

УДК 618.16-006

## **Прогностическая роль вируса папилломы человека при оценке выживаемости пациенток с плоскоклеточной карциномой вульвы**

**Пахарукова М.И.<sup>1,2</sup>, Юшков Б.Г.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр имени Я.Б. Бейкина»

620144, Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 78-В

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт иммунологии и физиологии

Уральского отделения Российской академии наук»

620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

Понимание роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в патогенезе плоскоклеточной карциномы вульвы и использование его в качестве прогностического фактора представляет интерес ввиду противоречивости данных литературы. Установление ВПЧ-статуса при раке данной локализации может быть дополнительным фактором при планировании лечения и стратегии наблюдения после него как это было показано при орофарингеальных карциномах.

**Цель работы** – сравнительный ретроспективный анализ показателей общей и болезнь-специфической выживаемости пациенток с ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциномой вульвы с оценкой изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов.

**Материалы и методы.** Согласно результатам иммуногистохимического (оценка экспрессии p16 и p53) и ПЦР-исследования детекции ДНК ВПЧ 16 генотипов, ретроспективно сформированы группы пациенток с ВПЧ-ассоциированными и ВПЧ-независимыми опухолями вульвы. Данные о стадировании, лечении и послеоперационном наблюдении были получены из медицинских карт. Оценка функции двухлетней общей и болезнь-специфической выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса.

**Результаты.** Частота встречаемости ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы составила 28,4% (n = 21), ВПЧ-независимая карцинома определена в 53 случаях (71,6%). Показатели двухлетней общей (84,0%) и болезнь-специфической (89,5%) выживаемости у пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы были статистически значимо выше по сравнению с показателями выживаемости обследуемых с ВПЧ-независимым раком (41,3% и 44,6% соответственно). ВПЧ-независимый статус опухоли был статистически значимыми предикторами худшего прогноза заболевания.

**Заключение.** Показатели общей и болезнь-специфической заболеваемости статистически выше в группе пациенток с опухолями вульвы, ассоциированными с ВПЧ. Риски летального исхода выше при ВПЧ-независимом канцерогенезе. Наличие ДНК вируса в материале ВПЧ-независимой опухоли связано с повышением показателей выживаемости.

**Ключевые слова:** плоскоклеточная карцинома вульвы; вирус папилломы человека; выживаемость; фактор прогноза.

**Для цитирования:** Пахарукова М.И., Юшков Б.Г. Прогностическая роль вируса папилломы человека при оценке выживаемости пациенток с плоскоклеточной карциномой вульвы. Патогенез. 2025; 23(3): 46–55

**DOI:** 10.48612/path/2310-0435.2025.03.46-55

**Для корреспонденции:** Пахарукова Мария Игоревна, e-mail: Pakharukovami@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (Регистрационный номер НИОКТР № 122020900136-4).

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

**Поступила:** 21.05.2025.

## **Prognostic role of human papillomavirus on survival outcomes of patients with squamous cell carcinoma of the vulva**

**Pakharukova M.I.<sup>1,2</sup>, Yushkov B.G.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Ya.B. Beikin Clinical and Diagnostic Center

Str. 8<sup>th</sup> of March 78-B, Yekaterinburg 620144, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Pervomaiskaya Str. 106, Yekaterinburg 620049, Russian Federation

Understanding the role of human papillomavirus (HPV) in the pathogenesis of squamous cell carcinoma of the vulva and its use as a prognostic factor is of interest due to the contradictory data in the literature. Establishing the HPV status in cancer of this localization can be an additional factor in planning treatment and the strategy of observation after it, as it was shown in oropharyngeal carcinomas.

**The purpose of this work** was retrospective analysis of overall and disease-specific survival rates of patients with HPV-associated and HPV-independent vulvar carcinoma with an assessment of changes in the risks of death depending on the influence of individual factors.

**Materials and methods.** Based on the results of immunohistochemical (evaluation of p16 and p53 expression) and PCR studies of HPV DNA detection of 16 genotypes, groups of patients with HPV-associated and HPV-

*independent vulvar tumors were retrospectively formed. Data on staging, treatment, and postoperative follow-up were obtained from medical records. The two-year overall and disease-specific survival function of patients was assessed using the Kaplan-Meier method. Patient survival was analyzed using the Cox regression method.*

**Results.** The incidence of HPV-associated vulvar carcinoma was 28.4% (n = 21), HPV-independent carcinoma was detected in 53 cases (71.6%). The two-year overall (84%) and disease-specific (89.5%) survival rates in patients with HPV-associated vulvar carcinoma were statistically significantly higher compared to the survival rates of those examined with HPV-independent cancer (41.3% and 44.6%, respectively). HPV-independent tumor status was a statistically significant predictor of a worse prognosis.

**Conclusion.** The overall and disease-specific morbidity rates are statistically higher in the group of patients with vulvar tumors associated with the human papillomavirus. The risk of death is higher in HPV-independent carcinogenesis. The presence of viral DNA in the material of an HPV-independent tumor is associated with increased survival rates.

**Keywords:** vulvar squamous cell carcinoma; human papillomavirus; survival; prognostic factor.

**For citation:** Pakharukova M.I., Yushkov B.G. [Prognostic role of human papillomavirus on survival outcomes of patients with squamous cell carcinoma of the vulva]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(3): 46–55 (in Russian)  
DOI: 10.48612/path/2310-0435.2025.03.46–55

**For correspondence:** Pakharukova Maria Igorevna, e-mail: Pakharukovami@gmail.com

**Funding.** This work was carried out as part of the state assignment of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Subject No. № 122020900136-4).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 21.05.2025.

## Введение

Плоскоклеточная карцинома вульвы – сравнительно редкая опухоль, диагностируемая чаще у женщин в период менопаузы. Согласно проведенным исследованиям, в США отмечается рост числа выявляемых случаев рака вульвы с 1,83 до 1,96 случая на 100 тыс. обследованных в период с 2001 по 2018 год [1]. За 2023 год в России зарегистрировано 2185 случаев рака вульвы, что составило 0,6% от всех злокачественных новообразований у женщин. За последнее десятилетие отмечается увеличение количества выявляемых случаев карцином вульвы на 17%, в том числе у пациенток репродуктивного возраста [2, 3].

