

БРАХИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ВЛАГАЛИЩА

А.Д. Каприн¹, В.Н. Галкин¹, С.А. Иванов¹, В.А. Солодкий², В.А. Титова²

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

²Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва, Россия

Резюме

В обзоре освещены особенности диагностики и лечения различных форм первичного рака влагалища, показаны роль и место брахитерапии как варианта самостоятельной терапии или этапа комбинированного лечения данной патологии. Приведены эпидемиологические данные по заболеваемости раком влагалища в России, описаны предполагаемые механизмы развития заболевания, факторы риска, гистологические формы, особенности течения, клинической картины, алгоритм диагностических мероприятий. Описаны методы лечения первичного рака влагалища согласно мировым стандартам: хирургический, лучевой методы и системная лекарственная терапия. Подробно освещены особенности применения лучевых методов лечения (низкодозной и высокодозной брахитерапии, в том числе в сочетании с дистанционной лучевой терапией) в зависимости от стадии заболевания. Приведены результаты нескольких масштабных зарубежных клинических исследований по оценке эффективности различных методик лучевой терапии. Подтверждено, что наибольшую эффективность показывает сочетание брахитерапии на первичную опухоль с дистанционным облучением лимфатических узлов. Сделан вывод о перспективности применения различных видов лучевой терапии в лечении рака влагалища.

Ключевые слова: лучевая терапия, брахитерапия, микроисточники, рак влагалища.

Для цитирования: Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Солодкий В.А., Титова В.А. Брахитерапия в лечении рака влагалища // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 22–27.

Контакты: Титова В.А., e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

BRACHYTHERAPY IN TREATMENT OF VAGINAL CANCER

Kaprin A.D.¹, Galkin V.N.¹, Ivanov S.A.¹, Solodkiy V.A.², Titova V.A.²

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Moscow, Russia

Abstract

Characteristics of diagnosis and treatment of different types of primary vaginal cancer are highlighted, the role and place of brachytherapy as independent method or combined treatment modality for this pathology is shown in the review. Epidemiological data on incidence of vaginal cancer in Russia are represented, presumptive mechanisms for development of the disease, risk factors, histological types, features of the course, clinical presentation, diagnostic algorithm are described. Treatment methods for primary vaginal cancer according to world standards such as surgery, radiotherapy and systemic drug therapy are covered. Specifics of radiological methods of treatment (low-dose rate and high-dose rate brachytherapy, including the combination with external beam radiotherapy) according to the stage of the disease, are shown in details. The results of several large foreign clinical trials for efficiency of different methods of radiotherapy are discussed. The combination of brachytherapy on primary tumor with external radiation therapy to the lymph nodes was confirmed to be the most effective modality. The conclusion on opportunities of different methods of radiotherapy in treatment of vaginal cancer was made.

Keywords: radiotherapy, brachytherapy, microsources, vaginal cancer.

For citations: Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Solodkiy V.A., Titova V.A. Brachytherapy in treatment of vaginal cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 1, pp. 22–27 (in Russian).

Contacts: Titova V.A., e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Введение

Первичные опухоли влагалища встречаются редко и составляют 1–2% от всех злокачественных опухолей женских половых органов. Вторичные (метастатические) опухоли влагалища наблюдают в несколько раз чаще. Метастатические опухоли влагалища чаще всего имеют первоисточником рак шейки матки, рак

эндометрия, хорионкарциному и саркомы матки, реже – рак яичников и почки. По правилам, принятым FIGO, при одновременном выявлении плоскоклеточного рака шейки матки (PMШ) и рака влагалища (PB) данные наблюдения рассматриваются как влагалищный вариант PMШ. При поражении опухолью

вульвы и влагалища устанавливается диагноз «рак вульвы». С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагается, что опухоли этих локализаций имеют общие этиологию и патогенез. Однако отождествлять эти опухоли нельзя, так как РВ встречается в 30–40 раз реже, чем РШМ [1].

Опухоли, исходящие из влагалищной части шейки матки и переходящие на стенку влагалища, должны расцениваться как опухоли шейки матки. Опухоли, включающие в себя вульву, должны классифицироваться как рак вульвы. Рак влагалища, возникающий через 5 и более лет после успешного лечения (полная регрессия) рака шейки матки, считается первичным раком влагалища [2].

