

^{1,2} Каюкова Е.В., ^{1,3} Дударев В.А., ³ Баркан Т.М., ² Зайкина А.А.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ВУЛЬВАРНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ:
КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ**

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

² ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», 672027, г. Чита, ул. Ленинградская,
104; ³ ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы, 67200, г. Чита, ул. Ленина, 4

Дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия (dVIN) является облигатным предраком, развивается на фоне хронических вульводерматозов, таких как склероатрофический лишай и простой хронический лишай. В статье обсуждаются эпидемиологические, клинические, патоморфологические, диагностические, прогностические особенности dVIN. Представлен клинический случай междисциплинарного ведения пациентки с dVIN, осложнившийся малигнизацией, стриктурой уретры. Продемонстрирована ранняя онкологическая настороженность, которая позволила своевременно выявить микроинвазивный рак вульвы на фоне длительного течения склероатрофического лишая, что является крайне актуальным, учитывая высокую долю первичных запущенных больных раком вульвы. Совместная работа онкологов, урологов, гинекологов позволила впервые в Забайкальском крае успешно выполнить реконструктивно-пластическую операцию стриктуры уретры буккальным лоскутом, благодаря чему у пациентки восстановилась функция мочеиспускания, улучшилось качество жизни.

Ключевые слова: дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия, рак вульвы, онкологическая настороженность, пластика стриктуры уретры буккальным лоскутом

^{1,2} Kayukova E.V., ^{1,3} Dudarev V.A., ³ Barkan-T.M., ² Zajkina A.A.

**DIFFERENTIATED VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: A CLINICAL EXAMPLE OF
INTERDISCIPLINARY PATIENT MANAGEMENT**

¹ Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000;

² Trans-Baikal Regional Oncology Center, 104 Leningradskaya str., Chita, Russia, 672027;

³ Clinical Hospital "RZD-Medicine", 4 Lenina str., Chita, Russia, 672000

Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) is an obligate precancer, develops during chronic vulvodermatoses, such as lichen sclerosus and lichen simplex chronicus. The epidemiological, clinical, pathomorphological, diagnostic, and prognostic features of dVIN are discussed. A clinical case of interdisciplinary management of a patient with dVIN, complicated by malignancy and urethral stricture, is presented. Early oncological alertness was demonstrated, microinvasive vulvar cancer in woman with of lichen sclerosus was diagnosed. It is actually, because there is high amount primary patients with advanced vulvar cancer. The joint work of oncologists, urologists, and gynecologists made it possible to successfully perform reconstructive plastic surgery for urethral stricture using a buccal graft for the first time in the Trans-Baikal Territory. Thanks to this the urinary function was restored and the quality of life improved.

Key words: differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar cancer, cancer alertness, plastic surgery of urethral stricture with a buccal graft

Дифференцированная вульварная интраэпителиальная неоплазия (dVIN) является облигатным предраком вульвы, заболеваемость которой за последние 20 лет возросла более, чем в 20 раз [1, 2]. Термин dVIN впервые был предложен в 1986 г. Международным обществом по изучению вульвовагинальных болезней (ISSVD) и поддерживается до сих пор многими международными обществами патологов, кольпоскопистов, Всемирной организацией здравоохранения и ISSVD. Выделение dVIN в отдельную нозологию связано с эпидемиологическими, патогенетическими, клиническими, прогностическими особенностями.

Эпидемиологические особенности. В общей структуре VIN на долю dVIN приходится до 10%. Заболевание чаще диагностируется у женщин в постменопаузе, но манифестация заболевания происходит гораздо раньше, в препубертатный возраст [3, 4].

Патогенетические особенности. Патогенез dVIN связан с аутоиммунными и генетическими нарушениями, происходит в условиях отсутствия ВПЧ-инфицирования. Предшественниками для dVIN являются длительно текущие хронические вульводерматозы, такие как склероатрофический лишай и простой хронический лишай. Генетический спектр нарушений при dVIN связан с мутациями в генах TP53, NOTCH1, PIK3CA, амплификацией циклина D1 и вариациями числа копий в хромосомах 3, 8 и 11q13. Следует подчеркнуть, что важным патогенетическим звеном развития dVIN является нарушение микробиоценоза вульвы, развитие хронического воспаления [5, 6].

