

Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у женщин репродуктивного возраста

Т.Ф. Татарчук¹, В.В. Дунаевська^{1,2}, Н.В. Косей³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», м. Київ

²Национальный институт рака, м. Київ

³ДНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», м. Київ

Неухильне зростання захворюваності на предрак, епітеліальний і інвазивний рак вульви істотно збільшує питому вагу цієї групи хворих. Між тим, вже зараз є усі підстави поліпшити систему ранньої діагностики і лікування цієї патології. Ні за якої іншої локалізації гінекологічного раку не простежується така тісна асоціація з постменопаузою та інволютивно-атрофічними процесами цього періоду життя жінки.

Мета дослідження: вивчення особливостей клінічного перебігу раку і предраку вульви у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. З 2017 р. по 2020 р. у поліклінічному відділенні Національного інституту рака обстежені 150 хворих з дистрофічними захворюваннями, предраком і раком вульви. Вік хворих у дослідженні коливався від 18 до 49 років (32±3,5 року). Менструальна функція була не змінена у 98 (65%) зі 150 жінок. Вік менархе варіював від 11 до 18 років (середній вік – 14,5±0,3 року). Середня тривалість менструального циклу становила 28±0,4 доби.

Лікар проводив консервативне лікування «лейкоплакії і краурозу» протягом багатьох місяців, а іноді і років, без гістологічного уточнення діагнозу. Більш ніж у половині (n=106; 71%) хворих проводили тривалу і необгрунтовану протизапальну або гормональну терапію з незадовільними результатами без цитологічного та/або гістологічного досліджень.

Результати. Під час дослідження біоптатів вульви діагноз «VIN» (28%) переважав порівняно з інвазивним пухлинним процесом (12%), і захворювання перебігало безсимптомно більш ніж у 50% випадків. Отже, піковий рівень ВПЛ відзначали у молодих жінок (80%). При цьому у 90% випадків ВПЛ був представлений типами високого онкогенного ризику (16, 18, 31-й і 33-й) і у 100% випадків був асоційований зі злоякісним процесом.

У той самий час у молодих пацієнток фоновим захворюванням є плоскоклітинна гіперплазія, де послідовність розвитку пухлини (VIN I – VIN II – VIN III) простежується чіткіше і значною мірою нагадує розвиток раку шийки матки. Відзначено, що у молодих жінок ПВІ зазвичай має тимчасовий характер, швидше відбувається мимовільна елімінація вірусу і регресія наявної ВПЛ-асоційованої патології порівняно з жінками менопаузального віку.

Заключення. У жінок репродуктивного віку неоплазії вульви частіше виявляють у формі VIN, і в усіх випадках вони асоційовані з вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого онкогенного ризику. Для пацієнток молодого віку характерна мультицентричність ураження.

Ключові слова: вульва, рак, предрак, анамнез, вульвоскопія, гістологічне дослідження.

Features of the clinical course of vulvar precancer and cancer in women of reproductive age

T.F. Tatarchuk, V.V. Dunaevskaya, N.V. Kosei

Continuing increase of precancer, epithelial and invasive vulvar cancer rate significantly enlarges the proportion of this group of patients. Meanwhile, all the grounds to improve the system of early diagnosis and treatment of this pathology are given nowadays. No other localization of gynecological cancer proves such a close association with postmenopause and involute atrophic processes of this period of a woman's life.

The objective: is to study the features of the clinical course of cancer and precancerous lesions of the vulva in women of reproductive age.

Materials and methods. From 2017 to 2020, 150 patients with dystrophic diseases, precancerous lesions and vulvar cancer were examined in the outpatient department of the National Cancer Institute. The age of patients in the study ranged from 18 to 49 years old (32±3.5). Menstrual function was unchanged in 98 (65%) of 150 women. The age of menarche varied from 11 to 18 years old (mean age – 14.5±0.3 years). The average duration of the menstrual cycle was 28±0.4 days.

The doctor performed conservative treatment of «leukoplakia and kraurosis» for many months, and sometimes years, without histological clarification of the diagnosis. More than half (n=106; 71%) of patients underwent long-term and unreasonable anti-inflammatory or hormonal therapy with unsatisfactory results without cytological and / or histological examinations.