Опухоли влагалища имеют три возрастных пика заболеваемости. Первичные опухоли у детей первых 5 лет представлены ботриоидными эмбриональными рабдомиосаркомами, в 14–20 лет – светлоклеточной аденокарциномой с трансплацентарным диэтилстильбэстроловым канцерогенезом – в подавляющем числе наблюдений матери этих больных во время беременности получали диэтилстильбэстрол или сходные с ним нестероидные эстрогены), в старших возрастных группах встречается в основном плоскоклеточный рак. Крайне редко у взрослых определяют неэпителиальные злокачественные опухоли влагалища – саркомы и меланомы. У 30% пациенток с первичным раком влагалища в анамнезе имеется преинвазивный или инвазивный рак шейки матки [1, 3].

Факторами риска в развитии РВ являются:

- инфицирование женщины в течение жизни вирусами HPV, HSV-2 и HIV с манифестацией в остроконечную кондилому;
- постменопаузальная гипоэстрогения, тяжелые хронические сенильные кольпиты, инволютивные, дистрофические посткастрационные и возрастные процессы, хронические неспецифические вагиниты;
- облучение и иммунодепрессия (местного и общего характера) у больных, получавших сочетанную лучевую терапию по поводу рака других органов малого таза или иммунодепрессивное лечение после трансплантации органов;
- механические повреждения слизистой оболочки влагалища у больных с полным выпадением матки при использовании пессариев;
- относительная предрасположенность к развитию плоскоклеточного рака у молодых женщин с реконструктивно-пластическими операциями на влагалище в анамнезе;
- применение оральных контрацептивов (синтетических эстрогенов);
- курение в сочетании с другими этиопатогенетическими факторами.

Многие авторы считают, что цикл развития РВ включает дисплазию, преинвазивную и инвазивную формы рака. Длительность развития инвазивного рака из преинвазивного в среднем составляет 12–15 лет. При дисплазии и интраэпитальном РВ вполне достаточно проведения хирургического лечения с иссечением патологического очага, криодеструкции лазером, контактной лучевой терапии. В последующем необходим цитологический и кольпоскопический мониторинг состояния слизистой оболочки влагалища [4].

Наиболее часто первичный РВ представлен плоскоклеточным раком и его разновидностями (95%) [5]. Встречаются дифференцированные (ороговевающие) и недифференцированные (неороговевающие) формы опухоли. К другим видам злокачественных эпителиальных опухолей влагалища (редким формам) относятся веррукозный базальноклеточный рак и аденокарцинома [5, 6]. Развитие аденокарциномы связано с очагами вагинального аденоза. При этом в зависимости от его гистологического типа могут развиваться муцинозный, эндометриоидный и светлоклеточный рак. В лечении этих гистологических форм опухолей влагалища предпочтение следует отдавать хирургическому и комбинированному методам.

Преимущественный тип распространения первичного РВ – лимфогенный. Пути метастазирования и топография лимфогенных метастазов определяются локализацией опухоли. При раке верхней трети влагалища метастазы развиваются в тех же лимфатических коллекторах, что и при РШМ: наружных, внутренних подвздошных и запирающих лимфатических узлах. Опухоли нижней трети влагалища метастазируют подобно раку вульвы в пахово-бедренные лимфатические узлы. Сравнительно редкие опухоли средней трети влагалища могут метастазировать в лимфатические узлы таза (включая нижние ягодичные), в поверхностные и глубокие паховые [4].

Прогрессирование опухоли сопровождается распространением на мягкие ткани промежности, параметрий, мочевого пузыря, прямую кишку, в поздних стадиях метастазирование реализуется в костях и легких [2, 4].

Клиническая картина РВ достаточно полиморфна, что, безусловно, ведет за собой определенные особенности и трудности диагностики. В частности, они обнаруживаются при анализе симптомов при различных стадиях заболевания. Так, частота кровянистых выделений и удельный вес более существенно увеличивается соответственно степени распространения опухоли. Одновременно уменьшается частота бессимптомного течения, причем скачкообразно в три раза с переходом от первой стадии ко второй. Следовательно, наличие более у пациентки с опухолью влагалища с практических позиций свидетельствует

о выходе процесса за пределы органа, а случайное обнаружение карциномы чаще всего имеет место на ранних стадиях ее развития [7].

