

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ВУЛЬВЫ. ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗА

А.Ф. Урманчева

Рак вульвы – это диагноз женщин пожилого и старческого возраста. Существует 2 патогенетических варианта рака вульвы: HPV-позитивный у молодых и HPV-негативный у пожилых.

Заболееваемость

Рак вульвы является одной из редких злокачественных опухолей женских половых органов. Заболееваемость не превышает 2–3 на 100 000 женщин, с небольшими географическими колебаниями. В Великобритании рак вульвы выявляется с частотой 3 на 100 000 и составляет 4% от всех злокачественных гинекологических опухолей (Olatain and Murdoch, 2002). В США показатель заболееваемости раком вульвы равняется 2,2/100 000 женщин в год и в 10 раз выше среди женщин старше 75 лет, достигая 20/100 000 (ежегодно заболеевают 4 000 и умирают 800 женщин), (Ries et al., 2003; Tortolero-Luna G., Franco E.L., 2004). Наиболее высокая заболееваемость в развивающихся странах, таких как Французская Полинезия (4,4 на 100 000), Перу, Бразилия, Португалия. Низкие показатели заболееваемости среди женщин Китая, Японии, Кореи и азиатских женщин, проживающих в США. Во многих странах, в том числе и в России, получить информацию о частоте рака вульвы не представляется возможным, т.к. данная опухоль объединяется с опухолями влагалища и другими редкими опухолями. Единственные российские данные представлены по популяционному раковому регистру Санкт-Петербурга (Мерабишвили В.М., 2006). Стандартизованный показатель заболееваемости колеблется между 1,3 и 1,4‰.

Инвазивный плоскоклеточный рак вульвы составляет 90% всех злокачественных опухолей вульвы и 1–2% злокачественных эпителиальных опухолей у женщин. Другими злокачественными опухолями вульвы являются меланома, аденокарцинома, рак Бартолиновой железы, саркома.

Риск развития рака вульвы на протяжении жизни составляет 0,2%, тогда как рака шейки матки – 1,3% (Tortolero-Luna G., Franco E.L., 2004).

Рак вульвы – это диагноз женщин пожилого и старческого возраста, 80% инвазивного рака вульвы диагностируется у женщин старше 55 лет, при этом 30% – старше 75 лет. Средний возраст больных инвазивным раком вульвы между 65 и 70 годами. Так как большинство больных раком вульвы старше 65 лет, следовательно, можно думать, что заболееваемость раком вульвы будет расти с увеличением продолжительности жизни в популяции.

Смертность

Смертность от рака вульвы низкая – 0,5 на 100 000. Рак вульвы высоко курабелен, если выявляется на ранних стадиях. По данным SEER-9, пятилетняя выживаемость больных раком вульвы в США составила 67,9%. Такие же показатели по данным Швейцарии и Норвегии (Ries et al., 2003). В Санкт-Петербурге за период с 1998 по 2001 годы у 365 женщин был выявлен рак вульвы, при этом, в I стадии только у 18,9%, во II – у 31,0%, в III – у 34,8%, в IV – у 10,7%, с неустановленной стадией – у 4,7%. Относительная пятилетняя выживаемость представлена среди больных раком вульвы и влагалища, лечившихся в 1994–1997 годы, и не превышала 52,2%, (В.М. Мерабишвили, 2006). В сравнении, данный показатель по Европе составил 52% (EUROCARE-3).

Этиология и патогенез

Этиология рака вульвы остается неясной. Ассоциация плоскоклеточного рака вульвы с другими опухолями аногенитальной зоны предполагает их сходство. Выявленный факт, что HPV играет роль в патогенезе рака шейки матки, заставил исследователей изучить уровень HPV инфицированности среди больных раком вульвы. В случаях диагностики внутриэпителиального рака вульвы (VIN) инфицированность HPV достигает, по различным данным, 80–90%, для инвазивного рака вульвы – только 2 – 23% (Ansink et al., 1994; Bloss et al., 1991; Crum, 1992; Hording

et al., 1994; Monk et al., 1995). Внутриэпителиальный рак вульвы (VIN) выявляется у молодых женщин, 40–50 лет. Начиная с 1970-х годов, в США в два раза увеличилась заболеваемость VIN среди молодых женщин, хотя показатели заболеваемости инвазивным раком вульвы не меняются на протяжении многих лет. Объяснение этого факта может быть различным. С одной стороны, возможно, женщины с выявленным VIN не достигли возраста, когда развивается инвазивный рак вульвы. С другой стороны, активное лечение VIN предотвращает развитие инвазивного рака. Однако, возможно, эти два состояния не связаны между собой.

