

Медицинский
радиологический научный
центр РАМН,
г. Обнинск

ЛУЧЕВОЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ВУЛЬВЫ

Л.И. Крикунова, Ю.С. Мардынский

Необходимость и неоспоримость лучевой терапии в рамках комбинированного лечения в качестве пред и/или послеоперационного облучения и самостоятельного радикального курса лечения обусловлена учетом многих факторов:

На сегодняшний день пятилетняя выживаемость больных раком вульвы, по данным различных авторов, составляет от 23 до 60%, при местнораспространенных формах пятилетняя выживаемость не превышает 30% [2, 3, 9, 10]. В связи с этим многие аспекты лечения рака вульвы до настоящего времени остаются спорными. К ним относятся вопросы применения различных методов лучевой терапии, объема оперативного вмешательства, возможности комбинации хирургического, лучевого и лекарственного лечения.

Планирование лечения рака вульвы должно учитывать особенности кровоснабжения наружных половых органов, с чрезвычайно развитой сетью лимфатических сосудов, обуславливающие достаточно агрессивные темпы развития и быстрый характер местнорегионального распространения с инфильтрацией прилежащих тканей, раннее метастазирование в регионарные (паховые и бедренные) лимфоузлы и мультицентричный рост.

Заболевание часто встречается у лиц пожилого или старческого возраста со снижением функциональных и адаптационно-компенсаторных возможностей организма, высокой частотой сопутствующих заболеваний различных органов и систем, нарушением обменных процессов с развитием дистрофических поражений кожи и слизистых. Вышеперечисленные факторы обуславливают высокую частоту рецидивов, которые составляют от 8% при I стадии, до 80% при IV стадии заболевания [1, 12, 14, 15].

Несомненно, в вопросах определения тактики лечения и, в том числе лучевой терапии, при раке вульвы значение имеют не только методы визикального и клинического обследования, но и широко доступные в настоящее время неинвазивные и мало инвазивные методы диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитнорезонансная терапия). Данные, полученные с применением этих методов, способствуют уточнению протяженности опухолевого процесса, оценки размеров первичного очага, заинтересованности смежных органов (уретра, анус, ткани парауретральной, параректальной клетчатки), позволяют диагностировать регионарные и отдаленные метастазы, осуществлять мониторинг слежения за опухолевым процессом.

Современные принципы лечения рака вульвы являются строго индивидуальными, с учетом особенности течения злокачественного процесса этой области. Анализируя данные различных исследований, Н.Хэкер (2002) предложил основные позиции, определяющие тактику лечения больных раком вульвы [13]:

- объем операции определяется индивидуально;
- в отсутствие мультицентрического роста опухоли и предраковых заболеваний вульву сохраняют;
- при опухоли, не превышающей диаметром 2 см, и глубине инвазии не более 1 мм паховую лимфаденэктомию не выполняют;
- тазовая лимфаденэктомия перестала быть стандартной операцией при раке вульвы. В настоящее время показания к ней сильно ограничены;
- паховую лимфаденэктомию и вульвэктомию выполняют из отдельных кожных разрезов, что облегчает заживление;
- при периферической локализации опухоли, диаметр которой не превышает 2 см, при отсутствии метастазов в паховые лимфоузлы на стороне поражения, контрлатеральные паховые лимфоузлы не удаляют;
- на поздних стадиях перед операцией проводят лучевую терапию. В ряде случаев это позволяет избежать экзентерации малого таза.

– при множественных метастазах в паховые лимфоузлы проводят послеоперационную лучевую терапию, которая снижает риск прогрессирования.

Однако, несмотря на предложенные основные позиции, роль лучевой терапии в лечении данной патологии значима и неоднозначна.

Необходимость и неоспоримость лучевой терапии в рамках комбинированного лечения в качестве пред и/или послеоперационного облучения и самостоятельного радикального курса лечения обусловлена учетом следующих факторов:

- размерами первичного очага и глубиной инвазии, локализацией опухолевого процесса;
- гистологической структурой опухоли, её степенью дифференцировки;
- нерадикальным объемом операции на первом этапе (элементы опухоли ткани по краю резекции);
- состоянием влагалища, паравагинальных и парауретральных тканей, мочевого пузыря;
- состоянием лимфатических узлов паховых, бедренных и тазовых, их размерах и объемах поражения.