Этиологически плоскоклеточная карцинома вульвы может быть как связана, так и не связана с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и подразделяется на ВПЧ-ассоциированную и ВПЧ-независимую [4]. Данные о распространенности ВПЧ инфекции при плоскоклеточном раке вульвы варьирует в широких пределах от 17 до 75% [5–7]. Согласно последнему мета-анализу, опубликованному в 2023 году, частота выявления ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы составила 39,1%. Данные были получены при анализе 91 исследования с совокупной выборкой 8 200 пациенток и учитывали не только обнаружение ДНК вируса в опухоли, а также положительную экспрессию онкопротеина p16, как суррогатного маркера ВПЧ-ассоциированного патогенеза [8]. В настоящее время тактика лечения больных не зависит от ВПЧ-статуса опухоли. Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения пациенток с раком наружных половых органов. Назначение дооперационной или послеоперационной химиолучевой терапии зависит от стадии заболевания, распространении опухоли, а также соматического статуса пациента [9].

Результаты исследований прогностического значения ВПЧ-статуса при раке вульвы противоречивы, вероятно, из-за редкости заболевания и связанной с этим гетерогенности популяции пациентов в отношении стадии заболевания и лечения [10–12]. В то же время проведенные мета-а-

нализы показали, что ВПЧ-ассоциированный рак вульвы связан с лучшей общей и безрецидивной выживаемостью по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой, а также повышенной чувствительностью к лучевой терапии [13–15]. Установление ВПЧ-статуса при раке вульвы может быть дополнительным фактором при планировании лечения и стратегии наблюдения после него как это было показано при орофарингеальных карциномах [16].

В отечественной литературе отсутствуют данные об изучении показателей выживаемости пациенток с плоскоклеточной карциномой вульвы в зависимости от ВПЧ-статуса, в том числе при сопоставимых стадиях заболевания. Таким образом, **целью исследования** являлся сравнительный ретроспективный анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости пациенток с ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциномой вульвы с оценкой изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов.

## Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проведено на базе лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ Уро РАН и ГАУЗ СО «КДЦ имени Я.Б. Бейкина» с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Токио, 2010). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ УГМУ, протокол №4 от 26.05.2023.

Материалом служили парафиновые блоки с биопсийным или операционным материалом от 74 пациенток, обследованных в ГАУЗ СО «СООД» в период с 2016 по 2021 год с впервые выявленной плоскоклеточной карциномой вульвы. Возраст обследуемых составил  $71 \pm 12$  год (95% ДИ 68–74). Критерии включения: впервые выявленный плоскоклеточный рак вульвы, наличие гистологических блоков, достаточное количество материала. Критерии исключения: применение паллиативного лечения.

Качественное определение антигена p16INK4a иммуногистохимическим методом на гистологических срезах выполнялось с помощью набора реагентов CINtec® Histology (клон Е6Н4). Окрашивание считалось положительным только в случаях с сильной диффузной и постоянной ядерной или цитоплазматической экспрессией (блочное окрашивание); очаговая и слабая диффузная экспрессия считалась отрицательной (гетерогенное окрашивание).

Качественное определение антигена p53 иммуногистохимическим методом на гистологических срезах выполнялось с помощью набора реагентов Cell Marque (клон DO-7). К экспрессии p53 дикого типа относили гетерогенное ядерное окрашивание различной интенсивности в базальном и парабазальном слоях (разбросанный паттерн) или гетерогенное сильное окрашивание средних эпителиальных клеток с заметной сохранностью базальных клеток (среднеэпителиальный паттерн). При базальном (гетерогенное сильное окрашивание базальных клеток), базально-парабазальном (равномерное сильное ядерное окрашивание не менее 80% базальных клеток и сильное парабазальное расширение) или нулевом (полное отсутствие окрашивания при наличии положительного внутреннего контроля) паттернах экспрессия p53 считалась мутантного типа [10]. Типирование вируса папилломы человека проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «АмплиСенсО ВПЧ ВКР генотип- FL», предназначенного для выявления и дифференциации 14 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Для выявления и дифференциации ДНК ВПЧ 6 и 11 генотипов использовался набор «АмплиСенс ВПЧ 6/11-FL».

Согласно результатам иммуногистохимического и ПЦР-исследования, ретроспективно сформированы группы пациенток с ВПЧ-ассоциированными и ВПЧ-независимыми опухолями вульвы. Выбор метода лечения осуществлялся в зависимости от стадии злокачественного процесса, соматического статуса пациента в соответствии с Клиническими рекомендациями «Рак вульвы» 2015 и 2020 года [17, 18]. Данные о стадировании, лечении и послеоперационном наблюдении были получены из медицинских карт.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Общая выживаемость определялась как время с даты лечения до даты смерти или до последней даты наблюдения. Болезнь-специфическая выживаемость определялась как время с даты лечения до даты смерти от основного заболевания (рак вульвы) или до последней даты наблюдения. Оценка функции двухлетней общей и болезнь-специфической выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количе-

ственные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1 - Q_3$ ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Для оценки прогностической роли вируса папилломы человека для выживаемости у пациенток с плоскоклеточной карциномой вульвы были сформированы группы обследуемых с ВПЧ-ассоциированными и ВПЧ-независимыми опухолями. Среди обследованных пациенток в 21 случае (28,4 %) выявлена ВПЧ-ассоциированная карцинома. В 100% случаев ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы была обнаружена ДНК вируса. Преобладающим генотипом являлся 16 -й тип (90,5%). ВПЧ-независимая карцинома определена в 53 случаях (71,6%).

Распространённость ДНК ВПЧ среди всех обследованных нами пациенток с раком вульвы составила 45,9% ( $n = 34$ ). В 13 случаях карцином обнаружено ДНК вируса при гетерогенной экспрессии p16 и мутантном паттерне p53, что определяло данный тип опухоли как ВПЧ-независимые, с присутствием вируса в ткани опухоли ввиду широкой распространённости ВПЧ как инфекции в популяции. Выделены группы ВПЧ- ассоциированной карциномы (ВПЧ+), ВПЧ-независимой карциномы без обнаружения вируса в материале (ВПЧ-) и ВПЧ-независимой карциномы с присутствием ДНК вируса в материале опухоли (ВПЧ+).