Results. In the study of vulvar biopsies, the VIN diagnosis (28%) prevailed in comparison with the invasive tumor process (12%) and was asymptomatic in more than 50% of cases. Thus, the peak level of HPV was observed in young women (80%). HPV was represented by types of high oncogenic risk (16, 18, 31, 33) in 90% of cases and it was associated with a malignant process in 100% of cases.

At the same time, the background disease in young patients is squamous cell hyperplasia, where the sequence of tumor development (VIN I - VIN II – VIN III) is more clearly traced and largely resembles the development of cervical cancer. It has been noted that in young women PVI is usually temporary, there is a faster spontaneous elimination of the virus and regression of existing HPV-associated pathology compared with menopausal women.

Conclusion. Vulvar neoplasia is more common in the VIN form in women of reproductive age and in all cases, it is associated with human papillomavirus (HPV) of high oncogenic risk. Multicentric lesions are more typical for young patients.

Keywords: vulva, cancer, precancer, anamnesis, vulvoscopy, histological examination.

Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у женщин репродуктивного возраста

Т.Ф. Татарчук, В.В. Дунаевская, Н.В. Косей

Неуклонный рост заболеваемости предраком, эпителиальным и инвазивным раком вульвы существенно увеличивает удельный вес этой группы больных. Между тем уже сейчас есть все основания улучшить систему ранней диагностики и лечения этой патологии. Ни при какой другой локализации гинекологического рака не прослеживается такая тесная ассоциация с постменопаузой и инволютивно-атрофическими процессами этого периода жизни женщины.

Цель исследования: изучение особенностей клинического течения рака и предрака вульвы у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. С 2017 по 2020 г. в поликлиническом отделении Национального института рака обследованы 150 больных с дистрофическими заболеваниями, предраком и раком вульвы. Возраст больных в исследовании колебался от 18 до 49 лет

(32±3,5 года). Менструальная функция не была изменена у 98 (65%) из 150 женщин. Возраст менархе варьировал от 11 до 18 лет (средний возраст – 14,5±0,3 года). Средняя продолжительность менструального цикла составила 28±0,4 дня. Врач проводил консервативное лечение «лейкоплакии и крауроза» на протяжении многих месяцев, а иногда и лет, без гистологического уточнения диагноза. Более чем у половины (n=106; 71%) больных проводили длительную и необоснованную противовоспалительную или гормональную терапию с неудовлетворительными результатами без цитологического и/или гистологического исследований.

Результаты. При исследовании биоптатов вульвы диагноз «VIN» (28%) преобладал по сравнению с инвазивным опухолевым процессом (12%), и заболевание протекало бессимптомно более чем в 50% случаев.

Таким образом, пиковый уровень ВПЧ отмечали у молодых женщин (80%). При этом в 90% случаев ВПЧ был представлен типами высокого онкогенного риска (16, 18, 31-й и 33-й) и в 100% случаев был ассоциирован со злокачественным процессом.

В то же время у молодых пациенток фоновым заболеванием является плоскоклеточная гиперплазия, где последовательность развития опухоли (VIN I – VIN II – VIN III) прослеживается четко и в значительной степени напоминает развитие рака шейки матки. Отмечено, что у молодых женщин ПВИ обычно носит временный характер, быстрее происходит самопроизвольная элиминация вируса и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии по сравнению с женщинами менопаузального возраста.

Заключение. У женщин репродуктивного возраста неоплазии вульвы чаще проявляются в форме VIN и во всех случаях ассоциированы с вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. Для пациенток молодого возраста характерна мультицентричность поражения.

Ключевые слова: вульва, рак, предрак, анамнез, вульвоскопия, гистологическое исследование.

Ця патологія є візуально доступною формою злоякісної пухлини, проте більше 50% пацієнток госпіталізують до спеціалізованої лікувальної установи з поширеними формами захворювання, а його частота серед злоякісних пухлин статевих органів за останні роки підвищилася з 5% до 8% [1–5].