Клинический опыт показывает, что применение комбинированной терапии повышает показатели 5-летней выживаемости на 20% [4, 7, 24].

Показатели 5-летней выживаемости при комбинированном лечении II–III стадии рака вульвы составляют 58,7% [2, 7]. Общая кумулятивная 5-летняя выживаемость больных колеблется, по данным разных авторов, от 31,7% [4, 9, 24, 25].

Проведение послеоперационной лучевой терапии снижает вероятность прогрессирования заболевания и снижение рецидивов в 1,5 раза [17].

В качестве радикального самостоятельного метода лечения лучевая терапия применяется при абсолютных противопоказаниях к операции в связи с некомпенсированными сопутствующими заболеваниями или далеко зашедшими, распространенными формами основного заболевания, при метастатических и рецидивирующих формах заболевания. Локализация опухоли вульвы играет не последнюю роль в определении тактики лечения. Непосредственная близость со смежными анатомическими структурами – уретра, влагалище, анус или переходом на них резко снижает роль хирургического вмешательства, соответственно обуславливает повышение роли лучевой терапии. Кроме того, наблюдаемая в последние десятилетия тенденция омоложения и выявления ранних форм рака вульвы «in situ» побуждает искать новые подходы в терапии данной патологии с разработкой органосохраняющих методов лечения, снижающих психо-эмоциональные расстройства и улучшающих качество жизни особенно у лиц молодого возраста.

Отправным пунктом к использованию лучевой терапии при раке вульвы явилась рентгенотерапия, используемая при лечении рака кожи. В течение длительного времени близкофокусная рентгенотерапия, а в последующем дистанционная гамма-терапия с классическим фракционированием дозы являлась традиционным вариантом лучевого

лечения рака вульвы [8, 6, 15, 22]. В лучевой терапии рака вульвы принципиально важным является необходимость создания оптимального дозного распределения в очаге поражения, т.е. строгая индивидуализация планирования, что обусловлено анатомическими особенностями органа и различной локализацией опухолевого процесса [16, 18]. Современные радиотерапевтические технологии с учетом радиобиологических достижений последних лет дают возможность обеспечить гарантии качества лучевой терапии в различных лечебных программах, оптимизировать варианты лучевой терапии с различными видами и энергиями ионизирующего излучения с использованием дистанционных, внутриволостных, внутритканевых и аппликационных методов облучения [5, 11, 19, 21].

Применение этих методов поэтапно или в единственном варианте определяется общей тактикой ведения конкретной ситуации с учетом стадии заболевания, локализацией опухоли, морфологической структурой, предшествующим лечением и общесоматическим состоянием больной.

Радикальный или сочетанно лучевой курс терапии предполагает одномоментное или последовательное воздействие лучевыми методами на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования с достижением полного канцероцидного эффекта.

Задачи комбинированного метода лечения более разноплановые.

Предоперационная лучевая терапия направлена: на уменьшение объема первичного опухолевого процесса и соответственно объема оперативного вмешательства, что снижает риск послеоперационных осложнений, и наиболее приемлема у лиц с местнораспространенным процессом (II–III стадия заболевания).

Послеоперационная лучевая терапия неоспорима при сомнительно радикальных операциях I–III стадиях заболевания, её роль заключается в предупреждении и снижении частоты локальных и локорегионарных рецидивов заболевания.

Цели и задачи паллиативной и симптоматической лучевой терапии при раке вульвы направлены на уменьшение проявления каких-либо симптомов (боль, кровотечение) с использованием щадящих доз ионизирующего излучения.