Выявлены статистически значимые отличия возраста пациенток в зависимости от диагностированного типа карцином. Возраст пациенток с ВПЧ- ассоциированной карциномой вульвы был моложе (Me 65 лет  $Q_1 - Q_3$ , 57–76) по сравнению с возрастом пациенток с ВПЧ- независимой карциномой (Me 75 лет  $Q_1 - Q_3$ , 68–72). ВПЧ- ассоциированные опухоли в 71,4% случаев были диагностированы на более ранних стадиях заболевания (I-II стадия) по сравнению с ВПЧ-независимой карциномой вульвы, которая в 52,8% случаев была диагностирована на поздних III и IV стадиях заболевания, однако различия не были статистически значимы ( $p = 0,059$ ).

Полученные данные продемонстрировали влияние вируса папилломы человека на показатели выживаемости пациенток.

Различия общей выживаемости у пациенток с ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциномой вульвы были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Анализ показал,

что медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-независимой карциномой составила 28,00 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 17,00 – 63,00 месяца). Через 40 месяцев выживаемость пациенток с ВПЧ-ассоциированными опухолями составила 84,0% по сравнению с 41,3% выживших пациенток с ВПЧ-независимым раком вульвы. К 80 месяцам были живы 56,0% и 10,8% пациенток с ВПЧ-ассоциированными и ВПЧ-независимыми опухолями вульвы соответственно. Риск летального исхода через 40 месяцев составил 16,0% для вирус-ассоциированных опухолей и 62,2% для вирус-независимых. К 80 месяцам риски увеличились до 44,0% и 89,2% для ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой карциномы соответственно (рис. 1, табл. 1).

Различия болезнь-специфической выживаемости у пациенток с ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой кар-

циномой вульвы были статистически значимы ( $p = 0,001$ ). Медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-независимой опухолью составила 31,00 от начала наблюдения (95% ДИ: 20,00 –  $\infty$ ). Через 40 месяцев 89,5% пациенток с ВПЧ-ассоциированным раком были живы по сравнению с 44,6% пациенток с ВПЧ-независимой карциномой вульвы. Далее показатели выживаемости не изменялись, смертей от онкологического заболевания зафиксировано не было. Риск летального исхода у пациенток с ВПЧ-ассоциированными карциномами через 40 месяцев составил 10,5% по сравнению с 55,4% у пациенток с ВПЧ-независимой опухолью (рис. 2, табл. 2).

Проведен анализ болезнь-специфической выживаемости у исследуемых пациенток с I-II и III-IV стадией заболевания в зависимости от ВПЧ-статуса. Различия бо-

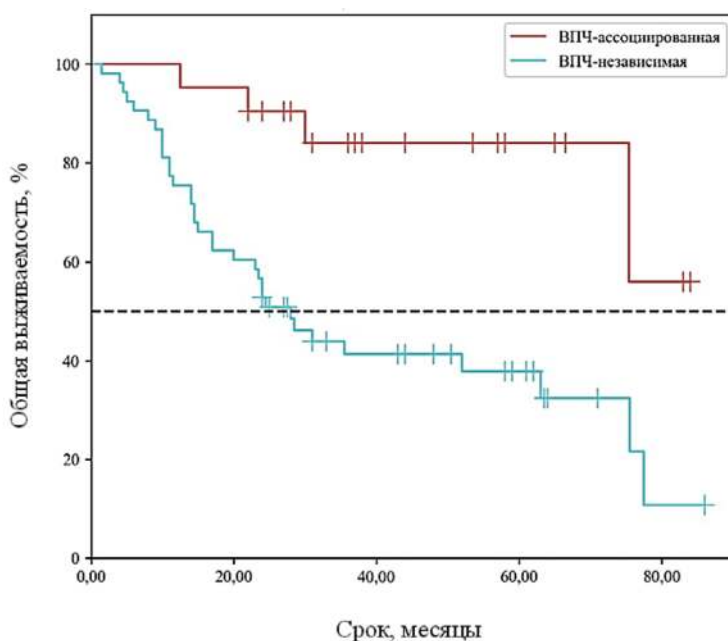


Рис. 1. Кривая общей выживаемости в зависимости от ВПЧ-статуса карциномы вульвы.

Таблица 1.

Значения общей выживаемости и риска летального исхода у пациенток в зависимости от ВПЧ-статуса карциномы вульвы.

Срок (месяцы)	ВПЧ-ассоциированная карцинома вульвы		ВПЧ-независимая карцинома вульвы	
	Общая выживаемость	95% ДИ	Общая выживаемость	95% ДИ
20	95,2	70,7 – 99,3	60,4	46,0 – 72,1
40	84,0	57,6 – 94,7	41,3	27,5 – 54,6
60	84,0	57,6 – 94,7	37,8	23,9 – 51,7
80	56,0	9,0 – 87,0	10,8	0,9 – 35,0
	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ
20	4,8	0,7 – 29,3	39,6	27,9 – 54,0
40	16,0	5,3 – 42,4	58,7	45,4 – 72,5
60	16,0	5,3 – 42,4	62,2	48,3 – 76,1
80	44,0	13,0 – 91,0	89,2	65,0 – 99,1

лезнь-специфической выживаемости у пациенток с плоскоклеточной карциномой вульвы на I и II стадии заболевания были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-независимой карциномой вульвы не была достигнута. Не зафиксировано случаев смерти при ВПЧ-ассоциированных опухолях к концу срока наблюдения. Выживаемость пациенток с ВПЧ-независимой карциномой вульвы к 40 месяцам составила 65,6%. Риск летального исхода к 40 месяцам для пациенток на I-II стадии заболевания с ВПЧ-независимой карциномой вульвы составил 34,4% (рис. 3).

Различия болезнь-специфической выживаемости у пациенток с плоскоклеточной карциномой вульвы на III и IV стадии заболевания не были статистически значимы ( $p = 0,463$ ).

Медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-независимой карциномой вульвы составила 23,00 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 14,00 – 31,00). Через 20 месяцев после оперативного лечения 80,0% пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы были живы по сравнению с 52,4% пациенток с ВПЧ-независимой карциномой вульвы. Через 40 месяцев наблюдения были живы 24,5% пациенток с ВПЧ-независимой карциномой вульвы и 60% пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы. Далее показатели не изменялись, смертей зафиксировано не было. Риск летального исхода у пациенток на III и IV стадии онкологического процесса к 40 месяцам составлял 40% для ВПЧ-ассоциированной карциномы вульвы и 75,5% для ВПЧ-независимой карциномы вульвы (рис. 3).

