ± 5,3 %). VIN1 был отмечен в 11 (15,1 ± 4,2 %), VIN2 в 16 (21,9 ± 4,8 %) и VIN3 в 25 (34,2 ± 5,5 %) случаях. Так, при VIN3, ассоциированной со склерозирующим лихеном (СЛ), удельный объем сосудов составил 0,1104 ± 0,0103. В высоко дифференцированной инвазивной плоскоклеточной карциноме у пациенток со СЛ этот показатель был статистически значимо больше – 0,1677 ± 0,0090 ($p < 0,001$). Количество клеток на 1 мм² стромы увеличивалось с уменьшением степени дифференцировки: при G1–1439 ± 56, при G2–1550 ± 74, и при G3–1729 ± 138. Среднее число клеток в поле зрения также возрастало: при G1–356 ± 05, при G2–396 ± 30, при G3–520 ± 35. Удельный объем лимфоцитов снижался с повышением злокачественности опухоли: G1–96,3 ± 2,1 %, G3–78,4 ± 3,9 %. Содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда увеличивалось: нейтрофилы G1–3,3 ± 0,5 %, G3–5,9 ± 0,2 %; макрофаги G1–2,6 ± 0,13 %, G3–4,8 ± 0,3 %. Удельный объем паренхимы при G1 составлял 0,3501 ± 0,0194, при G2–0,3711 ± 0,0203, и при G3–0,4030 ± 0,0219. Удельный объем стромы, напротив, снижался: G1–0,2052 ± 0,0218, G2–0,1650 ± 0,0206, G3–0,1477 ± 0,0198.

Заключение. Исследование показало значительное влияние степени дифференцировки рака вульвы на морфологические характеристики опухоли и сосудов микрогемодикуляторного русла, что может быть использовано для улучшения диагностических и лечебных подходов.

Ключевые слова:

рак вульвы, склерозирующий лихен, вульварная внутриэпителиальная неоплазия, патоморфология, патогистология

Для цитирования: Совпель О. В., Малик А. В., Стрельченко Ю. И., Совпель И. В., Михайличенко В. Ю., Паршин Д. С. Патоморфологическая и патогистологическая характеристика рака вульвы, ассоциированного со склерозирующим лихеном. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 101-110. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-8> EDN: JKNYUH

Для корреспонденции: Паршин Дмитрий Сергеевич – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Российская Федерация
Адрес: 414000, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121
E-mail: parshin.doc@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания №14 от 07.02.2023 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 03.10.2024; одобрена после рецензирования 05.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

Pathomorphological and pathohistological characteristics of vulvar cancer associated with lichen sclerosus

O. V. Sovpel^{1,2}, A. V. Malik¹, Yu. I. Strelchenko², I. V. Sovpel^{1,2}, V. Yu. Mikhailichenko³, D. S. Parshin⁴✉

¹ G. V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

² M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

³ S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

⁴ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

✉ parshin.doc@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To study the pathomorphological and pathophysiological characteristics of vulvar cancer associated with sclerosing lichen.

Patients and methods. The study included 73 patients who underwent examination and treatment at the G. V. Bondar Republican Cancer Center in the period from 2002 to 2019. We performed a comprehensive morphological study, including an assessment of the specific volume of microhemocirculatory vessels and cellular infiltrates.

Results. The tumor was most often localized in the area of the labia majora (57.5 %), with affected of the clitoris (12.3 %) and urethra (6.8 %), sometimes affecting both the labia minora and labia majora (23.3 %). Macroscopically, the infiltrative-edematous form predominates (63 %), followed by endophytic (20.6 %) and exophytic forms (16.4 %). In patients with invasive vulvar carcinoma associated with lichen sclerosus, undifferentiated types of VIN are often detected: in 52 cases out of 73 observations (71.2 ± 5.3 %). VIN1 was noted in 11 (15.1 ± 4.2 %), VIN2 in 16 (21.9 ± 4.8 %) and VIN3 in 25 (34.2 ± 5.5 %) cases. Thus, in VIN3 associated with LS, the specific volume of vessels was on average 0.1104 ± 0.0103. In well-differentiated invasive squamous cell carcinoma in patients with LS, this indicator was statistically significantly higher – 0.1677 ± 0.0090 ($p < 0.001$). The number of cells per 1 mm² of stroma increased with decreasing differentiation degree: 1439 ± 56 in G1, 1550 ± 74 in G2, and 1729 ± 138 in G3. The average number of cells in the field of view also increased: 356 ± 05 in G1, 396 ± 30 in G2, and 520 ± 35 in G3. The specific volume of lymphocytes decreased with increasing tumor malignancy: G1–96.3 ± 2.1 %, G3–78.4 ± 3.9 %. The content of neutrophilic leukocytes and macrophage cells increased: neutrophils, G1–3.3 ± 0.5 %, G3–5.9 ± 0.2 %; macrophages, G1–2.6 ± 0.13 %, G3–4.8 ± 0.3 %. The specific volume of the parenchyma was 0.3501 ± 0.0194 in G1, 0.3711 ± 0.0203 in G2, and 0.4030 ± 0.0219 in G3. The specific volume of the stroma, on the contrary, decreased: G1–0.2052 ± 0.0218, G2–0.1650 ± 0.0206, G3–0.1477 ± 0.0198.

