

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-59-68



Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая

А.В. Жаров^{1, 2}, Е.Г. Новикова³, А.Г. Рерберг³, Е.В. Колесникова¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350012 Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Александр Владимирович Жаров zharov.1966@yandex.ru

Введение. В последние годы отмечен рост заболеваемости предраком вульвы – склеротическим лишаем. Одновременно отмечается увеличение числа больных раком вульвы на фоне этого заболевания. Ввиду редкости этой патологии планирование и реализация лечения часто страдают, что проявляется большим числом рецидивов болезни. Лечение больных с местными рецидивами является еще более сложной задачей. Выбор неоптимального метода лечения нередко становится причиной фатального исхода для пациентки.

Цель исследования – разработать инновационный подход к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы, включающий в себя комбинированную (внутриартериальную и системную) химиотерапию и хирургическое вмешательство.

Материалы и методы. В пилотное исследование включены 2 пациентки, у каждой был 2-й местный рецидив рака вульвы. Первой больной в специальных методах лечения было отказано, второй – предложена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. На 1-м этапе пациенткам была выполнена комбинированная химиотерапия, на 2-м – комбинированные операции с реконструктивно-пластическим компонентом.

Результаты. Комбинированная химиотерапия показала высокую эффективность, что проявлялось в уменьшении размера рецидивного очага до резектабельного состояния. В свою очередь, комбинированные и реконструктивно-пластические операции позволили добиться радикальности лечения с сохранением функций рядом расположенных органов.

Выводы. При местных рецидивах рака вульвы, когда опухоль располагается в непосредственной близости от уретры, влагалища, ануса или переходит на них, комбинированное лечение показало высокую эффективность. Комбинированная химиотерапия позволяет добиться хорошего регресса опухоли, а хирургическое вмешательство – надеяться на благоприятный исход для пациентки.

Ключевые слова: склеротический лишай, вульва, рак, рецидив, регионарная химиотерапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Жаров А.В., Новикова Е.Г., Рерберг А.Г., Колесникова Е.В. Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):59–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-59-68

Innovative approaches to the treatment of local recurrent vulvar cancer in patients with lichen sclerosus

A.V. Zharov^{1, 2}, E.G. Novikova³, A.G. Rerberg³, E.V. Kolesnikova¹

¹Kuban State Medical University; 4 Mitrofan Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Region; 6/2 Krasnykh Partizan St., Krasnodar 350012, Russia;

³P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 Vtoroy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Aleksandr Vladimirovich Zharov zharov.1966@yandex.ru

Background. In recent years, there has been an increase in the incidence of vulvar precancer (lichen sclerosus), as well as vulvar cancer. Since this disorder is rare, treatment planning and therapy itself are often suboptimal, which results in a high recurrence rate. Treatment of patients with local recurrence is even more difficult. Improper therapy often leads to fatal outcomes.

Aim. To develop an innovative therapeutic approach to local recurrent vulvar cancer that includes combination (intra-arterial and systemic) chemotherapy and surgery.

Materials and methods. This pilot study included two patients with a second episode of local recurrent vulvar cancer. The first patient was denied special treatment, whereas the second one was offered abdominoperineal resection of the rectum. At the first stage, the patients received combination chemotherapy; at the second stage, they had combination reconstructive surgeries.

Results. Combination chemotherapy was highly effective as demonstrated by the reduction of the recurrent tumor to a resectable size. Combination and reconstructive surgeries allowed us to perform radical treatment and preserve functions of the adjacent organs.

Conclusion. Combination treatment was highly effective in patients with local recurrent vulvar cancer, when the tumor was located near the urethra, vagina, and anus or invaded them. Combination chemotherapy ensured good tumor regression, while surgery gave hopes for a favorable outcome.

Keywords: lichen sclerosus, vulva, cancer, relapse, regional chemotherapy, surgical treatment

For citation: Zharov A.V., Novikova E.G., Rerberg A.G., Kolesnikova E.V. Innovative approaches to the treatment of local recurrent vulvar cancer in patients with lichen sclerosus. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-59-68

Введение

Склеротический лишай вульвы — хроническое воспалительное, с ремиттирующим характером течения заболевание, основным симптомом которого является прогрессирующая атрофия наружных половых органов с фиброзированием и склерозированием тканей. Процесс нередко генетически детерминирован и носит аутоиммунный характер.

Предполагаемая распространенность склеротического лишая составляет около 1,7 % случаев среди пациенток частной гинекологической практики [1]. Сообщалось об увеличении частоты заболеваемости склеротическим лишаем и связанным с ним раком вульвы. В период с 1991 по 2011 г. уровень заболеваемости склерозирующим лишаем увеличился с 7,4 до 14,6 случая на 100 тыс. женщин [2]. Распространенность склерозирующего лишая во всем мире варьирует от 0,1 до 1,67 % [3]. Но следует отметить, что точная распространенность склеротического лишая вульвы не установлена и, вероятно, недооценивается, особенно у молодых женщин [4].

