

## Анализ сопоставления результатов цитологического и гистологического методов в диагностике злокачественных новообразований вульвы

*М.И. Пахарукова, М.А. Котугина, Э.И. Вайнберг*

МАУ Клинико-диагностический центр, Екатеринбург, Россия

*Введение.* Рак вульвы является редкой опухолью женских половых органов. Несмотря на доступную визуализацию процесса, окончательный диагноз пациенткам часто ставят на поздних стадиях распространения опухоли, что говорит о необходимости улучшения ранней диагностики данной патологии. Цель работы – повысить эффективность цитологической диагностики предрака и рака вульвы путем сопоставления результатов с данными гистологического исследования и анализа причин полученных расхождений.

*Материалы и методы.* Проведен ретроспективный анализ результатов биопсий, мазков-отпечатков и соскобов, взятых с наружных половых органов у 82 пациенток в период с 2014 по 2019 год.

*Результаты.* Доля истинно положительных результатов составила 75%, ложноотрицательные заключения даны в 25% (17 случаев). Гипердиагностика имела место в 3,7% от всех сопоставленных случаев. Чувствительность цитологического метода составила 76,4%, специфичность 70,0%. Рассмотрены причины, приводящие к постановке неверного цитологического заключения.

*Заключение.* Ретроспективный анализ расхождений цитологического заключения с гистологическим позволяет выявить особенности микроскопической картины, приводящие к неверному результату, и, таким образом, повысить достоверность цитологической диагностики.

**Ключевые слова:** рак вульвы, неоплазия, меланома, болезнь Педжета, цитологическое исследование вульвы

**Для корреспонденции:** Мария Игоревна Пахарукова. E-mail: pakharukovami@gmail.com

**Для цитирования:** Пахарукова М.И., Котугина М.А., Вайнберг Э.И. Анализ сопоставления результатов цитологического и гистологического методов в диагностике злокачественных новообразований вульвы. Клини. эксп. морфология. 2021;10(1):41–49. DOI:10.31088/CEM2021.10.1.41-49.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

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

Статья поступила 14.09.2020. Получена после рецензирования 15.10.2020. Принята в печать 26.10.2020.

## Analyzing the differences between the cytological and histological methods in the vulva malignant neoplasm diagnosis

*M.I. Pakharukova, M.A. Kotugina, E.I. Vainberg*

Clinical Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russia

*Introduction.* Vulvar cancer is a rare female genital tract tumor. Unfortunately, the final diagnosis is often made in the late stage despite the available visualization methods. It indicates the need to improve the early diagnosis methods. The aim of the study was to improve the efficiency of the cytological diagnosis of vulvar cancer and pre-cancerous lesions by comparing the cytological and histological findings and diagnoses and analyzing the differences.

*Materials and methods.* A retrospective analysis of the biopsies, smears, and scrapings of 82 patients from 2014 to 2019 was carried out.

*Results.* We found that true positive conclusions were given in 75% of cases, false negative – in 25% (17 cases). False positive results (overdiagnosis) occurred in 3.6% of all cases compared. The sensitivity of the cytological method was 76.4%, its specificity – 70%. We discussed the possible causes of incorrect cytology conclusions.

*Conclusion.* A retrospective analysis of the discrepancy between the cytological and the histological diagnoses allowed us to identify the microscopic features that resulted into incorrect conclusions and, thus, to increase the reliability of the cytological diagnosis

**Keywords:** vulvar cancer, neoplasia, melanoma, Paget's disease, vulvar cytology

**Corresponding author:** Mariia I. Pakharukova. E-mail: pakharukovami@gmail.com

**For citation:** Pakharukova M.I., Kotugina M.A., Vainberg E.I. Analyzing the differences between the cytological and histological methods in the vulva malignant neoplasm diagnosis. Clin. exp. morphology. 2021;10(1):41–49. DOI:10.31088/CEM2021.10.1.41-49 (In Russ.)

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

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

**Received** 14.09.2020. **Received in revised form** 15.10.2020. **Accepted** 26.10.2020.

## Введение

Рак вульвы (РВ) является редкой опухолью, его доля в структуре злокачественных новообразований женских половых органов составляет около 5% [1–5]. В отличие от рака шейки матки, который почти всегда обусловлен инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ), рак наружных половых органов имеет два разных пути этиопатогенеза. Первый также связан с папилломавирусом и часто наблюдается у женщин моложе 50 лет, второй – с мутаций гена-супрессора p53 и чаще встречается у пожилых пациенток [6–10]. Самый распространенный морфологический тип РВ – плоскоклеточный рак, частота его выявления достигает 90–95% от всех злокачественных новообразований вульвы [7, 9, 11, 12]. Интраэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) является неинвазивным плоскоклеточным повреждением и предшественником плоскоклеточного рака вульвы [7, 11, 13].

В последние несколько десятилетий частота случаев выявления дисплазий и инвазивного рака вульвы увеличилась во всем мире, особенно среди женщин репродуктивного возраста [9, 10, 13–15]. Несмотря на возможность визуализации опухолевого процесса, около 50% пациенток обращаются за помощью лишь на III и IV стадиях опухолевого процесса. Многие пациентки, особенно пожилого возраста, из-за смущения откладывают визит к врачу. Причиной поздней диагностики также могут быть ошибки врачей (как клиницистов, так и морфологов) в связи с редкой встречаемостью опухоли [4]. Основными методами диагностики заболеваний вульвы являются вульвоскопия, цитологическое и гистологическое исследования. Признавая простоту и доступность цитологического метода, некоторые авторы отмечают его низкую чувствительность (32–60%) в отношении выявления неоплазий и инвазивного рака [15–17].