Conclusion. The study showed a significant impact of the degree of differentiation of vulvar cancer on the morphological characteristics of the tumor and vessels of the microhemocirculatory bed, which can be used to improve diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords:

vulvar cancer, lichen sclerosus, vulvar intraepithelial neoplasia, pathomorphology, pathohistology

For citation: Sovpel O. V., Malik A. V., Strelchenko Yu. I., Sovpel I. V., Mikhailichenko V. Yu., Parshin D. S. Pathomorphological and pathohistological characteristics of vulvar cancer associated with lichen sclerosus. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 101-110. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-8> EDN: JKHYUH

For correspondence: Dmitry S. Parshin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor at the Department of General Surgery with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Address: 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

E-mail: parshin.doc@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Compliance with ethical standards: The study was carried out in compliance with ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the DonGMU, the Russian Federation Ministry of Health (extract from the protocol of the meeting No. 14 dated 02/07/2023). Informed consent was received from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 10.03.2024; approved after reviewing 05.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак вульвы – одна из наиболее редко встречающихся злокачественных опухолей женских половых органов, распространенность которой составляет 4 % гинекологических злокачественных новообразований [1]. В 90 % наблюдений морфологически верифицируется плоскоклеточный рак, который разделяют на два клинико-патологических подтипа в зависимости от этиологии. Первый подтип связан с персистирующей инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), второй подтип ассоциирован со склерозирующим лишаем (лихеном) (СЛ) [2–4].

СЛ – хроническое воспалительное слизисто-кожное заболевание, поражающее генитальную и экстрагенитальную зону. Точная распространенность у женщин неизвестна: некоторые отчеты предполагают распространенность от 1: 300 до 1: 1000, также сообщается о распространенности 1,7 % в общей гинекологической практике [5]. СЛ чаще встречается после менопаузы (средний возраст постановки диагноза составляет от 52 до 60 лет) [6, 7]. Большинство исследователей предполагают аутоиммунную этиологию с генетической предрасположенностью [8, 9].

Онкогенный потенциал СЛ является предметом дискуссий. В отличие от более распространенных высокоградиентных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений вульвы, связанных с инфекцией ВПЧ и базалоидной плоскоклеточной карциномой вульвы, СЛ чаще связан с дифференцированной интраэпителиальной неоплазией вульвы, которая часто прогрессирует до ороговевающей базалоидной плоскоклеточной карциномы. Анализ всего генома показал генетические и эпигенетические доказательства клональной связи между лихеном, интраэпителиальной неоплазией вульвы и не связанной с ВПЧ плоскоклеточной карциномой вульвы. В частности, мутации с важным онкогенным потенциалом, такие как метилирование промотора TP53 и CDKN2A, были обнаружены в плоскоклеточной карциноме вульвы. Кроме того, как при СЛ, так и при плоскоклеточной карциноме вульвы наблюдалось снижение количества дендритных клеток (клеток Лангерганса), что указывает на возможное нарушение процессов иммунного распознавания, инициальных для развития иммунного ответа [10–13].

Детальный анализ патоморфологических и патогистологических характеристик опухолевого процесса может позволить выявить дополнительные признаки прогноза заболевания и способствовать разработке персонализированных методов диагностики и лечения рака вульвы.

Цель исследования: изучить патоморфологическую и патогистологическую характеристику рака вульвы, ассоциированного со СЛ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретро- и проспективное комплексное исследование были включены 73 пациентки, проходившие обследование и лечение в Республиканском онкологическом центре им. Г. В. Бондаря в период с 2002 по 2019 г. У всех пациентов рак вульвы был ассоциирован с хроническими воспалительными процессами и дистрофическими состояниями, объединенными в понятие «рак вульвы, ассоциированный со склерозирующим лихеном». Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (выписка из протокола заседания № 14 от 07.02.2023 г.).

Выполнено комплексное морфологическое исследование, включающее оценку удельного объема сосудов микрогемодикуляторного русла и клеточных инфильтратов. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Ткань заливали в парафин по стандартной методике. На ротационном микротоме МПС-2 изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону, Вергоффом, толудиновым синим при pH 2,6 и 5,3, ставили ШИК-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой.

В основу морфометрического исследования положен точечный метод полей Глаголева. Определяли общий удельный объем клеток воспалительных инфильтратов; удельные объемы нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток, лаброцитов. При проведении морфометрических исследований руководствовались основными принципами, изложенными в руководстве Г. Г. Автандилова [14].

Анализ изображения осуществлялся на универсальном микроскопе Hund H500 с телевизионной системой, соединенной с персональным компьютером OEM IBM PC/AT Pentium.

Морфологическое и морфометрическое исследование проведены на базе отдела патоморфологии ЦНИЛ Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького.