У 4–7 % женщин со склерозирующим лишаем вульвы существует вероятный риск злокачественной трансформации [5–7]. В литературе приводятся данные о том, что риск развития рака вульвы на фоне склерозирующего лишая составляет до 70 %, при этом отмечается плохой прогноз заболевания [6, 8–14]. Склеротический лишай не только предрасполагает к развитию злокачественной опухоли, но также увеличивает риск рецидива заболевания после первичного лечения [11, 15].

Основополагающим для успешного лечения больных раком вульвы методом является хирургический [16, 17]. Частота местных рецидивов через 10 лет после

хирургического лечения рака вульвы составляет 42,5 %, а многофакторный анализ показал более высокую частоту местных рецидивов у пациенток с dVIN и склеротическим лишаем на периферии от опухоли [18]. Пациентки с изолированным местным рецидивом, как правило, являются хорошими кандидатами на хирургическое вмешательство [16, 17].

В нашей стране и западных странах прогноз заболевания у больных раком вульвы оставался неизменным в течение последних 4 десятилетий или улучшился до клинически незначимой величины. Имеются публикации, указывающие даже на снижение выживаемости с течением времени. Эта неутешительная ситуация объясняется редкостью патологии, следствием чего являются трудности с набором пациенток для участия в клинических исследованиях, отсутствие интереса со стороны отрасли к разработке новых эффективных методов лечения, отсутствие специальных методов скрининга, неспособность систем здравоохранения обеспечить клиническое выявление рака вульвы на более ранней стадии, отсутствие эффективной сети между первичными/вторичными медицинскими учреждениями и специализированными третичными центрами [16, 19].

Коротко резюмируя все вышесказанное, можно констатировать, что: 1) в настоящее время отмечается рост заболеваемости склеротическим лишаем вульвы и связанным с ним раком; 2) за последние десятилетия не наблюдается улучшения показателей выживаемости больных раком вульвы; 3) отмечается высокая доля пациенток с рецидивами заболевания, большинству из которых проводится лишь паллиативное лечение.

Цель исследования — разработать инновационный подход к лечению больных с местными рецидивами

рака вульвы, включающий комбинированную (внутриартериальную и системную) химиотерапию и хирургическое вмешательство.

Материалы и методы

Одним из направлений нашей клиники является терапия больных с рецидивами рака вульвы, ранее получавших специальные методы лечения в различных онкологических учреждениях России. В представленном сообщении приводятся данные о лечении 2 пациентов, отвечающих следующим общим критериям:

- 1) рак вульвы развился на фоне склеротического лишая;
- 2) имелся 2-й местный рецидив заболевания;
- 3) предшествующее лечение рецидива включало лучевую терапию;
- 4) на момент лечения отсутствовали отдаленные метастазы и метастазы в регионарных лимфатических узлах;
- 5) имел место отказ от повторной лучевой терапии и хирургического вмешательства в других специализированных учреждениях;
- 6) лечение пациенток со вторым рецидивом заболевания начиналось с комбинированной (внутриартериальной и системной) химиотерапии;
- 7) после химиотерапии проводилась комбинированная операция с реконструктивно-пластическим компонентом.

Внутриартериальная химиотерапия проводилась в отделении рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Перед внутриартериальным введением выполнялись гипергидратация с целью профилактики нефротоксичности, введение антиэметиков, антигистаминных препаратов. В рентгенооперационной доступом через левую плечевую артерию по Сельдингеру выполнялась селективная катетеризация *a. pudenda interna* или других артерий, имеющих афферентное отношение к опухоли вульвы из бассейна внутренней подвздошной артерии. Далее выполнялось селективное введение химиопрепаратов со скоростью объемного потока крови в катетеризированном сосуде (цисплатин, 5-фторурацил). Катетеризация с внутриартериальным введением химиопрепаратов проводилась поочередно справа и слева. Интервал между курсами селективной внутриартериальной химиотерапии составлял 21 день. Системное введение таксанов (доцетаксел) выполнялось непосредственно после внутриартериальной химиотерапии.

Результаты и обсуждение

Как правило, местные рецидивы рака вульвы возникают в непосредственной близости от уретры, вла-

галища и ануса или вовлекают их. При этом имеется «недостаток тканей» вследствие предшествующей операции, что служит поводом для отказа от повторного хирургического вмешательства. У первой представляемой больной имелся переход опухоли на уретру и влагалище.

Клинический случай 1

Пациентка П., 60 лет. Диагноз при поступлении: рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания.

Из анамнеза установлено, что больная с 35 лет страдает склеротическим лишаем вульвы. В 2007 г. по поводу рака вульвы IV стадии выполнено хирургическое вмешательство в объеме стандартной вульвэктомии. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак с инвазией 0,2 см. В 2012 г. выявлен местный рецидив заболевания. Выполнена биопсия. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак. Была проведена дистанционная гамма-терапия на первичный очаг в суммарной очаговой дозе 30 Гр, на паховые зоны уретры, влагалища — 42 Гр, а также близкофокусная рентгенотерапия на опухоль 5000 R. В ноябре того же года констатирована неизлеченность процесса.

Пациентка направлена в нашу клинику для решения вопроса о хирургическом лечении. 06.12.2012 выполнено хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения рубцов с рецидивной опухолью, резекцией дистальных отделов уретры и влагалища с пластикой раневого дефекта перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак в состоянии слабовыраженного патоморфоза I степени, с прорастанием в ретикулярный слой дермы; по линиям резекции опухолевого роста не обнаружено.