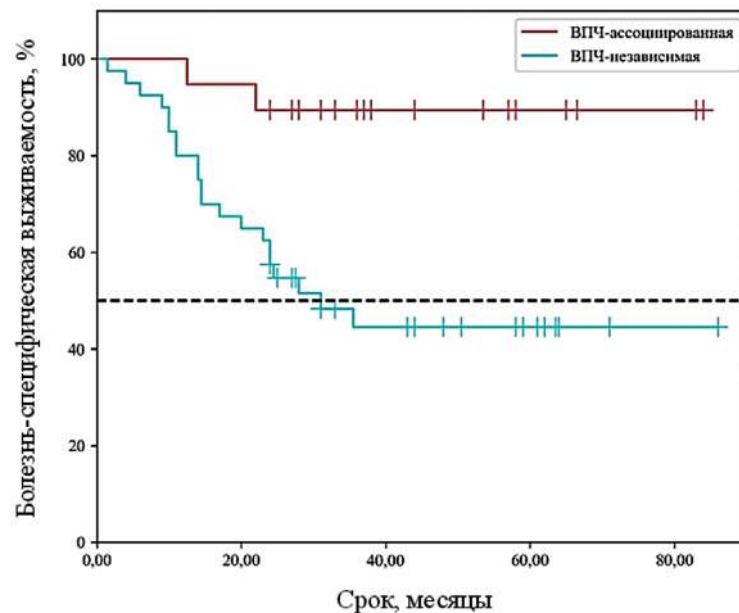


Рис. 2. Кривая болезнь-специфической выживаемости в зависимости от ВПЧ-статуса карциномы вульвы.

Таблица 2.

Значения болезнь-специфической выживаемости и риска летального исхода у пациенток в зависимости от ВПЧ-статуса карциномы вульвы.

Срок (месяцы)	ВПЧ-ассоциированная карцинома вульвы		ВПЧ-независимая карцинома вульвы	
	Болезнь-специфическая выживаемость	95% ДИ	Болезнь-специфическая выживаемость	95% ДИ
20	94,7	68,1 – 99,2	65,0	48,2 – 77,6
40	89,5	64,1 – 97,3	44,6	28,0 – 59,9
60	89,5	64,1 – 97,3	44,6	28,0 – 59,9
80	89,5	64,1 – 97,3	44,6	28,0 – 59,9
	Риск летального исхода	95% ДИ	Риск летального исхода	95% ДИ
20	5,3	0,8 – 31,9	35,0	22,4 – 51,8
40	10,5	2,7 – 35,9	55,4	40,1 – 72,0
60	10,5	2,7 – 35,9	55,4	40,1 – 72,0
80	10,5	2,7 – 35,9	55,4	40,1 – 72,0



Проведен анализ показателей болезнь-специфической выживаемости в зависимости от наличия ДНК ВПЧ в опухоли. Различия были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-независимой карциномой и присутствием ДНК вируса не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-ассоциированной опухолью не была достигнута, медиана срока дожития в группе пациенток с ВПЧ-независимой карциномой без обнаружения ВПЧ составила 24,5 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 14,50 – ∞). Показатели болезнь-специфической выживаемости были выше в группах с присутствием вируса в опухоли. Риски летального исхода через 40 месяцев составили 10,5% и 22,2% для ВПЧ-ассоциированной карциномы и ВПЧ-не-

зависимой карциномы (ВПЧ+) соответственно по сравнению с 65,5% для ВПЧ-независимого рака без обнаружения вируса в опухоли (рис. 4).

Таким образом, показатели общей и болезнь-специфической заболеваемости были выше в группе пациенток с опухолями вульвы ассоциированными с ВПЧ. Риски летального исхода были выше при ВПЧ-независимом канцерогенезе. Наличие ДНК вируса в материале ВПЧ-независимой опухоли было связано с повышением показателей выживаемости.

Проанализированы изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов. Оценивались нескорректированные показатели без поправки на другие факторы риска и скорректированные показатели с учетом

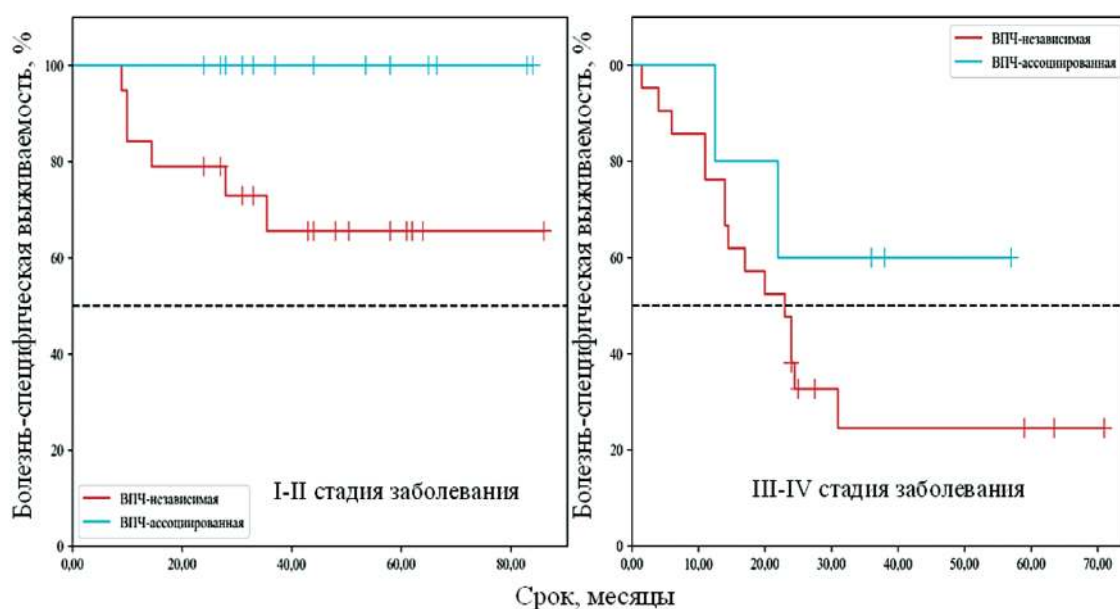


Рис. 3. Кривая болезнь-специфической выживаемости в зависимости от ВПЧ-статуса карциномы вульвы и стадии заболевания.

