

## СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ВУЛЬВЫ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Неродо Г. А., Иванова В. А., Неродо Е. А.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: rnoi@mail.ru*

Проанализирована группа больных раком вульвы за последние 30 лет (809 пациенток), рецидив появился у 203 (25,09 %). В IV стадии заболевания рецидив отмечен у 46,25 %, в III стадии – 26,68 %, во II и I стадиях рака вульвы – у 20,5 % и 18,2 % соответственно. Рецидивы рака вульвы возникали чаще у женщин от 61 до 70 и от 71 до 80 лет (39,4 % и 29,55 % соответственно). На длительность безрецидивного периода существенное влияние оказывает стадия заболевания, чем выше стадия, тем меньше длительность безрецидивного периода (от 59,3 мес. до 7,24 мес.). Рецидивирование также зависит от глубины инвазии опухоли, чем больше инвазия опухоли, тем короче безрецидивный период. Чаще всего рецидивы появляются в первые три года наблюдения после окончания лечения (<у 73,19 %). Поэтому этот срок надо считать наиболее «опасным» периодом для возникновения рецидива, что требует необходимости частого, динамичного диспансерного наблюдения больных с применением инструментально-лабораторных методов исследования для более раннего выявления рецидива опухоли с последующим незамедлительным лечением. Метод лечения также имеет влияние на частоту возникновения рецидива. Для больных с III и IV стадиями отмечено достоверное увеличение безрецидивного срока с применением химиотерапии в комплексном лечении рака вульвы.

Ключевые слова: рак вульвы, рецидивы.

## TIMES TO RELAPSES OF VULVA CANCER AND THEIR PROGNOSTIC FACTORS

Nerodo G. A., Ivanova V. A., Nerodo E. A.

*Federal State Budget Institution «Rostov Research Oncologic Institute» Ministry of Health of Russia*

We investigated 809 patients with vulva cancer retrospectively over the last 30 years. 203 patients (25.09%) had a relapse. The percentage of relapses for IV stage was 46.2, for III stage – 26.68 %, for I and II stages – 20.5 % and 18.2 % respectively. The stage of disease significantly influence the time to relapse: the higher the stage, the less the period of time to relapse is (from 59.3 to 7.24 months correspondingly). The time to relapse also depends on the depth of tumor invasion: the deeper tumor invasion, the shorter the period of time to relapse is. The relapses are observed more frequently during three years after end of treatment (73.19 %), that is why this period should be considered to be the most dangerous for relapses. During this period follow-up of vulva cancer patients should include both laboratory and instrumental methods of examination for early diagnosis of tumor relapse following by immediate treatment. The method of treatment also influence the time to relapse. The duration of period without relapse has considerably increased in III and IV stages patients treated with complex method including chemotherapy.

Key words: vulva cancer, relapses.

**Введение.** Рак вульвы в основном выявляется у пожилых женщин, находящихся в менопаузе, и чаще всего, в возрасте 60–80 лет. Несмотря на тот факт, что данная локализация доступна для визуального осмотра, малосимптомное течение болезни в ранней стадии, отсутствие хорошо налаженных профосмотров особенно не организованного населения, приводит к поздней обращаемости больных к врачу. В связи с чем более 50 % больных поступают в лечебные учреждения с III–IV стадиями злокачественного процесса, когда эффективность проводимого лечения снижена, а наличие некомпенсированной сопутствующей патологии делает вообще невозможным выполнение радикального лечения [1,2,3,5,7,10].

В силу особенностей анатомо-топографического строения наружных половых органов с чрезвычайно богато-развитой сетью лимфатических сосудов, рак данной локализации является заболеванием весьма агрессивным, т.к. обладает выраженной склонностью к быстрому росту, раннему метастазированию и рецидивированию. По сводным данным литературы, общая 5-летняя выживаемость у больных раком вульвы не превышает 50 %. Не меньшую трудность представляет собой лечение рецидивов рака вульвы, которые возникают в течение первых 5 лет от 30 и до 60 %. Основными причинами летальных исходов являются несвоевременная диагностика и нерадикальность проведенного лечения, и больные как правило погибают от рецидивов и метастазов [1,4,6,7,8,9,10].