Цель работы – повысить эффективность цитологической диагностики неоплазий и рака вульвы путем сопоставления результатов с данными гистологического исследования и анализом причин расхождений.

## Материалы и методы

Для изучения информативности цитологического метода проведен ретроспективный анализ результатов исследований мазков-отпечатков и соскобов, взятых с наружных половых органов 82 пациенток в период с

2014 по 2019 год, выполненных в лаборатории цитологии МАУ Клинико-диагностический центр. Средний возраст обследованных составил 76 лет. Практически все исследования были выполнены традиционным методом с нанесением клеточного материала на стекло, кроме одного препарата, полученного методом жидкостной цитологии. Материал, полученный традиционным способом, фиксировали в 95% спирте и окрашивали гематоксилином и эозином. В случае жидкостной цитологии проводилось окрашивание по Папаниколу.

В исследование включены цитологические препараты с достаточным количеством клеток для их оценки – не менее 5 тыс. клеток. При формулировании заключения их классифицировали как отрицательные в отношении дисплазии и рака (отмечались доброкачественные изменения эпителия); положительные по наличию плоскоклеточного поражения низкой степени (LSIL), включающего VIN I; положительные по наличию плоскоклеточного поражения высокой степени (HSIL), включающего VIN II, VIN III, и *cancerin situ* (CIS); подозрительные и положительные по наличию плоскоклеточного рака. Цитологическое заключение сравнивали с результатом гистологического исследования биоптатов. Разница между взятием материала для цитологического и гистологического методов исследования составляла не более трех месяцев.

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ цитологических и гистологических заключений представлен в таблице.

Как видно из таблицы, из 68 обследованных женщин, у которых гистологически был подтвержден рак, 51 пациентке (75%) было дано цитологическое заключение о злокачественном процессе (заподозрено или в утвердительной форме), то есть истинно положительное. Ложноотрицательные заключения даны в 17 случаях (25%). Показатель цитологической гипердиагностики составил 3,7% от всех сопоставленных случаев.

Нами проведен расчет показателей эффективности цитологической диагностики по формулам [18]:

- Чувствительность =  $\frac{ИП}{ИП + ЛО} \times 100\%$
- Специфичность =  $\frac{ИО}{ИО + ЛП} \times 100\%$

Таким образом, чувствительность метода составила 76,4%, а специфичность 70,0%.

Сопоставление заключений по данным цитологического и гистологического методов исследования |  
Comparison findings of cytological and histological research methods

Цитологическое заключение   Cytological diagnosis	Число наблюдений   Number of cases	Гистологическое заключение   Histological diagnosis		
		рак   cancer	HSIL true (VIN II, III, CIS)	отсутствие интраэпителиальных изменений и рака   negative for SIL and cancer
Рак, подозрение на рак   Cancer, cancer suspicious	53	51 (ИП   TP)	–	2 (ЛП   FP)
HSIL (VIN II, VIN III, CIS)	8	3 (ЛО   FN)	4 (ИП   TP)	1 (ЛП   FP)
LSIL (VIN I)	3	3 (ЛО   FN)	–	–
Отсутствие интраэпителиальных изменений и рака   Negative for SIL and cancer	18	11 (ЛО   FN)	–	7 (ИО   TN)
Всего   Total	82	68	4	10

Цитологические заключения: ИП – истинно положительное, ИО – истинно отрицательное, ЛП – ложноположительное, ЛО – ложноотрицательное

Cytological conclusions: TP – true positive, TN – true negative, FP – false positive, FN – false negative

При ретроспективном пересмотре препаратов были выявлены основные причины ошибочных заключений и проанализированы цитологические особенности материала, послужившие причиной расхождений с гистологическим методом. Стоит отметить, что материал, получаемый с вульвы, как правило, немногочеточный, что часто приводит к снижению эффективности метода. Наиболее частой причиной ложноотрицательного цитологического заключения (10 из 17 случаев) было присутствие в полученном материале только ороговевшего многослойного плоского эпителия и элементов воспаления. Это может быть объяснено гиперкератозом в верхних слоях эпителиального пласта, а также частым изъязвлением слизистых при злокачественной трансформации. Таким образом, дисплазии вульвы и преинвазивный рак, при которых патологические процессы начинаются в глубоких слоях, могут не выявляться при цитологическом исследовании. По этой же причине, по мнению некоторых авторов, нецелесообразно брать мазки-отпечатки для цитологического исследования с тканей наружных половых органов [15, 18].

