

УДК 616-036.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ВУЛЬВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.Ш. Шалбаева, Г.К. Батырканова, З.П. Камарли, Э.К. Макимбетов

Представлены современные представления о распространенности, этиологических и патогенетических механизмах, а также факторах риска при раке вульвы, в генезе которого большое значение имеют интраэпителиальные неоплазии.

Ключевые слова: рак вульвы; эпидемиология; показатели заболеваемости.

Введение. По данным Международного агентства по исследованию рака гинекологический рак составляет 19 % и ежегодно регистрируется 5,1 млн женщин с впервые установленным диагнозом, из которых 2,9 млн погибает [1, 2]. Во всем мире в 2002 г. было зарегистрировано 493 тыс. пациенток РШМ (273 тыс. смертность), 199 тыс. раком тела матки (50 тыс. умерло), 204 тыс. раком яичников (125 тыс. умерло) и 45900 раком вульвы, вагины и хорионкарциома, вместе взятых [3, 4]. Около половины пациенток РВ – это пожилые женщины, т. е. старше 70 лет [5, 6]. Крайне редко опухоль поражает лиц до 20 лет [1, 2].

Цель исследования – изучить по данным литературы современные представления о распространенности, этиопатогенетических механизмах и факторах риска при раке вульвы.

Результаты исследования. Обзор литературных данных показал, что публикаций, посвященных эпидемиологическим аспектам рака вульвы не много. Однако в некоторых странах, в основном в таких развитых, как США, Великобритания и некоторых других, учет заболеваемости раком вульвы поставлен довольно строго и четко. Немногочисленность публикаций в мире, возможно, обусловлена редкостью данного вида злокачественных новообразований гениталий [5].

Еще Parazzini F. в 1998 г. отметил, что имеется тенденция к омоложению болезни: заболеваемость у женщин репродуктивного возраста увеличилась в 2 раза. Рак вульвы составляет 3–5 % от всех форм рака гениталий [7].

В возрастной группе 70–79 лет показатель заболеваемости РВ составляет 8,1, а в группе 80 и старше 14,8 на 100 тыс. населения [8]. В мире имеются этнические особенности в распростра-

нении рака вульвы [8–11]. Так заболеваемость РВ среди белых американок США составляет 2,1, а среди коренных индианок – 1,4 на 100 соответствующей популяции [4].

В большинстве случаев рак вульвы, как и рак шейки матки, предотвратим. Считается, что канцерогенез в эпителии является строго этапным процессом и соответствующее лечебное воздействие на ранних стадиях развития дисплазии позволяет избежать возникновения инвазивной формы рака [5, 12–15].

Sasco A.J. (1998) из Франции отмечает, что рак вульвы является относительно редкой болезнью и составляет от 3 до 5 % всех гинекологических опухолей. Частота заболеваемости строго зависит от географической принадлежности. Низкая частота заболеваемости РВ наблюдается в странах Азии и Африки. В последние годы идет рост заболеваемости РВ среди молодых женщин. Увеличение показателей заболеваемости преинвазивным РВ в молодом возрасте связано с ранним началом половой жизни, многочисленностью сексуальных партнеров и низким социально-культурным уровнем, наличием в анамнезе ВПЧ-инфекции и курением. Напротив, у женщин старшего возраста, в основном диагностируются поздние стадии, а гистологически чаще встречаются чешуйчатые и кератиноидные инвазивные опухоли [16].

Brinton L.A. с коллегами провели случай-контрольное обследование 209 пациенток РВ и 348 в качестве контроля. Было показано, что наличие 5 и более сексуальных партнеров повышает риск развития РВ в 2–3 раза, по сравнению с теми, когда имеется один партнер. В данном случае риск равен нулю. Женщины также имели повышение риска при аномальных результатах в мазках Папаниколау

ОР = 1,8 и при наличии курения ОР = 2,0. Менструальные, репродуктивные, гигиенические факторы, в общем, не имели отношения к повышению риска РВ, т. е. этиологические факторы для РВ и РШМ были идентичными [12].