Статистический анализ

Для получения математических результатов были использованы программы Statistica 5.5 и MedStat v. 5.2, методы описательной статистики, для сравнения выборок использован U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента для сравнения средних значений двух независимых между собой выборок. Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опухоль чаще всего локализовалась в области больших половых губ (57,5 %), с вовлечением клитора (12,3 %) и мочеиспускательного канала (6,8 %), иногда поражая малые и большие половые губы (23,3 %). Макроскопически преобладает инфильтративно-отечная форма (63 %), затем эндофитная (20,6 %) и экзофитная форма (16,4 %).

Патоморфологический диагноз СЛ основан на выявлении атрофии эпидермиса, вакуольной дистрофии базальных кератиноцитов, потери эпидермальных выростов, гиперкератоза или акантоза и лимфоцитарной инфильтрации. Присутствует меланоз с пролиферацией меланоцитов в базальном, пара-базальном слое и дерме. В углублениях эпидермиса и устьях фолликулов наблюдается гиперкератоз и роговые пробки. В субэпидермальной зоне отмечаются отек, набухание, разрыхление коллагеновых волокон и гиалиноз. В дерме ниже зоны отека выявляются лимфоцитарные инфильтраты (рис. 1, табл. 1).

В эпидермисе преобладали атрофия, гиперплазия и дисплазия, вплоть до развития внутри-эпителиальной и инвазивной карциномы. В дерме

и строме опухоли доминировали пролиферативное воспаление. У больных с инвазивной карциномой вульвы, ассоциированной со СЛ, часто выявляются недифференцированные типы VIN – из 73 наблюдений в 52 случаях. Недифференцированные типы VIN характеризуются дезориентацией эпителиальной архитектуры и нарушением созревания кератиноцитов с клеточной атипией. При наличии очагов инвазии такие участки расценены как инвазивная карцинома. Отличительная характеристика инвазивного рака и VIN, ассоциированных со СЛ, – высокая плотность лимфоцитов по периферии роста и в ткани новообразования (рис. 2).

Независимо от степени дифференцировки инвазивной плоскоклеточной карциномы вульвы, ассоциированной со СЛ, показатели иммунных и воспалительных клеточных инфильтратов были высокими. С повышением злокачественности увеличивается количество иммунокомпетентных клеток на 1 мм² стромы. Разница между показателями G1 и G3 была статистически значимой ($p < 0,05$), что может быть показателем прогрессии опухоли (табл. 2).

При снижении степени дифференцировки рака вульвы (G1–G3) уменьшается удельный объем лим-