При проведении лучевой терапии во внимание должны быть приняты:

- топографические данные о линейных размерах и объеме опухолевого процесса, вовлечении окружающих органов и тканей, регионарных лимфатических узлов;
- аппаратурно-методическая оснащенность лучевой терапии;
- определением приоритетов дистанционного или контактного облучения или их сочетания с учетом анатомо-топографических особенностей опухоли и окружающих тканей;
- возможность и необходимость индивидуализации физико-дозиметрического и радиобиологического планирования с использованием традиционных и

нетрадиционных методов облучения (гипо-, гипер- и динамического фракционирования).

- возможность корректирования плана лучевой терапии с учетом темпа регрессии опухолевого процесса;
- место и роль различных методов лучевой терапии в программах комбинированного, комплексного и радикального сочетанного лучевого лечения.

Методы дистанционной лучевой терапии:

Рентгентерапия – максимум дозы расположен на поверхности кожи, а 90% дозы на глубине около 2 см. Метод может быть использован при облучении малоинвазивных форм рака вульвы.

Гамма-терапия – максимум дозы сдвинут с поверхности кожи на 5 см, что позволяет облучать инфильтративные формы первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования.

Фотонное излучение – пучки электронов, генерируемые бетатроном или линейным ускорителем с энергией от 6 до 20 МэВ и пробегом частиц в тканях до 5–7 см, 80% изодозы приходится на глубину 3–5 см от поверхности, выравнивание полей облучения возможно с применением бонусов. Преимущество данного вида излучения в возможности изменения энергии электронов и, следовательно, более оптимального распределения по терапевтическому изодозному контуру.

Размеры полей облучения при дистанционной лучевой терапии первичного очага, с учетом объема опухоли и используемого источника облучения, составляют от 4–8 • 5–8 см. При облучении зон регионарного метастазирования размеры полей облучения составляют 8–10 • 10–12 см. При необходимости облучения подвздошных лимфатических коллекторов используются размеры полей облучения 4–6 • 14–16 см. Режимы фракционирования при дистанционном облучении первичного очага:

- классическое фракционирование РОД 2,0 Гр ежедневно 5 фракций до СОД 40,0 Гр на первичный очаг и СОД 60,0 Гр на зоны регионарного метастазирования;
- гиперфракционирование РОД 3,0–4,0 Гр с дневным дроблением через 4–5 часов до СОД 39,0 Гр;
- динамическое фракционирование с учетом темпа регрессии опухоли с 1 по 3 день РОД 4,0 Гр. С 4 дня РОД 3,0 Гр с дневным дроблением по 1,5 Гр • 2 раза в день СОД 33,0 Гр [12].

Облучение зон регионарного метастазирования проводится в условиях традиционного фракционирования РОД 2,0 Гр • 5 раз в неделю или гиперфракционирования 3,0–4,0 Гр с дроблением дневной дозы до СОД 40,0–60,0 Гр в зависимости от наличия или отсутствия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

При проведении только дистанционной лучевой терапии на область первичного очага СОД должна быть не менее 60,0 Гр.

В виду высокой радиочувствительности тканей наружных половых органов и развитием ранних лучевых реакций подведение требуемых суммарных поглощенных

доз достигается путем применения расщепленных курсов облучения. Перерыв в лечении при этом не должен превышать 2–3 недель.

Контактное облучение первичной или рецидивной опухоли вульвы предполагает использование внутритканевого, внутритканевого, аппликационного облучения.

Для внутритканевого и внутритканевого облучения используются гамма-терапевтические шланговые аппараты по принципу remote after loading, оснащенные источниками ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir .

Преимущество данных методов заключается в возможности подведения непосредственно к опухолевому очагу высоких поглощенных доз с достаточно однородным распределением по терапевтическому контуру. Выбор внутритканевой или внутритканевой методики зависит от локализации опухоли, ее протяженности и объема [20, 23]. Разовые очаговые дозы от внутритканевой лучевой терапии составляют 3,0–7,0 Гр на глубину 0,5 см от поверхности при СОД 20,0–30,0 Гр. Проведение внутритканевой лучевой терапии предполагает использование шаблона MUPIT, позволяющего осуществлять введение игл в ткани с сохранением заданной геометрии, соответствующей форме и объему опухоли [10, 18]. Разовые и суммарные очаговые дозы от внутритканевой лучевой терапии рассчитывают с учетом активности и мощности источников излучения.