В последующие годы пациентка чувствовала себя удовлетворительно и лечение по поводу склеротического лишая не получала. В 2020 г. отметила дискомфорт в области вульвы и самостоятельно обнаружила новообразование в области вульвы. Магнитно-резонансная томография от 10.09.2020: в проекции нижней трети влагалища и уретры определяется неправильной формы объемное новообразование с нечеткими и неровными контурами, распространяющееся на преддверие влагалища и прилежащие мягкие ткани промежности, общими размерами 3,6 × 3,9 × 6,2 см. SCCa (20.09.2020) — 2,1 нг/мл. 28.10.2020 выполнена биопсия образования вульвы. Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак.

На рис. 1а представлена рецидивная опухоль, располагающаяся вокруг уретры, с переходом на влагалище. Ткани вокруг опухоли с явлениями выраженной лихенификации. Видны лейкоплакические наложения с эрозиями в области промежности. Ректоцеле.

Учитывая местную распространенность опухолевого процесса и клинику обострения склеротического лишая, начинать лечение с хирургического этапа было

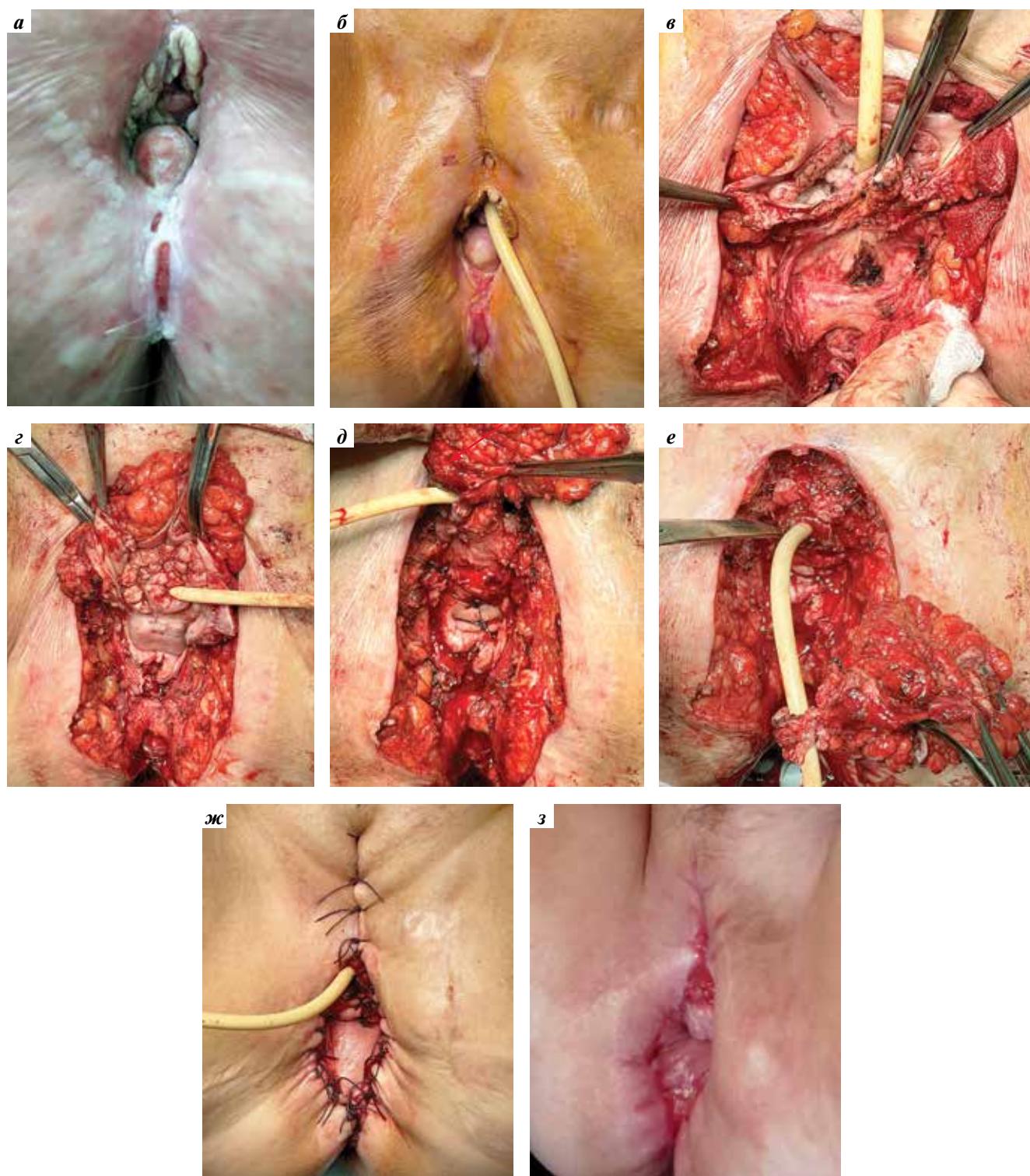


Рис. 1. Рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания: а — вид местного рецидива до начала лечения; б — вид после 6 циклов регионарной химиотерапии; в–ж — этапы хирургического вмешательства; з — вид через 1,5 мес после операции

Fig. 1. Stage IIB vulvar cancer, second relapse: а — pretreatment photo; б — photo after 6 cycles of regional chemotherapy; в–ж — stages of surgery; з — photo 1.5 months postoperatively

признано нецелесообразным. Лечение начато с комбинированной химиотерапии. Предпочтение было отдано именно ей, а не системной, ввиду рубцовых изменений

после предшествующих 2 операций и лучевой терапии. Планировалось провести 3 цикла с последующим решением вопроса о хирургическом лечении.