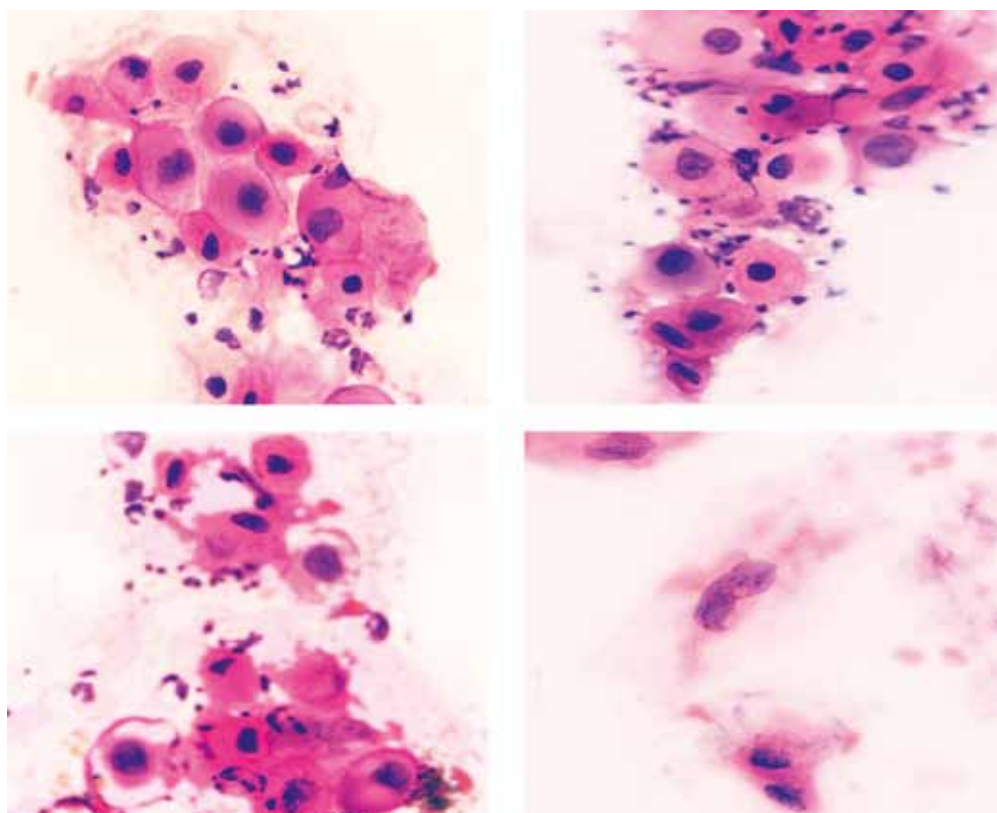
В шести случаях ложноотрицательного результата в отношении рака вульвы по цитологическим препаратам поставлены диагнозы интраэпителиального поражения низкой степени (LSIL) в трех случаях и поражения высокой степени (HSIL, VIN II) на фоне выраженного клеточного воспалительного инфильтрата в других трех случаях. При пересмотре препаратов нами не выявлены признаки злокачественности. Вероятно, это связано с ограничениями метода и расположением патологических клеток рака в глубоких слоях пласта, в связи с чем они не попали в цитологический материал.

Нами обнаружен один случай гиподиагностики РВ из-за ошибочной оценки клеточных изменений

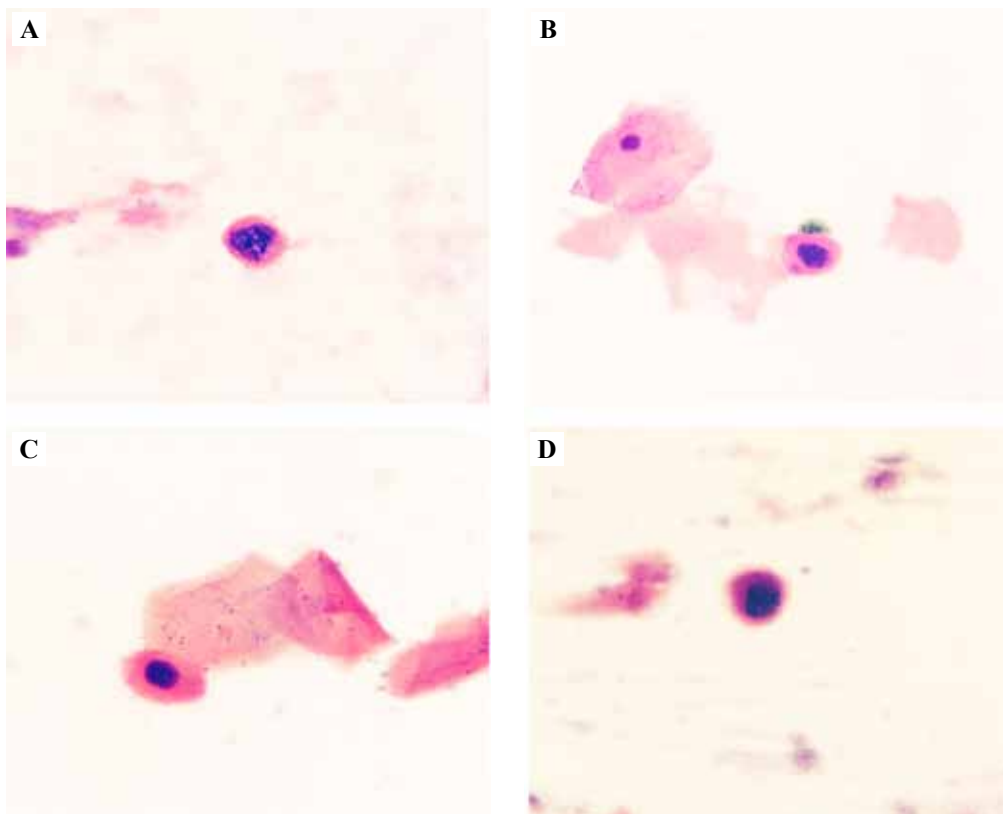
цитологом (рис. 1). Пациентка 1951 года рождения, направительный диагноз «язвенный вульвит». Цитологическое заключение: клеточные элементы воспаления в умеренном количестве, клетки многослойного плоского эпителия с признаками гипер- и паракератоза. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак. При пересмотре препарата отмечены единичные скопления клеток с полиморфизмом, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромией ядер, присутствие двуядерных атипичных клеток. Таким образом, в данном случае цитологическое заключение о доброкачественном процессе было дано неверно.