**Цель исследования.** Учитывая вышеизложенное, представляет определенный интерес изучение частоты рецидивирования у больных раком вульвы, находившихся под наблюдением и лечением в РНИОИ, изучение сроков возникновения рецидивов в зависимости от стадии заболевания, глубины инвазии опухоли и метода проведенного лечения. На данный момент является актуальным изучение факторов, влияющих на рецидивирование, сроки их появления и возможность ранней диагностики рецидивов.

**Материалы и методы.** Нами изучено и проанализировано клиническое течение заболевания у 809 больных раком вульвы, которые находились под наблюдением РНИОИ за последние 30 лет. Больные были в возрасте 20–92 года. Основные возрастные группы больных приходились на 60–70 лет – 317 из 809 (39,18 %) и 70–80 лет – 285 (35,22 %), в возрасте до 50 лет было 72 (8,89 %) больных, остальные (91,19 %) находились в менопаузе. Среди изучаемых нами больных наибольший удельный вес представляла собой группа с III стадией – 326 (40,29 %), значительно меньше было больных со II стадией – 239 (29,54 %), а I стадия заболевания была выявлена у 164 (20,27 %) пациенток. При первичном обращении больных IV стадия зарегистрирована у 80 (9,88 %), т.е. более чем у 50 % больных первично выявлены распространенные стадии злокачественного процесса.

**Результаты исследования.** При изучении историй болезни рецидивы заболевания выявлены у 203 (25,09 %) больных из 809. Больные находились в возрасте от 26 до 82 лет, основная возрастная группа приходилась на 61–70 лет и составила 80 больных (39,4 %) и 71–80 лет – 60 больных (29,55 %).

Среди этих больных в возрасте до 50 лет было 20 женщин (9,85 %), остальные были старше 50 лет (90,15 %). По гистологической структуре у больных с рецидивами рака вульвы в основном был плоскоклеточный рак с ороговением и без ороговения (97,5 %), у остальных (2,5 %) была меланома и аденокарцинома. По изначально установленной стадии заболевания больные раком вульвы распределились следующим образом: с I стадией – 30 (14,7 %), со II – 49 (24,13 %), с III – 87 (42,85 %) и с IV стадией – 37 (18,22 %), т.е. больных с III–IV стадиями

заболевания было зарегистрировано при первичном лечении более чем в 60 % случаев. При анализе частоты возникновения рецидива рака вульвы в каждой стадии злокачественного процесса мы получили следующее: при I стадии рецидив возник из 164 больных у 30 (18,29 %), при II – из 239 у 49 (20,5 %), при III – из 326 у 87 (26,68 %) и при IV стадии – из 80 у 37 (46,25 %). Из представленных данных четко видно увеличение количества больных с рецидивами по мере увеличения стадии заболевания: от 18,29 % при I стадии до 46,25 % при IV стадии, т.е. степень злокачественного процесса, установленная до лечения, является важным прогностическим фактором возникновения рецидива заболевания.

Представляло определенный интерес выяснение времени появления рецидивов после окончания лечения. При этом анализе мы получили следующие данные: чаще всего рецидивы появляются в первый год наблюдения после лечения и возникли они у 39,69 %, от 1 до 3 лет – рецидивы возникли у 33,5 %, свыше 3-х и до 5 лет – у 13,4 % и свыше 5 лет – только у 12,3 %. Из этого следует, что в сроки до 3-х лет после окончания лечения надо быть особенно настороженным в плане появления рецидива заболевания, который возник у 73,19 %, и поэтому необходимо регулярное диспансерное наблюдение за больной не реже одного раза в 3 месяца с применением лабораторных и инструментальных методов исследования.