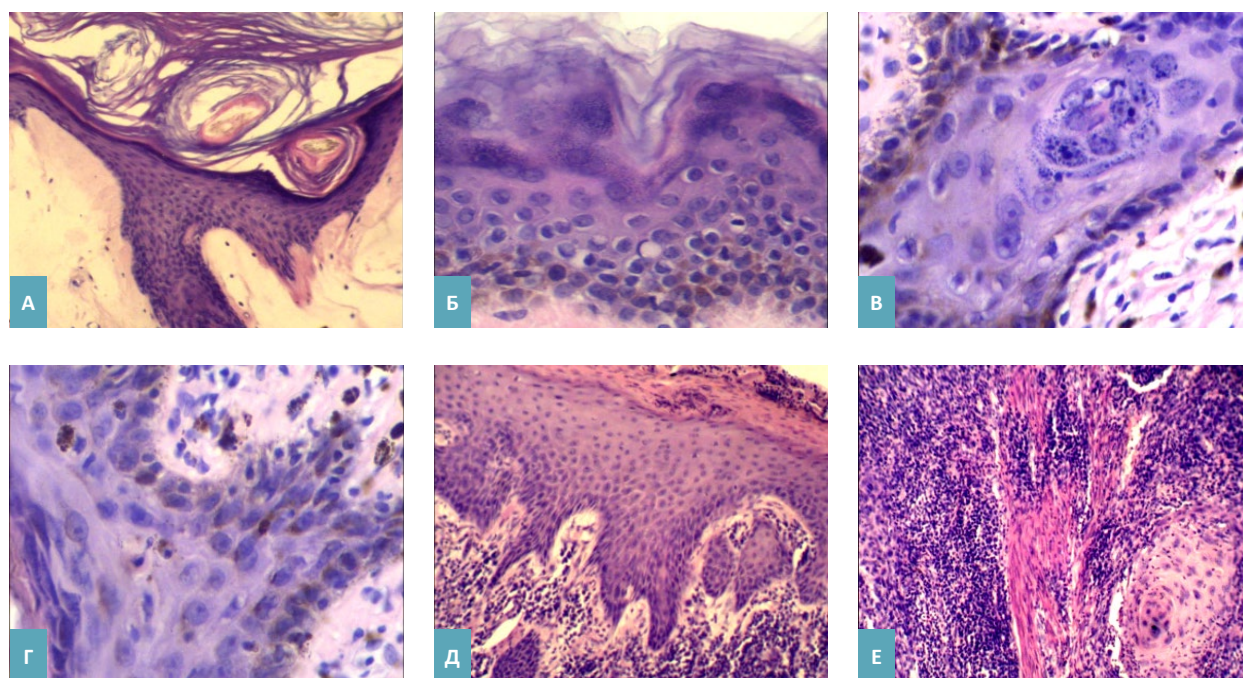


Рис. 1. Склерозирующий лихен: А – атрофия эпидермиса и гиперкератоз, формирование роговых кист; Б – дискератоз в клетках рогового слоя по типу «контагиозного моллюска»; В, Г – дисплазия клеток парабазального слоя, увеличение количества меланоцитов; Д – выраженный акантоз и гиперкератоз, Е – обширные полосовидные инфильтраты. Окраска: А–Е – гематоксилином + эозином. Ув.: А–Г – $\times 400$, Д, Е – $\times 120$.

Fig. 1. Lichen sclerosus: А – epidermal atrophy and hyperkeratosis, formation of keratotic cysts; Б – dyskeratosis in the cells of the corneal layer in the form of "molluscum contagiosum"; В, Г – dysplasia of parabasal layer cells, increased number of melanocytes; Д – pronounced acanthosis and hyperkeratosis; Е – extensive strip-like infiltrates. Staining: А–Е – Hematoxylin & Eosin. Magnification: А–Г – $\times 400$, Д, Е – $\times 120$.

фоцитов и увеличивается содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда.

Показатель удельного объема сосудов микрогемокрикулярного русла может служить важным количественным дифференциально-диагностическим критерием между VIN 3 и инвазивной плоскоклеточной карциномой (рис. 3).

Таким образом, при VIN3, ассоциированной со СЛ, удельный объем сосудов статистически значимо снижался по сравнению с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой ($p \leq 0,001$). Количе-

ство клеток на 1 мм² стромы увеличивалось по мере снижения степени дифференцировки, как и среднее число клеток в поле зрения ($p \leq 0,05$).

При исследовании клеточного состава оказалось, что удельный объем лимфоцитов снижался с повышением злокачественности опухоли, а содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда увеличивалось ($p \leq 0,05$). Отмечено, что с повышением злокачественности опухоли удельный объем паренхимы увеличивался, а удельный объем стромы, напротив, снижался ($p \leq 0,05$).

Таблица 1. Морфометрические показатели паренхимы и стромы рака вульвы, ассоциированного с СЛ в зависимости от степени катаплазии			
Table 1. Morphometric parameters of parenchyma and stroma of vulvar cancer associated with LS depending on the degree of cataplasia			
Морфометрические показатели / Morphometric indicators	Инвазивная плоскоклеточная карцинома вульвы / Invasive squamous cell carcinoma of the vulva		
	G1 (n = 12)	G2 (n = 15)	G3 (n = 17)
Удельный объем паренхимы / Specific volume of parenchyma	0,3501 ± 0,0194 ¹	0,3711 ± 0,0203	0,4030 ± 0,0219 ¹
Удельный объем стромы / Specific volume of stroma	0,2052 ± 0,0218 ¹	0,1650 ± 0,0206	0,1477 ± 0,0198 ¹
Удельный объем сосудов / Specific volume of vessels	0,1677 ± 0,0090 ²	0,1422 ± 0,0128	0,1104 ± 0,0103 ²
Коэффициент васкуляризации / The coefficient of vascularization	0,3718 ± 0,0209	0,3831 ± 0,0179	0,3561 ± 0,0223
Удельный объем очагов некроза / Specific volume of necrotic foci	0,0401 ± 0,0133	0,0664 ± 0,0181	0,0941 ± 0,0139
Митотический индекс в ‰ / Mitotic index in ‰	15,01 ± 0,73	18,1,09 ± 0,85	20,04 ± 0,79
Апоптотический индекс в ‰ / The apoptotic index in ‰	6,10 ± 0,51	5,63 ± 0,71	6,31 ± 0,50

¹ – значения при $p \leq 0,05$ / values at $p \leq 0.05$;
² – значения при $p \leq 0,001$ / values at $p \leq 0.001$.

