

УДК [618.16:616–006.6]:615.036 (575.2) (04)

РАК ВУЛЬВЫ: ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА, ЛЕЧЕНИЕ

Д.К. Айтышова – аспирант

Kraurosis vulvae (condition of dryness of cutanemucous transition zone of vulva, accompanying by cutis wrinkling which thus becomes fragile and thin) and leukoplakia (formation on the mucous membrane as white thick tumour which can sometimes burst) are background neurodystrophic diseases and have adverse pathogenetic value.

Рак вульвы (РВ) в структуре заболеваемости злокачественными опухолями женских половых органов занимает четвертое место (после рака шейки матки, тела матки и яичников), составляя 3–8%. По сводным данным Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), 5-летняя выживаемость при I–III стадиях РВ составляет всего 47,3% [1]. Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных опухолей вульвы – одна из наиболее актуальных и трудных проблем клинической онкологии. Этиология и патогенез РВ изучены недостаточно. Причиной развития диспластических изменений покровного эпителия вульвы считается локальная вирусная инфекция, вызываемая человеческим папилломавирусом (HPV). Поражение вульвы часто сочетается с аналогичными или более тяжелыми диспластическими изменениями эпителия шейки матки, а также с остроконечными кондиломами. Переход в инвазивную форму рака в молодом возрасте отмечается редко, возможна спонтанная регрессия патологического процесса, особенно при беременности. Пожилой возраст и состояние иммунодепрессии считаются факторами риска в плане инвазивного опухолевого роста [2].

Многообразие клинических проявлений РВ определяется многими факторами. Определенное значение в клиническом течении заболевания имеет локализация опухоли. Наиболее часто местные рецидивы возникают при опухолях, переходящих на соседние структуры (влагалище, промежность, уретру). При пора-

жении больших или малых половых губ в случаях радикального лечения рецидивы относительно редки. В настоящее время растет число больных РВ, возникающего на фоне визуально неизменной кожи. Эти пациентки в среднем на 10 лет моложе больных, у которых опухоль выявлена на фоне нейродистрофических изменений. При постановке диагноза должны учитываться особенности клинической картины РВ, развившегося на фоне крауроза и лейкоплакии или на фоне неизменной кожи. При развитии РВ на нейродистрофическом фоне клиническое течение заболевания более медленное, чем у больных без предшествующих состояний крауроза и лейкоплакии. Со снижением степени дифференцировки опухоли отмечена отчетливая тенденция к увеличению частоты метастатического поражения пахово-бедренных лимфатических узлов. При глубине инвазии до 1 мм метастазы в паховые лимфатические узлы практически не выявляются, при глубине до 5 мм – они обнаруживаются у 10–12% больных. Частота местных рецидивов, по данным разных авторов, колеблется от 2,5% при опухолях половых губ до 4,5% при поражениях клитора. После операции, ограниченной вульвэктомией, регионарные метастазы чаще всего (23,2%) возникают у больных с поражением клитора. Наиболее злокачественное течение отмечается при опухолях, локализованных в области клитора и переходящих на соседние структуры, при этом 5-летняя выживаемость составляет 50–55%, в то время как

при локализации опухоли на малых половых губах – 80%. Более злокачественное течение отмечается также при опухолях, имеющих центральное расположение и переходящих на влагалище, уретру или анус, что обуславливается особенностью лимфообращения и проявляется ранним распространением опухолевого процесса на пахово-бедренные лимфатические узлы. Определенное прогностическое значение имеет гистологическое строение опухоли. Более благоприятное клиническое течение наблюдается при плоскоклеточном ороговевающим раке. У больных же с плоскоклеточным неороговевающим раком в 1,5 раза чаще отмечены метастазы в регионарные лимфатические узлы, что ухудшает прогноз заболевания [3, 4].

В настоящее время общими принципами тактики ведения больных РВ являются: хирургическое лечение при I стадии заболевания, комбинированное (хирургическое и лучевое) при II–III стадиях, индивидуальный подход (сочетание лучевых, химиотерапевтических и хирургических методов) при IV стадии и рецидивах. При невозможности оперативного лечения используются в основном сочетанная лучевая терапия и/или химиотерапия. Основным методом хирургического лечения больных с местно-распространенным РВ остается радикальная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией. Вместе с тем, если раньше эта операция выполнялась единым блоком (удаление вульвы, кожи лобка, паховых и бедренных лимфатических узлов с окружающими тканями), то в настоящее время она выполняется из трех разрезов. В результате отмечено значительное снижение частоты таких осложнений, как вторичное заживление швов, недержание мочи и кала, выпадение влагалища, неблагоприятные изменения в психосексуальном статусе при той же частоте 5-летних излечений.