При внимательном гинекологическом исследовании диагностика РВ не вызывает трудностей. При осмотре в зеркалах необходимо тщательно осматривать своды влагалища, не забывая о том, что большинство опухолей влагалища, особенно на ранних этапах развития, локализируются в верхней его трети. Учитывая тот факт, что опухоли влагалища относятся к «визуальной» локализации, выполненные последовательно кольпоскопия, цитологическое исследование и биопсия обеспечивают достоверный диагноз. Особой ценностью в этом ряду обладает прицельная биопсия подозрительных участков, которая с высокой точностью (до 95%) позволяет подтвердить или исключить опухоль [2, 8]. Для уточнения степени распространения процесса выполняют следующие виды исследований: ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, цистоскопия, ректороманоскопия, рентгенография грудной клетки, изотопное исследование костей скелета и др. Высокотехнологические методы обследования, к которым относятся МРТ, КТ и ПЭТ-КТ с использованием радиофармпрепарата фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ), представляются весьма полезными, но с учетом их стоимости, не строго обязательными.

Так, С. Lopez с соавторами (2005 г.) отмечают, что при раке влагалища МРТ используется для диагностики метастазов в регионарные лимфатические узлы, но МРТ картина первичной опухоли неспецифична [9].

В исследовании W.T. Lamoreaux (2005 г.) сравнивали результаты КТ и ФДГ-ПЭТ обследований у 23 больных раком влагалища II–IV стадий. Первичную опухоль влагалища удалось диагностировать в 43% случаев при использовании КТ и в 100% случаев при ФДГ-ПЭТ. Наличие метастазов в паховых и тазовых лимфатических узлах было выявлено с помощью КТ у 17% больных, при ФДГ-ПЭТ – у 35% пациенток. Авторы делают вывод о более высокой диагностической эффективности ФДГ-ПЭТ по сравнению с КТ при опухолях данной локализации [10].

Согласно мировым стандартам, при лечении РВ применяют хирургический и лучевой методы, а также системную лекарственную терапию. Выбор метода лечения во многом зависит от стадии заболевания с учетом гистологической формы опухоли, возраста пациентки и ее соматического статуса.

Учитывая анатомо-топографические особенности распространения РВ, по современным стандартам предпочтение в лечении отдается лучевой терапии: дистанционной и брахитерапии.

Брахитерапия – это лечение злокачественных опухолей с применением радиоактивных источников,

расположенных непосредственно рядом или внутри мишени [11]. Наряду с этим термином также применяют термин «контактное облучение».

Мощность дозы брахитерапии в пределах 0,4–2 Гр/ч определяется как низкая (low dose rate – LDR), 2–12 Гр/ч – называется средней (middle dose rate – MDR) и выше 12 Гр/ч – высокой (high dose rate – HDR) [12].

Методики брахитерапии опухолей влагалища отличаются большой вариабельностью. Выделяют внутритканевую, внутрисполостную и аппликационную методики. В основном, применяют внутрисполостное радиационное воздействие с помощью кольпостатов цилиндрической формы с различным расположением в них источников Co^{60} , Cs^{137} и Ir^{192} [13, 14]. Контактное облучение при опухолях верхней трети влагалища осуществляют теми же аппликаторами, что и в случаях брахитерапии рака шейки матки. При локализации новообразования в средней и нижней трети влагалища применяют вагинальные цилиндры различной модификации. Причем, наиболее целесообразно использование вагинальных цилиндров больших диаметров для улучшения соотношения между радиационным воздействием на опухоль и слизистую оболочку. Наряду с вагинальными цилиндрами с одним каналом существуют вагинальные цилиндры с несколькими каналами, что способствует созданию оптимального изодозного распределения вокруг цилиндра.

Нет принципиальных различий между дистанционным облучением и брахитерапией в механизме лучевого воздействия, приводящего к гибели клеток, повреждению нормальных тканей и уничтожению опухоли. Радиобиологические основы обоих вариантов радиотерапии имеют много общего. В то же время существенно отличаются физические особенности пространственного и временного распределения поглощенной дозы. Основные положения, которые определяют эффективность брахитерапии, это величина мощности дозы контактного облучения с низкой мощностью дозы и модель фракционирования при использовании высокой мощности дозы.