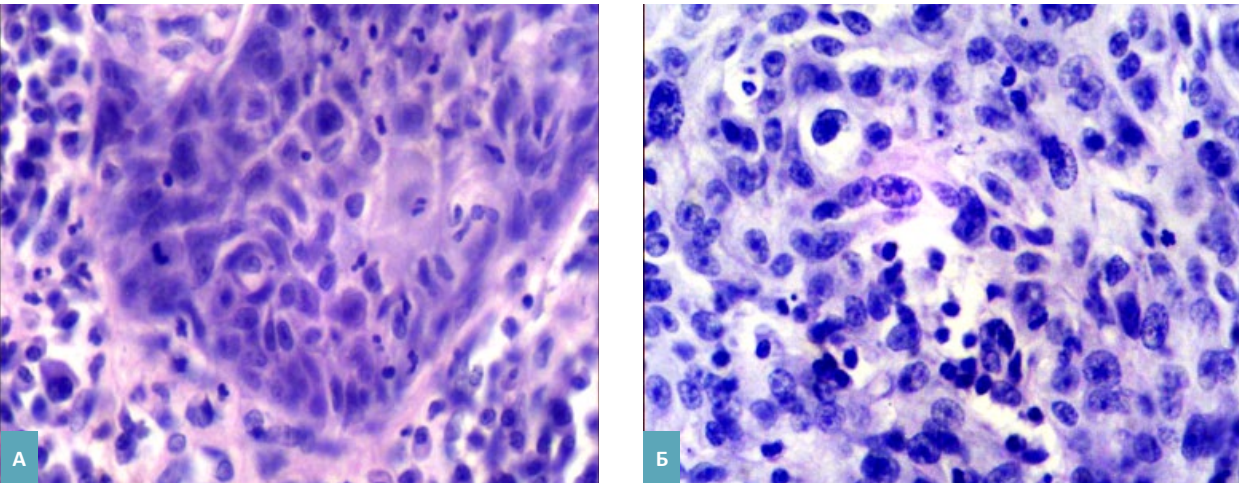


Рис. 2. Высокий удельный объем лимфоцитов по периферии вульварной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени (А) и внутри ткани инвазивного рака вульвы (Б). Окраска гематоксилином + эозином, ув. ×400.

Fig. 2. High specific volume of lymphocytes at the periphery of severe vulvar intraepithelial neoplasia (A) and within the tissue of invasive vulvar cancer (B). Hematoxylin & Eosin staining, ×400.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологическая оценка перитуморозных дерматозов и предшествующих поражений является сложной задачей и может привести к неправильной диагностике. Предыдущие исследования доказательно подтвердили, что дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (dVIN) может быть ошибочно диагностирована как СЛ и что сверхэкспрессия p53 может происходить как при доброкачественных, так и при неопластических состояниях [15].

Было установлено, что эпигенетические пути являются причиной или катализатором заболевания, в частности miR-155, downstream targets of ECM1, галектин-7, p53 и эпигенетические модификации CDKN2A [16].

Рецидивирующие варианты зародышевой линии в четырех генах были идентифицированы как вероятно пагубные для правильной функции белка в случаях СЛ. Гены с вариантами включают CD177 (активация нейтрофилов), CD200 (ингибиторный сигнал макрофагам), ANKRD18A (белок анкиринового повтора, эпигенетическая регуляция) и LATS2 (корепрессор

Таблица 2. Качественная и количественная характеристики клеточных инфильтратов в строме высоко-, умеренно-, и низкодифференцированного инвазивного плоскоклеточного рака вульвы, ассоциированной со СЛ
Table 2. Qualitative and quantitative characteristics of cellular infiltrates in the stroma of well, moderately, and poorly differentiated invasive squamous cell carcinoma of the vulva associated with lichen sclerosis

Наименование показателя / Parameter	Степень дифференцировки опухоли / The grade of tumor differentiation		
	G1, n = 20	G2, n = 24	G3, n = 29
Количество клеток на 1 мм ² / Number of cells per 1 mm ²	143,9 ± 5,6 ¹	155,0 ± 7,4 ¹	172,9 ± 13,8 ¹
Среднее число клеток в поле зрения / The average number of cells in the field of view	35,6 ± 0,5	39,6 ± 3,0	52,0 ± 3,5
Клеточный состав инфильтрата, % / Cellular composition of the infiltrate, %			
лимфоциты / lymphocytes	96,3 ± 2,1 ¹	92,8 ± 4,5	78,4 ± 3,9 ¹
плазмocyты / plasmacytes	0,11 ± 0,2	0,9 ± 0,4	3,2 ± 0,5
нейтрофилы / neutrophils	3,3 ± 0,5 ¹	4,3 ± 0,7	5,9 ± 0,2 ¹
макрофаги / macrophages	2,6 ± 0,13 ¹	4,6 ± 0,2	4,8 ± 0,3 ¹

¹ – значения при $p \leq 0,05$ / values at $p \leq 0.05$.