Клинические особенности. dVIN проявляется как уни- или мультифокальное поражение вульвы в виде серо-белого пятна с шероховатой поверхностью, неясно очерченной белой бляшки или приподнятого узелка, которое может быть выявлено на фоне диффузного поражения предшествующего хронического вульводерматоза [2, 4, 6].

Особенности диагностики. Диагностика dVIN основывается на выявлении показаний к выполнению мультифокальной биопсии вульвы у женщин с хроническим течением вульводерматозом: видимые проявления красного плоского лишая или склероатрофического лишая, наличие плоскоклеточного рака любой локализации в анамнезе, возраст старше 40 лет, неэффективность стероидной терапии [4-5].

Требования предъявляются к качеству выполнения биопсии очагов поражения: предпочтительна ножевая биопсия на границе со здоровой тканью с шириной забора материала не менее 4 мм, глубиной от 3 до 5 мм с картированием биоптата [4-6].

Учитывая морфологическую «мимикрию» с фоновыми заболеваниями вульвы, неспецифичность гистологических характеристик dVIN на фоне хронических вульводерматозов, высокую долю неверных патоморфологических заключений в сторону гиподиагностики dVIN (до 40%), постановка диагноза dVIN осуществляется на основании комплексной оценки гистологического и иммуногистохимического исследований (Ki-67 +, p16-) [5-8].

Онкологический риск. Риск малигнизации dVIN и трансформация в плоскоклеточный рак вульвы очень высок и составляет 33–86%, при этом среднее время до прогрессирования составляет 9–23 месяца. У пациентов с dVIN 10-летняя кумулятивная заболеваемость раком вульвы значительно выше (50,0%; 95% ДИ, 21,8–78,2%), чем у пациенток с плоскоклеточным поражением вульвы высокой степени (9,7%; 95% ДИ, 7,7–11,7%), $p < 0,001$ [9].

Особенности лечения. Учитывая высокий риск малигнизации dVIN и возможность сосуществования скрытой инвазии, оптимальным методом лечения dVIN является хирургическое удаление очага в пределах здоровых тканей [6].

Структура уретры как осложнение фоновой патологии у больных dVIN. Хроническое вялотекущее воспаление вульвы, являющееся фоном для развития dVIN, нелокально, может переходить на влагалище, уретру, приводя к развитию ее стриктуры. Плоскоклеточная метаплазия уретрального эпителия с последующим замещением фиброзной тканью являются патоморфологической основой этого осложнения [10]. Особенности стриктуры уретры у таких больных являются: несвоевременная диагностика в связи со сложностями маршрутизации, длительное использование неоптимальных режимов консервативной терапии, рецидивирующее течение [10–12].

Таким образом, постановка диагноза dVIN сложна и определяется взаимодействием дерматолога, гинеколога, онколога и патолога. Своевременная биопсия очагов поражения вульвы у женщин с длительно текущими вульводерматозами в условиях отсутствия эффекта от стероидной терапии позволяет своевременно диагностировать dVIN и микроинвазивный рак вульвы, что является залогом успешного лечения.

Клинический случай ведения пациентки с dVIN.

Больная П., 1952 г. р., поступила на оперативное лечение в хирургическое отделение опухолей женской репродуктивной системы ГУЗ "Забайкальский краевой онкологический диспансер" 13.03.2023 г. На момент поступления предъявляла жалобы на дискомфорт, болезненность в области вульвы, болезненное

мочеиспускание.

Анамнез заболевания. С 20 лет состояла на учете у гинеколога по месту жительства с диагнозом крауроз вульвы, беспокоили сухость, зуд в области вульвы, нарушение мочеиспускания. Однократно в возрасте 20 лет выполнено бужирование уретры по поводу острой задержки мочеиспускания в связи со стриктурой уретры. В 1991 г. в гинекологическом стационаре выполнена резекция больших половых губ, удаление клитора. Периодически получала местное лечение препаратами, улучшающими регенерацию тканей, по назначению врача в связи с сохранением вышеописанных жалоб. С 2005 г. пациентка наблюдается в онкологическом диспансере по поводу рецидива склероатрофического лихена.