При локализованных формах РВ без клинических проявлений регионарного распространения выполняется щадящее сберегательное хирургическое вмешательство. Объем операции в подобных случаях может варьировать от широкого локального иссечения опухоли до вульвэктомии. Промежуточное положение занимает одностороннее удаление большой и малой половых губ (гемивульвэктомия). При решении вопроса о сберегатель-

ной операции доминирующее значение имеют глубина инвазии опухоли, ее локализация, гистологическое строение и степень дифференцировки. При сочетании неблагоприятных факторов прогноза выполняется профилактическая пахово-бедренная лимфаденэктомия, которая может быть ипси- и билатеральной. При планировании лечения больных с местно-распространенными формами РВ отдается предпочтение комбинированной терапии, а при локализованных опухолях, ограниченных вульвой, и отсутствии метастазов в регионарные лимфатические узлы или одиночных метастазах – хирургическому лечению.

Результаты комбинированного лечения больных с III стадией заболевания, когда распространенность опухолевого процесса соответствует T1-2N1M0, в среднем на 15–20% превосходят таковые при проведении только лучевой терапии. Наиболее трудной задачей для любого клинициста является лечение больных РВ IVa–IVb стадий. Распространение опухоли на слизистую мочевого пузыря, верхнюю треть уретры или прямую кишку предполагает либо выполнение сверхрадикальных операций, либо индивидуальное сочетание химио- и лучевой терапии с паллиативными хирургическими вмешательствами. Отдаленные результаты лечения этой категории больных в течение длительного периода времени остаются неудовлетворительными, 5-летняя выживаемость не превышает 10–20% [5, 6].

Цель работы – исследование прогностической значимости некоторых клиникоморфологических факторов, свойственных больным РВ, и оценка эффективности проведенного лечения в зависимости от этих факторов.

Материалы и методы исследования.

Проведен анализ данных о значении клинических и морфологических факторов, характеризующих особенности местного и регионарного распространения опухоли, а также методов лечения больных с гистологически верифицированным РВ (n=91), находившихся на лечении в Национальном центре онкологии, в Ошском онкологическом диспансере, в Жалалабатской областной больнице с 1993 по 2003 гг.

Возраст больных на момент лечения: 2 (1,8%) пациентки – до 40 лет, 15 (14,1%) – от 40–49 лет, 12 (11,3%) – 50–59 лет, 30 (28,3%) – 60–69 лет, 33 (31,1%) – 70–79 лет и 14 (13,2%) –

80 лет и старше. Средний возраст больных РВ составил $71,5 \pm 6,1$ года. По распространенности опухолевого процесса (TNM, 1998) больные классифицированы следующим образом: TisN0M0 – 3 (2,8%) больных, T1N0M0 – 10 (9,4%), в том числе T1aN0M0 – 2 (1,8%), T1bN0M0 – 2 (1,8%), T2N0M0 – 46 (43,3%), T2N1M0 – 6 (5,6%), T3N0M0 – 7 (6,6%), T3N1M0 – 30 (28,3%), T2N2M0 – 3 (2,8%), T3N2M0 – 2 (1,8%) (табл. 1).

Таблица 1
Отдаленные результаты лечения больных РВ в зависимости от распространенности опухолевого процесса (TNM, 1998)

TNM	Число наблюдений	5-летняя выживаемость	
		абс.	%
TisN0M0	3	3	100
T1N0M0	10	8	90,9
T1aN0M0	2	2	100
T1bN0M0	2	2	88,2
T2N0M0	46	39	52,7
T2N1M0	6	3	50
T3N0M0	7	5	50
T3N1M0	30	18	16,7
T2N2M0	3	0	0
T3N2M0	2	0	0

У 68 (64,1%) больных инвазивным РВ при гистологическом исследовании установлен плоскоклеточный ороговевающий рак и у 25 (23,5%) больных – плоскоклеточный неороговевающий рак. У 73 больных (68,8%) отмечены средняя степень (G2) и у 23 (21,6%) больных – высокая степень дифференцировки опухоли (G1). По одному из наиболее важных прогностических факторов – глубине инвазии – больные распределились следующим образом: до 1 мм – 28 (31%) больных, 2 – 5 мм – 44 (48,4%), более 5 мм – 14 (15,4%). У 5 (5,5%) больных был диагностирован эпителиальный рак.