Планирование лечения первичного РВ зависит от стадии заболевания. При стадиях TisNOMO и T1NOMO хирургическое лечение осуществляют только у молодых пациенток с локализацией опухоли в верхней трети влагалища: выполняется расширенная гистерэктомия с удалением 1/2 влагалища. В других клинических группах, при стадии TisNOMO проводится только внутрисполостное облучение до СОД 60 Гр с LDR и до СОД 35 Гр с HDR, в случае размера опухоли до 1 см и инфильтрации стенки влагалища до 0,5 см, проводится только внутрисполостное облучение до СОД 60 Гр с LDR и до СОД 35 Гр с HDR. При той же стадии T1NOMO в случае большей опухоли или низкой степени дифференцировки дополнительно выполня-

ется дистанционное облучение на опухоль СОД 20 Гр до СОД 40 Гр на зоны регионарного лимфооттока. При стадии T2N0M0 применяется сочетанное лучевое лечение: внутривлагалищное облучение до СОД 70 Гр с LDR и до СОД 35-40 Гр с HDR и дистанционное облучение на опухоль СОД 20 Гр до СОД 45 Гр на зоны регионарного лимфооттока. При стадии T1-3N1M0 и T4N0M0, по индивидуальным показаниям, также осуществляется сочетанное лучевое лечение: внутривлагалищное или интраканальное облучение до СОД 70 Гр с LDR и до СОД 40 Гр с HDR и дистанционное облучение на опухоль СОД 30 Гр и до СОД 50 Гр на зоны регионарного лимфооттока [12].

Одно из первых больших сообщений по результатам лечения первичного РВ у 434 пациенток, пролеченных с 1952 по 1984 гг., было представлено Н. Кисега с соавторами [15]. Большая часть женщин подвергалась стандартной LDR брахитерапии источниками радия. Данные по пятилетней выживаемости были представлены в соответствии со стадиями заболевания: I стадия – 76,7%, II стадия – 44,5%, III стадия – 31,0%, IV стадия – 18,2%. Эти данные позднее были представлены в сравнении с HDR брахитерапией. Не было отмечено достоверных различий в результатах лучевого лечения двумя методами брахитерапии [16].

В другом исследовании R. Perez с соавторами оценили роль прогностических и технических факторов в лучевом лечении у 212 больных РВ. Наиболее важным прогностическим фактором была признана величина первичной опухоли влагалища. Актуальная десятилетняя выживаемость при 0 стадии была 94%, I – 80%, II – 55%, III – 35%, IV – 0%. Среди больных I стадией первичного РВ, пролеченных только брахитерапией, наблюдался такой же результат, как и при использовании сочетанной лучевой терапии. Частота осложнений 2–3 степени составляла 7% [17].

Результаты еще одного масштабного исследования лечения больных РВ представлены Институтом Густава Русси. За период с 1970 по 1998 гг. были пролечены 103 пациентки. Большая часть пациенток (82%) подвергалась сочетанной лучевой терапии. Средняя общая СОД 50 Гр. Средняя доза при брахитерапии СОД 10 Гр. Общая пятилетняя выживаемость составила при I стадии – 67%, II – 61%, III – 35%, IV – 20% [18].

Роль интраканальной брахитерапии в лечении первичного РВ по-прежнему остается достаточно противоречивой. K.S. Tevari и соавторы опубликовали результаты интраканальной брахитерапии у 71 больной РВ с использованием аппликатора Syed-Neblett. У 10 (14%) пациенток была диагностирована I стадия заболевания, у 14 (20%) пациенток – IIa стадия, у 25 (35%) – IIb стадия, у 15 (21%) – III стадия и у 7 (10%) – IV стадия. Сочетанную лучевую терапию получили 88% женщин до СОД 50,4 Гр с установкой цен-

трального блока после 40 Гр. Суммарная доза интраканальной брахитерапии была в пределах 16,5–22 Гр и зависела от стадии заболевания. Общая 10-летняя выживаемость была 58%. Тяжелые лучевые осложнения наблюдались у 13% больных [19].