Лечение проводилось по следующей схеме: внутриартериально суперселективно вводился препарат цисплатин 75 мг/м^2 , системно — паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно.

После 3 циклов комбинированной химиотерапии отмечен частичный ответ — резорбция опухоли 50 %, но отправить пациентку на хирургическое лечение было невозможно по ее субъективным причинам. Решено продолжить циклы комбинированной химиотерапии с внутриартериальным введением препаратов платины и системным введением таксанов. После 6 циклов химиотерапии дополнительной резорбции не отмечено. На рис. 2б — состояние после 6 циклов химиотерапии перед операцией. Видно, что опухоль уменьшилась в размере, границы ее стали более отчетливыми, визуальные проявления склеротического лишая существенно уменьшились.

Операция выполнена в объеме широкого иссечения рецидива рака вульвы и рубцов, с резекцией половины уретры, нижней трети влагалища и мышц тазового дна, передней и задней кольпорафией и леватороперитонеопластикой.

На рис. 1в показаны наружные контуры разреза. Отсепаровка тканей начиналась с кожи перианальной области и промежности. Выделен наружный сфинктер прямой кишки, пересечены и присоединены к препарату поверхностные поперечные мышцы промежности, начинается выделение передней стенки прямой кишки с одномоментной мобилизацией стенок влагалища. На рис. 1г представлены резецированные задняя и боковые стенки влагалища. На этом этапе становится хорошо видна опухоль, окружающая уретру и переходящая на стенки влагалища. На рис. 1д — вид после дополнительной мобилизации с пересечением луковично-пещеристых и седалищно-пещеристых мышц, резекции передней стенки влагалища и передней кольпорафии. Препарат остается фиксированным только на выделенной уретре. На рис. 1е выполнена резекция половины уретры. На мочевого катетере видна резецированная нижняя половина уретры в едином блоке с удаленным препаратом.

При хирургическом лечении этой пациентки по поводу 1-го рецидива заболевания раневой дефект закрывался с помощью кожно-фасциальных лоскутов на ножке с задних поверхностей бедер, что устранило дефицит тканей. Эти перемещенные лоскуты позволили существенно облегчить проблему закрытия раневого дефекта уже при лечении пациентки по поводу второго рецидива заболевания, при котором удалось успешно ликвидировать ректоцеле, выполнить леватороперинеопластику и закрыть раневой дефект, не прибегая к более сложным хирургическим манипуляциям (рис. 1ж). Вид через 1,5 мес после операции представлен на рис. 1з.

Гистологическое исследование: веррукозная карцинома вульвы с инвазией до 0,8 см. По линии резекции уретры опухолевого роста нет. Передняя стенка влагалища: опухолевого роста нет. Задняя стенка влагалища:

на фоне гиперкератоза — очаг гнойно-некротического воспаления.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением. Признаков прогрессирования заболевания нет. Мочу удерживает хорошо. Получает терапию для предупреждения прогрессирования склеротического лишая.

Клинический случай 2

Пациентка К., 60 лет. Диагноз при поступлении: рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания.

Из анамнеза установлено, что пациентка с 47 лет страдает склеротическим лишаем вульвы. В 2019 г. диагностирован рак вульвы, по поводу которого выполнено иссечение новообразования левой большой половой губы. Гистологическое исследование: плоскоклеточный рак с кератинизацией, очагами некроза, инвазией до жирового слоя. Спустя 2 мес проведена вульвэктомия. Гистологическое исследование: dVIN III.

В декабре 2019 г. выявлен местный рецидив заболевания в области клитора, размер опухоли $2,0 \times 1,2 \text{ см}$. Выполнены удаление рецидивной опухоли, двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия. Гистологическое исследование: плоскоклеточный ороговевающий рак. В лимфатических узлах признаков опухолевого роста не обнаружено. После операции проведена дистанционная гамма-терапия на первичный очаг в суммарной очаговой дозе 60 Гр, на паховые зоны — 40 Гр.

Через 1 год выявлен 2-й местный рецидив в области задней спайки. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак. Вид рецидивной опухоли представлен на рис. 2а. Опухоль располагается в области промежности, переходит на влагалище и анус, интимно прилегает к сфинктеру прямой кишки. Вокруг рубцов и опухоли кожа поражена склеротическим лишаем. Онкогинекологами и радиологами по месту жительства пациентке в лечении отказано. Абдоминальными хирургами предложена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, от которой пациентка решила воздержаться и обратилась в нашу клинику. Нами было принято решение начать лечение с комбинированной химиотерапии. Было запланировано 3 цикла с последующим решением вопроса о хирургическом лечении.