Анализируя сроки появления рецидивов заболевания среди всех больных с рецидивами в течение одного времени, но в зависимости от стадии заболевания, мы получили следующие данные: через 1 год наблюдения после окончания лечения рецидив заболевания появился у больных с I стадией у 10 %, со II – у 8,5 %, с III – у 45 % и с IV стадией почти у всех больных рецидив возник в течение первого года (97,3 %). На втором году наблюдения по мере возрастания стадии заболевания отмечено увеличение числа рецидивных больных в этом промежутке: с I стадией – 6,6 %, со II – 10,63 %, с III – 45 % и с IV стадией рецидив возник у 2,7 %, т.к. почти у всех остальных больных рецидив возник на первом году наблюдения. На третьем году наблюдения рецидив с I стадией составляет 13,3 % со II – 23,4 %, с III – только 7,5 %, т.к. у 90 % больных рецидив заболевания возник в первые 2 года наблюдения. Свыше 5 лет рецидивы заболевания у больных с I стадией возникли у 46,6 %, а со II только у 21,27 %, т.к. у 78,73 % рецидивных больных рецидив возник в течение первых 5 лет наблюдения, по сравнению с 53,4 % рецидивных больных первой стадии. Из приведенных данных четко видно, что время возникновения рецидива у этих больных прямо пропорционально стадии заболевания: у больных с ранними стадиями гораздо меньше случаев с рецидивами на первых годах наблюдения. Так, если брать первые 2 года наблюдения, то на них приходится 16,6 % рецидивных больных I стадии, 19,14 % – II стадии, 90 % – III стадии и все больные IV стадии заболевания.

Мы посчитали средние сроки возникновения рецидива заболевания: при I стадии рецидив возник в среднем через 59,35 месяца у 18,29 % больных, при II стадии – через 46,9 месяцев у 20,5 %, при III – через 16,11 месяца у 26,68 % пациенток. У больных с IV стадией рецидив заболевания возник в среднем через 7,24 месяца в 46,25 %, у остальных отмечена прогрессия заболевания. Представленные данные являются также подтверждением ведущего значения в прогнозе возникновения рецидива стадии злокачественного процесса: если при I стадии средний срок возникновения рецидива равен почти 5 годам, то при III стадии он несколько больше года, а при IV чуть больше полугод. Полученные данные очевидно подтверждают необходимость раннего выявления рака вульвы с обязательным и своевременным излечением предраковых заболеваний, организацией профосмотров и диспансеризации.

Немаловажное значение для эффективности лечения имеет глубина инвазии опухоли. Нами были определены средние сроки возникновения рецидива после окончания лечения у больных с одинаковой стадией, но с разной глубиной инвазии опухоли.

При анализе средних сроков возникновения рецидивов у больных раком вульвы отмечено, что при увеличении глубины инвазии опухоли чётко прослеживается уменьшение средних сроков возникновения рецидива.

Так, у больных с I стадией заболевания средний срок возникновения рецидива составил 59,35 месяца, при глубине инвазии 1–2 мм – 74 месяца, при глубине инвазии 3–4 мм – 49,28 месяца, а при 5 мм и выше – 17,8 месяца ( $p < 0,05$ ).

При II стадии заболевания при общем сроке возникновения рецидива – 49 месяцев при инвазии опухоли 1–2 мм – средний срок равен 61,2 месяца, при 3–4 мм – 42,16 месяца, а при 5 мм и выше – 38,57 месяца ( $p < 0,05$ ).

Подобная закономерность проявляется и у больных с III стадией рака вульвы. При среднем сроке 16,11 месяцев у больных с глубиной инвазии до 5 мм рецидив возник через 19,9 месяцев, а с глубиной инвазии 5 мм и выше через 12,65 месяцев ( $p < 0,05$ ).

При определении сроков возникновения рецидива рака вульвы у больных с IV стадией заболевания с общим сроком возникновения рецидива через 7,24 месяца разницы от глубины инвазии опухоли до 5 мм и выше не получено (7,38 и 7,16 месяцев).

Таким образом, на основании описанных данных следующим важным прогностическим фактором после степени распространения злокачественного процесса у больных раком вульвы является глубина инвазии опухоли: чем больше глубина инвазии, тем короче срок возникновения рецидива заболевания.

Нам представлялось интересным выяснение сроков возникновения рецидива рака вульвы у больных и в зависимости от проведенного метода лечения. Для этого мы посчитали

длительность безрецидивного периода внутри каждой стадии. Больные подвергались комбинированному методу лечения, который состоял из сочетания оперативного пособия и наружной лучевой терапии, и комплексному методу, состоящему из сочетания химиотерапии, оперативного пособия и наружной лучевой терапии.

У больных с I стадией рака вульвы, подвергшихся комбинированному методу, средний срок безрецидивного периода равен 56,9 месяца, а при комплексном лечении – 75,7 месяца. Данные хоть и рознятся, но статистической достоверности нами не получено.