По-видимому, HPV инфекция сама по себе не является единственным фактором в злокачественной трансформации. Возможно, дополнительное значение имеет состояние локального иммунодефицита, который может присутствовать при хронической вульварной дистрофии. Хотя риск спонтанного озлокачествления вульварной дистрофии невелик, но и этот путь возможен, как при других локализациях эпидермоидных опухолей. Таким образом, предрасполагающими факторами могут быть папилломавирусная инфекция (HPV 16, 18), курение, атрофический склеродерматоз (склеротический лишай) и иммуносупрессия. Многие исследователи (Bloss et al., 1991; Crum, 1992; Hording et al., 1997; et al.) предполагают два патогенетических варианта развития рака вульвы.

Первый вариант – HPV-положительный, базалиомный/кондиломатозный вариант. Редко встречающийся, преимущественно выявляется у молодых женщин (35–55 лет) на стадии VIN, с мультифокальным ростом, с малым содержанием кератина. Пациентки с HPV-положительными опухолями могут иметь цервикальные внутриэпителиальные неоплазии (CIN до 13% по данным Mitchell et al., 1993) и те же факторы риска, как для рака шейки матки (промискуитетная группа: частая смена сексуальных партнеров, раннее начало половой жизни, низкий социально-экономический статус, курение).

Второй вариант – HPV-негативный, кератозный. Преимущественно выявляется у женщин пожилого и старческого возраста (55–85 лет). Опухоли ассоциированы с дистрофическими процессами (локальный атрофический

склеродерматоз – склеротический лишай) или хронической инфекцией (но не HPV). Редко VIN, чаще инвазивный плоскоклеточный рак, монофокальный, с высоким содержанием кератина (табл. 1, рис. 1, 2, 3).

Анатомия

Женские наружные половые органы включают лобок, большие и малые половые губы, клитор, луковицу и железы преддверия (включая Бартолинову железу) и

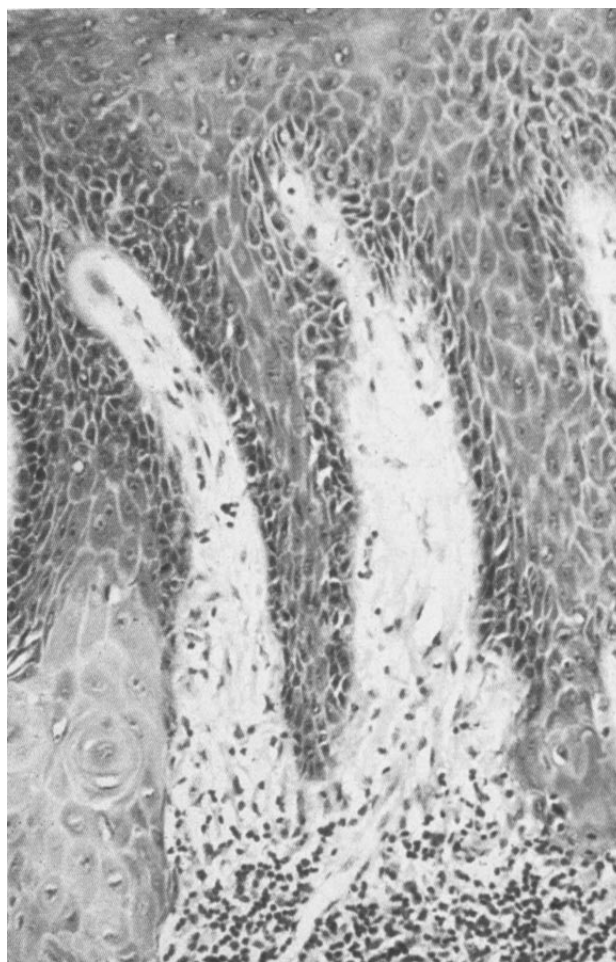


Рис.1. Внутриэпителиальная карцинома вульвы (VIN)