Лечение проводилось по следующей схеме: цисплатин 75 мг/м^2 внутриартериально, 5-фторурацил 1000 мг/м^2 внутривенно.

После 3 циклов химиотерапии диагностирована выраженная резорбция опухоли. Вид после химиотерапии представлен на рис. 2б. На месте расположения опухоли отмечена мацерированная поверхность с участками эпителизации, инфильтрация подлежащих тканей исчезла. Следует отметить, что подозрительный участок, который отмечен на рисунке стрелкой, при морфологическом исследовании оказался 2-й рецидивной опухолью на вульве, что свидетельствует о мультицентрическом росте опухоли.

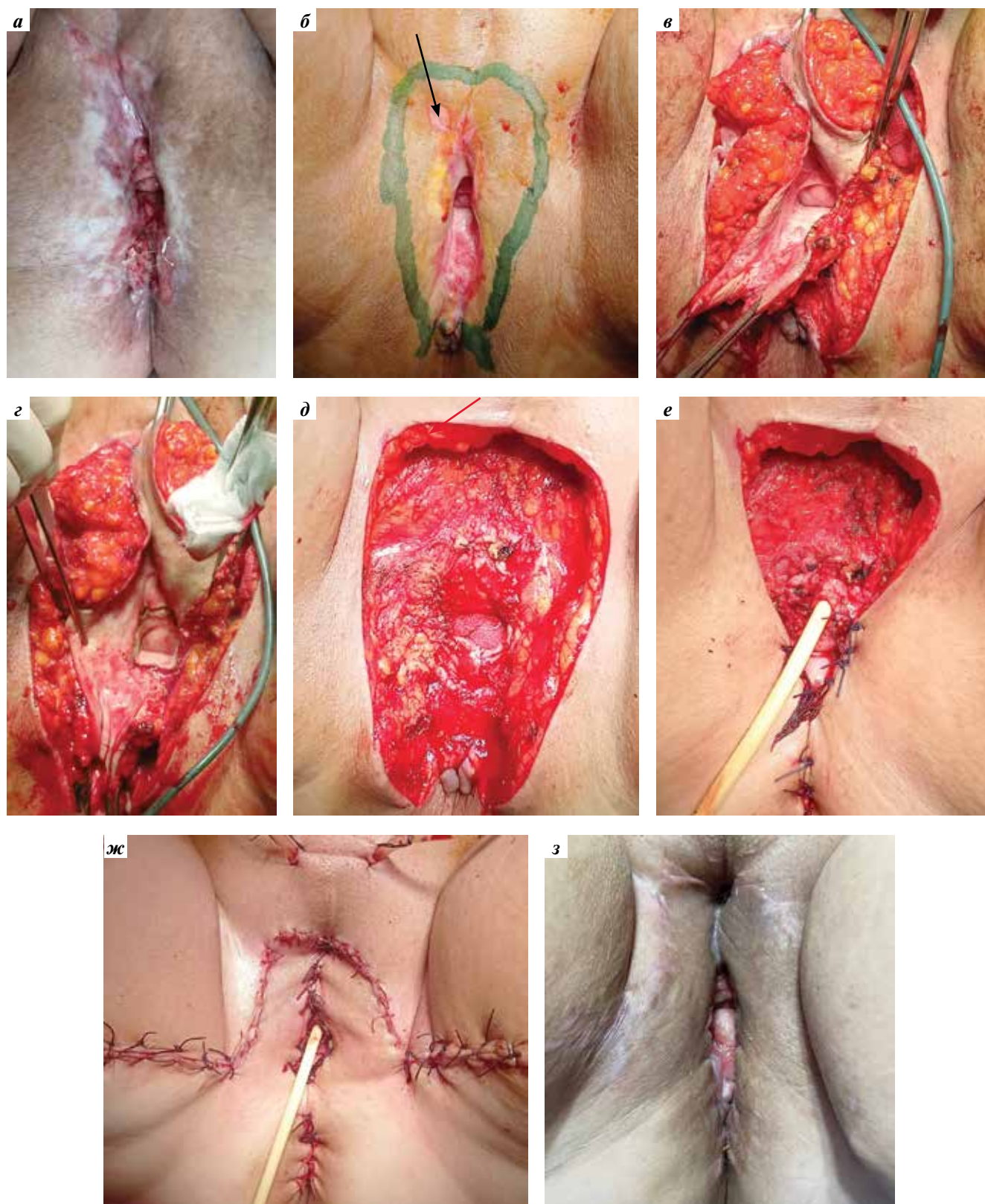


Рис. 2. Рак вульвы IV стадии, 2-й рецидив заболевания: а — вид местного рецидива до начала лечения; б — вид после 3 циклов регионарной химиотерапии. Вторая опухоль, верифицированная после операции, указана стрелкой; в–ж — этапы хирургического вмешательства; з — вид через 3 мес после операции

Fig. 2. Stage IV vulvar cancer, second relapse: а — pretreatment photo; б — photo after 3 cycles of regional chemotherapy. The second tumor verified after surgery is indicated by the arrow; в–ж — stages of surgery; з — photo 3 months postoperatively

Таким образом, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, предложенная абдоминальными хирургами, не избавила бы пациентку от опухолевого процесса. На этом же рисунке зеленой отмечены наружные контуры иссечения.