Стабільне четверте рангове місце раку вульви у структурі онкогінекологічної захворюваності створює неправдиве враження про стійкість і відносно сприятливу ситуацію, пов'язану з цією патологією. Неухильне зростання захворюваності на передрак, епітеліальний та інвазивний рак вульви істотно збільшує питому вагу цієї групи хворих. Між тим, вже зараз є усі підстави поліпшити систему ранньої діагностики і лікування цієї патології [2, 5–8]. Ні за якої іншої локалізації гінекологічного раку не простежується така тісна асоціація з постменопаузою та інволютивно-атрофічними процесами цього періоду життя жінки [6, 9–13].

Проте протягом останніх 10 років з'являються дані про зростання захворюваності у молодих, частка яких становить 15%. Середній вік розвитку пухлинного процесу знизився з 55 до 35 років, що з особливою гостротою ставить питання розроблення органозберігальних методів лікування, застосування яких можливе тільки на ранніх стадіях пухлинного процесу (VIN, T in situ, T1) [11, 14–18]. Незважаючи на те що дистрофічні захворювання вульви добре відомі клініцистам ще з кінця минулого століття, до сьогодні немає чіткого і повного уявлення про їхню етіологію і патогенез. Найкраще вивчені і обґрунтовані гормональна, вірусинфекційна (роль HPV) і нейроендокринна теорії.

Здавалося б, візуальна локалізація раку вульви повинна слугувати приводом для своєчасного встановлення діагнозу. Проте кожен другу пацієнтку госпіталізують до спеціалізованої лікувальної установи з III–IV стадією захворювання. У свою чергу причиною кожного другого випадку поширеного раку є несвоєчасна діагностика. Тривале лікування фонових процесів без морфологічної верифікації діагнозу є головною причиною запізнілої діагностики [1, 2, 6, 15, 19, 20].

Попередній діагноз патології вульви ґрунтується в першу чергу на специфічних скаргах, даних ретельного огляду і додаткових методах дослідження (вульвоскопія, цитологічне дослідження). Під час огляду оцінюють шкірно-слизові покриви великих і малих статевих губ, міру оволошіння, забарвлення, вологість, наявність патологічних елементів на шкірі.

Вульвоскопія при дистрофічних захворюваннях і раку вульви у низці випадків дозволяє виявити підозрілі ділянки, атипію судин, у більшості ж випадків виявляють гіперкератоз, який обмежує діагностичні можливості методу. Найчастіше цей метод діагностики дозволяє лише уточнити діагноз і вибрати ділянку для біопсії [5, 11, 14, 19–22].

У клінічно ясних випадках раку, а також при виразкових формах початкової карциноми і меланоми цитологічне дослідження підтверджує діагноз. У той самий час VIN і преінвазивний рак, за наявності яких патологічні процеси починаються у глибоких шарах епідермісу, можуть не виявляти при цитологічному дослідженні. На жаль, під час цитологічного дослідження рак вульви підтверджується тільки у 30% випадків, в інших виявляють дис- і паракератоз. З цієї самої причини недоцільно брати мазки-відбитки (Pap-smear) для цитологічного дослідження з тканин зовнішніх статевих органів. У роботах зарубіжних дослідників з діагностики захворювань вульви дана оцінка цитологічному методу. Проте через невтішні результати (чутливість методу – 32%) автори підкреслюють, що «золотим стандартом» сьогодні залишається гістологічне дослідження патології вульви, інформативність якого значною мірою визначається точним вибором місця біопсії [5, 7, 11, 12, 14, 21, 23].

Мета дослідження: виявлення особливостей клінічного перебігу передраку і раку вульви у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2017 р. по 2020 р. у поліклінічному відділенні Національного інституту раку обстежено 150 пацієнток репродуктивного віку з дистрофічними захворюваннями, передраком і початковим раком вульви та проведений повний комплекс обстежень з аналізом клінічних особливостей і виявленням послідовності дії різних чинників, що формують передумови до розвитку дистрофічних захворювань і неоплазій вульви.

Аналіз амбулаторних карт та історій хвороби усіх жінок дозволив додатково вивчити особливості клінічного перебігу патологічних процесів зовнішніх статевих органів залежно від віку. Вік хворих у дослідженні коливався від 18 до 45 років (32±3,5 року).