Trimble C.L.S. (1996) из института здоровья им. Johns Hopkins Health Institutions, Baltimore, Maryland, USA провели изучение факторов риска, различных гистологических типов опухоли и связь с ВПЧ при чешуйчатых вульварных карциномах и интраэпителиальных поражениях. Результаты показали, что имеется значительная корреляция между наличием ВПЧ и:

1) пациентами с высоко-дифференцированными вульварными интраэпителиальными неоплазиями (48 из 54 случаев или 88,9 %);

2) различными типами чешуйчатых карцином, в частности базалиоидной и варта-карцином (18 из 21, или 85,7 %);

3) кератинизирующими чешуйчатыми карциномами (3 из 48, или 6,3 %).

При сравнении факторов риска между базалиоидной или варта-карциномами, а также кератинизирующим вариантом было обнаружено, что первые достоверно чаще сочетаются с факторами риска для рака шейки матки (количество сексуальных партнеров, возраст первого вступления в половую связь, патологические мазки по Папаниколау, низкий социально-экономический статус и курение сигарет). Кератинизирующие карциномы такой строгой связи не выявили. Авторы заключают, что вульварный рак имеет два разных этиологических момента – связь с ВПЧ и его отсутствие [17].

Hildesheim A. и др. (1997) из отделения эпидемиологии Национального института рака (США) изучили роль ВПЧ 16 типа в этиологии РВ. Авторы изучили 142 гистологически подтвержденных случая вульварных интраэпителиальных неоплазий (ВИН) 3-й степени и инвазивного РВ, а также 126 случаев в качестве контроля [6]. Были использованы вопросники о факторах риска, исследовалась кровь и были проведены тесты для определения антител к ВПЧ-16. Данные анализировали с помощью логистической регрессии. Результаты показали, что у лиц с положительным ВПЧ-16 имеется 5,3-кратное повышение риска вульварных неоплазий (95 % ДИ 2,5–11,1). При высоких титрах антител этот риск повышался в 20 раз (95 % ДИ 5,4–76,7). Также была обнаружена сильная связь между серопозитивностью ВПЧ и ВИН 3-й степени (ОР = 13,4; 95 % ДИ 3,9–46,5), затем была инвазивная болезнь (ОР = 2,9; 95 % ДИ 0,94–8,7). При чешуйчатых карциномах базалиоидного или варта типа ОР был равен 3,8 при 95 % ДИ 2,76–18,9, что

было выше чем при кератинизирующих неоплазиях (ОР = 1,6; 95 % ДИ 0,35–7,4). Количество сексуальных партнеров и вирус простого герпеса 2 типа оставались независимыми факторами риска для вульварных неоплазий. Также авторы обнаружили высокий риск и сочетание ВПЧ-16 серопозитивности с курением (ОР = 8,5; 95 % ДИ 3,8–19,0), по сравнению с некурящими (ОР = 3,4; 95 % ДИ 0,85–13,0).

Basta A. и др. из отделения гинекологии университета г. Кракова (Польша, 1999) оценили 293 женщин в возрасте 23–76 лет с ВИН и РВ 1-й стадии, а также 115 женщин в качестве контроля (цитологически и кольпоскопически негативные). Была использована техника гибридизации *in situ*, а также метод Томсона для определения уровня витамина А в сыворотке. Результаты исследования показали, что за последние 15 лет (моложе 45 лет) число пациенток молодого возраста с ВИН увеличилось. В группе молодых пациенток мультифокальная локализация была отмечена в 43 случаях (63,2 %), унифокальная – у 25 пациенток (36,8 %), тогда как у лиц более старшего возраста отмечено мультифокальное (35 или 31,8 %) и унифокальное расположение – 75 случаев (68,2 %). ВПЧ при ВИН и РВ 1-й стадии встречался в 61,5 % случаев среди молодых и у 17,5 % лиц среди старшего возраста. ВИН и РВ 1-й стадии сочетался с РШМ и/или цервикальной и вагинальной неоплазией в 14 случаях (7,9 %). Факторы риска для РВ и ВИН у молодых пациенток отличались от факторов лиц более старшего возраста. Диспансерное наблюдение в отдаленные сроки показало, что ВИН 1-й и 2-й степеней имеют тенденцию к рецидивам после временной ремиссии. Прогрессирование зависело не только от степени дисплазии, но и от гистологических признаков [9].