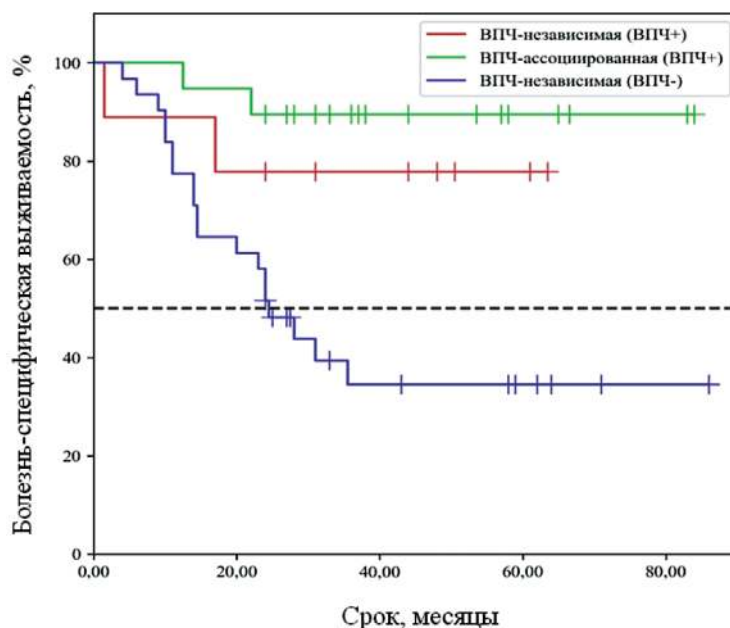


Рис. 4. Кривая болезнь-специфической выживаемости в зависимости от присутствия ДНК ВПЧ в опухоли.

влияния всех представленных факторов. Возраст пациента, ВПЧ-статус карциномы, поздняя III и IV стадия заболевания были статистически значимыми предикторами прогноза заболевания. При скорректированном анализе только ВПЧ-независимый статус карциномы и возраст пациенток были статистически значимыми предикторами худшего прогноза заболевания. При увеличении возраста на 1 год риски смерти увеличивались на 2,8%. При ВПЧ-независимом статусе карциномы риски смерти увеличивались в 2 раза (табл. 3).

Ввиду статистически значимой разницы в возрасте пациенток с ВПЧ-независимой и ВПЧ-ассоциированной карциномой (75 и 65 лет соответственно), вклад возраста и ВПЧ-статуса опухоли как факторов прогноза проанализированы отдельно. Возраст пациенток был статистически значимым предиктором худшего прогноза заболевания как при оценке общей выживаемости (HR; 95% ДИ 1,044; 1,010 – 1,079,  $p = 0,011$ ), так и при оценке болезнь-специфической выживаемости (HR; 95% ДИ 1,055; 1,014 – 1,098,  $p = 0,008$ ). Влияние ВПЧ-статуса опухоли как предиктора на исход заболевания было также статистически значимо. Риски смерти при оценке общей выживаемости при ВПЧ-независимом статусе увеличивались в 4,8 раза (HR; 95% ДИ 4,873; 1,725 – 13,768,  $p = 0,003$ ), при оценке болезнь-специфической выживаемости в 6,5 раза (HR; 95% ДИ 6,595; 1,544 – 28,174,  $p = 0,011$ ).

### Обсуждение

Изучение и понимание этиопатогенеза заболевания приводит к изменению стандартов и подходов к лечению. Так, было показано, что ВПЧ-ассоциированные орофарингеальные карциномы характеризуются лучшим клиническим исходом и более чувствительны к лучевой терапии по сравнению с ВПЧ-независимыми. Поскольку тактика лечения направлена на снижение интенсивности лучевой терапии у пациентов с карциномами, связанными с ВПЧ, определение ВПЧ-статуса опухоли было включено в клиническую практику [19].

В последнее десятилетие все больше исследований сосредоточено на изучении механизмов и клинических исходов плоскоклеточного рака вульвы, характеризующимся

схожим патогенезом с раком ротоглотки. Результаты нашего исследования показали высокие показатели двухлетней общей (84,0%) и болезнь-специфической (89,5%) выживаемости у пациенток с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы по сравнению с показателями выживаемости обследуемых с ВПЧ-независимым раком (41,3% и 44,6% соответственно). ВПЧ-независимый статус опухоли был статистически значимым предиктором худшего прогноза заболевания.

Alonso A. с соавт. в своей работе, напротив, продемонстрировали лучшие показатели двухлетней общей выживаемости пациенток с ВПЧ-независимыми карциномами (73,2%) по сравнению с показателями выживаемости больных с ВПЧ-ассоциированной опухолью (67,2%), без статистически значимых различий. ВПЧ-статус опухоли ( $n = 98$ ) определялся с помощью иммуногистохимической оценки p16 и детекции ВПЧ методом ПЦР аналогично нашему исследованию [20]. Van de Nieuwenhof H.P. с соавт. также не обнаружили существенных различий в полученных результатах болезнь-специфической выживаемости у обследованных 130 пациенток в зависимости от ВПЧ-статуса опухоли [11]. Отсутствие различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от механизма канцерогенеза было также показано в нескольких исследованиях [21-23].

Тем не менее, результаты других исследований, а также систематические обзоры с мета-анализом данных показали лучший прогноз исхода заболевания пациенток с ВПЧ-ассоциированными опухолями [13, 14]. Двухлетняя общая и болезнь-специфическая выживаемость у обследованных с вирус-ассоциированными опухолями составила 85–87% и 89–90%, у пациенток с раком вульвы, не связанным с ВПЧ 57–65% и 63–75% соответственно [12, 23]. При этом также показана лучшая пятилетняя общая выживаемость пациенток с ВПЧ-ассоциированными опухолями по сравнению с показателями пациенток с ВПЧ-независимым раком вульвы после прохождения лучевой терапии. Риск возникновения рецидивов заболевания ниже в группе пациенток с опухолями, связанными с ВПЧ [10, 15].

Причины, приводящие к лучшему исходу заболевания при ВПЧ-ассоциированном канцерогенезе, до сих пор не изучены. Показано, что при интеграции ВПЧ в эпителиальную

Таблица 3.

Изменения рисков смерти в зависимости от влияния отдельных факторов.