Проанализировав ошибки, связанные с ложноположительными результатами (три случая) в отношении диагностики РВ, мы пришли к выводу, что основную трудность составляет цитологическая оценка паракератоза (два наблюдения). Мелкие клетки с гиперхромными ядрами могут ошибочно оцениваться как атипичные, что приводит к гипердиагностике. Однако при более тщательном рассмотрении раковые клетки (рис. 2 А, В) отличаются от клеток при паракератозе (рис. 2 С, D) более гиперхромными, неровными ядрами, глыбчатым хроматином с участками конденсации, при этом ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвинуто в сторону ядра.

Приводим также третий случай ошибочной гипердиагностики злокачественного процесса. Пациентка 1951 года рождения. Цитологическое заключение: найденные изменения соответствуют плоскоклеточному раку с признаками ороговения. Гистологическое заключение: хронический воспалительный процесс, VIN I–II, HSIL. При пересмотре препарата в основном отмечены изменения многослойного плоского эпителия, соответствующие дисплазии от легкой до умеренной



*Рис. 1.* Плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы. Цитологические препараты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$   
*Fig. 1.* Keratinizing squamous cell carcinoma of the vulva. Cytological slides. H&E stain,  $\times 1000$



*Рис. 2.* Сравнение клеток с паракератозом и клеток рака. Цитологические препараты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$ .  
 А, В – клетки рака, С, D – клетки с паракератозом  
*Fig. 2.* Comparison of parakeratosis cells and cancer cells. Cytological slides. H&E stain,  $\times 1000$ .  
 А, В – cancer cells, С, D – parakeratosis cells

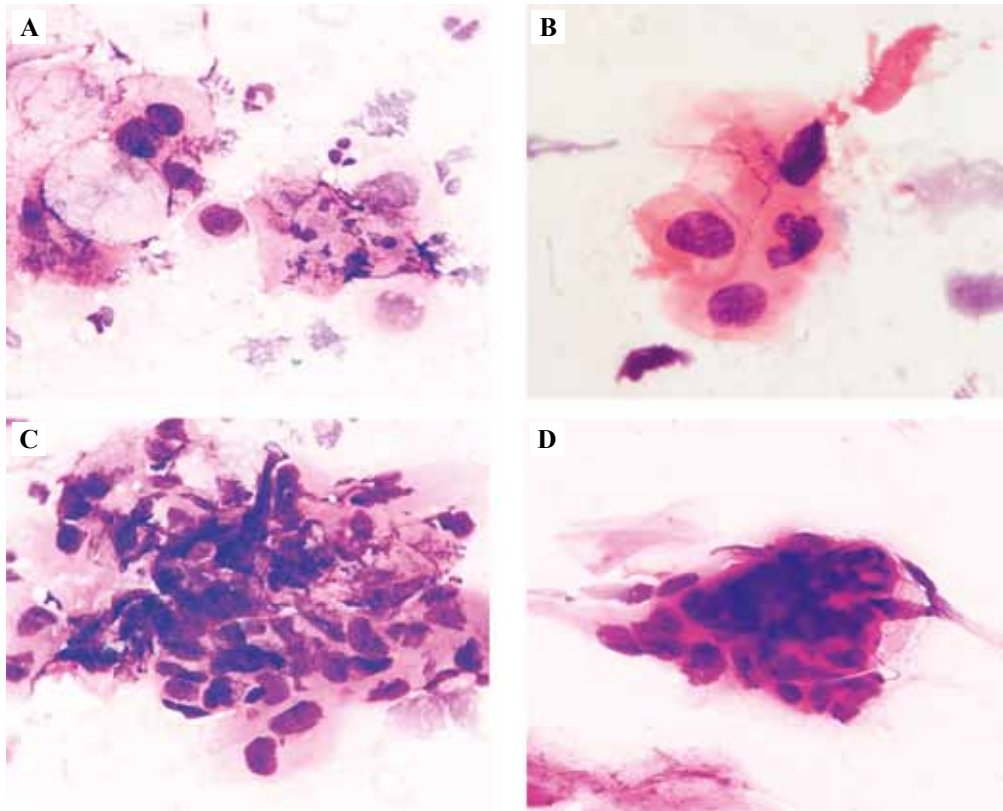


Рис. 3. VIN I–II, HSIL. Цитологические препараты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$   
 Fig. 3. VIN I–II, HSIL. Cytological slides. H&E stain,  $\times 1000$

степени (рис. 3 А, В), но при этом присутствовали в небольшом количестве группы клеток парабазального слоя с атипией (рис. 3 С, D). Стоит отметить, что решающим фактором цитологической гипердиагностики был сопутствующий анамнез пациентки. Полугодом ранее по результатам исследования, полученного методом жидкостной цитологии, было дано заключение об интраэпителиальном поражении высокой степени (VIN III, HSIL), подозрительном на *carcinoma in situ* (рис. 4). В результате исследования методом ПЦР выявлен ВПЧ высокого канцерогенного риска 16-го типа в концентрации 7,25 на 100 тыс. клеток. Гистологическое заключение: HSIL, плоскоклеточная карцинома *in situ*. Пациентке проведено иссечение опухоли.