Таблица 1
Два патогенетических варианта рака вульвы

I вариант (20% случаев) HPV- положительный Базалиомный/кондиломатозный	II вариант (80% случаев) HPV- негативный Кератозный
У молодых женщин (35-55 лет)	У женщин пожилого и старческого возраста (55-80 лет)
Предшествуют кондиломы Группа риска – промискуитетная группа (частая смена сексуальных партнеров, раннее начало половой жизни, низкий социально-экономический статус, курение)	Предшествуют локальный атрофический склеродерматоз (склеротический лишай) или хронический вульвит (но не HPV)
Выявляется чаще на стадии внутриэпителиальной карциномы (VIN)	Выявляется чаще на стадии инвазивной карциномы
Мультифокальный рост	Монофокальный рост
Низкое содержание кератина в опухоли	Гипер- и паракератоз в опухоли

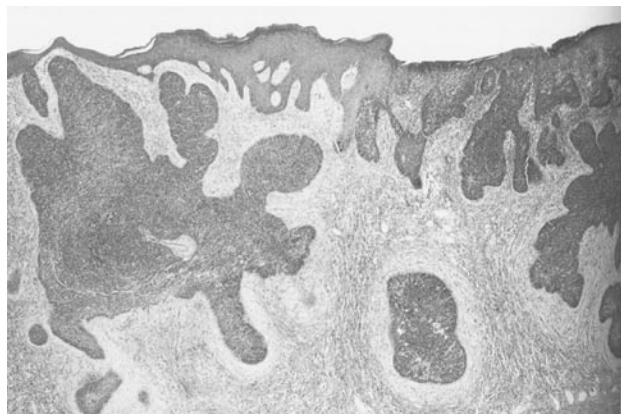


Рис 2.Базальноклеточный рак вульвы (без кератинизации)



Рис. 3 . Плоскоклеточный рак вульвы с кератинизацией

преддверие влагалища. Вместе они формируют вульву. Зона между задней комиссурой губ и анусом обозначается как промежность. Почти 70% рака вульвы локализуется на больших и малых половых губах, чаще на больших. Около 15–20% опухолей расположено в области клитора и столько же в области промежности. В 10% случаях трудно уточнить первичную зону из-за обширного распространения опухоли, и в 5% имеется мультифокальный рост. В опухолевый процесс могут быть вовлечены соседние органы: влагалище, мочеиспускательный канал, анус и кости таза.

Богатая паутина лимфатических сосудов, часто перекрещивающихся, дренирует вульву. Даже минимальный инвазивный рак вульвы может метастазировать в регионарные лимфатические узлы. В большинстве случаев первично вовлекаются поверхностные паховые лимфатические узлы, располагающиеся между листками поверхностной фасции и собственной фасцией бедра, затем

поражаются глубокие паховые (бедренные), локализующиеся вдоль бедренных сосудов, и далее тазовые. Однако возможно метастазирование в бедренные узлы, минуя поверхностные паховые, если опухоль поражает клитор или Бартолиновы железы. Теоретически не исключается вариант метастазирования опухолей клитора первично в obturatorные лимфатические узлы. Несмотря на интенсивное анастомозирование лимфатических сосудов вульварного кольца, метастазирование в противоположные лимфатические узлы при локализованных опухолях T1 не зарегистрировано. Схемы лимфатического дренирования вульвы и метастазирования карцином вульвы представлены на рис. 4, 5, 6 (Plentl et al., 1971, Way,1951).

Диагностика

Основной симптом – зуд, жжение, образование опухоли с изъязвлением, кровотечения, боли. В 5% процесс протекает бессимптомно на стадии VIN. Многие больные раком вульвы, особенно пожилого возраста, из-за смущения поздно обращаются к врачам. Но причиной поздней диагностики могут быть ошибки врачей, из-за редкой встречаемости опухоли особенно у молодых пациенток. По различным данным, в III и IV стадии опухоль выявляется у 30–50% больных раком вульвы. Диагноз устанавливается на основании морфологического исследования биоптата опухоли, при минимальных изменениях после детальной кольпоскопии и множественной биопсии. Обязательным является обследование влагалища и шейки матки для исключения синхронных внутриэпителиальных неоплазий. Как уже отмечалось, в 90% злокачественные опухоли вульвы представлены плоскоклеточным раком. Гистологические варианты плоскоклеточного рака вульвы представлены в табл. 2.