В марте 2023 г. представлена на онкологический консилиум. При локальном осмотре в области передней спайки послеоперационный рубец, клитор отсутствует. Большие половые губы отсутствуют. В верхней трети левой малой половой губы язвенный дефект до 1,0 см, кровоточит при контакте. По средней линии промежности, в области верхней трети правой половой губы – белые пятна в виде бляшек с переходом на наружное отверстие уретры. Отмечается пролапс передней стенки влагалища. По результатам гистологического исследования язвенного дефекта вульвы – папилломатозные разрастания многослойного плоского эпителия с полностью нарушенной вертикальной анизоморфностью и стратификацией слоев, с гиперкератозом, сквамозоклеточной интраэпителиальной неоплазией. В объеме исследованного материала трудно исключить инвазивный компонент и высокодифференцированный веррукозный плоскоклеточный рак. По результатам ПЦР вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска выявлены не были, региональные и отдаленные метастазы исключены.



Рис. 1. Макроскопический вид опухоли на момент первичного осмотра

Больная госпитализирована на оперативное лечение. 15.03.23 выполнена радикальная вульвэктомия, с резекцией нижней трети уретры, пластика передней стенки влагалища местными тканями. По результатам гистологического исследования: dVIN с фокусами веррукозной высокодифференцированной G1 ороговевающей плоскоклеточной микрокарциномы с инвазией в строму менее 0,1 см, с вторичным воспалением на фоне тяжёлой лейкоплакии. Операционный разрез прошёл по лейкоплакии. Передняя стенка влагалища без опухолевого роста, с участками простой лейкоплакии.



Рис. 2. Этап выполнения операции. Представлена рана промежности с мобилизованным кожно-жировым лоскутом вульвы, части промежности, дистальной части уретры

Через 4 месяца в условиях отсутствия прогрессирования появились жалобы на нарушение мочеиспускания в виде задержки. Диагностирован рецидив выпадения передней стенки влагалища, выпадение задней стенки влагалища, неполная стриктура уретры смешанной этиологии (рубцовая, воспалительная на фоне течения хронического дерматоза вульвоуретральной зоны). Мочеиспускание путем самокатетеризации мочевого пузыря. Больная госпитализирована в отделение гинекологии ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы.

Выполнена буккальная пластика стриктуры дистального отдела уретры, репластика стенок влагалища местными тканями.



Рис. 3. Вид слизистой оболочки щеки после забора донорского лоскута



Рис. 4. Этап операции: фиксация лоскута слизистой оболочки левой щеки к стенкам рубцовоизмененного дистального отдела уретры

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Мочевой катетер удален на 14-й день, функция мочеиспускания восстановилась.

Обсуждение. Несмотря на редкость dVIN в общей структуре VIN и всех заболеваний вульвы, в целом, dVIN является угрожающим заболеванием, главным образом, по высокому риску малигнизации (33–86%) [9]. Отсутствие приверженности диспансеризации у женщин с хроническими вульводерматозами, как и неверная врачебная тактика (отсутствие морфологической верификации, исключение dVIN только по результатам однократного гистологического исследования без учета клинических данных, ошибки патоморфологического исследования) приводят к поздней диагностике рака вульвы. Сегодня около 60% первичных больных раком вульвы выявляются в местнораспространенных стадиях [7, 8]. Своевременная постановка диагноза dVIN возможна при совместной работе гинеколога, онколога, патоморфолога. В продемонстрированном клиническом примере длительного течения крауроза вульвы (более 30 лет) ранней диагностике рака вульвы способствовали: активная тактика гинекологов, высокая онкологическая настороженность, комплаентность всем рекомендациям врачей.

Одним из клинически значимых осложнений вульводерматозов является рубцовая стриктура уретры, течение которой может прогрессировать с увеличением длительности течения основного заболевания, а также при использовании инвазивных процедур: катетеризация, бужирование, эндоскопическая уретротомия [10].