Операция выполнена в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли и рубцов с резекцией нижней трети уретры, нижней половины влагалища, кожи переднего полукольца ануса и мышц тазового дна. Проведена леватороперитонеопластика с реконструкцией вульвы перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бедер.

На рис. 2в показано состояние после выполнения мобилизации удаляемых тканей по наружному контуру. Левая боковая стенка влагалища рассечена до уровня резекции его стенок. На рис. 3г — внутренний контур иссечения, который намечен электроножом. За верхним контуром разреза находится участок уретры, который будет резецирован. На этапах иссечения останавливаться нет необходимости, они аналогичны вышепредставленному случаю.

На рис. 2 представлена рана после удаления препарата. На рис. 2е — вид после леваторопластики, ушивания задней половины раны и формирования промежности. Имеется остаточная рана в передней половине. На рис. 2ж представлен окончательный вид после завершения операции. Остаточная рана закрыта с помощью кожно-фасциальных лоскутов на ножке с задних поверхностей бедер, с одновременным формированием неовульвы. На рис. 2з — вид через 3 мес после операции.

Послеоперационное гистологическое исследование № 1847/1—18: в месте предшествующей опухоли (задняя половина вульвы и промежность) отмечены фиброз, субэпителиальная воспалительная инфильтрация, выраженные реактивные изменения многослойного плоского эпителия (атрофия, акантоз, паракератоз) — морфологическая картина может соответствовать полному морфологическому регрессу. Края хирургической резекции вульвы, уретры, влагалища, прямой кишки без опухолевого роста. Очаг передней половины вульвы с опухолевой тканью — морфологическая картина соответствует рецидиву плоскоклеточного ороговевающего рака (G_p). Толщина опухоли — 2,9 мм, глубина инвазии — 2,4 мм, без лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением. Признаков прогрессирования заболевания нет. Через 6 мес после операции назначена терапия для предупреждения прогрессирования склеротического лишая.

У пациенток, получавших лечение по поводу плоскоклеточного рака вульвы на ранней стадии, местный рецидив регистрируется с частотой до 40 % в течение 10 лет [20], при этом лечение является непростой клинической задачей, поскольку большинство таких пациенток к этому времени уже оперированы с использованием типовых хирургических вмешательств,

а часть из них получали комбинированную терапию с включением лучевой терапии. Это осложняет выбор лечения ввиду следующих объективных обстоятельств. Во-первых, имеется недостаток тканей, что существенно ограничивает возможности широкого иссечения рецидива. Во-вторых, рецидивная опухоль располагается в непосредственной близости от влагалища, уретры, ануса либо распространяется на них. В-третьих, предшествующая лучевая терапия увеличивает частоту развития ранних и поздних послеоперационных осложнений. Все это ставит врача в затруднительное положение перед выбором лечения даже 1-го рецидива заболевания. В этой ситуации в большинстве случаев предпочтение отдается лучевой терапии. Но если она уже использовалась ранее, при комбинированном лечении первичной опухоли, тогда больной предлагается симптоматическое лечение или паллиативная химиотерапия.

В то же время лекарственное лечение пациенток с раком вульвы и его рецидивами считается паллиативным методом и не рекомендуется из-за низкой частоты ответов и их короткой продолжительности [21]. По нашему мнению, при местных рецидивах рака вульвы, особенно на фоне склеротического лишая, определенные факторы уменьшают эффективность системной химиотерапии, а именно вследствие склероза тканей происходит облитерация сосудов, что затрудняет доступ химиопрепаратов к опухоли. Хирургическое лечение, особенно с пахово-бедренной лимфаденэктомией, дополнительно усугубляет нарушенное кровоснабжение анатомической зоны за счет формирования послеоперационных рубцов, а лучевая терапия усиливает процессы фиброобразования тканей. При внутриартериальной химиотерапии достигается гораздо большая концентрация препарата в интересующей зоне, что очень важно для данной группы пациенток. После операции хорошее кровоснабжение сохраняется в области уретры и ануса, химиопрепараты при регионарном введении легко достигают рецидивной опухоли. Это хорошо видно на представленных примерах. Так, у 2-й пациентки, у которой процесс распространялся на анус, после 3 циклов отмечена полная резорбция опухоли. Однако 2-я опухоль у этой пациентки, расположенная в отдалении от ануса и уретры в проекции рубцов передней половины вульвы, не подверглась лекарственному патоморфозу.

Другой аспект, на котором хотелось бы заострить внимание, — это аутоиммунный характер склеротического лишая. У 1-й больной в момент выявления рецидивной опухоли одновременно наблюдали рецидив и выраженное обострение склеротического лишая в области рубцов. Цитостатические препараты позволили не только добиться хорошей резорбции опухоли, но и подавить активность аутоиммунного процесса, что клинически проявилось улучшением «качества

тканей» и существенным уменьшением воспалительного процесса.