Таблица 2

Гистологические варианты плоскоклеточного рака вульвы

1. «Типичная» плоскоклеточная карцинома
2. Веррукозная карцинома
3. Базалиомная плоскоклеточная карцинома
4. Кондилломатозная плоскоклеточная карцинома
5. Веретенчатая плоскоклеточная карцинома
6. Аденоидная плоскоклеточная карцинома

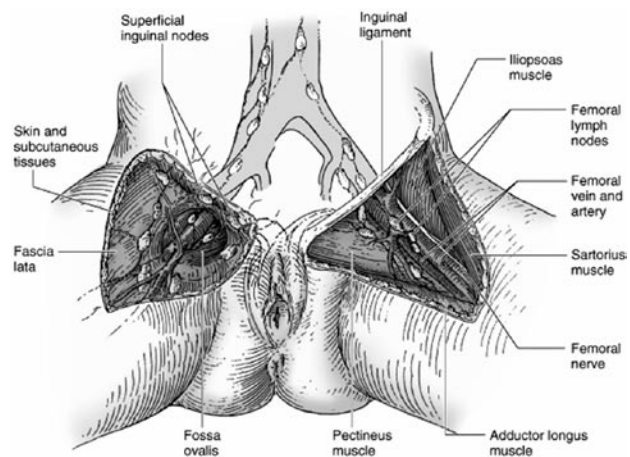


Рис.4. Анатомия кровеносной и лимфатической системы пахово-бедренной и тазовой области

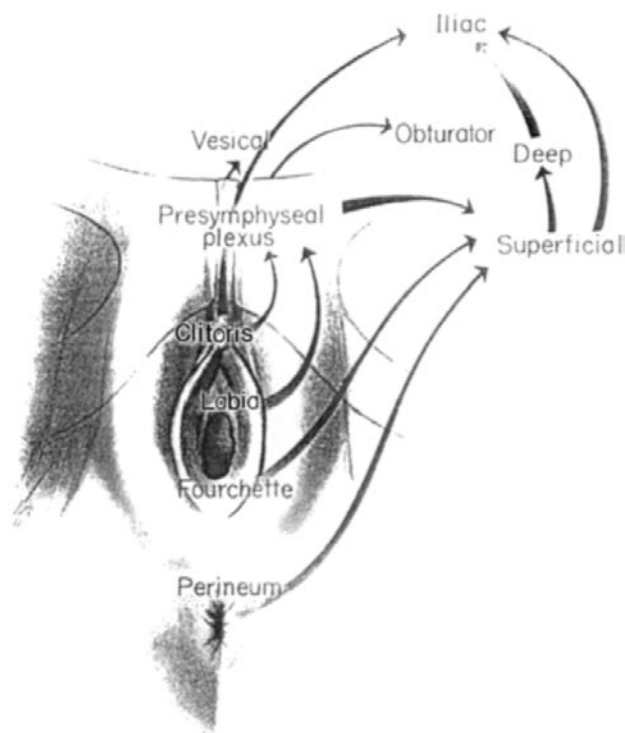


Рис. 5. Лимфатический дренаж вульвы по Plentl (1971)

Вовлечение поверхностных, глубоких паховых (бедренных) и тазовых лимфатических узлов в опухолевый процесс является индикатором прогноза заболевания. Оценка лимфонодального статуса – важный этап в планировании лечения. Только клиническое обследование паховых лимфатических узлов мало эффективно и дает до 23% ложноотрицательных и до 60% ложноположительных результатов (Monaghan, 1987). К сожалению, ни современная компьютерная томография, ни магнитноядерный резонанс не информативны при размерах метастазов менее 1 см.

В настоящее время интенсивно изучается пре- и интраоперационная диагностика сигнальных лимфатических узлов. Первое сообщение об определении сигнального лимфатического узла при карциноме вульвы было опубликовано в 1994 году Levenback et al. Существует несколько методик определения сигнального узла: с помощью введения синего контраста или радиоизотопа, или их комбинации.

Для контрастно-визуального способа используются 1% раствор изосульфана синего (В США – Lymphazurin®, в Европе – патент V blue dye). Препарат в количестве 2,5 мл вводится внутривожно вблизи опухоли интраоперационно, через 5 минут выполняется эксцизия узла (через 45 мин препарат минует лимфатический узел). При срединном расположении опухоли выполняются две инъекции и одномоментное двустороннее удаление узлов.