Приводим также два редких случая новообразований вульвы, в которых по цитологической картине был правильно определен злокачественный процесс, но ошибочно предположен морфологический тип.

Первый случай. Пациентка 1936 года рождения. Направительный диагноз: эритроплакия вульвы. Цитологическое заключение: цитограмма крайне подозрительна на плоскоклеточный рак с ороговением. Гистологическое заключение: меланома.

При пересмотре препарата отмечены в большом количестве вытянутые веретенообразные клетки с гиперхромными полиморфными ядрами (рис. 5 А, В). В единичных полях зрения обнаружен меланин

в виде пылевидных гранул вне- и внутриклеточно (рис. 5 С, D). Отметим, что при окраске гематоксилином и эозином данный пигмент визуализируется труднее и может быть пропущен цитологом. В то же время неопластические меланоциты в виде обширных скоплений могут имитировать VIN и плоскоклеточный рак, обуславливая возможность ошибки в цитологической диагностике [9].

Первичная меланома женского полового тракта встречается крайне редко, на ее долю приходится меньше 10% всех меланом, диагностируемых у женщин. Несмотря на редкость, она является вторым наиболее распространенным гистологическим типом опухолей вульвы, составляя 7–10% всех злокачественных новообразований этого органа [19–22]. Данный тип опухоли является причиной до 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных новообразований наружных половых органов. В отличие от плоскоклеточного рака вульвы меланома представляет те опухоли, для которых характерно не только развитие локальных рецидивов и/или регионарных метастазов, но и в меньшей степени возникновение отдаленных метастазов в разные органы и ткани даже при исходно небольших размерах первичного очага [20]. Таким образом, знание цитологических особенностей картины при меланоме позволит нацелить врача на скорейшее взятие материала для гистологического исследования. Уточним, что при данном заболевании биопсия должна быть только