Clara Bodelon и др. (2009) изучили заболеваемость РВ в США с 1973 по 2004 г. [14]. Были проанализированы 9 раковых регистров США по данным Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Были подсчитаны по возрастные показатели, распределение по стадиям, временным интервалам, по расовой принадлежности и географическим регионам. За период с 1973 по 2004 г. рак *in situ* при РВ увеличился в среднем на 3,5 % в год с 95 % ДИ 2,9–4,1 %. Инвазивный РВ увеличивался по 1,0 % в год (ДИ 95 % 0,6–1,4). Увеличение было характерно для локализованных форм. Всего было зарегистрировано 11079 новых случаев рака *in situ* и 6532 инвазивных форм РВ. Увеличение частоты РВ было статистически достоверным среди белых, по сравнению с другими расами. Высокие уровни заболеваемости были отмечены в Сан-

Франциско, Детройте, Атланте. Авторы также выделяют известные факторы риска для РВ – наличие ВРЧ, особенно тип 16. Так показано, что 40 % РВ сочетается с ВПЧ. Последние исследования показывают, что в США 26,8 % женщин в возрасте 15–59 лет имеют ВПЧ-инфекцию, где 16-й тип наиболее распространен. Существует слабая корреляция между иммунодефицитным состоянием и развитием РВ, например, при ВИЧ-инфекции. Также было показано, что у женщин после пересадки органов по поводу различных заболеваний, имелось 1,6-кратное повышение риска развития РВ. Очень часто РВ носит мультифокальный характер расположения и может иногда классифицироваться как вагинальный или анальный рак. Наконец, как подчеркивают авторы, у женщин имеется строгая ассоциативная связь между курением сигарет и развитием рака вульвы *in situ*.

Parazzini F. с соавт. (1995) провели исследование по изучению роли питания в генезе РВ в Италии. При случае-контрольном исследовании анализировали связь между массой тела и частотой РВ. Было исследовано 125 пациенток РВ (до 80 лет). В качестве контроля исследовали 541 пациентки общего профиля, в основном поступивших как экстренные случаи.

Авторы отмечают, что нет существенной связи между повышенным потреблением молока, мяса, печени, алкоголя и кофе и развитием РВ. Однако было показано, что повышенное потребление зеленых овощей и моркови снижает риск развития РВ. Мультивариантный относительный риск при этом составил 2,0 при 95 % ДИ 1,2–3,4. В большей степени это касалось именно зеленых овощей. Необходимо отметить, что это исследование относится к числу редких публикаций в литературе, так как заболевание само по себе также является редким и его этиологические причины до конца еще не установлены [15].

Jones R.W. и др. (1997) из Новой Зеландии исследовали тренды заболеваемости и клинико-патологические особенности РВ с акцентом на возможность его развития из ВИН за последние 2 декады. Методы исследования включали анализ гистологических препаратов в двух когортах пациенток – 56 и 57 человек. В когорте 1965–1974 гг. во время постановки диагноза только одна из 56 пациенток была моложе 50 лет, тогда как в когорте 1990–94 гг. 12 из 57 (21 %) были моложе 50 лет ($p = 0,001$). Молодые пациентки по сравнению с лицами более старшего возраста достоверно чаще имели ВИН в виде базалиоидной или варта-болезни ($p < 0,001$). Авторы заключают, что РВ за последние 20 лет имеет склонность к омоложению.

Происходит это в основном за счет преобладания в частоте ВИН вульвы [18].