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	$p$	HR; 95% ДИ	$P$
Возраст	1,059 1,032 – 1,087	< 0,001*	1,028 1,005 – 1,052	0,017*
ВПЧ-независимый статус	4,765 1,686 – 13,463	0,003*	2,005 1,015 – 3,958	0,045*
III стадия	6,214 2,901 – 13,314	< 0,001*	1,598 0,643 – 3,973	0,313
IV стадия	10,000 3,556 – 28,116	< 0,001*	2,956 0,943 – 9,263	0,063

Примечание: \* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

клетку его онкопротеины Е6 и Е7 инактивируют опухолевые супрессоры, а именно р53 и белок ретинобластомы. Е6 связывается с внутриклеточным белком (Е6АР), который изменяет молекулярную конфигурацию Е6 с образованием комплекса тримеров Е6/Е6АР/р53, что приводит к деградации р53, неконтролируемому делению клеток и влияет на восстановление клеток и апоптоз [24]. Лучевая терапия, вероятно, может вызвать разрывы двухцепочечной ДНК, фосфорилирование и стабилизацию р53 напрямую или косвенно. Онкосупрессор р53 в свою очередь может активировать белки репарации ДНК и ингибировать цикл роста клеток [25]. В то время как ВПЧ-независимые опухоли в большинстве случаев связаны с мутацией в гене TP53, которая приводит к накоплению мутантного белка р53, не способного выполнять свои функции предотвращения репликации ДНК и запуск апоптоза в клетках с аномальной ДНК. Что вероятнее приводит к худшим результатам лечения по сравнению с вирус-ассоциированными опухолями.

Hang D. с соавт. на материале пациенток с раком шейки матки показали различную чувствительность к лучевой терапии в зависимости от генотипа вируса. Пациентки с ВПЧ 16 генотипа в материале опухоли показали повышенную чувствительность к лечению по сравнению с пациентками с ВПЧ 18 генотипа [26]. Эти данные представляют особый интерес, поскольку ВПЧ 16 генотипа является наиболее распространенным типом вируса при раке вульвы. В нашем исследовании он обнаружен в 90,5% образцов ВПЧ-ассоциированных карцином.

Пациентки с диагностированной ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы, как правило, моложе, что подтверждают данные нашего исследования и большинства других работ, объединенных в мета-анализы. ВПЧ-независимые карциномы вульвы чаще диагностируются в возрасте после 70 лет, в то время как ВПЧ-ассоциированные – в период с 50 до 65 лет [13, 27]. Влияние ВПЧ-статуса опухоли как независимого предиктора исхода заболевания противоречиво. Получены данные о статистически значимом влиянии ВПЧ-статуса карциномы на выживаемость у обследуемых в скорректированном многофакторном анализе с учетом влияния возраста и стадии онкологического процесса [28, 29]. Результаты нашего исследования также демонстрируют влияние ВПЧ-статуса опухоли как независимого фактора риска заболевания. Напротив, в работах Pinto A.P. и Weberpals J.I. не было обнаружено существенной разницы в выживаемости для двух групп после поправки на возраст и стадию [21, 22].

Ограничениями нашего исследования являются его ретроспективный характер и количество пациенток, включенных в анализ ( $n = 74$ ). Однако размер выборки обусловлен редкостью опухоли. Количество случаев рака вульвы, анализируемых при одноцентровых исследованиях, как правило, невелико и сопоставимо с нашим исследованием [19, 21, 22].

### Заключение

Наше исследование показало лучшие показатели общей и болезнь-специфической выживаемости у пациенток

с ВПЧ-ассоциированной карциномой вульвы. ВПЧ-независимый статус опухоли был независимым предиктором худшего прогноза заболевания наряду с возрастом пациенток. Дальнейшее изучение механизмов и понимание канцерогенеза данной локализации может приводить к изменению подходов лечения у пациенток в зависимости от ВПЧ-статуса опухоли.

### Список литературы

1. Zhou W.L., Yue Y.Y. Trends in the Incidence of Vulvar and Vaginal Cancers with Different Histology by Race, Age, and Region in the United States (2001-2018). *Int. J. Public Health*. 2022; 67: 1605021. DOI: 10.3389/ijph.2022.1605021
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Дата обращения: 10.05.2025.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2013.pdf> Дата обращения: 10.05.2025.
4. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., May D., Schmoedel E., Horn L.C. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021; 81(10): 1145–1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279
5. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M., Joura E.A., Maldonado P., Laco J., Bravo I.G., Vidal A., Guimerà N., Cross P., Wain G.V., Petry K.U., Mariani L., Bergeron C., Mandys V., Sica A.R., Félix A., Usulutun A., Seoud M., Hernández-Suárez G., Nowakowski A.M., Wilson G., Dalstein V., Hampf M., Kasamatsu E.S., Lombardi L.E., Tinoco L., Alvarado-Cabrero I., Perrotta M., Bhatla N., Agorastos T., Lynch C.F., Goodman M.T., Shin H.R., Viarheichyk H., Jach R., Cruz M.O., Velasco J., Molina C., Bornstein J., Ferrera A., Domingo E.J., Chou C.Y., Banjo A.F., Castellsagué X., Pawlita M., Lloveras B., Quint W.G., Muñoz N., Bosch F.X.; HPV VVAP study group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur. J. Cancer*. 2013; 49(16): 3450–3461. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
6. Xiao X., Meng Y.B., Bai P., Zou J., Zhang Y., Nguyen T.M.B., Xiao J.-G., Gao X.-M., Wen B.-F. Vulvar Cancer in China: Epidemiological Features and Risk Analysis. *J. Cancer*. 2017; 8(15): 2950–2958. DOI: 10.7150/jca.20496
7. Preti M., Rotondo J.C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S., Carreira C., Privitera S.S., Watanabe R., Ridder R., Pawlita M., Benedetto C., Tommasino M., Gheit T. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect. Agent Cancer*. 2020; 15: 20. DOI: 10.1186/s13027-020-00286-8
8. Li Z., Liu P., Wang Z., Zhang Z., Chen Z., Chu R., Li G., Han Q., Zhao Y., Li L., Miao J., Kong B., Song K. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16<sup>INK4a</sup> positivity in vulvar cancer and vulvar intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2023; 24(4): 403–414. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00066-9
9. Oonk M.H.M., Planchamp F., Baldwin P., Mahner S., Mirza M.R., Fischerová D., Creutzberg C.L., Guillot E., Garganese G., Lax S., Redondo A., Sturdza A., Taylor A., Ulrikh E., Vandecaveye V., van der Zee A., Wölber L., Zach D., Zannoni G.F., Zapardiel I. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer – Update 2023. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2023; 33(7): 1023–1043. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004486
10. Kortekaas K.E., Bastiaannet E., van Doorn H.C., de Vos van Steenwijk P.J., Ewing-Graham P.C., Creutzberg C.L., Akdeniz K., Nooij L.S., van der Burg S.H., Bosse T., van Poelgeest M.I.E. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol. Oncol.* 2020; 159(3): 649–656. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.024
11. van de Nieuwenhof H.P., van Kempen L.C., de Hullu J.A., Bekkers R.L., Bulten J., Melchers W.J., Massuger L.F. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol.*