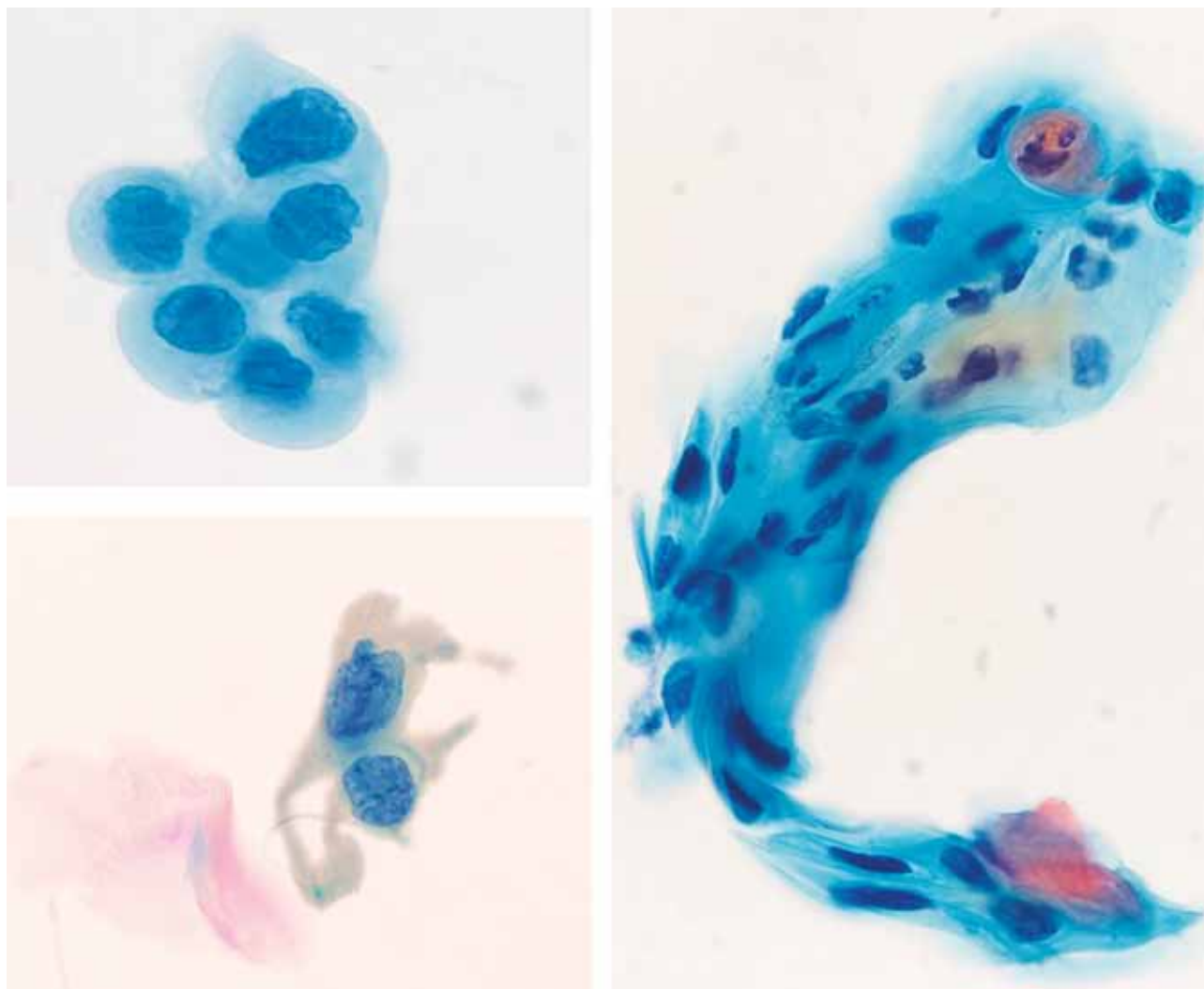


Рис. 4. VIN III, cancer *in situ*, HSIL. Цитологические препараты. Метод жидкостной цитологии. Окраска по Папаниколау,  $\times 1000$

Fig. 4. VIN III, cancer *in situ*, HSIL. Cytological slides. Liquid-based cytology. Papanicolaou stain,  $\times 1000$

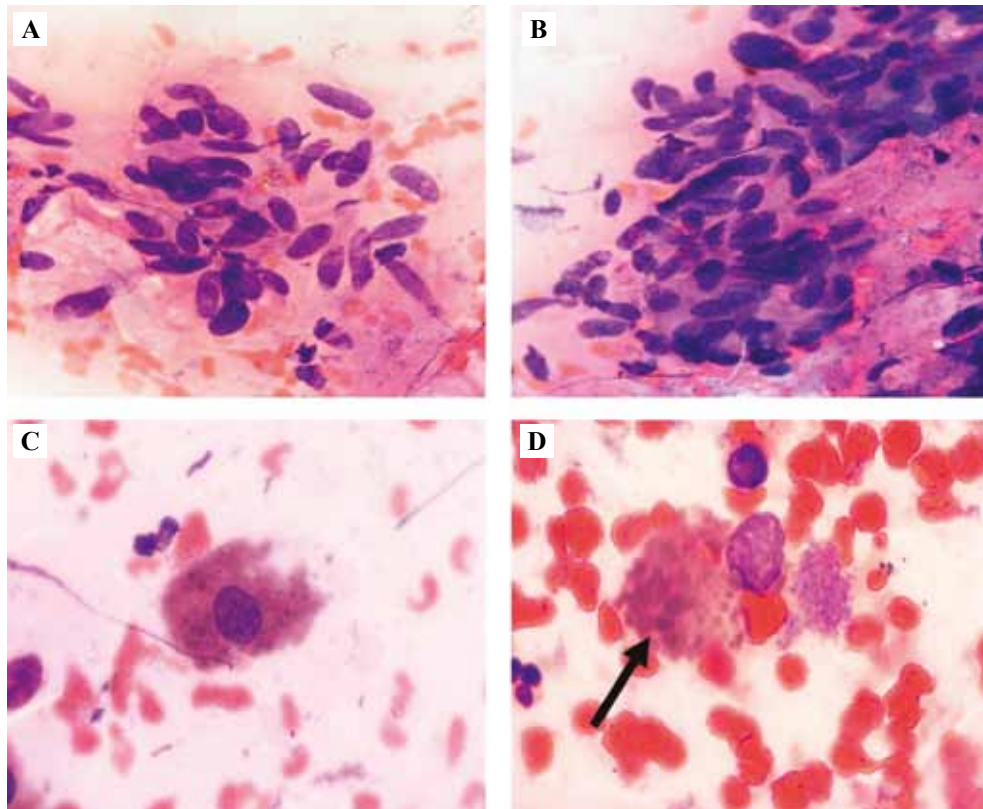
тотальной, в противном случае происходит быстрая генерализация опухоли.

Второй случай. Пациентка 1951 года рождения. Направительный диагноз: атрофический вагинит. Цитологическое заключение: клетки многослойного плоского эпителия, подозрительные на интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL). Гистологическое заключение: интраэпителиальная карцинома (болезнь Педжета) в сочетании с лейкоплакией вульвы.

При ретроспективном изучении препарата отмечены клетки преимущественно изолированные или в небольших группах, с крупными эксцентричными ядрами, обильной и вакуолизированной цитоплазмой. Контур ядер в основном ровный, хроматин распределен равномерно (рис. 6). В данном случае клетки Педжета были ошибочно приняты цитологом за многослойный плоский эпителий.

Болезнь Педжета – это новообразование, характеризующееся наличием в пласте многослойного плос-

кого эпителия крупных эпителиоцитов железистого типа (клетки Педжета) [12]. Болезнь Педжета вульвы является редкой экстрамаммарной формой заболевания, частота встречаемости которой составляет около 2% от большинства злокачественных опухолей наружных половых органов [23]. В литературе описано лишь несколько случаев первичной диагностики заболевания при помощи цитологического метода исследования [24–26]. В то же время это простая, но эффективная диагностическая мера с минимальной травматизацией. Необходимо уточнить, что следует брать не мазок-отпечаток, а соскоб с пораженной области, так как клетки Педжета локализуются в нижней трети эпителиального пласта, чаще в базальном и парабазальных слоях [12]. Знание цитологических особенностей болезни Педжета может обеспечить весьма вероятную диагностику заболевания и рекомендации врачу о необходимости назначения биопсии.