Тринадцать (14,3%) больным выполнено только хирургическое лечение, в том числе 5 – с T0 стадией и 8 – с T1 стадией заболевания, а 78 (85,7%) больным проведено комбинированное лечение. Из 78 больных РВ, получивших комбинированное лечение, у 26 (33,3%) – лучевая терапия предшествовала оперативному вмешательству, 49 (62,8%) больным она про-

водилась после операции и 3 (3,9%) – в два этапа: до и после операции.

Результаты и обсуждение. Излечение достигнуто у 52 (56%) больных РВ для всех стадий: у 90,9% больных I стадии, 52,7% – при II стадии и 33,3% – III стадии заболевания (табл. 1). Все эти больные наблюдаются после проведенного лечения в течение 5 и более лет без признаков рецидива болезни, 39 (44%) больных РВ умерли от прогрессирования основного заболевания.

Анализ 5-летней выживаемости больных РВ в зависимости от распространенности опухолевого процесса позволяет выявить причины неудач проведенного лечения и оценить прогностическую значимость особенностей местного и регионарного распространения опухоли.

Прогноз у больных РВ резко ухудшается при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. Пятилетняя выживаемость больных при одностороннем поражении пахово-бедренных лимфатических узлов (N1) в сочетании с местным распространением опухоли (T2) составила 50%, а при T3 – только 16,7%. Прогностически крайне неблагоприятным представляется местно-регионарное распространение опухоли, оцениваемое как T2N2M0 и T3N2M0. Несмотря на проведенное комбинированное лечение, все пациентки с двусторонними метастазами в паховые лимфатические узлы умерли в течение первых двух лет от прогрессирования опухолевого процесса.

Невысокие отдаленные результаты лечения больных РВ II стадии (T2N0M0) показывают, что прогноз у этой категории больных в значительной степени определяется факторами, характеризующими только местное распространение опухоли. Известно, что глубина инвазии опухоли при РВ является одним из наиболее значимых факторов при выборе метода лечения и оценке индивидуального прогноза. Пятилетняя выживаемость больных РВ в зависимости от рассматриваемого фактора имеет тенденцию к снижению: при инвазии опухоли менее 1 мм по отношению к базальной мембране прогноз лучше (78,6%), чем при инвазии опухоли более 5 мм – 21,4% (табл. 2).

Таблица 2

Отдаленные результаты лечения больных раком вульвы в зависимости от глубины инвазии опухоли

Глубина инвазии опухоли, мм.	Число наблюдений	5-летняя выживаемость	
		абс.	%
До 1	28	22	78,6
2-3	34	17	50
4-5	10	5	50
Более 5	14	3	23,4

При гистологическом исследовании операционного материала у 68 (64,1%) больных верифицирован плоскоклеточный ороговевающий рак. Из них после проведенного лечения (5 лет без рецидива) заболевания наблюдаются у 44 (41,5%) больных. При плоскоклеточном неороговевающем раке, который был установлен у 25 (23,5%) больных, 5-летняя выживаемость оказалась на 12,9% ниже и составила 10,6%. Следовательно, существует определенная клиническая тенденция к ухудшению отдаленных результатов лечения у больных плоскоклеточным неороговевающим РВ. При анализе 5-летней выживаемости больных РВ в зависимости от формы анатомического роста опухоли наиболее неблагоприятной и одновременно относительно редко встречающейся оказалась эндофитная, язвенная форма. Лучшим прогнозом характеризуются экзофитно растущие опухоли, промежуточное положение занимают опухоли, имеющие смешанную форму анатомического роста. Пятилетняя выживаемость больных РВ в зависимости от анатомической формы роста при эндофитных, экзофитных и смешанно растущих опухолях составила 40,0%, 60,9%, 50,0% соответственно.

Анализ 5-летней выживаемости больных РВ в зависимости от локализации опухоли показал, что наиболее агрессивным течением и самым плохим прогнозом отличается РВ с локализацией в области клитора. Только 8 (42,1%) из 19 больных живут без рецидива заболевания 5 и более лет, в то время как удалось достигнуть стойкого излечения 54,3% больных (25 из 46) с локализацией опухоли на большой половой губе и 72,7% больных (16 из 22) – на малой половой губе. По нашим данным, наиболее благоприятным прогнозом отличаются опухоли вульвы, локализующиеся на

малой половой губе. Следующим фактором прогноза, который должен учитываться клиницистами при планировании лечения больных РВ, является размер опухоли. Из 52 больных, которые живут 5 и более лет без рецидива и метастазов, у 25 (92,6%) размеры опухоли не превышали 2,0 см. Худшим прогнозом отличаются опухоли, наибольший размер которых превышает 2,0 см: 5-летняя выживаемость в этой группе больных составила только 42,2% (27 из 64 больных). Следовательно, размер опухоли наряду с глубиной инвазии и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов является одним из решающих факторов прогноза у больных РВ.