Химиотерапия в лечении РВ до недавнего времени проводилась лишь с паллиативной целью в инкурабельных случаях. В настоящее время при распространенном процессе лучевое лечение дополняют лекарственной терапией цисплатином в режиме, аналогичном применяемому при лечении РШМ – 40 мг/м² один раз в неделю. В. Panicci и соавторы в своем исследовании опубликовали результаты воздействия неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с последующей радикальной операцией на выживаемость больных раком влагалища II стадии. При проведении неоадьювантного лечения более чем у 90% больных получена частичная или полная резорбция опухоли. На втором этапе лечения все больные были прооперированы. В зависимости от распространенности процесса больным проводили радикальную гистерэктомию типа III, радикальную вагинэктомию или двухстороннюю экстраперитонеальную лимфодиссекцию. Если нижняя треть влагалища была вовлечена в опухолевый процесс до НАХТ, то также удаляли паховые лимфоузлы.

Важные критерии оценки эффективности лечения – общая и безрецидивная выживаемость больных. Данные о частоте рецидивов после первичного лечения РВ весьма разноречивы. В литературе встречаются данные о возникновении рецидива заболевания у 23–83% пациенток. Важным представляется тот факт, что в 67% случаев единственной локализацией рецидива являются органы и лимфатические узлы малого таза. Различны и сроки возникновения – от 7 до 56 мес. Это обстоятельство позволяет ряду авторов прийти к практическому выводу, что после окончания лечения необходим тщательный контроль за больными с обязательным цитологическим исследованием каждые 6–12 мес [5].

Заключение

Анатомо-топографические особенности влагалища ограничивают использование хирургического метода в лечении злокачественных новообразований данной локализации. Данные литературы позволяют сделать вывод о преимуществах хирургического метода в сравнении с лучевой терапией только при I стадии рака влагалища. В случаях большего распространения опухолевого процесса методом выбора следует считать лучевую или химиолучевую терапию, при этом наибольшую эффективность показывает сочетание брахитерапии на первичную опухоль с дистанционным облучением зон лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – С. 164–172.
2. Онкология: Справочник практического врача / Под ред. чл.-корр. И.В. Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 768 с.
3. Вольфсон Н.И. Влияние тестостерон-пропионата на возникновение экспериментальных опухолей шейки матки и влагалища у мышей // *Вопр. онкологии*. – 1960. – № 9. – С. 15
4. Грицай А.А., Коржевская Е.В., Кравец О.А., Кузнецов В.В., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища. – Москва, 2014. – 11 с.
5. Чистова Н.М. Влияние экстракта остроконечных кондилом человека на тканевые культуры вагинального эпителия // *Вопр. онкологии*. – 1962. – № 6. – С. 118–125.
6. Handbook for Principles and Practice of Gynecologic oncology / Eds. Levine D.A., De Los Santos J. et al. – New York: Wolters Kluwer health, 2010. – 288 p.
7. Филатова Е.И. Первичный рак влагалища. Диагностика и лечебная тактика // *Практическая онкология*. – 2006. – Т.7, № 4. – С. 228–234.
8. Genadry R., Olson E.J., Parmley T. et al. The morphology of the earliest invasive cell in low genital tract epidermoid neoplasia // *Obstet. And gynecol.* – 1978. – Vol. 51 (7). – P. 718–722.
9. Lopez C., Balogun M., Ganesan R. et al. MRI of vaginal conditions // *Clin. Radiol.* – 2005. – Vol. 60. – P. 648–662.
10. Lamoreaux W.T., Grigsby P. W., Dehdashti F. et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma // *Int. J. Rad. Oncol. Biol.* – 2005. – Vol. 62 (3). – P. 733–737.
11. Basil S.H., Dattatreyyudu Nori, Anderson L.L. An Atlas of Brachytherapy. – New York: Macmillan Publishing Company, 1988. – 326 p.
12. Туркевич В.Г. Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища // *Практическая онкология*. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 236–245.
13. Perez C.A., Madoc-Jones H. Carcinoma of the vagina / Eds. Perez C.A. and Brady L.W. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott. – 1998. – Chapter 53. – P. 1023–1035.
14. Stock R.G. Vaginal Cancer Textbook of radiation oncology. – Philadelphia: W.B.Saunders company. – 1998. – Chapter 47. – P. 891–906.
15. Kucera H., Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival // *Gynecol. Oncol.* – 1991. – Vol. 40. – P. 12–16.
16. Kucera H., Mock U., Knocke T.H. et al. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol. 80. – P. 355–360.
17. Perez C., Slessinger E., Grigsby P.W. Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 18. – P. 1503–1508.
18. De Crevoisier R., Breton-Callu C., Morice P. et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina / experience at the Gustave-Roussy Institute // *Radiother. Oncol.* – 2001. – Vol. 60 (Abstr. 7)
19. Tewari K.S., Cappuccini F., Puthawala A.A. et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy // *Cancer*. – 2001. – Vol. 91. – P. 758–770.