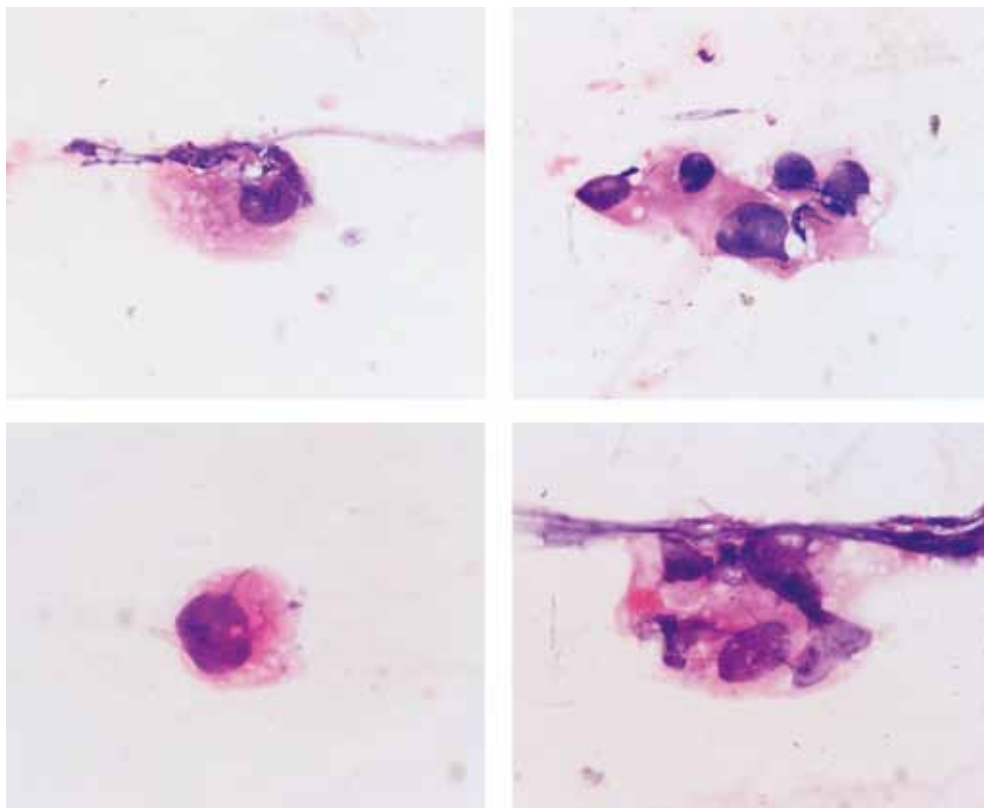


*Рис. 5.* Меланома вульвы. Цитологические препараты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$ .

A, B – полиморфные вытянутые клетки опухоли. C – меланин внутриклеточно, D – меланин внеклеточно

*Fig. 5.* Melanoma of the vulva. Cytological slides. H&E stain,  $\times 1000$ .

A, B – polymorphic elongated tumor cells, C – intracellular melanin, D – extracellular melanin



*Рис. 6.* Болезнь Педжета вульвы. Цитологические препараты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 1000$

*Fig. 6.* Paget's disease of the vulva. Cytological slides. H&E stain,  $\times 1000$

## Выводы

1. Чувствительность цитологического метода выявления рака и интраэпителиальных неоплазий вульвы составляет 76,4%, специфичность 70,0%.

2. Ретроспективный анализ расхождений цитологического заключения с гистологическим позволил выявить особенности микроскопической картины, сопровождающей ошибки цитолога, и, таким образом, повысить достоверность цитологической диагностики.

3. Ложноотрицательные результаты, как правило, связаны с отсутствием патологических клеток в получаемом материале для цитологического исследования.

4. Для уменьшения доли ошибочных результатов необходимо тщательно изучать клетки паракератоза и дифференцировать их от клеток рака.

5. Знание морфологических особенностей редких злокачественных опухолей наружных половых органов может обеспечить весьма вероятную их диагностику уже на этапе цитологического метода.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – М.И. Пахарукова, М.А. Котугина.

Сбор и обработка материала – М.И. Пахарукова, М.А. Котугина.

Написание текста – М.И. Пахарукова.

Редактирование – Э.И. Вайнберг.

## Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – M.I. Pakharukova, M.A. Kotugina.

Collected the data and performed the analysis – M.I. Pakharukova, M.A. Kotugina.

Wrote the paper – M.I. Pakharukova.

Edited the manuscript – E.I. Vainberg.

