

## Клинические рекомендации по лечению больных плоскоклеточным раком вульвы с учетом классификаций FIGO (2009) и TNM (2010)

**Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов**  
ФБГУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

**Контакты:** Екатерина Викторовна Коржевская drkorzhevskaya@mail.ru

*Европейское общество медицинской онкологии давно разрабатывает единые практические рекомендации для врачей-онкологов. В настоящее время разработаны и опубликованы практические рекомендации по диагностике и лечению целого ряда онкологических заболеваний. В рамках данной статьи с учетом результатов современных исследований рассматриваются клинические рекомендации по лечению плоскоклеточного рака вульвы.*

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак вульвы, клинические рекомендации, лечение

### Clinical guidelines for the treatment of patients with vulvar squamous cell carcinoma with consideration for the FIGO (2009) and TNM (2010) classifications

**Ye. V. Korzhevskaya, V. V. Kuznetsov**  
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The European Society for Medical Oncology has long been elaborating uniform practical guidelines for oncologists. As of now, practical guidelines for the diagnosis and treatment of a variety of cancers have been worked out and published. This paper considers clinical guidelines for the treatment of vulvar squamous cell carcinoma in terms of the results of current studies.*

**Key words:** vulvar squamous cell carcinoma, clinical guidelines, treatment

В 1998 г. Европейское общество медицинской онкологии приступило к разработке единых практических рекомендаций для врачей-онкологов. Это связано с разным уровнем развития медицинской онкологии в европейских странах. В настоящее время разработаны и опубликованы практические рекомендации по диагностике и лечению большого количества онкологических заболеваний.

В настоящее время ведется работа по созданию проекта клинических рекомендаций по диагностике и лечению плоскоклеточного рака вульвы (РВ), в которых будут рассмотрены современные и оптимальные аспекты диагностики и лечения данного заболевания. В РФ в соответствии с действующим законодательством клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний должны создаваться, обсуждаться и утверждаться профессиональными сообществами. В данном проекте будут освещены вопросы правильного выбора как хирургического, так и лучевого и лекарственного лечения плоскоклеточного РВ. В рамках данной статьи с учетом результатов современных исследований рассматриваются клинические рекомендации по лечению плоскоклеточного РВ.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой представлена в табл. 1.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

#### **Введение**

Несмотря на свою визуальную и мануальную диагностическую доступность, РВ является одной из наиболее трудноизлечимых злокачественных опухолей органов репродуктивной системы женщины. С одной стороны, это связано с особенностями кровоснабжения, иннервации и лимфатического оттока, а также топографической близостью смежных органов, с другой стороны – с высокой психосексуальной и физиологической значимостью наружных половых органов женщины для ее нормальной жизни.

Этиология и патогенез РВ изучены недостаточно. Патогенетический механизм развития различных

**Таблица 1.** Уровни доказательности и градации рекомендаций, используемые в руководствах Американского общества клинической онкологии (ASCO) [1]

Уровень и тип доказательности	
I	Доказательства, полученные в результате метаанализа большого количества хорошо сбалансированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо сбалансированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, с группой исторического контроля и т. д.
IV	Доказательства, полученные в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно-корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
Градация рекомендаций	
A	Доказательства I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III или IV уровня, но в целом данные неустойчивые
D	Слабые или несистематические экспериментальные доказательства

*Примечание.* Далее в статье в круглых скобках приводятся градации рекомендаций (A–D), используемые ASCO.

звеньев заболевания чаще индуцируется гормональной перестройкой, происходящей в климактерическом и постменопаузальном периодах. Это в определенной мере и обуславливает тот факт, что РВ возникает у женщин относительно пожилого возраста.

В 70–90 % наблюдений морфологически верифицируется плоскоклеточный рак — злокачественное новообразование, возникающее из покровного плоского эпителия наружных половых органов женщины.

### Стадирование рака вульвы (классификации TNM, FIGO)

Для стадирования РВ применяют 2 классификации: FIGO и TNM. Новая классификация злокачественных опухолей TNM (7-е издание, 2010), изданная совместно с Международным противораковым союзом (UICC), обеспечивает современные международные установленные стандарты для описания и категоризации рака. Однако до настоящего времени на территории РФ стадирование и практические рекомендации по диагностике и лечению РВ основываются на ранее проведенных исследованиях и классификациях, применяемых Международной федерацией гинекологов и акушеров (FIGO, 2002), национальными комитетами TNM и Американским противораковым союзом (AJCC, 2002).

Классификации применяются только для первичного РВ. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль, распространяющаяся на влагалище, должна быть классифицирована как РВ.

### Клиническая классификация TNM (UICC, 7-е издание, 2010) [2]

#### Критерий T (первичная опухоль):

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 — первичная опухоль не определяется;

Tis — карцинома *in situ* (преинвазивная карцинома);

T1 — опухоль ограничена вульвой и/или промежностью;

T1a — опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении с глубиной инвазии стромы ≤ 1 мм;

T1b — опухоль > 2 см в наибольшем измерении или с глубиной инвазии стромы > 1 мм;

T2 — опухоль любого размера, распространяющаяся на нижнюю 1/3 часть уретры и/или влагалища или анальное кольцо;

T3 — опухоль любого размера, распространяющаяся на слизистую оболочку верхних 2/3 частей мочеиспускательного канала, и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки, и/или опухоль фиксирована к костям таза.

#### Критерий N (состояние регионарных лимфатических узлов (ЛУ)):

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;

N0 — нет метастазов в регионарных ЛУ;

N1a — 1–2 метастатически измененных регионарных ЛУ < 5 мм в наибольшем измерении;

N1b — 1 метастатически измененный регионарный ЛУ ≥ 5 мм в наибольшем измерении;

N2a – 3 или более метастатически измененных регионарных ЛУ < 5 мм в наибольшем измерении;

N2b – 2 или более метастатически измененных регионарных ЛУ ≥ 5 мм в наибольшем измерении;

N2c – экстракапсулярное метастатическое поражение регионарных ЛУ;

N3 – неподвижные, изъязвленные метастатически измененные регионарные ЛУ.

**Критерий M (отдаленные метастазы):**

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы, включая метастазы в тазовых ЛУ.

**Клиническая классификация TNM (UICC, 6-е издание, 2002) [3]**

**Критерий T (первичная опухоль):**

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – карцинома *in situ* (преинвазивная карцинома);

T1 – опухоль ограничена вульвой и/или промежностью, < 2 см в наибольшем измерении;

T1a – глубина инвазии стромы < 1 мм;

T1b – глубина инвазии стромы > 1 мм;

T2 – опухоль ограничена вульвой и/или промежностью, > 2 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль любого размера, распространяющаяся на нижнюю 1/3 часть уретры и/или влагалища или анальное кольцо;

T4 – опухоль любого размера, распространяющаяся на слизистую оболочку верхних 2/3 частей мочеиспускательного канала, и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки, и/или опухоль фиксирована к костям таза.

**Критерий N (состояние регионарных ЛУ):**

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;

N0 – нет метастазов в регионарных ЛУ;

N1 – метастазы в регионарных ЛУ с одной стороны;

N2 – метастазы в регионарных ЛУ с двух сторон;

**Критерий M (отдаленные метастазы):**

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы (включая метастазы в тазовых ЛУ);

M1a – метастазы в тазовых ЛУ;

M1b – другие отдаленные метастазы.

Группировки по стадиям UICC, 6-е издание (2002) и UICC, 7-е издание (2010) представлены в табл. 2 и 3.

**Лечение**

Общие принципы тактики ведения больных РВ:

– хирургическое лечение;

Таблица 2. Группировка по стадиям UICC, 6-е издание (2002)

Стадии	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	N любая	M0
IVB	T любая	N любая	M1

Таблица 3. Группировка по стадиям UICC, 7-е издание (2010)

Стадии	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
IVA	T1, T2	N3	M0
	T3	N любая	M0
IVB	T любая	N любая	M1

– комбинированное (хирургическое и лучевое) лечение;

– индивидуальный подход (сочетание лучевых, лекарственных и хирургических методик) при IV стадии и рецидивах заболевания.

Только в случаях абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству лучевая терапия может применяться как самостоятельный метод лечения или в сочетании с химиотерапией.

Надо помнить, что нет двух одинаковых стандартных операций. Подход к выбору метода лечения больной РВ должен быть индивидуален. Кроме того, в современной хирургии РВ ставка делается на выполнение наиболее консервативного лечения без ухудшения результатов [4].

### **Плоскоклеточный РВ, 0 стадия (TisN0M0) (UICC, 7-е издание, 2010)**

Методы выбора:

- широкое локальное иссечение на расстоянии 0,5–1,0 см от края поражения, лечение лазером или их комбинация;
- простая (кожная) вульвэктомия с пересадкой лоскута ткани или без нее;
- аппликационная химиотерапия фторурацилом (5 % мазь).