Менструальна функція була не змінена у 98 (65%) зі 150 жінок. Вік менархе варіював від 11 до 18 років (середній вік – 14,5±0,3 року). Середня тривалість менструального циклу становила 28±0,4 доби. Отже, значних порушень менструальної функції не виявлено.

На проведення досліджень була отримана поінформована згода пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість пацієнток неодноразово зверталися до гінекологів і дерматологів з приводу свербіжів та дискомфорту у ділянці зовнішніх статевих органів. Лікар проводив консервативне лікування «лейкоплакії і краурозу» протягом багатьох місяців, а іноді і років, без гістологічного уточнення діагнозу. Більшість жінок (n=106; 71%) хворих проводили тривалу і не-обґрунтовану протизапальну або гормональну терапію з неза-

Розподілення пацієнтів за морфологічною структурою патології процесів вульви

| Дані морфологічного дослідження | Кількість хворих | |
|---------------------------------|------------------|-----|
| | Абс. число | % |
| Склеротичний лишай | 25 | 17 |
| Плоскоклітинна гіперплазія | 25 | 17 |
| VIN I | 10 | 6 |
| VIN II | 30 | 20 |
| VIN III | 54 | 36 |
| Рак вульви ІА стадії | 6 | 4 |
| Разом | 150 | 100 |

Таблиця 2

Типи вірусу папіломи людини у пацієнток репродуктивного віку

| Тип вірусу | Кількість хворих | |
|-----------------|------------------|----|
| | Абс. число | % |
| 16-й і 18-й | 90 | 75 |
| 31-й і 33-й | 18 | 15 |
| 6-й і 11-й | 12 | 10 |
| Відсутність ВПЛ | 30 | 20 |

довільними результатами без цитологічного та/або гістологічного досліджень, спрямовану лише на ліквідацію симптомів.

Тривалість анамнезу у 54,5% випадків перевищила 1 рік. Протягом цього періоду призначення різних мазей і кремів, седативних засобів, вітамінів, гормональних препаратів нерідко знімало або зменшувало свербіж, дискомфорт і больові відчуття. Хворі, відчувши полегшення, переставали відвідувати лікаря. Згодом у 40% пацієнток були виявлені диспластичні процеси різного ступеня вираженості і початкові форми раку вульви.

Усе наведене вище слугує приводом для критичного перегляду методик обстеження пацієнток з цією патологією. Неадекватне трактування скарг і об'єктивних даних, отриманих у процесі огляду жінок, недостатня онкологічна настороженість лікарів і відсутність належного клінічного досвіду для правильного оцінювання стану зовнішніх статевих органів призводять до зростання числа запущених форм пухлинних процесів.

Згідно з даними планового гістологічного дослідження біоптату вульви, у пацієнток морфологічний діагноз «Плоскоклітинна гіперплазія» встановлений у 25 (17%) хворих, «Склеротичний лишай» – у 25 (17%) хворих, «VIN I – VIN III» – у 94 (62%) хворих, «Рак вульви ІА стадії» – у 6 (4%) хворих (табл. 1).

Отже, аналізуючи отримані дані, у більшості хворих репродуктивного віку морфологічний діагноз «VIN» (62%) переважав порівняно з інвазивним пухлинним процесом (4%), і захворювання перебігало безсимптомно більш ніж у 50% випадків. При цьому в інших хворих домінуючим проявом був свербіж. Більш ніж у 60% жінок VIN мали багатогогнищевий характер. Клінічно вогнища VIN мали вигляд окремих або зливних безболісних папул або бляшок з нерівними краями. На шкірній поверхні ураження були представлені у формі білястих бляшок з гіперкератозом, на слизовій оболонці – у формі папул рожевого або червоного кольору, що інтенсивно біліли з підняттям країв при проведенні проби з 5% розчином оцтової кислоти.

Слід зазначити, що ризик прогресу VIN в інвазивну форму раку у жінок репродуктивного віку відзначають рідко – приблизно у 5% випадків. Отже, ретельне обстеження цього контингенту хворих дозволяє уникнути подальшого розвитку пухлинного процесу [6, 14, 24].