Для радиоизотопного способа (лимфосцинтиграфии) применяют $^{99m}\text{Tc-SC}$, $^{99m}\text{Tc-HSA}$, $^{99m}\text{Tc-HAS}$. За несколько часов до операции (до 18 часов) вводится 0,5–1,0 мл радиоизотопа по той же методике. Незамедлительно или в течение 60 минут выполняется сканирование

в области лона с кожной маркировкой узлов. При интраоперационной методике, если не прошло 18 часов после предоперационного введения изотопа, то повторного введения препарата не требуется. Если временной интервал был дольше, то препарат вводится повторно, до введения синего контраста в комбинированной методике. Далее с помощью гамма-щупа проводится поиск сигнального узла.

Удаленный сигнальный лимфатический узел подвергается срочному гистологическому исследованию для решения вопроса о выполнении пахово-бедренной лимфаденэктомии. Спорным является надежность срочного гистологического исследования. Возможность выявления микрометастазов повышается при изучении срезов с парафинного блока с окраской гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимического исследования на цитокератин.

В табл. 3 представлены серии исследований по изучению сигнального узла у больных раком вульвы с указанием числа наблюдений и использованных методик. В работе Levenback et al. (2000) из 52 больных у 67% был рак вульвы, преимущественно T1 и T2 (87%). Сигнальный лимфатический узел был идентифицирован у 46 (88%) и в 57 из 76 (75%) удаленных узлов. Сигнальный узел не был обнаружен в 2 из 12 узлов у пациентов с метастазами. Не было ни одного случая ложноотрицательных сигнальных узлов.

В многоцентровом исследовании Ansink et al. (1999), включавшем 52 больную раком вульвы, были получены несколько иные результаты. Сигнальный узел был идентифицирован в 56% из 96 удаленных. В 9 узлах были выявлены метастазы, при этом у 6 – метастатическим был только сигнальный узел. В то же время, в двух случаях сигнальный узел был негативным при метастатически пораженных несигнальных узлах. Низкий уровень идентификации сигнальных узлов и ложнонегативные случаи заставили авторов заключить, что использование только синего контраста недостаточно, необходима комбинация с радиоизотопом. Только радиоизотопный способ (пред- и интраоперационный) использовался De Cicco et al. (2000) в обследовании 37 больных раком вульвы T1 и T2. У 8 больных были выявлены метастатически пораженные сигнальные узлы, включая 5 (63%) – без метастазов в других узлах. Ложнонегативных результатов не было. De Hullu et al. (2000) использовали комбинацию визуально-контрастного метода с радиоизотопным, показавшую высокую информативность. Важным в данной работе был анализ иммуногистохимического исследования на цитокератин, что выявило в 9 из 102 сигнальных узлов микрометастазы.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости накопления опыта клиницистов по идентификации сигнальных лимфатических узлов у больных раком вульвы, чтобы оптимальная методика стала рутинной в клинической практике.

Другие методы обследования больных раком вульвы включают анализы крови, рентгенографию легких,

Исследования по изучению сигнальных лимфатических узлов при злокачественных опухолях вульвы

Авторы	Год	Число больных	Методика
Levenback et al.	1994	9	Синий контраст
Levenback et al.	1995	21	Синий контраст
Decesare et al.	1997	10	Радиоизотоп
Terada et al.	1998	5	Синий контраст. Радиоизотоп
De Hullu et al.	1998	10	Синий контраст. Радиоизотоп
Echt et al.	1999	12	Синий контраст
Ansink et al.	1999	51	Синий контраст
Rodier et al.	1999	8	Синий контраст. Радиоизотоп
Terada et al.	2000	9	Синий контраст. Радиоизотоп
De Cicco et al.	2000	37	Радиоизотоп
Sideri et al.	2000	44	Радиоизотоп
Levenback et al.	2000	52	Синий контраст
De Hullu et al.	2000	59	Синий контраст. Радиоизотоп

электрокардиографию. При местно-распространенном опухолевом процессе для исключения метастазов в подвздошные лимфатические узлы показана компьютерная томография таза.

Стадирование

Таким образом, карциномы вульвы распространяются по классическим канонам малигнизации: 1) локальный рост и имплантация в соседние органы; 2) эмболизация лимфатических сосудов и метастазирование в узлы; 3) гематогенная диссеминация в отдаленные органы. Наиболее объективно отражает опухолевый рост рака вульвы стадирование по системе TNM (1992), которой соответствует классификация Международной Федерации гинекологов и акушеров (FIGO, 1995), модифицированная с учетом хирургических и патоморфологических данных по рекомендациям Международного общества изучения рака вульвы и Международного общества гинекологических патологов (табл. 4, 5), (Creasman WT, 1995).