Jouga E.A. (2000) из университета Вены (Австрия) изучили тренды заболеваемости РВ в Центральной Европе. В общем 366 женщин с ВИН 2 и 3 (128) и чешуйчатого РВ (238) были представлены за 1985–1988 и 1994–1997 гг.). Авторы провели ретроспективный анализ гистологических данных в когорте. Результаты исследования показали, что женщины с высокими степенями ВИН имели тенденцию к росту заболеваемости, и это повышение было трехкратным, тогда как заболеваемость чешуйчатыми формами рака вульвы оставалась стабильной. Было отмечено, что заболеваемость ВИН вульвы у женщин моложе 50 лет увеличилась на 392 % и инвазивным РВ – на 157 %. В ранней когорте пациенток 5 % женщин с инвазивным РВ были моложе 50 лет, а в поздней – 16 %, разность была статистически достоверной, $p < 0,001$ [19].

В 2008 г. в Соединенном Королевстве было зарегистрировано 1157 случаев РВ (С.51), а интенсивный или грубый показатель (ГП) заболеваемости составил 3,7 на 100 тыс. Стандартизованный показатель (СП) заболеваемости составил 2,7 на 100 тыс. популяции. В Англии было зарегистрировано 973 женщины РВ (ГП 3,7, СП 2,5), в Уэльсе – 55 случаев (ГП 3,6 и СП 2,3), в Шотландии – 110 случаев (ГП 4,1 и СП 3,0) и Северной Ирландии – 19 случаев (ГП 2,1 и СП 1,7) [11].

В 1998 г. в США было зарегистрировано 3200 случаев заболеваемости и 800 случаев смертности от РВ [2, 20]. Авторы рассматривают РВ как два различных заболевания. Одно из них связано с ВИН, вызванной ВПЧ-инфекцией и наиболее распространенной среди молодых пациенток. Также для них характерна высокая связь с цервикальными неоплазиями, базалиоидными и низко-дифференцированными вариантами, наличие кондиломатоза и курения в анамнезе. Второй тип чаще поражает лиц более старшего возраста и может развиваться из вульварных неопухолевых эпителиальных образований, таких как хронические воспалительные процессы (the itch-scratch-lichen sclerosis hypothesis). В целом РВ составляет 3–5 % всех злокачественных опухолей гениталий. Хотя этиология РВ неизвестна, авторы считают, что большая роль отводится сексуальным факторам. Диагноз ставится после гистологической верификации, подробно проводится стадирование по ТНМ. Примерно 90 % всех ЗН вульвы гистологически представлены чешуйчатыми карциномами. Лечение заключается в хирургическом радикальном или тотальном удалении опухоли. При этом косметические результаты остаются неудовлетворительными. В последние

годы идет тенденция к консервативным хирургическим вмешательствам для сохранения психо-эмоционального и сексуального комфорта.

Показатели выживаемости зависят от многих факторов, в том числе от возраста. При своевременной диагностике у женщин до 50 лет выживаемость относительно высокая – 80 % женщин могут рассчитывать на 10-летнюю выживаемость, а в возрасте старше 50 примерно половины из них могут прожить этот срок [10, 21, 22].

Таким образом, рак вульвы характеризуется географической вариабельностью в заболеваемости, этиологические факторы до конца не установлены, а существующие методы диагностики и лечения требуют необходимости их совершенствования. Также РВ характеризуется высоким уровнем инвалидизации, значительным ухудшением качества жизни, ограничением жизнедеятельности и резким снижением возможности социальной адаптации и интеграции женщин. В связи с этим медицинские и организационные аспекты данной проблемы имеют большое социальное значение [23, 24].

Целенаправленное эпидемиологическое изучение злокачественных опухолей, в т. ч. РВ, в различных частях мира показывает неравномерность распространения их в отдельных зонах, регионах в зависимости от возрастного-полового, этнического состава населения.

В настоящее время, достоверным и основным источником информации для выяснения показателей частоты злокачественных опухолей служат материалы государственной регистрации заболевших и причин смерти. При этом теоретически лучшим источником для эпидемиологического исследования являются материалы заболеваемости, так как они позволяют наиболее прямым путем подойти к изучению причинных факторов.

Высокая запущенность опухолевого процесса при РВ обуславливает неудовлетворительные результаты лечения. В 60–70 % случаев радикальное лечение по поводу РВ становится невозможным.