Указанные методики лечения стриктуры уретры не являются радикальными, носят паллиативный характер с краткосрочным эффектом. На сегодняшний день одной из эффективных методик лечения уретральных стенозов является пластика стенозированного отдела уретры буккальным графтом (фрагментом слизистой оболочки щеки). Именно буккальная пластика обеспечивает низкую частоту рецидивов уретральных стенозов на фоне хорошей приживаемости трансплантата. Использование перемещенных вагинальных лоскутов или вагинальных графтов у больных с вульводерматозами не приемлемо, поскольку хроническое аутоиммунное воспаление практически всегда переходит на вагинальные ткани, что увеличивает риск неудачного результата пластической операции с формированием рестеноза уретры [11].

Такой персонализированный подход к пластике уретры, основанный на локальном статусе как донорского графта, так и зоны трансплантации, учитывая патофизиологические механизмы развития стриктуры уретры и регенераторные возможности каждого пациента является разновидностью тканевой инженерии, задача которой – восстановление утраченной функции органа, учитывая индивидуальные характеристики человека [12].

В указанном клиническом случае до проведения реконструкции уретры пациентка прошла санацию полости рта, а после ее проведения рекомендована термически, химически щадящая диета с регулярной местной обработкой донорского ложа водным раствором антисептика после каждого приема пищи.

В отечественной литературе мы не нашли описания подобного рода операций у женщин, однако опыт их проведения у мужчин имеется [13].

Следует отметить, что в Забайкальском крае пластика уретры буккальным лоскутом выполнена впервые.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует междисциплинарный подход ведения пациентки с облигатным предраком вульвы на фоне хронического длительного вульводерматоза. Высокая онкологическая настороженность врачей, приверженность самой пациентки рекомендациям врачей позволили выявить рак вульвы своевременно с минимальным распространением и инвазией в 1 мм. Совместная работа с гинекологами и урологами позволила скорректировать возникшее осложнение основного заболевания и улучшить качество жизни больной. Следует отметить, что указанная реконструктивная операция уретры в Забайкальском крае выполнена впервые. Использование буккального лоскута у больных со стриктурой уретры позволяет снизить частоту рецидивов стеноза на фоне высокой приживаемости трансплантата. В настоящее время пациентка находится под наблюдением без признаков прогрессирования заболевания с сохраненной функцией мочеиспускания и хорошим качеством жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Каюкова Е.В. – написание статьи, онкологический этап ведения пациентки (25%).

Дударев В.А. – анализ публикаций по теме, урологический этап ведения пациентки (25%).

Баркан Т.М. – гинекологический этап ведения пациентки (25%).

Зайкина А.А. – техническое редактирование, онкологический этап ведения пациентки (25%).

Информация о соответствии статьи научной специальности. Статья соответствует специальностям:

1.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.13 – Урология, андрология (медицинские науки)

Список литературы:

1. Thuijs N.B., Beurden M., Bruggink A.H., et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2021.148. 90–98. doi: [10.1002/ijc.33198](https://doi.org/10.1002/ijc.33198)
2. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016 Jun. 48 (4). 291–302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
3. Yordanov A., Tantchev L., Kostov S. et al. Vulvar leukoplakia: therapeutic options. *Prz Menopauzalny*. 2020 Sep. 19 (3). 135–139. doi: 10.5114/pm.2020.99570.
4. Voss F.O., Thuijs N.B., Vermeulen R. F.M. et al. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021. Dec 7.13 (24). 6170. doi: 10.3390/cancers13246170.
5. Jin C., Liang Sh. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Jun. 143 (6). 768–771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS.
6. Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А. и др. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2021. 17 (3).114–20. doi:

10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120.