- Biomarkers Prev.* 2009; 18(7): 2061–2067. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209
12. Knopp S., Nesland J.M., Tropé C., Holm R. p14ARF, a prognostic predictor in HPV-negative vulvar carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 126(2): 266–276. DOI: 10.1309/e9e8y9wg5qe3lk29
13. 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; 142(6): 1158–1165. DOI: 10.1002/ijc.31139
14. Cao H., Wang S., Zhang Z., Lou J. Prognostic Value of Overexpressed p16INK4a in Vulvar Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0152459. DOI: 10.1371/journal.pone.0152459.
15. Li W., Zhai L., Zhu Y., Lou F., Liu S., Li K., Chen L., Wang H. Review effects of radiation treatment on HPV-related vulvar cancer: a meta-analysis and systematic review. *Front Oncol.* 2024; 14: 1400047. DOI: 10.3389/fonc.2024.1400047
16. Lewis J.S.Jr. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in 2020: Where Are We Now and Where Are We Going? *Head Neck Pathol.* 2020; 14 (2): 321–329. DOI: 10.1007/s12105-019-01117-y
17. Кузнецов В.В., Коржевская Е.В. Плоскоклеточный рак вульвы. Рациональная фармакотерапия в онкологии. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой. Москва: Литтерра, 2015: 441–444.
18. Клинические рекомендации «Рак вульвы». Москва: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы», 2020. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak\\_vulvy.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_vulvy.pdf) Дата обращения: 10.05.2025.
19. Petrelli F., Luciani A., Ghidini A., Cherri S., Gamba P., Maddalo M., Bossi P., Zaniboni A. Treatment de-escalation for HPV+ oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2022; 44(5): 1255–1266. DOI: 10.1002/hed.27019.
20. Alonso I., Fusté V., del Pino M., Castillo P., Torné A., Fusté P., Rios J., Pahisa J., Balasch J., Ordi J. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol. Oncol.* 2011; 122(3): 509–514. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.016
21. Pinto A.P., Schlecht N.F., Pintos J., Kaiano J., Franco E.L., Crum C.P., Villa L.L. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92(3): 856–865. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.052
22. Weberpals J.I., Lo B., Duciaume M.M., Spaans J.N., Clancy A.A., Dimitroulakos J., Goss G.D., Sekhon H.S. 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; 23(15): 4501–4510. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3230
23. Hinten F., Molijn A., Eckhardt L., Massuger L.F.A.G., Quint W., Bult P., Bulten J., Melchers W.J.G., de Hullu J.A. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol. Oncol.* 2018; 149(2): 310–317. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.003
24. Vande Pol S.B., Klingelhut A.J. Papillomavirus E6 oncoproteins. *Virology.* 2013; 445(1–2): 115–137. DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.026
25. Suzuki Y., Nakano T., Kato S., Ohno T., Tsujii H., Oka K. Immunohistochemical study of cell cycle-associated proteins in adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radiotherapy alone: P53 status has a strong impact on prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 60: 231–236. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.032
26. Hang D., Jia M., Ma H., Zhou J., Feng X., Lyu Z., Yin J., Cui H., Yin Y., Jin G., Hu Z., Shen H., Zhang K., Li N., Dai M. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 391. DOI: 10.1186/s12879-017-2465-y
27. Sand F.L., Nielsen D.M.B., Frederiksen M.H., Rasmussen C.L., Kjaer S.K. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2019; 152(1): 208–217. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.015
28. Dong F., Kojiro S., Borger D.R., Growdon W.B., Oliva E. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Subclassification of 97 Cases by Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features (p16, p53, and EGFR). *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39(8): 1045–1053. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000454
29. Sznurkowski J.J., Zawrocki A., Biernat W. The overexpression of p16 is not a surrogate marker for high-risk human papilloma virus genotypes and predicts clinical outcomes for vulvar cancer. *BMC Cancer.* 2016; 16: 465. DOI: 10.1186/s12885-016-2503-y