У 17% хворих репродуктивного віку виявлена плоскоклітинна гіперплазія. Клінічна картина останньої була представлена свербіжем (n=60; 76%), який мав менш виражений характер, ніж у пацієнток менопаузального віку, і завдавав

значно менше страждань хворим. Пацієнтки пред'являли скарги на білясті бляшки, локалізовані на великих статевих губах, кліторі, у складках між великими і малими статевими губами вульви, що рідко займали усю поверхню. Якщо для склеротичного лишая характерні дифузність і симетричність ураження, який у даному дослідженні зареєстрований у 25 (17%) хворих, то при плоскоклітинній гіперплазії спостерігали вогнищевий характер процесу. При цьому зміни в усіх пацієнток цієї групи фіксували у різних ділянках зовнішніх статевих органів. Найбільш часта локалізація пухлини – великі і малі статеві губи (n=57; 73%), рідше – клітор, задня спайка, промежина (n=21; 27%). Ступінь агресивності перебігу пухлини вульви нарастає від задньої спайки до клітора [12, 13, 20, 23, 25].

Наступний етап дослідження був пов'язаний з вивченням інфекційної складової при передраку і початковому раку зовнішніх статевих органів. Зазвичай гінекологи під час огляду встановлювали діагноз «Крауроз вульви» (термінологія старої класифікації). Обстеження обмежувалося візуальним оглядом і призначенням мазей для усунення свербіжу. Проте сьогодні багато авторів зв'язують зростання частоти раку вульви зі збільшенням кількості жінок з ПВІ, що свідчить про важливу роль ВПЛ у багатоступінчастому процесі канцерогенезу [8, 10, 15, 17, 21, 26–28]. У проведеному дослідженні тестування на ДНК ВПЛ вульви методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) було виконано усім хворим.

Типи вірусу папіломи людини у пацієнток

Серед жінок репродуктивного віку ПВІ виявлена у 120 (80%) хворих. При цьому 16-й і 18-й типи фіксували у 90 (75%) хворих, 31-й і 33-й типи – у 18 (15%) хворих, 6-й і 11-й типи – у 12 (10%) хворих; ВПЛ був відсутній у 30 (20%) хворих (табл. 2).

Необхідно відзначити, що ПВІ у переважній кількості хворих не супроводжувалася ніякими клінічними проявами.

Піковий рівень ВПЛ відзначали у молодих жінок (80%). При цьому у 90% випадків ВПЛ був представлений типами високого онкогенного ризику (16, 18, 31-й та 33-й) і у 100% випадків був асоційований зі злоскісним процесом.

У той самий час у молодих пацієнток фоновим захворюванням є плоскоклітинна гіперплазія, де послідовність розвитку пухлини (VIN I – VIN II – VIN III) простежується чіткіше і значною мірою нагадує розвиток раку шийки матки. Відзначе-

но, що у молодих жінок ПВІ зазвичай має тимчасовий характер, відбувається швидко мимовільна елімінація вірусу і регресія наявної ВПЛ-асоційованої патології порівняно з жінками менопаузального віку. У молодих пацієнток найчастіше виявляють ВПЛ високого онкогенного ризику – 16, 18, 31-й і 33-й типи (90%). З цього виходить, що включення в алгоритм обстеження хворих з дистрофічними процесами вульви ПЛР-діагностики не викликає сумнівів. Отримані результати дозволяють переконливо і цілеспрямовано планувати заходи з профілактики вірус-індукованого раку [10, 16, 22, 24, 26–28].

Отже, висока частота несвоечасної діагностики початкового раку вульви зумовлена тривалим самолікуванням пацієнток, необґрунтованою протизапальною і гормональною терапією, неправильним взяттям матеріалу для гістологічного дослідження і відсутністю онкологічної настороженості у гінекологів загальної практики [1, 2, 6, 15, 21, 23].

ВИСНОВКИ

Діагноз передраку або початкового раку, що розвивається на фоні дистрофічних уражень вульви, встановити важко. Існуючі методи діагностики недостатньо ефективні, тому повинні враховуватися чинники ризику (вірусна інфекція, біологічна агресивність пухлини), що дозволяють відібрати контингент хворих з патологією зовнішніх статевих органів. У цій ситуації грамотне планування діагностики і її високоякісифікована реалізація відіграють вирішальну роль для долі хворої.