Литература

1. *Александрова Ю.Н.* Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга / Ю.Н. Александрова, А.А. Лыцев, Н.Р. Сафронникова и др. // *Вопр. онкол.* 2000. Т. 46. № 2. С. 175–179.
2. *Благодыр О.В.* Медико-социальные аспекты предраковых состояний и рака шейки матки (на примере Калининградской обл.): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 ГОУВПО “Смоленская государственная медицинская академия” / О.В. Благодыр. Смоленск, 2008. 134 с.
3. *Давыдов М.И.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009. Т. 20. Прилож. № 1. 150 с.
4. *Макимбетов Э.К.* Статистика и методология рака / Э.К. Макимбетов, М.Г. Василевский, И.Ж. Сатылганов и др. Бишкек: Турар, 2003. 245 с.
5. *Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. СПб., 2007. С. 9–10.
6. *Чиссов В.И.* Стратегия и тактика онкологической службы России на современном этапе / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев и др. // *Российский онкологический журнал.* 2006. № 3. С. 4–7.
7. *Basta A., Adamek K., Pitynsky K.* Intraepithelial neoplasia and early stage vulvar cancer. Epidemiological, clinical and virological observations // *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999. V. 20 (2). P. 111–4.
8. *Brinton L.A., Nasca P.C., Mallin K. et al.* Case-control study of cancer of the vulva // *Obstet Gynecol.* 1990. V. 75 (5). P. 859–66.
9. *Carter J.S.* Vulvar and vaginal cancer // *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America.* 2012. V. 39. P. 213.
10. *Clara Bodelon, Margaret M. Madeleine, Lynda F. Voigt, and Noel S. Weiss.* Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? // *Cancer Causes Control.* 2009. V. 20 (9). P. 1779–1782.
11. *Elkas J.C., et al.* Vulvar cancer: Staging, treatment and prognosis. <http://www.uptodate.com/index>. Accessed Aug. 1, 2012.
12. *Fuh K.C.* Current management of vulvar cancer. *Hematology // Oncology Clinics of North America.* 2012. V. 26. P. 45.
13. *Greenlee R.T.* Cancer statistics, 2006. *CA // Cancer J Clin.* 2007. V. 11. P. 34–40.
14. *Hildesheim A., Han C.L., Brinton L.A., et al.* Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study // *Obstet Gynecol.* 1997. V. 90 (5). P. 748–54.
15. *Jones R.W., Baranyai J., Stables S.* Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia // *Obstet Gynecol.* 1997. V. 90 (3). P. 448–52.
16. *Joura E.A., Lösch A., Haider-Angeler M.G., et al.* Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women // *J Reprod Med.* 2000. V. 45 (8). P. 613–5.

17. *Parazzini F.* Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women / F. Parazzini, L. Chatenoud, C. La Vecchia, et al // *Br J Cancer*. 1998. V. 77. P. 838–41.
18. *Parazzini F., Moroni S., Negri E. et al.* Selected food intake and risk of vulvar cancer // *Cancer*. 1995. V. 1. №. 76 (11). P. 2291–6.
19. *Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., et al. (eds).* Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII, IARC Scientific Publications No. 155. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002.
20. *Sasco A.J., Gendre I.* Current epidemiology of vulvar cancer // *Contracept Fertil Sex*. 1998. V. 26 (12). P. 858–64.
21. *Thoms W.W.* Cervical cancer survival in a high risk urban population. / W.W. Thoms, E.R. Unger, P.R. Johnson et al. // *Cancer*. 2005. V. 76. P. 2518–23.
22. *Timothy P. Canavan, Donna Cohen.* Vulvar Cancer // *Am Fam Physician*. 2002. V. 1. №. 66 (7). P. 1269–1275.
23. *Trimble C.L., Hildesheim A., Brinton L.A. et al.* Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva // *Obstet Gynecol*. 1996. V. 87 (1). P. 59–64.
24. *Wilbur D.C.* ThinPrep Processor. Clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimens / Wilbur D.C., Cibas E.S., Merritt S., et al // *Am J Clin Pathol*. 2004. V. 101. P. 209–214.