Прогностические факторы

При оценке прогноза у больных раком вульвы на основании многофакторного регрессионного анализа было отмечено, что наибольшее прогностическое значение имеет только стадия заболевания (Malpica, Deaver and Ostor, 2004). В таблице 6 представлены результаты лечения больных раком вульвы, лечившихся в 1993–1995 гг. в ведущих клиниках мира (FIGO Annual Report, 2000, Vol. 24). Общая пятилетняя выживаемость у больных I стадии составила 86,5%, II – 67,7%, III – 40,3%, IV – 21,7%.

По данным Hacker (1989), пятилетняя выживаемость для операбельных случаев рака вульвы равняется 70%, при отсутствии метастазов пятилетняя выживаемость достигает 90%, но снижается до 50% при наличии метастазов. Степень поражения лимфатических узлов – один из наиболее важных прогностических факторов.

В случаях одностороннего поражения узлов пятилетняя выживаемость составляет 75%, двухстороннего – 30%, контрлатеральных узлов – 27%, при поражении более 2 узлов – 25%, более шести – 0 (Homesley et al., 1995), (табл. 7).

На основании исследования региональных лимфатических узлов были выделены факторы высокого риска неблагоприятного прогноза (табл. 8).

По данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина, пятилетняя общая выживаемость больных раком вульвы I – IV стадий (91 больная), лечившихся в 1978–1995 гг., составила 56% (52/91): при I – 90,9% (20/22), при II – 52,7% (19/36), при III – 33,3% (8/24), при IV – 0 (0/4); при односторонних метастазах – 30% (6/20), ни одна больная (из четырех) с двусторонним поражением лимфатических узлов не пережила пятилетний период (В.В. Кузнецов и др., 2000). По нашим данным (НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербургского онкологического и Ленинградского областного онкологического диспансеров), пятилетняя общая выживаемость больных местно-распространенным раком вульвы (III – IV ст.), лечившихся в 1990–1997 гг., составила 24,8% (38/153 больных): при III – 32,5% (38/117), при IV – 0 (0/36); при отсутствии метастазов – 50,0% (13/26), при односторонних метастазах – 27,5% (25/91), при двусторонних – 0% (0/36) (табл. 9, 10).

Другие факторы, как диаметр опухоли, толщина опухоли, дифференцировка и васкулярная инвазия могут также быть значимыми, по данным однофакторных анализов. В настоящее время изучается роль HPV статуса, ploидности ДНК, морфометрических данных, экспрессии p53 и Ki-67, пока не имеющие широкого практического применения.

По мнению Homesley (1995), стандартное патологическое заключение должно включать внутри каждой стадии дополнительные факторы риска (табл. 11).

Таблица 4
Стадирование рака вульвы по системе TNM (1992)

Первичная опухоль (Т)	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Карцинома in situ (преинвазивная карцинома)
T1	Опухоль поражает вульву или промежность до 2 см
T1a	Опухоль поражает вульву или промежность до 2 см, инвазия ≤ 1 мм
T1в	Опухоль поражает вульву или промежность до 2 см, инвазия > 1 мм
T2	Опухоль поражает вульву или промежность более 2 см
T3	Опухоль любого размера распространяется на уретру или анус, или влагалище
T4	Опухоль распространяется на мочевой пузырь или прямую кишку, или фиксирована к кости
Регионарные лимфатические узлы (N)	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Односторонние метастазы в регионарных лимфатических узлах
N2	Двусторонние метастазы в регионарных лимфатических узлах
Дистанционные метастазы (M)	
MX	Наличие отдаленных метастазов не может быть оценено
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Отдаленные метастазы (метастазы в тазовые лимфатические узлы-M1)

Таблица 5
Рак вульвы. TNM(1992) и FIGO(1995)

Объединение по группам	
Стадия 0	Tis N0 M0
Стадия I	T1N0M0
Стадия II	T2N0M0
Стадия III	T1N1M0 T2N1M0 T3N0M0 T3N1M0
Стадия IVA	T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0 T4N любаяM0
Стадия IVB	T любая N любая M1