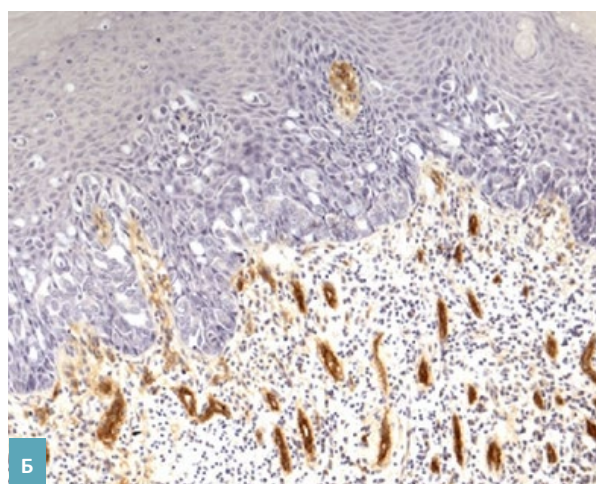
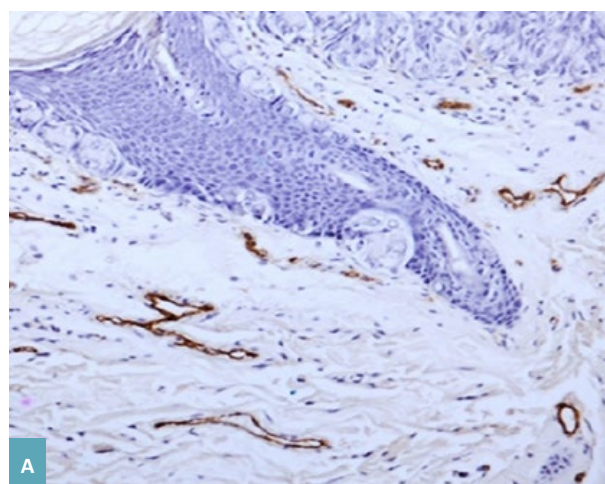


Рис. 3. Сосуды микрогемоциркуляторного русла: А – при вульварной внутриэпителиальной неоплазии тяжелой степени (VIN 3); Б – при высоко дифференцированной инвазивной плоскоклеточной карциноме со СЛ.

Fig. 3. Vessels of the microhemocirculatory bed: A – in case of severe vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3); Б – in case of well-differentiated invasive squamous cell carcinoma with LS.

сигнализации андрогенов). Хотя клиническое значение этих геномных изменений в настоящее время не определено, предыдущие исследования показывают, что активация нейтрофилов и ингибирование макрофагов могут быть связаны с гранулематозными и аутоиммунными заболеваниями, тогда как белок анкиринового повтора и сигнализация андрогенов корепрессора были связаны с активностью супрессоров опухолей. Будущие исследования должны быть сосредоточены на выявлении того, присутствуют ли эти сходства в других семьях с вульварным СЛ, чтобы лучше понять патофизиологию этого состояния и определить лечение [17].

Ряд исследований подчеркивает несколько «диагностических ловушек» при оценке образцов. Базалоидный вариант dVIN встречался в 21 % случаев рака и иногда был единственным присутствующим предшествующим поражением; признаками, позволяющими отличить его от регенеративного эрозивного красного плоского лишая, является паракератоз, минимальное утолщение эпителия, аномальные митотические фигуры и большая ядерная гиперхроматизация [18].

Гипертрофический вариант dVIN наблюдался в 14 % случаев и является имитатором гипертрофического СЛ; наличие атипичных ядер вдали от воспаленного дермоэпидермального соединения является основной отличительной характеристикой. Другой признак, который может вызвать диагностическую неясность, – это псевдоэпителиоматозная гиперплазия, доброкачественное плоскоклеточное пролиферативное состояние, которое встречается при СЛ и узловатой почесухе и гистопатологически напоминает плоскоклеточную карциному. Ошибочное принятие псевдоэпителиоматозной гиперплазии за плоскоклеточную карциному приводит к ненужному хирургическому вмешательству. Наконец, случаи СЛ с отеком, фиброзным или локализованным изменением коллагена могут быть неверно истолкованы как неспецифическая лихеноидная реакция [19].

Следует также отметить, что СЛ часто ассоциируется с другими иммунными расстройствами, такими как локализованная склеродермия, системный склероз, тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет 1-го типа и гнездная алопеция [20]. В серии клинических наблюдений из 211 пациентов с подтвержденным СЛ у 29,9 % было заболевание

щитовидной железы, что намного выше, чем в общей популяции [21]. В другом клиническом исследовании состоящим из серии 472 пациентов с локализованной склеродермией СЛ встречался чаще, на что указывает отношение шансов 18,1 [22]. Распространенность псориаза у женщин с СЛ (7,5 %) выше, чем в общей популяции; таким образом, также была зарегистрирована возможная связь между СЛ и псориазом.

СЛ – это недостаточно изученный и зачастую неправильно диагностируемый дерматоз, при этом его патогенез до сих пор не полностью понятен. Позднее распознавание СЛ может изменить качество жизни и увеличить риск рака половых органов. Периодический контроль необходим для раннего выявления характерных осложнений. Хотя лазерная регенеративная терапия и более инновационные подходы с топическими JAK-ингибиторами являются многообещающими, сверхмощные топические кортикостероиды по-прежнему являются наиболее часто используемым лечением первой линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью инвазивной карциномы вульвы, ассоциированной со СЛ, является частое выявление недифференцированных типов VIN, которые характеризовались дезориентацией эпителиальной архитектуры и нарушением созревания кератиноцитов с клеточной атипией. Отличительной характеристикой инвазивного рака и VIN, ассоциированных со СЛ, являлась высокая плотность лимфоцитов по периферии роста и в ткани новообразования, причем, с увеличением злокачественности она увеличивалась. И наоборот, при снижении степени дифференцировки рака вульвы (G1–G3) уменьшался удельный объем лимфоцитов и увеличивалось содержание нейтрофильных лейкоцитов и клеток макрофагального ряда. Примечательно, что при VIN3, ассоциированным со СЛ, удельный объем сосудов опухоли статистически значимо снижался по сравнению с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой. Исследование показало значительное влияние степени дифференцировки рака вульвы на морфологические характеристики опухоли и сосудов микрогемокрикулярного русла, что может быть использовано для улучшения диагностических и лечебных подходов.