Безусловно, регионарная химиотерапия показала довольно высокую эффективность у наших пациенток, но рассчитывать на излечение или длительную ремиссию без последующего хирургического вмешательства было невозможно. Хирургическое лечение больных с местными рецидивами рака вульвы требует от хирурга умения выполнять резекцию уретры, кожи перианальной области, обширные резекции влагалища. Образующиеся при этом большие раневые дефекты просто невозможно закрыть без применения реконструктивно-пластических операций. Техники таких хирургических вмешательств владеет минимальное число врачей-онкогинекологов, следствием чего является выполнение заведомо нерадикальных операций либо вообще отказ от хирургического лечения. Большей части таких пациенток, к сожалению, проводится только паллиативная терапия или симптоматическое лечение.

В настоящее время при хирургическом лечении больных первичным раком вульвы мы всегда используем реконструктивно-пластический компонент. Это позволяет расширить границы иссечения и тем самым уменьшить риск развития местного рецидива. Кроме того, при использовании пластических методик устраняется недостаток тканей, что позволяет добиваться хороших функциональных и косметических результатов лечения. Всем пациенткам, которые поступали к нам из других клиник по поводу рецидивов рака вульвы, изначально при хирургическом лечении не проводились расширенные и реконструктивно-пластические операции. При повторном лечении пациентки — уже с рецидивом заболевания — подавляющему большинству мы проводили комбинированные операции и всем выполняли реконструкцию вульвы [16]. Так, в 1-м описанном случае больной выполнена стандартная вульвэктомия. Через 5 лет выявлен местный рецидив заболевания. Несмотря на то, что опухолевый процесс развивался на фоне склеротического лишая, пациентке по поводу рецидива проведена лучевая терапия. Следует обратить внимание и согласиться с мнением авторов, которые утверждают, что пациентки с раком вульвы, развившимся на фоне склеротического лишая, имеют высокий риск местного рецидива и низкие результаты лучевой терапии, и должны быть кандидатами на хирургическое лечение [11]. Этот факт подтвержден наблюдением за описываемой пациенткой. Эффекта от лучевой терапии у нее не отмечено, и уже в нашей клинике ей была выполнена комбинированная операция с реконструктивно-пластическим компонентом. Однако через 8 лет у этой пациентки развился 2-й рецидив болезни. Необходимо помнить о важном правиле, что наличие «поражений-предшественников», таких как склеротический

лишай и dVIN, предполагает высокий риск развития местного рецидива в течение многих лет после проведенного лечения [17, 18, 22, 23].

Для уменьшения риска рецидива рака вульвы после хирургического лечения должны проводиться терапия, направленная на предупреждение прогрессирования склеротического лишая, и тщательное наблюдение за пациенткой с целью выявления местного рецидива заболевания на раннем этапе [17, 22–25]. Возвращаясь к нашим пациенткам, следует отметить, что они не получали терапию, направленную на подавление склеротического лишая, ни после первичного лечения, ни после 1-го рецидива болезни. В настоящее время мы рекомендуем всем пациенткам, у которых рак вульвы развился на фоне склеротического лишая, проводить лечение, направленное на подавление прогрессирования дистрофического процесса в области вульвы. Начинать его лучше в период от 6 до 12 мес после первичного противоопухолевого лечения. Если рецидивная опухоль возникает в срок до 6 мес, это следует расценивать как погрешности хирургического вмешательства. В этой ситуации смысл в проведении терапии, направленной на подавление склеротического лишая, без радикальной операции пропадает.

Выводы

Развитие рака вульвы может происходить 2 путями. При 1-м варианте развитие опухоли инициирует вирус папилломы человека, при 2-м варианте, более частом, ВПЧ-независимом, в основе канцерогенеза лежит длительный нейродистрофический процесс, в подавляющем большинстве — склеротический лишай. Рак вульвы на фоне склеротического лишая возникает у женщин более старшего возраста, плохо поддается лучевой терапии, имеет большую частоту местных рецидивов даже после радикального лечения.

Местные рецидивы заболевания после ранее выполненной вульвэктомии располагаются в непосредственной близости от уретры, влагалища, ануса или переходят на них. В этой ситуации выполнить радикальную операцию в подавляющем большинстве случаев невозможно без комбинированных и реконструктивно-пластических операций. Поэтому основным методом лечения местных рецидивов является лучевая терапия. Если же лучевая терапия проводилась в комбинации с хирургическим лечением первичной опухоли, методом выбора становится системная химиотерапия, которая, по признанию большинства специалистов, является паллиативным методом с низкой частотой объективных ответов и короткой ремиссией.

Рассчитывать на успех лучевой терапии даже при лечении больных с 1-м местным рецидивом рака вульвы на фоне склеротического лишая не приходится. Хронический аутоиммунный воспалительный процесс в тканях области вульвы на фоне обширных

послеоперационных рубцов приводит к быстрым лучевым реакциям и повреждениям тканей. В этой ситуации лучевую терапию приходится приостанавливать или прекращать, но даже после радикальной дозы у большинства больных констатируются неизлеченность процесса либо ранний рецидив.