REFERENCES

1. Bokhman Ya.V. Rukovodstvo po onkoginekologii (Guideline for oncogynecology). Leningrad, Meditsina Publ., 1989. pp. 1–464.
2. Poddubnaya I.V. Onkologiya: Spravochnik prakticheskogo vracha (Oncology: A Handbook for practitioners). Moscow, MEDpress-inform Publ., 2009, pp. 1–768.
3. Vol'fson N.I. Vliyanie testosteron-propionata na vzniknovenie eksperimental'nykh opukholei sheiki matki i vlagalishcha u myshei (Impact of testosterone propionate on development of experimental cervical and vaginal tumors in mice), *Voprosy onkologii*, 1960, No. 9, p. 15.
4. Gritsai A.A., Korzhevskaya E.V., Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Khokhlova S.V. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom vlagalishcha (Clinical guidelines for diagnosis and treatment of patients with vaginal cancer). Moscow, 2014, pp. 1–11.
5. Chistova N.M. Vliyanie ekstrakta ostrokonechnykh kondilom cheloveka na tkanevye kul'tury vaginal'nogo epiteliya (Effect of human condyloma acuminatum extract on tissue cultures of the vaginal epithelium). *Voprosy onkologii*, 1962, No. 6, pp. 118–125.
6. Levine D.A., De Los Santos J. Handbook for Principles and Practice of Gynecologic oncology. New York, Wolters Kluwer health Publ., 2010, pp. 1–288.
7. Filatova E.I. Pervichnyi rak vlagalishcha. Diagnostika i lechebnaya taktika (Primary vaginal cancer: diagnosis and management), *Prakticheskaya onkologiya*, 2006, T.7, No. 4, pp. 228–234.
8. Genadry R., Olson E.J., Parmley T., Woodruff J.D. The morphology of the earliest invasive cell in low genital tract epidermoid neoplasia, *Obstetrics and gynecology*, 1978, Vol. 51 (7), pp. 718–722.
9. Lopez C., Balogun M., Ganesan R., Olliff J.F. MRI of vaginal conditions, *Clinical Radiology*, 2005, Vol. 60, pp. 648–662.
10. Lamoreaux W.T., Grigsby P. W., Dehdashti F., Zoberi I., Powell M.A., Gibb R.K., Rader J.S., Mutch D.G., Siegel B.A. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2005, Vol. 62 (3), pp. 733–737.
11. Basil S.H., Dattatreyyudu Nori, Anderson L.L. *An Atlas of Brachytherapy*. New York, Macmillan Publishing Company, 1988. 326 p..
12. Туркевич В.Г. Лучевое лечение первичного и метастатического рака влагалища (Radiation therapy for primary and metastatic vaginal cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2006, T. 7, No. 4, pp. 236–245.
13. Perez C.A., Madoc-Jones H. *Carcinoma of the vagina*. Philadelphia, J.B. Lippincott Publ., 1998, Chapter 53, pp. 1023–1035.
14. Stock R.G. *Vaginal Cancer Textbook of radiation oncology*. Philadelphia, W.B.Saunders company, 1998, Chapter 47, pp. 891–906.
15. Kucera H., Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival, *Gynecological Oncology*, 1991, Vol. 40, pp. 12–16.
16. Kucera H., Mock U., Knocke T.H., Kucera E., Potter R. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2001, Vol. 80, pp. 355–360.
17. Perez C., Slessinger E., Grigsby P.W. Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA), *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 1990, Vol. 18, pp. 1503–1508.
18. De Crevoisier R., Breton-Callu C., Morice P. et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina / experience at the Gustave-Roussy Institute, *Radiotherapy and oncology*, 2001, Vol. 60 (Abstr. 7).
19. Tewari K.S., Cappuccini F., Puthawala A.A., Kuo J.V., Burger R.A., Monk B.J., Manetta A., Berman M.L., Disaia P.J., Nisar A.M. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy, *Cancer*, 2001, Vol. 91, pp. 758–770.