У молодому віці патологія вульви частіше клінічно проявляється у формі плоскоклітинної гіперплазії.

Виходячи з викладеного вище, у жінок репродуктивного віку неоплазії вульви частіше виявляють у формі VIN, і в

усіх випадках вони асоційовані з ВПЛ високого онкогенного ризику.

Одна з особливостей клінічного перебігу неоплазій вульви у жінок репродуктивного віку – характерний розвиток декількох вогнищ малігнізації, які виникають синхронно або метакронно. Мультицентричність пухлини є важливим несприятливим прогностичним чинником течії передраку і раку вульви, що нерідко призводить до помилок в діагностиці.

Зусилля вчених різних країн протягом багатьох десятиліть спрямовані на розроблення нових і ефективних підходів у діагностиці злоякісних новоутворень вульви. До сьогодні накопичений значний науковий і клінічний матеріал, але результати діагностики хворих із злоякісними пухлинами вульви не можуть розцінюватися як задовільні і вимагають проведення подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень. Представлені результати досліджень сприятимуть розробці нових та ефективних підходів і шляхів у діагностиці злоякісних новоутворень вульви.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ПОДЯКА

Щиро дякую за сприяння у підготовці та написанні статті науковому керівнику д-ру мед. наук, проф. Татарчук Т.Ф., д-ру мед. наук, проф. Косей Н.В., рецензенту д-ру мед. наук, проф. Корнацькій А.Г., лікарям патологоанатомічного відділення Національного інституту раку, працівникам лабораторії «Діла».

Відомості про авторів

Татарчук Тетяна Феофанівна – Відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Дунаєвська Вікторія Вікторівна – Відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; Національний інститут раку, 03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43; тел.: (068) 880-27-08. *E-mail:* dunaevskaya80@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2949-7623

Косей Наталія Василівна – Відділ репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», 04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, 22
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Information about the author

Tatarchuk Tetiana Feofanivna – Endocrine Gynecology Department, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, 8 Platon Mayboroda Str.
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Dunaevska Viktoriia Viktorivna – Endocrine Gynecology Department, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine»; National Cancer Institute, 03022, Kyiv, 33/43 Lomonosov Str.; tel.: (068) 880-27-08. *E-mail:* dunaevskaya80@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2949-7623

Kosei Nataliia Vasylivna – Department of Reproductive Health of the State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», 04053, Kyiv, 22 Voznesensky Descent
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – Отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии и акушерства НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Дунаевская Виктория Викторовна – Отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии и акушерства НАМН Украины»; Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (068) 880-27-08. *E-mail:* dunaevskaya80@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2949-7623

Косей Наталья Васильевна – Отдел репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», 04053, г. Киев, Вознесенский спуск, 22
ORCID: 0000-0003-3085-3285