В нашем исследовании рак вульвы у обеих пациенток развился на фоне склеротического лишая. На момент поступления у них был диагностирован 2-й местный рецидив заболевания. Ранее каждая больная получала дважды хирургическое лечение и лучевую терапию по радикальной программе. У одной пациентки рецидивная опухоль переходила на уретру и влагалище, у другой – на анус и влагалище. Лечение начинали с комбинированной химиотерапии. Была отмечена хорошая резорбция опухоли. Вторым этапом выполнена комбинированная операция с реконструктивным ком-

понентом. В настоящий момент пациентки наблюдаются в течение 28 и 37 мес соответственно, признаков прогрессирования опухолевого процесса нет. Периодически проводится лечение, направленное на предотвращение прогрессирования склеротического лишая.

Предложенная нами методика лечения больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая показала свою эффективность. Необходимо тщательное наблюдение за этими пациентками с целью как можно более раннего выявления рецидива заболевания. Процесс наблюдения за такими больными должен сопровождаться терапией, направленной на подавление рецидива и прогрессирования склеротического лишая в области вульвы, промежности и тканей перианальной области. Это одновременно явится и третичной профилактикой местного рецидива рака вульвы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med* 2005;50(7):477–80.
- Bleeker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.I.H. et al. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(8):1224–30. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
- Jabłonowska O., Wozniacka A., Zebrowska A. Lichen sclerosus. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021;108(2):126–36.
- Melnick L.E., Steuer A.B., Bieber A.K. et al. Lichen sclerosus among women in the United States. *Int J Womens Dermatol* 2020;6(4):260–62. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.05.001
- Cooper S.M., Gao X.-H., Powell J.J., Wójnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol* 2004;140(6):702–6. DOI: 10.1001/archderm.140.6.702
- Corazza M., Borghi A., Gafà R. et al. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: Results of a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(10):1069–71. DOI: 10.1111/ddg.13961
- Singh N., Mishra N., Ghatage P. Treatment options in vulvar lichen sclerosus: a scoping review. *Cureus* 2021;13(2):e13527. DOI: 10.7759/cureus.13527
- Spekreijse J.J., Streng B.M.M., Vermeulen R.F.M. et al. The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosus: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2020;157(3):671–77.
- De Sanjosé S., Alemany L., Ordi J. et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49(16):3450–61. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.033
- Halonon P.M., Jakobsson M.I., Heikinheimo M.A.O. et al. Lichen sclerosus and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017;140(9):1998–2002.
- Fokdal L., Jensen P.T., Wulff C. et al. Lichen sclerosus is associated with a high rate of local failure after radio(chemo)therapy for vulvar cancer. *Clin Oncol* 2022;34(1):3–10.
- Yap J.K.W., Fox R., Leonard S. et al. Adjacent lichen sclerosus predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):420–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.06.019
- Hinten F., Molijn A., Eckhardt L. et al. Vulvar cancer: two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol* 2018;149(2):310–7.
- Richman A.H., Vargo J.A., Ling D.C. et al. Dose-escalated intensity modulated radiation therapy in patients with locally-advanced vulvar cancer – does it increase response rate? *Gynecol Oncol* 2020;159(3):657–62. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.019
- Foo J., Leder K., Ryser M.D. Multifocality and recurrence risk: a quantitative model of field cancerization. *J Theor Biol* 2014;355:170–84.
- Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2018;25(6):79–82. Zharov A.V., Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A. Problems in the diagnosis and treatment of vulvar tumors in patients with concomitant pathology. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Research Medical Bulletin* 2018;25(6):79–82. (In Russ.)
- Li J.Y., Arkfeld C.K., Tymon-Rosario J. et al. An evaluation of prognostic factors, oncologic outcomes, and management for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2022;33(2):e13. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e13
- Te Grootenhuis N.C., Pouwer A.W., de Bock G.H. et al. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):266–75.
- Bucchi L., Pizzato M., Rosso S., Ferretti S. New insights into the epidemiology of vulvar cancer: systematic literature review for an update of incidence and risk factors. *Cancers* 2022;14(2):389. DOI: 10.3390/cancers14020389
- Te Grootenhuis N.C., Pouwer A.-F.W., de Bock G.H. et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2018;148(3):622–31.
- Nooij L.S., Brand F.A.M., Gaarenstroom K.N. et al. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;106:1–13.
- Yap J.K.W., Fox R., Leonard S. et al. Lichen sclerosus predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):420–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.06.019

23. Jin C., Liang S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: a brief review of clinicopathologic features. Arch Pathol Lab Med 2019;143:768–71.
24. Preti M., Joura E., Vieira-Baptista P. et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. J Low Genit Tract Dis 2022;26(3):229–44.
25. Chin S., Scurry J., Bradford J. et al. Association of topical corticosteroids with reduced vulvar squamous cell carcinoma recurrence in patients with vulvar lichen sclerosus. JAMA Dermatol 2020;156:813–4. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1074

Вклад авторов

A.B. Жаров: хирургическое лечение, написание статьи;
A.G. Рерберг: внутриартериальная химиотерапия, написание статьи;
E.B. Колесникова: обзор публикаций по теме статьи;
E.G. Новикова: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

A.V. Zharov: surgical treatment, writing the article;
A.G. Rerberg: intra-arterial chemotherapy, writing the article;
E.V. Kolesnikova: review of publications on the topic of the article;
E.G. Novikova: scientific editing of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Kuban State Medical University. All patients signed written informed consent to participate in the study and publish their data.