Объем хирургического вмешательства имеет доминирующее значение при прогнозировании исхода болезни. Вместе с тем в течение многих лет показание к выбору объема оперативного вмешательства при различных вариантах местного и местно-регионарного распространения опухоли являются предметом наиболее острой дискуссии. В нашем исследовании все больные по объему хирургического вмешательства распределены следующим образом: гемивульвэктомия – 8 (8,8%) больных, гемивульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 8 (8,8%), вульвэктомия – 23 (25,3%), вульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 14 (15,4%), расширенная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 38 (41,8%). Рассмотрим 5-летнюю выживаемость больных РВ в зависимости от объема хирургического вмешательства при каждой стадии заболевания. Из 5 больных внутриэпителиальным РВ 2 больным выполнена гемивульвэктомия и 3 – вульвэктомия, при этом излечены все больные. Из 22 больных I стадией РВ гемивульвэктомия выполнена 4 больным, вульвэктомия – 9, вульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 2, расширенная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 7. От прогрессирования заболевания умерли 2 больных, которым выполнена вульвэктомия. Из 36 больных II стадии гемивульвэктомия выполнена 2 больным, гемивульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 5, вульвэктомия – 9, вульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 7,

расширенная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 13. Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости при II стадии заболевания получены после расширенной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией, выполнение которой позволило добиться стойкого излечения 10 (77%) из 13 больных. Следует отметить, что при II стадии РВ пахово-бедренная лимфаденэктомия имеет профилактический характер. Из 16 больных РВ III стадии заболевания гемивульвэктомия с односторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией произведена 3 больным, вульвэктомия – 2, вульвэктомия с доносторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 3, расширенная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией – 8. Все 8 больных после расширенной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией живут 5 и более лет без признаков прогрессирования заболевания. К сожалению, уменьшение объема хирургического вмешательства у больных РВ III стадии не приводит к излечению больных. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных РВ требует дополнительных пояснений. Во-первых, у 78 (85,7%) больных хирургическое лечение сочеталось с лучевой терапией. И, во-вторых, что, на наш взгляд, является важным обстоятельством, у части больных II и III стадии заболевания уменьшение объема операции обусловлено тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями и преклонным возрастом больных.

Таким образом, отдаленные результаты лечения больных РВ I–III стадии оказались одинаковыми, независимо от последовательности хирургического и лучевого компонентов лечения.

Проведенное исследование показало, что проблема лечения больных РВ далека от разрешения. Вместе с тем по отдельным вопросам можно уже сейчас высказаться достаточно определенно. Самым важным фактором при планировании лечения больных РВ является степень распространенности опухолевого процесса. Для излечения внутриэпителиального РВ достаточно широкого иссечения опухоли. Максимальным объемом операции может быть гемивульвэктомия, а в случаях тотальных фоновых нейродистрофических изменений или

мультифокального роста опухоли – вульвэктомия. При локализованных формах инвазивного РВ I стадии (T1a-T1bN0M0) для подавляющего большинства больных адекватным объемом хирургического вмешательства является вульвэктомия. При II стадии РВ (T2N0M0) результаты лучше при вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией, которая должна выполняться в щадящем варианте из трех разрезов. Все другие стадии РВ (III, IVa, IVb) клинически с полным основанием можно отнести к местно-распространенным формам РВ с односторонним (N1) или двусторонним (N2) метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Тогда следует выполнять радикальную расширенную вульвэктомию с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией и в послеоперационном периоде проводить лучевую терапию. В случаях сочетания неблагоприятных факторов прогноза, характеризующих первичную опухоль, таких, как глубина инвазии, эндофитная опухоль размером больше 2 см., поражение клитора – оправдано расширение объема хирургического вмешательства, аналогично и при локализованных формах РВ. Чрезвычайно трудной клинической задачей остается лечение больных РВ IVa–IVb стадий, когда необходимо индивидуальное сочетание лучевого, хирургического и, возможно, лекарственного методов лечения.

Литература

1. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Ed.F. Penerson. – Stockholm, 1988.
2. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. Руководства С-II, 1994. – С. 31–36.
3. Бохман Я.В. Руководства по онкогинекологии. – М.: Медицина, 1989. – 23 с.
4. Clinicopathological features of human papilloma virus associated squamous cell carcinomas of the vulva Chung Hua Fu Ko Tsa Chih 1996. – №9. – P. 551–554.
5. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. – Ташкент: Медицина, 1986.
6. Yantchenko V.V. Immitators of the tumor antigens. – 1997. – P. 89–97.