В зависимости от объема облучаемой поверхности число используемых игл составляет от 4 до 18 с длиной активной цепочки от 40 до 110 мм. Пролонгированное облучение предполагает подведение очаговой дозы за одну фракцию (от 30,0–45,0 Гр) при длительности времени облучения до 25 часов. При использовании источников высокой активности с кратковременным облучением доза в 30,0–40,0 Гр подводится в несколько фракций с перерывом от 5 до 7 дней. Суммарная очаговая доза при контактной терапии определяется методом лечения. В программах комбинированного или комплексного лечения она варьирует от 30,0 до 45,0 Гр. Радикальный курс контактной лучевой терапии требует подведения полной канцероцидной дозы на первичный опухолевой очаг (60,0–70,0 Гр).

В исследованиях последних лет все чаще встречаются работы, посвященные системной или локальной химиотерапии в программах лечения рака вульвы [7, 14, 16, 26].

Показанием к применению химиотерапии являются местнораспространенные формы рака вульвы с большой протяженностью опухолевого процесса, абсолютные противопоказания к хирургическому лечению, отсутствие терапевтического эффекта при лучевой терапии.

Наиболее широкое практическое применение получила неoadъювантная химиотерапия, направленная на уменьшение линейных размеров и объема первичного очага, пораженных лимфатических узлов и создания лучших условий для проведения комбинированного или радикального лучевого лечения.

Цитостатическая терапия при использовании необходимого числа курсов адекватного подбора доз, соблюдения сроков введения позволяет добиться повышения эффективности и улучшения качества характеристик жизни больных.

Морфологическая форма рака вульвы в основном представлена плоскоклеточным раком, что позволяет рекомендовать для системной химиотерапии комбинации следующих препаратов:

- 5-фторурацил – 500 мг/м², 1-й день;
- винкристин – 1,4 мг/м² внутривенно, 1-й день;
- блеомицин – 15 мг внутримышечно или внутривенно, 5 дней подряд или
- блеомицин – 10 мг/м² внутримышечно 2 раза в неделю, 2–3 недели;
- метотрексат – 10 мг/м², внутрь 2 раза в неделю, 2–3 недели. Курсы повторяют через 3 недели (Н.И. Перводчикова, 2000).

У больных с запущенным или рецидивным раком вульвы предпочтительно использование следующих схем полихимиотерапии.

- цисплатин 70–90 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день, винорельбин 25 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин 1-й и 8-й дни;
- цисплатин 75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день, фторурацил 4 г/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 96 часов;
- митомицин С – 10 мг/м² внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день фторурацил – 1 г/м² внутривенно 24-часовая инфузия, начиная через 30 минут после введения митомицина С в 1-й, 2-й и 3-й дни.

Литература

1. Ашрафян Л.А., Н.В. Харченко, Киселев В.И. и соавт. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция // М., 2003.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л., 1989. – 463 с.
3. Вишневецкая Е.Е. Предопухольные заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов // Мн.: Выш. Шк., 2002.
4. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии / Под редакцией чл.-кор. РАМН проф. А.М. Гранова, проф. В.Л. Винокурова. – СПб., 2002.
5. Голдобенко Г.В., Костылев В.А. Проблемы радиационной онкологии // Москва, 2002.
6. Гроссман Ф.Ф., Аришам О.М., Новотельнова Е.Р. Лечение лучистой энергией женских наружных половых органов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1956. – № 5. – С. 16–20.
7. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы // Челябинск. 2005.
8. Козлова А.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей. – БВП. – М.: Медицина, 1976.
9. Кайро М.А. Анализ причин успеха и неудач в лечении больных раком вульвы: Дис... Канд.мед.наук. – Л., 1970.
10. Леонов М.Г. Лучевое и комбинированное лечение больных раком вульвы // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Обнинск, 2002 г.
11. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н. Радиобиологическое планирование внутриполостного фракционного облучения источниками ²⁵²Cf высокой активности. // В сб. "Стандартизация методов лучевой терапии". – Л., 1991. С. 6–7.
12. Новожилов М.В. Оптимизация лучевого компонента в лечении больных местнораспространенным раком вульвы // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2004.