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бохман Я.В. Керівництво по онкокології. – СПб.: Фолиант, 2002. – 542 с.
2. Жаров А.В., Важенін А.В. Оптимізація лікування хворих на рак вульви. – Челябинск: Типографія ЧТЗ, 2005. – 132 с.
3. Капрін А.Д. Стан онкологічного догляду населення Росії в 2015 р. / Капрін А.Д., Старінський В.В., Петрова Г.В. – М., 2016.
4. Петрова Г.В. Злоякісні пухлини в Росії / Петрова Г.В., Капрін А.Д., Грецова О.П., Старінський В.В. – М., 2015.
5. Манухін І.Б. Захворювання зовнішніх статевих органів: керівництво для лікарів / Манухін І.Б., Кондріков Н.І., Крапошина Т.П. – М.: МІА, 2002. – 302 с.
6. Ашрафян Л.А. Рак вульви: етіопатогенетична концепція / Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Кісельов В.І., Свешніков П.Г. і др. – М.: Молода гвардія, 2006. – 192 с.
7. Кауфман Р. Доброякісні захворювання вульви і піхви / Кауфман Р., Фаро С., Браун Д., пер. з англ. – М.: Біном, 2009. – 548 с.
8. de Witte C.J. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review / de Witte C.J., van de Sande A.J., van Beekhuizen H.J., Koenen M.M. et al. // Gynecol. Oncol. – 2015. – Nov. – Vol. 139, N 2. – P. 377–384.
9. Ашрафян Л.А. Пухлини репродуктивних органів (етіологія та патогенез) / Ашрафян Л.А., Кісельов В.І. – М.: Ді-мітрейд Графік Груп, 2008. – 208 с.
10. Хашуко А.З. Фотодинамічна терапія дистрофічних захворювань вульви в поєднанні з інфекцією папіломи/лікування і профілактика / Хашуко А.З., Отдельна О.Б., Купеєва Е.С. – 2012. – № 4. – С. 78–80.
11. Улкінсон Є.Дж. Хвороба вульви. Клінічне керівництво / Улкінсон Є. Дж., Стоун К.І., пер. з англ. – М.: Біном, 2009. – 248 с.
12. Del Pino M. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma / Del Pino M., Rodriguez-Carunchio L., Ordi J. //Histopathology. – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 161–175.
13. Foster D.C. Vulvar disease // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 100, N 1. – P. 145–163.
14. Дісай Ф.Дж. Клінічна онкокологія / Дісай Ф.Дж., Крісман У.Т., пер. з англ. – М.: Рід Елсівер, 2011. – Т. 1. – 316 с.
15. Урманчєєва А.Ф. Практична онкокологія: вибрані лекції / Урманчєєва А.Ф., Тюляндін С.А., Моїсєєнко В.М. – СПб: Центр ТОММ, 2008. – 400 с.
16. Stehman F.B. Carcinoma of the vulva / Stehman F.B., Look K.Y. // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 107, N 3. – P. 719–733.
17. Chovanec J. Preinvasive lesions in gynecology – vulva / Chovanec J., Moukova L., Feranec R. // Klin. Onkol. – 2013. – Vol. 26. – Suppl. – P. S44–S46.
18. ACOG Committee Opinion No. 509: Management of vulvar intraepithelial neoplasia // Obstet. Gynecol. – 2011. – Nov. – Vol. 118, N 5. – P. 1192–1194.
19. Черенков В.Г. Рак вульви: патогенетичні варіанти, діагностика, лікування, пластична хірургія/пухлини жіночої репродуктивної системи / Черенков В.Г., Олександрова І.В., Шпенкова А.А. – 2010. – № 4. – С. 78–85.
20. Wallbillich J.J. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence // Wallbillich J.J., Rhodes H.E., Milbourne A.M. // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 127, N 2. – P. 312–315.
21. Чулкова О.В. Діагностика і лікування фону і передракових захворювань вульви/практична онкологія / Чулкова О.В., Новікова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 197–204.
22. Yutaka U. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva // J.Skin Cancer. Yutaka U., Takayuki E., Toshihiro K. – 2011. – P. 34–41. Article ID 951250.
23. Reauer S. Vulvar lichen sclerosus. The importance of early clinical and histological diagnosis // Hautartz. – 2004. Vol.55, N 2. – P. 158–164.
24. Siegler E. Vulvar and vaginal cancer, vulvar intraepithelial neoplasia 3 and vaginal intraepithelial neoplasia 3: Experience of a Referral Institute / Siegler E., Segev Y., Mackuli L., Auslander R. et al. // Isr. Med. Assoc. J. – 2016 May. – Vol. 18, N 5. – P. 286–289.
25. Van de Nieuwenhof H.P. Lichen Sclerosus and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Vulvar Cancer. Veghel. – 2010. – P. 412–418.
26. Аполіхіна І.А. Папіломовірусна інфекція геніталій у жінок. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 112 с.
27. Van de Nieuwenhof H.P. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned / Van de Nieuwenhof H.P., van Kempen L.C.L.T., de Hullu J.A. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2009. – Vol. 18, N 7. – P. 2061–2067.
28. Nelson E.L. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condylomata / Nelson E.L., Bogliatto F., Stockdale CK. // Clin. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 58, N 3. – P. 512–525.

Стаття постуила в редакцію 08.09.2020