## References

1. Zhou W.L., Yue Y.Y. Trends in the Incidence of Vulvar and Vaginal Cancers with Different Histology by Race, Age, and Region in the United States (2001–2018). *Int. J. Public Health.* 2022; 67: 1605021. DOI: 10.3389/ijph.2022.1605021
2. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality)]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Medical Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> Retrieved: 10.05.2025. (in Russian)
3. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (incidence and mortality)]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the P.A. Herzen Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2015. 250 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2013.pdf> Retrieved: 10.05.2025. (in Russian)
4. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., May D., Schmoedel E., Horn L.C. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021; 81(10): 1145–1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279
5. de Sanjosé S., Alemany L., Ordi J., Tous S., Alejo M., Bigby S.M., Joura E.A., Maldonado P., Laco J., Bravo I.G., Vidal A., Guimerà N., Cross P., Wain G.V., Petry K.U., Mariani L., Bergeron C., Mandys V., Sica A.R., Félix A., Usutbutun A., Seoud M., Hernández-Suárez G., Nowakowski A.M., Wilson G., Dalstein V., Hampl M., Kasamatsu E.S., Lombardi L.E., Tinoco L., Alvarado-Cabrero I., Perrotta M., Bhatla N., Agorastos T., Lynch C.F., Goodman M.T., Shin H.R., Viarheichyk H., Jach R., Cruz M.O., Velasco J., Molina C., Bornstein J., Ferrera A., Domingo E.J., Chou C.Y., Banjo A.F., Castellsagué X., Pawlita M., Lloveras B., Quint W.G., Muñoz N., Bosch F.X.; HPV VVAP study group. World-wide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(16): 3450–3461. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
6. Xiao X., Meng Y.B., Bai P., Zou J., Zhang Y., Nguyen T.M.B., Xiao J-G., Gao X-M., Wen B-F. Vulvar Cancer in China: Epidemiological Features and Risk Analysis. *J. Cancer.* 2017; 8(15): 2950–2958. DOI: 10.7150/jca.20496
7. Preti M., Rotondo J.C., Holzinger D., Micheletti L., Gallio N., McKay-Chopin S., Carreira C., Privitera S.S., Watanabe R., Ridder R., Pawlita M., Benedetto C., Tommasino M., Gheit T. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect. Agent Cancer.* 2020; 15: 20. DOI: 10.1186/s13027-020-00286-8
8. Li Z., Liu P., Wang Z., Zhang Z., Chen Z., Chu R., Li G., Han Q., Zhao Y., Li L., Miao J., Kong B., Song K. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16<sup>INK4a</sup> positivity in vulvar cancer and vulvar intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2023; 24(4): 403–414. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00066-9
9. Oonk M.H.M., Planchamp F., Baldwin P., Mahner S., Mirza M.R., Fischerová D., Creutzberg C.L., Guillot E., Garganese G., Lax S., Redondo A., Sturdza A., Taylor A., Ulrikh E., Vandecaveye V., van der Zee A., Wölber L., Zach D., Zannoni G.F., Zapardiel I. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer – Update 2023. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2023; 33(7): 1023–1043. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004486
10. Kortekaas K.E., Bastiaannet E., van Doorn H.C., de Vos van Steenwijk P.J., Ewing-Graham P.C., Creutzberg C.L., Akdeniz K., Nooij L.S., van der Burg S.H., Bosse T., van Poelgeest M.I.E. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol. Oncol.* 2020; 159(3): 649–656. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.024
11. van de Nieuwenhof H.P., van Kempen L.C., de Hullu J.A., Bekkers R.L., Bulten J., Melchers W.J., Massuger L.F. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18(7): 2061–2067. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0209
12. Knopp S., Nesland J.M., Tropé C., Holm R. p14ARF, a prognostic predictor in HPV-negative vulvar carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006; 126(2): 266–276. DOI: 10.1309/e9e8y9wg5qe3lk29
13. 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; 142(6): 1158–1165. DOI: 10.1002/ijc.31139

14. Cao H., Wang S., Zhang Z., Lou J. Prognostic Value of Overexpressed p16INK4a in Vulvar Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0152459. DOI: 10.1371/journal.pone.0152459.
15. Li W., Zhai L., Zhu Y., Lou F., Liu S., Li K., Chen L., Wang H. Review effects of radiation treatment on HPV-related vulvar cancer: a meta-analysis and systematic review. *Front Oncol*. 2024; 14: 1400047. DOI: 10.3389/fonc.2024.1400047
16. Lewis J.S.Jr. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in 2020: Where Are We Now and Where Are We Going? *Head Neck Pathol*. 2020; 14 (2): 321–329. DOI: 10.1007/s12105-019-01117-y
17. Kuznetsov V.V., Korzhevskaya E.V. [Squamous cell carcinoma of the vulva. Rational pharmacotherapy in oncology. Guide for practicing physicians]. Under the general editorship of M.I. Davydov, V.A. Gorbunova. Moscow: Litterra, 2015: 441–444. (in Russian)
18. [Clinical guidelines “Vulvar cancer”]. Moscow: All-Russian National Union “Association of Oncologists of Russia”, All-Russian Public Organization “Russian Society of Clinical Oncology”. All-Russian Public Organization “Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of Tumors of the Reproductive System”, 2020. Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak\\_vulvy.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_vulvy.pdf) Retrieved: 10.05.2025. (in Russian)
19. Petrelli F., Luciani A., Ghidini A., Cherri S., Gamba P., Maddalo M., Bossi P., Zaniboni A. Treatment de-escalation for HPV+ oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022; 44(5): 1255–1266. DOI: 10.1002/hed.27019.
20. Alonso I., Fusté V., del Pino M., Castillo P., Torné A., Fusté P., Rios J., Pahisa J., Balasch J., Ordi J. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol. Oncol*. 2011; 122(3): 509–514. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.016
21. Pinto A.P., Schlecht N.F., Pintos J., Kaiano J., Franco E.L., Crum C.P., Villa L.L. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. *Gynecol. Oncol*. 2004; 92(3): 856–865. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.052
22. Weberpals J.I., Lo B., Duciaume M.M., Spaans J.N., Clancy A.A., Dimitroulakos J., Goss G.D., Sekhon H.S. 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; 23(15): 4501–4510. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3230
23. Hinten F., Molijn A., Eckhardt L., Massuger L.F.A.G., Quint W., Bult P., Bulten J., Melchers W.J.G., de Hullu J.A. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol. Oncol*. 2018; 149(2): 310–317. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.003
24. Vande Pol S.B., Klingelutz A.J. Papillomavirus E6 oncoproteins. *Virology*. 2013; 445(1–2): 115–137. DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.026
25. Suzuki Y., Nakano T., Kato S., Ohno T., Tsujii H., Oka K. Immunohistochemical study of cell cycle-associated proteins in adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radiotherapy alone: P53 status has a strong impact on prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2004; 60: 231–236. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.032
26. Hang D., Jia M., Ma H., Zhou J., Feng X., Lyu Z., Yin J., Cui H., Yin Y., Jin G., Hu Z., Shen H., Zhang K., Li N., Dai M. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer. *BMC Infect. Dis*. 2017; 17(1): 391. DOI: 10.1186/s12879-017-2465-y
27. Sand F.L., Nielsen D.M.B., Frederiksen M.H., Rasmussen C.L., Kjaer S.K. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol*. 2019; 152 (1): 208–217. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.015
28. Dong F., Kojiro S., Borger D.R., Growdon W.B., Oliva E. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Subclassification of 97 Cases by Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features (p16, p53, and EGFR). *Am. J. Surg. Pathol*. 2015; 39(8): 1045–1053. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000454
29. Sznurkowski J.J., Żawrocki A., Biernat W. The overexpression of p16 is not a surrogate marker for high-risk human papilloma virus genotypes and predicts clinical outcomes for vulvar cancer. *BMC Cancer*. 2016; 16: 465. DOI: 10.1186/s12885-016-2503-y

#### Сведения об авторах:

Пахарукова Мария Игоревна — и.о. заведующего лабораторией цитологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр имени Я.Б. Бейкина»; младший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»; <https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Юшков Борис Германович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией иммунофизиологии и иммунофармакологии, Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»; <https://orcid.org/0000-0001-6368-0099>