Определенного внимания заслуживают работы [14], указывающие на преимущество эндолимфатической полихимиотерапии в лечении рака вульвы. Химиопрепараты вводятся в лимфатическую сеть нижней конечности, что позволяет подводить высокие дозы к первичной опухоли и метастатически измененным лимфоузлам. Использование в предоперационном периоде эндолимфатического введения циклофосфана в разовой дозе 100 мг или метотрексата в разовой дозе 100 мг с интервалами в 7 и 10 дней с последующей радикальной операцией позволяет достичь общей 5-летней выживаемости до 72,1%.

В литературе встречаются сообщения о применении контактной химиотерапии у больных раком вульвы методом сухоструйного введения химиопрепаратов под высоким давлением в опухолевую ткань на глубину от 5 до 50 мм. Несмотря на использование достаточно больших курсовых доз препаратов (циклофосфан 6000–30000 мг, метотрексат до 1000 мг, оливомицитин 400–1000 мг, колхицин 40–12 мг), не было отмечено тяжелых проявлений общего токсического эффекта [14].

Клинические данные по использованию химиотерапии с комбинированным или лучевым методами лечения при раке вульвы не имеют стандартизированных рекомендаций. В связи с этим представляет интерес использование новых препаратов, в частности, производных таксанов, ломустина, капицитабина при прогностически неблагоприятных формах рака вульвы в различных программах лечения.

Таким образом, клинико-методические принципы планирования и реализации современных методов хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения позволяют проводить высокоэффективное, органосохраняющее лечение рака вульвы.

13. Новак Э. Гинекология // Под редакцией Берека Дж., Адаши А., Хиллард П. – М., 2002.
14. Неродо Г.А., Сидоренко Ю.С. Эндолимфатическая полихимиотерапия в комплексном лечении рака вульвы // Актуальные вопр. онкологии. – Барнаул, 1992. – С. 170-172.
15. Паплиян Н.П. Опыт лучевого и комбинированного лечения рака наружных половых органов у женщин // Вопр. онкологии. – 1961. – Т. 7 №7. – С. 58-63.
16. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы. – М., 2006.
17. Таджибаева Ю.Т. Лечение больных раком вульвы // Мед. Жур. Узбекистана. – 1990. – №6. – С. 46-49.
18. Уйманов В.А. Внутритканевая гамма-терапия в сочетанном лучевом и комбинированном лечении больных раком вульвы // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1997 г.
19. Фадеева М.А. Дозиметрическое обоснование внутриполостной лучевой терапии гинекологического рака // Мед. радиол. и рад. безопасность. – 1996. – Т. 41 №2. – С. 53-58.
20. Холин В.В., Бартова В.Ф. Значение объема опухоли в исходе лучевого лечения рака разных локализаций // Мед. радиол. – 1988. – №4. – С. 25-27.
21. Deeban C. & Donogyue, J. A. Biological Equivalence of LDR and HDR Brachytherapy // In Brachytherapy from Radium to Optimization / Ed. by Mould R.F., Battermann J.J., Martinez A.A., Spaiser B.L.. – 1994. – P. 19-37.
22. Dods D., Symonds R.P., Deeban C. et al. Comparison of CRE & LQ Models in Gynecological Brachytherapy // 8th International Brachytherapy Conference. – Nice. – 1995. – P. 144.
23. ICRU. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report No. 38. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements, 1985.
24. Karagozov A., Vasilev N., Diankova Ts., Ivanov S. The posttherapy survival of patients with invasive cancer of the vulva // Akush. Ginekol. (Sofia). – 1992. – Vol. 31 (2). – P. 29-31.
25. Kob W.J., Wallace H.J., Greer B.E. et al. Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of locally advanced vulvar cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. 26 (5). – P. 809-816.