## Литература/References

- Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(Suppl 2):S76–83. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.002.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- Clancy AA, Spaans JN, Weberpals JI. The forgotten woman's cancer: vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and a targeted approach to therapy. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1696–705. DOI:10.1093/annonc/mdw242.
- Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer*. 2017;141(11):2174–86. DOI: 10.1002/ijc.30900.
- Prete M, Rotondo JC, Holzinger D, Micheletti M, Gallio N, McKay-Chopin S et al. 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.
- Prete M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1051–62. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.010.
- Léonard B, Kridelka F, Delbecq K, Goffin F, Demoulin S, Doyen J et al. Clinical and pathological overview of vulvar condyloma acuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. *Bio Med Res Int*. 2014;480573. DOI: 10.1155/2014/480573.
- Yang EJ, Kong CS, Longacre TA. Vulvar and anal intraepithelial neoplasia: terminology, diagnosis, and ancillary studies. *Adv AnatPathol*. 2017;24(3):136–50. DOI: 10.1097/PAP.000000000000149.
- Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016;48(4):291–302. DOI:10.1016/j.pathol.2016.02.015.
- Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204162. DOI: 10.1371/journal.pone.0204162.
- Pils S, Gensthaler L, Alemany L, Horvat R, de Sanjose S, Joura EA. HPV prevalence in vulvar cancer in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(21–22):805–9. DOI: 10.1007/s00508-017-1255-2.
- Tan A, Bieber AK, Stein JA, Pomeranz MK. Diagnosis and management of vulvar cancer: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1387–96. DOI:10.1016/j.jaad.2019.07.055.
- Wakeham K, Kavanagh K, Cuschieri K, Millan D, Pollock KG, Bell S et al. HPV status and favorable outcome in vulvar squamous cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1134–46. DOI: 10.1002/ijc.30523.
- Baandrup L, Varbo A, Munk C, Johansen C, Frisch M, Kjaer SK. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978–2007—a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol*. 2011;122(1):45–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.03.016.
- Чулкова О.В., Новикова Е.Г. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017;1:83–88. DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00022. Чулкова ОВ, Новикова ЕГ. Features of a clinical progression of premalignant and vulvar cancer at young people. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2017;1:83–88 (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00022.
- Jimenez-Ayala M, Jimenez-Ayala B. Terminology for vulvar cytology based on the Bethesda System. *Acta Cytol*. 2002;46(4):645–50. DOI: 10.1159/000326969.
- Bae-Jump VL, Bauer M, Van Le L. Cytological evaluation correlates poorly with histological diagnosis of vulvar neoplasias. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11(1):8–11. DOI: 10.1097/01.lgt.0000229566.57482.f3.
- van den Einden LC, Grefte JM, van der Avoort IA, Vedder JE, van Kempen LC, Massuger LF et al. Cytology of the vulva: feasibility and preliminary results of a new brush. *Br J Cancer*. 2012;106(2):269–73. DOI:10.1038/bjc.2011.533.
- Trone JC, Guy JB, Mery B, Escure JL, Lahmar R, Monchamont C et al. Melanomas of the female genital tract: state of the art. *Bull Cancer*. 2014;101(1):102–6. DOI: 10.1684/bdc.2013.1881.
- Pang Y, Yuan H, Ren A, Zhang S, Liu P. Primary malignant melanoma of the female genital tract synchronously involving the vulva and uterine cervix: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30):e16366. DOI: 10.1097/MD.00000000000016366.
- Pleunis N, Schuurman MS, van Rossum MM, Bulten J, Massuger LF, De Hullu JA et al. Rare vulvar malignancies; inci-



- dence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2016;142(3):440–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.021.
22. *Wohlmuth C, Wohlmuth-Weiser I, May T, Vicus D, Gien LT, Laframboise S.* Malignant melanoma of the vulva and vagina: a US population-based study of 1863 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):285–95. DOI: 10.1007/s40257-019-00487-x.
  23. *Saito T, Tabata T, Ikushima H, Yanai H, Tashiro H, Niikura H et al.* Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(2):201–34. DOI: 10.1007/s10147-017-1193-z.
  24. *Castellano Megias VM, Ibarrolade Andrés C, Martínez Parra D, Lara Lara I, Pérez Palacios C, Conde Zurita JM.* Cytology of extramammary Paget's disease of the vulva. A case report. *Acta Cytol.* 2002;46(6):1153–7. DOI: 10.1159/000327124.
  25. *Tanaka Y, Kirihara T, Kitamura H, Kuriyama M, Hori H, Gorai I.* Cytologic detection of recurrence in extramammary Paget's disease of the vulva: a report of two cases. *Acta Cytol.* 2010;54(5 Suppl):1007–12. PMID: 21053588
  26. *Funamoto Y, Haba R, Kobayashi T, Kushida Y, Kouno K, Matsunaga T et al.* Cytologic diagnosis of vulvar Paget's disease by means of brushing smear: report of a case. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(2):127–31. DOI: 10.1002/dc.21160.

### Информация об авторах

Мария Игоревна Пахарукова – биолог лаборатории цитологии Клинико-диагностического центра.

Мария Александровна Котугина – врач лаборатории цитологии Клинико-диагностического центра.

Элла Иосифовна Вайнберг – заведующая лабораторией цитологии Клинико-диагностического центра.

### Author information

Mariia I. Pakharukova – Biologist, Cytological Laboratory, Clinical Diagnostic Center.

<https://orcid.org/0000-0001-6019-3463>

Mariia A. Kotugina – Cytologist, Cytological Laboratory, Clinical Diagnostic Center.

<https://orcid.org/0000-0001-6728-4501>

Ella I. Vainberg – Head of the Cytological Laboratory, Clinical Diagnostic Center.

<https://orcid.org/0000-0002-8814-8346>