7. Чулкова Е.А., Зароченцева Н.В., Чулкова О.В., Джиджихия Л.К. Современные представления о канцерогенезе плоскоклеточного рака вульвы. Вопросы практической кольпоскопии и генитальные инфекции. 2022. (2): 44–49. doi: 10.46393/27826392_2022_2_44.
8. Preti M., Joura E., Baptista P.V. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. J Low Genit Tract Dis. 2022. Jul 1.26 (3). 229–244. doi: 10.1097/LGT.0000000000000683.
9. Акылбек С., Рурбаналиев Р.М. Новые подходы и клиническая эффективность лечения стриктурной болезни уретры, обусловленной склероатрофическим лихеном. Бюллетень медицинской науки. 2023. 1 (29). 53–59. doi: 10.31684/25418475-2023-1-53.
10. Поляков Н.В., Кешишев Н.Г., Трофимчук А.Д. и др. Оценка эффективности методов буккальной уретропластики при стриктурах мочеиспускательного канала у мужчин. (Обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2019; (4):106–113. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-106-113
11. Hoag N., Chee J. Surgical management of female urethral stricture. Transl Androl Urol. 2017 Jul; 6 (2): 76–80. DOI: 10.21037/tau.2017.01.20
12. Chua K., Mikhail M., Patel H. [et al.] Treatment of Urethral Stricture Disease in Women: Nonsystematic Review of Surgical Techniques and Intraoperative Considerations. Res Rep Urol . 2021. Jun 21:13. 381-406. DOI: 10.2147/RRU.S282651.
13. Усупбаев А.Ч., Курбаналиев Р.М., Акылбек С. Заместительная пластика уретры у мужчин со склероатрофическим лихеном. Экспериментальная и клиническая урология. 2022. 15 (1). 142–147. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147.

References:

1. Thuijs N.B., Beurden M., Bruggink A.H., et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2021.148. 90–98/ doi: [10.1002/ijc.33198](https://doi.org/10.1002/ijc.33198).
2. Hoang L.N., Park K.J., Soslow R.A., Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology. 2016 Jun. 48 (4). 291–302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
3. Yordanov A., Tantchev L., Kostov S. et al. Vulvar leukoplakia: therapeutic options. Prz Menopauzalny. 2020 Sep. 19(3). 135–139. doi: 10.5114/pm.2020.99570.
4. Voss F.O., Thuijs N.B., Vermeulen R. F.M. et al. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2021. Dec 7.13 (24). 6170. doi: 10.3390/cancers13246170.
5. Jin C., Liang Sh. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. Arch Pathol Lab Med. 2019 Jun. 143 (6). 768–771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS.
6. Levchenko V.S., Grebenkina E.V., Illarionova N.A. et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review. Tumors of female reproductive system 2021. 17 (3). 114–20. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-114-120. In Russ.
7. Tchoulkova E.A., Zarochentseva N.V., Tchoulkova O.V., Dzhidzhikhiya L.K. Modern view on the carcinogenesis of squamous cell carcinoma of the vulva (VSCC). Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022. (2): 44–49. doi: 10.46393/27826392_2022_2_44. In Russ.
8. Preti M., Joura E., Baptista P.V. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. J Low Genit Tract Dis. 2022. Jul 1.26 (3). 229–244. doi: 10.1097/LGT.0000000000000683.
9. Akylbek S., Kurbanaliev R.M. Advancements in treatment and clinical success for urethral stricture disease caused by scleroatrophic lichen: exploring new approaches. Byulleten' medicinskoj nauki. 2023. 1(29). 53–

59. doi: 10.31684/25418475-2023-1-53.
10. Polyakov N.V., Keshishev N.G., Kazachenko A.V. [et al.] effectiveness of buccal urethroplasty for urethral strictures in men. (Review). Experimental and clinical urology 2019;(4):106-113. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-106-113. In Russ.
11. Hoag N., Chee J. Surgical management of female urethral stricture. Transl Androl Urol. 2017 Jul; 6 (2): 76–80. DOI: 10.21037/tau.2017.01.20
12. Chua K., Mikhail M., Patel H. [et al.] Treatment of Urethral Stricture Disease in Women: Nonsystematic Review of Surgical Techniques and Intraoperative Considerations. Res Rep Urol . 2021. Jun 21:13. 381–406. DOI: 10.2147/RRU.S282651.
13. Usupbaev A.Ch., Kurbanaliev R.M., Akylbek S. Urethral replacement surgery in men with scleroatrophic lichen. Experimental and Clinical Urology. 2022;15(1). 142-147. DOI: 10.29188/2222-8543-2022-15-1-142-147. In Russ.