Таблица 6
Общая выживаемость больных раком вульвы, лечившихся 1993–1995 гг. в ведущих клиниках мира (FIGO Annual. Report. – 2000. – Vol. 24). N=715

Стадия	Число больных (N)	Средний возраст (л.)	Общая выживаемость (%)				
			1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
I	193	64,5	97,8	90,7	88,1	87,4	86,5
II	247	68,7	88,4	77,2	72,9	68,5	67,7
III	201	68,6	75,8	57,0	49,5	45,6	40,3
IV	74	68,6	48,5	33,7	31,4	25,7	21,7

Таблица 7

Выживаемость больных раком вульвы в зависимости от поражения паховых лимфатических узлов (Homesley et al., 1993)

Лимфонодулярный статус	Пятилетняя выживаемость (%)
Негативный	92
Позитивный	75
Односторонний	30
Двусторонний	27
Контрлатеральный	25
> двух узлов	0
> шести узлов	0

Таблица 8

Факторы высокого риска неблагоприятного прогноза при поражении лимфатических узлов (Holmsey et al., 1993)

	Низкий риск	Высокий риск
Локализация	Поверхностные паховые	Глубокие паховые
Локализация	Односторонние	Двусторонние
Число метастазов	Микрометастазы, один/ два макро	Более двух
Опухолевое поражение узла	Интракапсулярное	Экстракапсулярное

Таблица 9

Пятилетняя выживаемость больных раком вульвы, лечившихся в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина в 1978–1995 гг., N= 91, (В.В. Кузнецов и др., 2000). N=91

0 стадия	100% (5/5)	Tis	100% (5/5)
I стадия	90,9% (20/22)	T1AN0M0 T1BN0M0	100% (5/5) 88,2% (15/17)
II стадия	52,7% (19/36)	T2N0M0	52,7% (19/36)
III стадия	33,3% (8/24)	T2N1M0 T3N0M0 T3N1M0 T2-3N1M0	50,0% (4/8) 50,0% (2/4) 16,7% (2/12) 30,0%(6/20)
IV стадия	0% (0/4)	T2N2M0 T3N2M0	0% (0/2) 0% (0/2)
Всего	56% (52/91)		

Таблица 10

Пятилетняя выживаемость больных местно-распространенным раком вульвы (III- IV ст.), лечившихся в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербургском и Ленинградском областном онкологических диспансерах в 1990–1997 гг., N= 153

III стадия	32,5% (38/117)	T1N1M0 T2N1M0 T3N0M0 T3N1M0 T1-3N1M0	60,0% (9/15) 23,7% (9/38) 50,0% (13/26) 18,4% (7/38) 27,5% (25/91)
IV стадия	0% (0/36)	T2N2M0 T3N2M0	0% (0/22) 0% (0/14)
Всего	24,8% (38/153)		

Таблица 11

Стандартизованное патологическое заключение для рака вульвы (Holmsey, 1995)

А. Микроинвазивная карцинома

1. Диаметр
2. Размер толщины и инвазии
3. Наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии
4. Степень дифференцировки
5. Инвазия: микрофокусная, инфильтративная и/или сливающаяся

Б. Стадия I и II

1. Диаметр
2. Размер толщины и инвазии
3. Наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии
4. Степень дифференцировки

В. Стадия III и IV

1. Степень дифференцировки
2. Поверхностные и/или глубокие паховые пораженные лимфатические узлы
3. Односторонние или двусторонние метастазы
4. Число пораженных лимфатических узлов
5. Диаметр и размер метастазов
6. Интракапсулярный или экстракапсулярный рост опухоли в лимфатическом узле