Такая же закономерность выявлена и у больных со II стадией заболевания: комплексный метод лечения удлиняет срок возникновения рецидива по сравнению с комбинированным лечением (52,16 мес. и 44,53 мес. соответственно,  $p > 0,05$ ).

У больных же с III стадией заболевания имеется достоверное увеличение безрецидивного срока с применением химиотерапии в комплексном лечении больных, чем с её отсутствием – 18,11 мес. и 13,54 мес. соответственно ( $p < 0,05$ ).

Такая же аналогия отмечена и у больных с IV стадией заболевания: применение химиотерапии отдалает срок возникновения рецидива заболевания (8,7 мес. и 5,3 мес. соответственно).

**Обсуждение и выводы.** Таким образом, в исследуемой нами группе больных раком вульвы из 809 пациенток рецидив появился у 203 (25,09 %). Наибольший процент рецидивирования наблюдался в IV стадии заболевания (46,25 %), далее в меньшем проценте у больных с III стадией – 26,68 %. Реже появлялись рецидивы у больных со II и I стадиями рака вульвы – в 20,5 % и 18,2 % соответственно.

Рецидивы рака вульвы возникали чаще у женщин, которым на момент постановки диагноза было от 61 до 70 и от 71 до 80 лет (39,4 % и 29,55 % соответственно,  $p < 0,05$ ). На длительность безрецидивного периода существенное влияние оказывает стадия заболевания, чем выше стадия, тем меньше длительность безрецидивного периода (от 59,3 мес. до 7,24 мес.). Рецидивирование также зависит от глубины инвазии опухоли, чем больше инвазия опухоли, тем короче безрецидивный период. Такая зависимость чётко прослеживается у больных раком вульвы в группах с одинаковой стадией заболевания.

Чаще всего рецидивы появляются в первые три года наблюдения после окончания лечения. Из общего числа рецидивных больных раком вульвы у 73,19 % рецидивы появились в первые три года наблюдения. Поэтому этот срок надо считать наиболее «опасным» периодом для возникновения рецидива, что требует необходимости частого, динамичного диспансерного наблюдения больных с применением инструментально-лабораторных методов исследования для более раннего выявления рецидива опухоли с последующим

незамедлительным лечением. В сроки от 3 до 5 лет рецидив возник только у 13,4 % и свыше 5 лет – у 12,3 % больных раком вульвы.

Метод лечения также имеет влияние на частоту возникновения рецидива. Если при I и II стадиях применение химиотерапии в комплексном лечении недостоверно уменьшает безрецидивный срок, то для больных с III и IV стадиями отмечено достоверное увеличение безрецидивного срока с применением химиотерапии в комплексном лечении рака вульвы.

### Список литературы

1. Ате Ван дер Зее. Современное лечение рака вульвы // Практическая онкология. – 2009. – Т.10. – № 2. – С.84-85.
2. Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Киселев В. И. и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. – М.: Молодая гвардия, 2006. – С. 138-149.
3. Вишневская Е. Е. Рак вульвы (по материалам РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова) // Онкологический журнал. – 2008. – Т.2. – №3 (7). – С.38-42.
4. Жаров А. В. Хирургическое лечение больных раком вульвы // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7. – № 4. – С. 205-215.
5. Пушкарев В. А., Мазитов И. М., Хуснутдинов Ш. М. Клинические проявления и факторы риска у больных раком вульвы // Креативная онкология и хирургия. – 2012. – № 2. <http://eocosurg.com>
6. Турчак А. В. Причины возникновения рецидивов рака вульвы и перспективы их лечения // Онкология. – 2009. – Т.11, №2. – С.158-158-160.
7. Урманчеева А. Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза // Практическая онкология. – 2006. – Т.7, № 4. – С.189-196.
8. Черенков В. Г. с соавт. Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции // Гинекология. – 2010. – № 4. – С.78-82.
9. Stehman F. V. Инвазивный рак вульвы // Клиническая онкогинекология под ред. Ф. Дж. Дисан, У. Т. Крисмана. – М.: Рид Элсивер, 2011. – Т.1. – С.229-263.
10. Sznurkowski J. J., Zawrocki A., Emerich J.. Рак вульвы: современные подходы к лечению // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 5. – С. 65-70.

### Рецензенты:

Каймакчи О. Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Николаева Н. В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач-гематолог отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону.