

УДК 616-006

Филоненко Е.В.<sup>1</sup>, Чулкова О.В.<sup>1</sup>, Новикова Е.Г.<sup>1</sup>, Муршудова С.Х.<sup>1</sup>, Ханмурзаева А.Г.<sup>1</sup>, Чулкова Е.А.<sup>2</sup>**Флюоресцентная диагностика с алассенсом предрака и начального рака вульвы**Filonenko E.V.<sup>1</sup>, Chulkova O.V.<sup>1</sup>, Novikova E.G.<sup>1</sup>, Murshudova S.H.<sup>1</sup>, Hanmurzajeva A.G.<sup>1</sup>, Chulkova E.A.<sup>2</sup>**Fluorescent diagnostics with alasens of precancer and cancer pathology of the vulva**<sup>1</sup> ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

**Цель:** оценка эффективности флюоресцентной диагностики у больных с заболеваниями вульвы. **Материал и методы.** Обследованы 83 больных с дистрофическими процессами, предраком и начальным раком вульвы. Перед госпитализацией у всех пациенток определялось наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) высоких онкогенных типов методом ПЦР-диагностики. Клиническое обследование включало стандартную вульвоскопию (СВ), флюоресцентную диагностику (ФД) с алассенсом и гистологическое исследование (ГИ). **Результаты.** При СВ установлены клинические диагнозы: склеротический лишай (СЛ) – у 35 больных, плоскоклеточная гиперплазия (ПГ) – у 33 больных (64 очага), подозрение на дисплазию и начальный рак вульвы – у 15 больных (35 очагов). ФД у 35 пациенток со склеротическим лишаем выявила 45 очагов яркой флюоресценции, из них гистологически диагноз СЛ подтвержден в 35 очагах у 30 больных, диагноз VIN I–III выявлен в 10 очагах у 5 больных. При ПГ у 33 пациенток ФД показала неравномерную флюоресценцию всех 64 патологических очагов. ГИ подтвердило диагноз ПГ в 54 очагах у 26 больных, в 6 очагах у 4 больных – VIN I–III, в 4 очагах у 3 больных – cr *in situ*/рак вульвы I стадии. У 15 пациенток с подозрением на дисплазию и начальный рак вульвы зарегистрирована яркая флюоресценция всех 35 патологических участков, где ГИ установили диагноз VIN I–III и cr *in situ*/рак вульвы I стадии. Выявлено 10 очагов дополнительной флюоресценции, не видимых в белом свете, где вышеуказанный диагноз подтвержден гистологически в 4 очагах дополнительной флюоресценции. В остальных 6 очагах дополнительной флюоресценции ГИ определило ПГ. **Выводы.** ФД обеспечивает раннюю диагностику предопухолевых и злокачественных заболеваний вульвы, помогает выбрать место для прицельного взятия материала для морфологического исследования.

**Ключевые слова:** алассенс, флюоресцентная диагностика, дистрофические заболевания, предрак, начальный рак вульвы.

**Purpose:** To analyze findings of fluorescent diagnostics in patients with vulva diseases. **Materials and methods:** 83 patients with dystrophic processes, precancer and cancer processes in the vulva have been taken into the study. For their diagnostics we used target biopsy, PCR and fluorescent diagnostics, vulvoscropy. **Results.** The vulvoscropy revealed Lichen sclerosis in 35 patients (pathologic changes all over the vulva surface), squamous cell hyperplasia in 33 patients (64 foci), suspected dysplasia and initial vulva cancer in 15 patients (35 foci). Fluorescent diagnostics : Lichen sclerosis in 35 patients (45 foci of bright fluorescence). After histological examination Lichen sclerosis was confirmed in 35 foci (30 patients), VIN I–III pathology – in 10 foci (5 patients). In the group of patients with the initial diagnosis of squamous cell hyperplasia 33 patients had 64 pathologic foci. After histological examination the primary diagnosis was confirmed in 26 patients (54 foci), in 4 patients (6 foci) – VIN I–III and in 3 patients (4 foci) – cr *in situ* of the vulva stage I. There have not been revealed any additional fluorescent foci on the surface of unchanged skin under the white light in patients with squamous cell hyperplasia. In 15 patients with suspected dysplasia and initial cancer 35 foci, visualized in the white light, have been revealed. Besides, 10 foci of additional fluorescence invisible in the white light were revealed too. Under the planned histological examination VIN I–III and Cr *in situ* of the vulva stage I were found in 35 foci under the white light and squamous hyperplasia – in 4 foci of additional fluorescence in other 6 foci. **Conclusion.** Fluorescence helps to have early diagnostics of precancer and cancer pathologies of the vulva; it also helps to select the place for target biopsy to be sent for morphological examination. **Key words:** alasens, fluorescence diagnostics, background diseases, precancer and cancer of the vulva.

**Введение**

Рак вульвы занимает 4-е место (3–4%) среди злокачественных опухолей женских половых органов. В течение последних двух десятилетий заболеваемость вульварной интраэпителиальной неоплазией (VIN) почти удвоилась и составила 2,1 случая на 100 000 женщин в год [3, 8].

Неуклонный рост заболеваемости предраком, внутриэпителиальным и инвазивным раком вульвы существенно увеличивает удельный вес данной когорты больных в структуре онкогинекологической патологии. Инвазивный рак может быть обнаружен на фоне VIN, и риск его обнаружения в данном случае составляет 30% [5, 7].

Ни при какой другой локализации не прослеживается такая тесная ассоциация с постменопаузой и инволютивно-атрофическими процессами этого периода жизни женщины. Так, 80% инвазивных форм заболевания диагностируется у женщин старше 55 лет, при этом 30% больных – старше 75 лет. Одновременно в течение последних десяти лет появляются данные о росте

заболеваемости у молодых, доля которых составляет 15%. Средний возраст развития опухолевого процесса снизился с 55 до 35 лет, что с особой остротой ставит вопросы применения органосохраняющих методов лечения, использование которых возможно только при ранних стадиях опухолевого процесса (VIN, T *in situ*, T1) [1, 6, 9].

Одной из причин роста заболеваемости и диспластических изменений покровного эпителия вульвы в молодом возрасте считается локальная вирусная инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ). При этом с наибольшей частотой отмечено присутствие вирусов высокого онкогенного риска – 16-го и 18-го серотипов и реже 55, 59 и 83-го серотипов. У 80–90% больных VIN обнаруживают ДНК ВПЧ, но с возрастом этот процент уменьшается. Точно такая же закономерность характерна и для рака вульвы, причем разновидности ВПЧ связаны с определенными его видами, например веррукозным или кондиломатозным и базалOIDным, которые чаще встречаются в более молодом возрасте. Многочисленные

исследования показали, что у женщин с наличием ДНК ВПЧ (даже при нормальной цитологической картине) в 15–28% в течение нескольких лет может развиться интраэпителиальная карцинома, а у женщин с отсутствием ДНК ВПЧ неоплазия развивается лишь в 1–3% наблюдений. Однако временные рамки канцерогенного действия на фоне вирусного поражения на данный момент достоверно не определены [1, 6].

Визуальная локализация рака вульвы должна была бы служить поводом для своевременной постановки диагноза. Однако каждая вторая пациентка поступает в специализированное лечебное учреждение с III–IV стадией заболевания. Длительное лечение фоновых процессов без морфологической верификации диагноза является основной причиной запоздалой диагностики [2, 4, 5].

Предраковые изменения эпителия чаще всего появляются в области фоновых процессов, хотя иногда могут возникнуть и в неизмененном эпителии [3]. Увеличение частоты возникновения рака вульвы на фоне предшествующих дистрофических процессов позволяет считать эту проблему актуальной с позиции не только своевременной диагностики, но и профилактики злокачественных опухолей.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным совершенствовать имеющиеся методы диагностики заболеваний вульвы. Таким методом для онкологов в настоящее время стала флюоресцентная диагностика (ФД) [7].

Основным достоинством ФД является ее неинвазивность, позволяющая получать информацию о состоянии тканей без воздействия на динамику различных биологических процессов с возможностью моментальной обработки данных [10, 11].

Публикации в отечественной и зарубежной литературе, посвященные ФД при фоновых заболеваниях, предраке и начальном раке вульвы, немногочисленны и ограничены небольшим числом клинических наблюдений [10, 12].

### Цель исследования

В МНИОИ им. П.А. Герцена применена методика ФД с аласенсом (5-аминолевуленовая кислота, ФГУП «ГНЦ РФ «НИОПИК») у 83 женщин с дистрофическими процессами, предраком и начальным раком вульвы. Цель настоящего исследования – оценка эффективности флюоресцентной диагностики у больных с заболеваниями вульвы.

### Материал и методы исследования

Аласенс в виде 20% мази, приготовленной непосредственно перед исследованием, накладывали на поверхность вульвы тонким равномерным слоем. Флюоресцентно-диагностическое обследование больных проводили через 4 ч после нанесения мази.

Механизм действия препарата аласенс основан на способности опухолевых клеток к повышенному накоплению фотоактивного протопорфирина IX (ПП IX) в присутствии экзогенной 5-аминолевулиновой кислоты. Накопление ПП IX в опухоли происходит в течение нескольких часов, в то время как в нормальных клетках он

быстро утилизируется, превращаясь в фотонеактивный гем. Результатом этого является высокий флюоресцентный контраст опухоли и окружающей ткани, что является важным фактором для выявления и уточнения границ опухоли при проведении ФД [11, 12].

5-аминолевуленовая кислота (5-АЛК) является уникальным соединением по многим причинам. Во-первых, она представлена практически во всех клетках человека как промежуточный продукт синтеза гема. Во-вторых, 5-АЛК сама по себе является не фотосенсибилизатором, а метаболическим стимулятором эндогенного синтеза протопорфирина. Синтез 5-АЛК в норме регулируется АЛК-синтетазой по принципу обратной связи в зависимости от межклеточной концентрации гема. Чем больше его синтезируется в клетке, тем сильнее ингибируется фермент АЛК-синтетазы, и соответственно, меньше образуется 5-АЛК. Введение экзогенной 5-АЛК нарушает контроль биосинтеза, и образующиеся в значительном количестве порфирины начинают накапливаться в опухоли. Накопление протопорфирина можно визуализировать по характерной флюоресценции [7].

В диагностике заболеваний вульвы нами применена местная аппликация аласенса, которая помогает избежать световой токсичности и дает возможность четко определять границы опухоли.

Перед госпитализацией у всех пациенток определяли наличие ВПЧ высоких онкогенных типов методом ПЦР-диагностики. Наибольшее количество инфицированных женщин находилось в группе репродуктивного возраста (от 24 до 49 лет): из 37 пациенток у 10 (27%) был выявлен ВПЧ 16-го и 18-го типа, у 3 (5,4%) больных – ВПЧ 31-го и 33-го типа, у 1 (2,7%) больной – ВПЧ 6-го и 11-го типа.

В постменопаузальной группе (от 50 до 75 лет): из 46 пациенток у 6 (13%) выявлен ВПЧ 16-го и 18-го типа.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что у женщин репродуктивного возраста достоверно чаще выявлялся ВПЧ высокого онкогенного риска по сравнению с ВПЧ низкого онкогенного риска. Это, вероятно, связано с частой сменой половых партнеров, курением и несовершенством иммунитета. Наличие ВПЧ высокого онкогенного риска является крайне благоприятным фактором для развития процессов канцерогенеза в молодом возрасте.

Клиническое обследование больных включало несколько этапов. На первом этапе выполняли стандартную вульвоскопию с тщательным осмотром поверхности кожи и слизистой вульвы, определением очагов патологии и «подозрительных» на дисплазию и начальный рак участков в белом свете.

Во втором этапе была проведена ФД – создавали за темненные условия в помещении и проводили осмотр кожи и слизистой в синем свете. При проведении ФД определяли наличие или отсутствие флюоресценции патологических очагов, выявленных при вульвоскопическом исследовании. При флюоресценции очагов патологии оценивали совпадение границ флюоресценции с границами, определямыми при вульвоскопии, определяли количество дополнительных очагов флюоресценции на поверхности вульвы. Из всех участков флюоресценции проводили забор материала на плановое гистологиче-

Таблица 1

Сравнение результатов стандартной вульвоскопии и ФД с данными морфологических исследований у пациенток

Клинический диагноз	Рез-ты вульвоскопии (кол-во очагов)	Рез-ты ФД (кол-во очагов F+)	Данные морфологического исследования		
			Склеротический лишай (СЛ)	Плоскоклеточная гиперплазия (ПГ)	VIN I–III/cr <i>in situ</i> /рак вульвы I ст.
Доброкачественные процессы					
СЛ	—	45	35	—	10/0
ПГ	64	64	—	54	6/4
Подозрение на VIN I–III/ cr <i>in situ</i> – рак вульвы I ст.	35	45	—	6	29/10
<b>Всего</b>	<b>99</b>	<b>154 (100%)</b>	<b>35 (22%)</b>	<b>60 (40%)</b>	<b>(38%)</b>

ское исследование. Перед выполнением биопсии для оценки накопления протопорфирина IX использовали метод спектрального анализа биологических тканей, основанный на локальных измерениях спектров лазериндуцированной флюoresценции при контакте волоконно-оптического катетера с поверхностью кожи или слизистой оболочки.

### Результаты и их обсуждение

По результатам стандартной вульвоскопии установлены клинические диагнозы: склеротический лишай (крауэрз вульвы) – у 35 больных (патологические изменения отмечали на всей поверхности вульвы), плоскоклеточная гиперплазия (лейкоплакия) – у 33 больных (64 очага), подозрение на дисплазию и начальный рак вульвы – у 15 больных (35 очагов).

При вульвоскопии у всех 35 пациенток со склеротическим лишаем наблюдали диффузное сморщивание больших и малых половых губ, атрофию клитора, сужение входа во влагалище, отдельных патологических очагов не было выявлено. Кожно-слизистые покровы истончены, сухи, дегементированы, напоминали пергамент. У ряда женщин вовлечена кожа промежности, внутренние поверхности бедер, паховые складки.

При плоскоклеточной гиперплазии – кожа в области вульвы утолщена, белого цвета, сужения входа во влагалище нет. У 33 пациенток выявлено 64 патологических очага плоскоклеточной гиперплазии.

При подозрении на дисплазию и начальный рак вульвы у женщин отмечали шероховатость и сухость кожных покровов, в ряде случаев имелись участки гиперпигментации, очаги гиперкератоза, трещины, эрозии, экскориации. У 15 больных обнаружено 35 очагов, подозрительных на дисплазию и начальный рак вульвы.

При проведении ФД были получены следующие результаты. В группе больных с диагнозом склеротический лишай определялась неяркая диффузная флюoresценция дистрофических изменений всей вульвы, на фоне которой у 35 пациенток было выявлено 45 очагов яркой флюoresценции. Из них при гистологическом исследовании диагноз склеротический лишай был подтвержден в 35 очагах (у 30 больных), диагноз VIN I–III выявлен в 10 очагах (у 5 больных).

При плоскоклеточной гиперплазии у 33 пациенток при ФД мы отмечали неравномерную флюoresценцию всех 64 патологических очагов, преимущественно располагающихся по перipherии участков лейкоплакии. При этом границы флюoresценции очагов плоскокле-

точной гиперплазии были шире границ, определяемых при осмотре в белом свете, на 3–5 мм. При гистологическом исследовании в 54 очагах (у 26 больных) был подтвержден диагноз плоскоклеточная гиперплазия, в 6 очагах (у 4 больных) – VIN I–III, в 4 очагах (у 3 больных) – cr. *in situ*/рак вульвы I стадии. Дополнительных очагов флюoresценции на поверхности не измененной в белом свете кожи вульвы у больных плоскоклеточной гиперплазией не было.

У 15 пациенток с подозрением на дисплазию и начальный рак вульвы мы зарегистрировали яркую флюoresценцию всех 35 патологических участков, визуализированных в белом свете. Границы флюoresценции были шире границ, выявленных при стандартной вульвоскопии. Кроме этого, было выявлено 10 очагов дополнительной флюoresценции, не видимых в белом свете. При гистологическом исследовании в 35 очагах, обнаруженных при осмотре в белом свете, и в 4 очагах при дополнительной флюoresценции диагностированы VIN I–III и cr. *in situ* – рак вульвы I стадии, в остальных 6 очагах дополнительной флюoresценции – плоскоклеточная гиперплазия.

По результатам проведенной нами работы можно заключить, что ФД с алассенсом имеет большие потенциальные возможности – позволяя визуализировать скрытые очаги патологических участков вульвы, четко определяя границы опухоли, улучшая качество и надежность диагностических мероприятий. Данный метод также с большей достоверностью позволяет выбрать место биопсии для морфологического исследования с целью окончательного установления диагноза и определения тактики ведения пациенток.

### Литература

- Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжник Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Димитрейд График Групп, 2009. 172 с.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 539 с.
- Дисси Ф.Дж., Крисман У.Т. (пер. с англ.; под ред. Новиковой Е.Г.). Клиническая онкогинекология. Т. I. М.: Рид Элсивер, 2011. 316 с.
- Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск: Тиография ЧТЗ, 2005. 130 с.
- Коржевская Е.В., Кузнецов В.В. Редкие опухоли вульвы (болезнь Педжета, меланома вульвы, саркома вульвы у взрослых, метастатические опухоли) // Практическая онкология, 2006. Т. 7. № 4. С. 221–227.
- Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология, 2006. Т. 7. № 4. С. 197–204.

7. Чулкова Е.А. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний вульвы с применением 20% мази Аласенс: Автореф. дис. ... к. м. н. М., 2007. 25 с.
  8. Урманчеева А.Ф., Толяндина С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкогинекология: избранные лекции. СПб.: Центр ТОММ, 2008. 400 с.
  9. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Фотодинамическая терапия. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 192 с.
  10. Akoel K.M., Welfel J., Gottwald L., Suzin J. Photodynamic diagnosis of vulvar precancerous conditions and invasive cancers using 5-aminolevulinic acid // Ginekol. Pol. 2003 Sep; Vol. 74 (9). P. 662–665.
  11. Nowakowski Z., Stelmachow J., Spiewankiewicz B., Gerulewicz G. Diagnostic value of the PDD method in evaluation of vulvar lesions // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2005. Vol. 26 (1). P. 75–78.
  12. Olejek A., Sieron A., Urban A., Drebkowski A., Biniszkiwicz T. Use of photodynamic methods in diagnosis and therapy of epithelial vulvar diseases // Wiad Lek J. 2000. Vol. 53 (9–10). P. 546–551.
- Поступила в редакцию 20.12.2012 г.  
Для контактов: Филоненко Елена Вячеславовна  
E-mail: derkul23@yandex.ru