Литература

1. Бохман Я.В., Таджибаева Ю., Нейштадт Э.Л. и др. Рак вульвы. Ташкент; Изд-во мед. лит. Абу Али ибн Сина, 1996; 184 С.
2. Кузнецов В.В., Мехтиева В.Н., Коржевская Е.В. и др. Рак вульвы: факторы прогноза, лечения // Современная онкология, 2000; Т. 2, №2, С. 37-39.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Санкт-Петербург; «ИПК Бионт», 2006; 438 С.
4. Ansink A.C., Krul M.R., De Weger R.A. et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva: detection and prognostic significance // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 52. – P. 180.
5. Ansink A.C., Sie-Go D.M., van der Velden J. et al. Identification of sentinel lymph nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study // Cancer. – 1999. – Vol. 86. – P. 652-656.
6. Bloss J.D., Liao S.Y., Wilczynski S.P. et al. Clinical and histologic features of vulvar carcinomas analyzed for human papillomavirus status: evidence that squamous cell carcinoma of the vulva has more than one etiology // Hum. Pathol. – 1991. – Vol. 22 – P. 711.
7. Creasman W.T. New gynecologic cancer staging // Gynecol. Oncol. – 1995. – Vol. 3. – P. 133.
8. Crum C.P. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis // Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 79. – P. 448.
9. de Cicco C., Sideri M., Bartolomei M. et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer // Brit. J. Cancer 2000. – Vol. 82. – P. 295-299.
10. de Hullu J.A., Doting E., Piers D.A. et al. Sentinel lymph node identification with rechnetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39. – P. 1381-1385.
11. de Hullu J.A., Hollema H., Piers D.A. et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 2811-2816.
12. Decesare S.L., Fiorica J.V., Roberts W.S. et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 66. – P. 425-428.
13. Echt M.L., Finan M.A., Hoffman M.S. et al. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies // South. Med. J. – 1999. – Vol. 92. – P. 204-208.
14. Hacker N.F. Vulvar cancer. In Berek J.S., Hacker N.F. editors. Practical gynecologic oncology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.
15. Homesley H. Management of Vulvar Cancer // Cancer. Suppl. 1995. – Vol. 76. (Supl. 10). – P. 2159-21570.
16. Hording U., Junge J., Daugaard S. et al. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: indications for two different etiologies // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 52. – P. 241.
17. Levenback C., Burke T.W., Gersbenson D.M. et al. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer // Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 84. – P. 163-167.
18. Levenback C., Burke T.W., Morris M. et al. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer // Gynecol. Oncol. – 1995. – Vol. 59. – P. 216-220.
19. Levenback C., Coleman R.L., Burke T.W. et al. Intraoperative lymphatic mapping of the vulva with blue dye // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 76. – P. 234.
20. Malpica A., Deaver M.T., Ostor A.G. Pathology of Vulvar, Vaginal, and Cervical Cancer. In Gershenson D.M., McGuire W.P., Gore M., Quinn M.A., Thomas G. editors. Gynecologic Cancer. Controversies in Management. ELSEVIER; Churchill Livingstone, 2004.
21. Monaghan J.M. Vulvar carcinoma: the case for individualization of treatment // Clin. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 1. – P. 263-267.
22. Monk B.J., Burger R.A., Lin F. et al. Prognostic significance of human papillomavirus (HPV) DNA in primary invasive vulvar cancer // Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 85. – P. 709.
23. Olatain A., Murdoch J. Clinical management of vulvar cancer // Revies Gynaecol. Pract. – 2000. – Vol. 2. – P. 16-22.
24. Plentl A.A., Friedman et al. Lymphatic system of the female genitalia. Philadelphia: W.B. Saunders, 1971.
25. Ries L.A.G., Rossary C.L., Hankey B.F. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998.
26. Rodier J.F., Janser J.C., Routiot T. et al. Sentinel node biopsy in vulvar malignancies: a preliminary feasibility study // Oncol. Rep. – 1999. – Vol. 6. – P. 1249-1252.
27. Sideri M., De Cicco C., Maggioni A. et al. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia // Tumori. – 2000. – Vol. 86. – P. 359-363.
28. Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO-CARE-3 Study. Ed. F. Berrino et al. // Ann. Oncol. – 2003. – Suppl. 5. – P. 155.
29. Terada K.Y., Coel M.N., Ko P. et al. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva // Gynecol. Oncol. – 1998. – Vol. 70. – P. 65-69.
30. Terada K.Y., Shimizu D.M., Wong J.H. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 76. – P. 40-44.
31. Tortolero-Luna G., Franco E.L. Epidemiology of Cervical Vulvar, and Vaginal Cancers. In Gershenson D.M., McGuire W.P., Gore M., Quinn M.A., Thomas G. editors. Gynecologic Cancer. Controversies in Management. ELSEVIER; Churchill Livingstone, 2004.
32. Van Trappen P.O., Gyselman V.G., Lowe D.G. et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 15-20.
33. Way S. Malignant disease of the female genital tract. New York; Churchill Livingstone, 1951.