Список источников

1. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. Доступно по: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Дата обращения: 10.11.2024.
2. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):128–138. <https://doi.org/10.1111/his.13989>
3. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020 May;157(2):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.029>

4. Zięba S, Pouwer AW, Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, et al. Somatic Mutation Profiling in Premalignant Lesions of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 10;21(14):4880. <https://doi.org/10.3390/ijms21144880>
5. Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of Development of Vulvar Cancer in Women With Lichen Sclerosus or Lichen Planus: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. 2022 Jul 1;26(3):250–257. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000673>
6. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015 Mar 20;7:305–313. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s68979>
7. Адамян Л. В., Котова Е. Г., Протасова А. Э., Пивазян Л. Г., Папанова Е. К. Современная оперативная гериатрическая гинекология. Проблемы репродукции. 2024;30(1):10–25. <https://doi.org/10.17116/repro20243001110>
8. Mitra S, Sharma MK, Kaur I, Khurana R, Modi KB, Narang R, et al. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions. *Cancer Manag Res*. 2018 Jan 9;10:61–68. <https://doi.org/10.2147/cmar.s143316>
9. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, Angleitner L, Barinoff J, Beckmann MW, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No.032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 Oct;79(10):1060–1078. <https://doi.org/10.1055/a-0919-4959>
10. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):121–128. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0009>
11. Deppe G, Mert I, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 May;40(5):1217–1225. <https://doi.org/10.1111/jog.12352>
12. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1279–1287. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.407>
13. Гребенкин Е. В., Кондрашова Л. М., Untesco М., Епишкина А. А., Кещьян К. С. Аденоплоскоклеточный рак в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища – редкий клинический случай. Вопросы онкологии. 2024;70(1):119–122. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-119-1225>
14. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Букинист; 1990, 384 с.
15. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int*. 2020 Apr 21;2020:7480754. <https://doi.org/10.1155/2020/7480754>
16. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An autoimmune pathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019 Jun 2;15(7):1429–1439. <https://doi.org/10.7150/ijbs.34613>
17. Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, Koeppe ES, Stoffel EM, Kiel MJ, Berger MB. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosus Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Jul;23(3):214–219. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000482>
18. Day T, Otton G, Jaaback K, Weigner J, Scurry J. Is Vulvovaginal Lichen Planus Associated With Squamous Cell Carcinoma? *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Apr;22(2):159–165. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000384>
19. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosus predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016 Sep;142(3):420–426. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.06.019>
20. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1432–1435. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.11.1432>
21. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis. *J Reprod Med*. 2007 Jan;52(1):28–30.
22. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosis and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1157–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.04.003>

References

1. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Accessed: 10.11.2024.
2. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):128–138. <https://doi.org/10.1111/his.13989>
3. Eva LJ, Sadler L, Fong KL, Sahota S, Jones RW, Bigby SM. Trends in HPV-dependent and HPV-independent vulvar cancers: The changing face of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2020 May;157(2):450–455. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.029>
4. Zięba S, Pouwer AW, Kowalik A, Zalewski K, Rusetska N, Bakula-Zalewska E, et al. Somatic Mutation Profiling in Premalignant Lesions of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 10;21(14):4880. <https://doi.org/10.3390/ijms21144880>
5. Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of Development of Vulvar Cancer in Women With Lichen Sclerosus or Lichen Planus: A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. 2022 Jul 1;26(3):250–257. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000673>

6. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Günther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health*. 2015 Mar 20;7:305–313. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s68979>
7. Adamyan LV, Kotova EG, Protasova AE, Pivazyayn LG, Papanova EK. Modern operative gynecology in geriatric patients. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2024;30(1):10–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20243001110>
8. Mitra S, Sharma MK, Kaur I, Khurana R, Modi KB, Narang R, et al. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions. *Cancer Manag Res*. 2018 Jan 9;10:61–68. <https://doi.org/10.2147/cmar.s143316>
9. Schnürch HG, Ackermann S, Alt-Radtke CD, Angleitner L, Barinoff J, Beckmann MW, et al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Vaginal Cancer and Its Precursors. Guideline of the DGGG and the DKG (S2k-Level, AWMF Registry No.032/042, October 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019 Oct;79(10):1060–1078. <https://doi.org/10.1055/a-0919-4959>
10. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):121–128. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0009>
11. Deppe G, Mert I, Winer IS. Management of squamous cell vulvar cancer: a review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 May;40(5):1217–1225. <https://doi.org/10.1111/jog.12352>
12. Hinten F, van den Einden LC, Hendriks JC, van der Zee AG, Bulten J, Massuger LF, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1279–1287. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.407>
13. Grebenkin EV, Kondrashova LM, Untesco M, Epishkina AA, Keshchyan KS. Adenosquamous carcinoma in the epithelial inclusion cyst of the vagina – a rare clinical case report. *Problems in Oncology*. 2024;70(1):119–122. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-1-119-1225>
14. Avtandilov GG. Medical morphometry. Moscow: «Bukinist» Publ., 1990, 384 p. (In Russ.).
15. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int*. 2020 Apr 21;2020:7480754. <https://doi.org/10.1155/2020/7480754>
16. Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019 Jun 2;15(7):1429–1439. <https://doi.org/10.7150/ijbs.34613>
17. Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, Koeppe ES, Stoffel EM, Kiel MJ, Berger MB. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosus Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Low Genit Tract Dis*. 2019 Jul;23(3):214–219. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000482>
18. Day T, Otton G, Jaaback K, Weigner J, Scurry J. Is Vulvovaginal Lichen Planus Associated With Squamous Cell Carcinoma? *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Apr;22(2):159–165. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000384>
19. Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. Adjacent Lichen Sclerosus predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016 Sep;142(3):420–426. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.06.019>
20. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008 Nov;144(11):1432–1435. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.11.1432>
21. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med*. 2007 Jan;52(1):28–30.
22. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):1157–1162. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.04.003>

Информация об авторах:

Совпель Олег Владимирович – д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г. В. Бондаря ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация; заведующий отделением онкохирургии № 6 Республиканского онкологического центра им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>, SPIN: 2862-6648, AuthorID: 1137259, Scopus Author ID: 55761617800

Малик Александр Владимирович – врач гинекологического отделения Республиканского онкологического центра им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6316-7364>

Стрельченко Юрий Игоревич – д.м.н., доцент, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3154-5509>, SPIN: 4891-6898, AuthorID: 793795, Web of Science Researcher ID: JMC-8009-2023

Совпель Игорь Владимирович – д.м.н., доцент кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г. В. Бондаря ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация; заведующий операционным отделением Республиканского онкологического центра им. проф. Г. В. Бондаря Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795, Scopus Author ID: 57224088519

Михайличенко Вячеслав Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-5912>, SPIN: 4006-8664, AuthorID: 732294, Scopus Author ID: 57189299565, Web of Science Researcher ID: 0-6558-2014

Паршин Дмитрий Сергеевич – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Information about authors:

Oleg V. Sovpel – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, Professor at the Department of Oncology and Radiology named after Academician G. V. Bondar, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation; Head of the Oncosurgery Department No. 6 of the G. V. Bondar Republican Oncological Center, Donetsk People's Republic Ministry of Health, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>, SPIN: 2862-6648, AuthorID: 1137259, Scopus Author ID: 55761617800

Aleksandr V. Malik – MD, physician at the Gynecological Department of the G. V. Bondar Republican Oncology Center, Donetsk People's Republic Ministry of Health, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6316-7364>

Yuriy I. Strelchenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, Professor at the Pathophysiology Department, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3154-5509>, SPIN: 4891-6898, AuthorID: 793795, Web of Science Researcher ID: JMC-8009-2023

Igor V. Sovpel – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor at the Department of Oncology and Radiology named after Academician G. V. Bondar, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic; Head of the Operating Department of the G. V. Bondar Republican Oncology Center, Donetsk People's Republic Ministry of Health, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795, Scopus Author ID: 57224088519

Vyacheslav Yu. Mykhaylichenko – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor, Head of the General Surgery, Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine Department, S. I. Georgievsky Medical Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>, SPIN: 1769-2380, AuthorID: 1039795, Scopus Author ID: 57224088519

Dmitriy S. Parshin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Associate Professor at the Department of General Surgery with a postgraduate course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1050-7716>, SPIN: 8248-1975, AuthorID: 636814, Scopus ID: 57207687262, Web of Science Researcher ID: AAB-9288-2019

Участие авторов:

Совпель О. В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста;

Малик А. В. – сбор, анализ, интерпретация данных;

Стрельченко Ю. И. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование;

Совпель И. В. – сбор, анализ, интерпретация данных, редактирование;

Михайличенко В. Ю. – внесение принципиальных позиций в концепцию исследования, доработка текста;

Паршин Д. С. – формирование и работа со списком литературы, редактирование, подготовка текста к публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Sovpel O. V. – concept and design of the study, data collection and analysis, writing;

Malik A. V. – data collection, analysis, interpretation;

Strelchenko Yu. I. – concept and design of the study, data collection, analysis, interpretation, editing;

Sovpel I. V. – data collection, analysis, interpretation, editing;

Mikhailichenko V. Yu. – introducing fundamental positions into the concept of the study, finalizing the text;

Parshin D. S. – arrangement of the reference list, editing and preparing the text for publication.

All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.