### **Плоскоклеточный РВ, IA стадия (T1aN0M0) (UICC, 7-е издание, 2010)**

Методы выбора:

- для микроинвазивного рака (диаметр опухоли  $\leq 2$  см и стромальная инвазия  $\leq 1$  мм) показано широкое иссечение (С) без пахово-бедренной лимфаденэктомии при отсутствии тяжелой диффузной дистрофии вульвы. Клинически линия разреза должна проходить на расстоянии не менее 1–2 см от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу – больше 8 мм (С);
- окончательный объем хирургического вмешательства определяется хирургом в зависимости от результатов срочного гистологического исследования;
- прямыми показаниями к простой (кожной) вульвэктомии без паховой лимфаденэктомии являются: мультифокальное поражение, развитие опухоли на фоне дистрофических изменений всей поверхности вульвы (С);
- лучевая терапия как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому лечению.

### **Плоскоклеточный РВ, IB стадия (T1bN0M0) (UICC, 7-е издание, 2010)**

Методы выбора:

- при размере первичной опухоли  $< 4$  см выполняется радикальная (геми)вульвэктомия с биопсией сторожевых ЛУ (А). При обнаружении метастазов рекомендуется выполнение пахово-бедренной лимфаденэктомии (В). Клинически линия разреза должна проходить на расстоянии 1–2 см от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу – больше 8 мм (С);
- при стромальной инвазии  $> 1$  мм первичной опухоли любых размеров рекомендуется по крайней мере односторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия (С);
- при латеральной локализации первичной опухоли ( $\geq 1$  см от средней линии) возможно выполнение биопсии сторожевых ЛУ на стороне поражения (А). При обнаружении метастазов рекомендуется односторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия (В). Метастазы в контрлатеральных паховых ЛУ у больных с латеральной локализацией первичной опухоли, соответствующей стадии T1b, обнаруживаются менее чем в 1 % случаев [4];

- при больших размерах первичной опухоли латеральной локализации рекомендуется двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия [5];

- при центральной локализации первичной опухоли (в пределах 1 см от средней линии) необходимо выполнение двусторонней биопсии сторожевых ЛУ (А). При обнаружении метастазов рекомендуется двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия (В);

- радикальная вульвэктомия с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией. Травматичность этих операций может быть уменьшена за счет изолированного удаления пахово-бедренных ЛУ;

- лучевая терапия по радикальной программе с облучением паховых областей при клинически негативных регионарных ЛУ является альтернативой паховой лимфаденэктомии для женщин, которые отказываются или имеют медицинские противопоказания для ее проведения;

- лучевая терапия по радикальной программе с облучением вульвы является альтернативой радикальной вульвэктомии при невозможности выполнить операцию из-за локализации или распространенности опухолевого процесса и сопутствующей патологии.

### **Плоскоклеточный РВ, II стадия (T2N0M0) (UICC, 7-е издание, 2010)**

Распространение опухоли на нижнюю 1/3 часть уретры и/или влагалища или анальное кольцо предполагает либо выполнение комбинированных операций, либо сочетание химиолучевой терапии с хирургическими вмешательствами.

Методы выбора:

- возможно выполнение неoadъювантной химио- или химиолучевой терапии для увеличения операбельности опухоли и для уменьшения размеров оперативного вмешательства (С);

- возможно выполнение радикального локального иссечения или вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией (С). Клинически линия разреза должна проходить на расстоянии 1–2 см от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу – больше 8 мм (С);

- при распространении опухоли на нижнюю 1/3 часть уретры и/или влагалища рекомендуется выполнение комбинированного вида хирургического вмешательства с дистальной уретерэктомией и/или дистальной вагинэктомией;

- при распространении опухоли на анальное кольцо рекомендуется лечение как при IV стадии заболевания (С);

- адъювантная (на вульву) лучевая (суммарная очаговая доза (СОД) 45–50 Гр) или химиолучевая терапия рассматриваются в следующих случаях (D):

- размер опухоли  $> 4$  см;
- линия разреза  $< 8$  мм;

- лимфоваскулярное распространение;
- стромальная инвазия опухоли > 5 мм;
- адьювантная (на регионарные и наружные подвздошные ЛУ) лучевая (СОД 45–50 Гр) или химиолучевая терапия рассматриваются в следующих случаях (D):

- макроскопические метастазы в регионарных ЛУ;

- > 2 микроскопических метастазов в регионарных ЛУ;

- для пациенток, которым невозможно выполнение хирургического вмешательства из-за сопутствующих заболеваний или распространенности процесса, возможен альтернативный метод лечения – лучевая терапия по радикальной программе.

Возможны 3 варианта химиолучевой терапии [6].

Цисплатин – 40 мг/м<sup>2</sup> 60-минутная инфузия с гидратацией в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й и 36-й дни за 4 ч до облучения еженедельно в течение 6 нед. Лучевая терапия до СОД 45 Гр.

Цисплатин – 50–75 мг/м<sup>2</sup> с гидратацией за 4 ч каждые 3 нед, 3 цикла; введение начинается в течение 16 ч после лучевой терапии + 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> 24-часовая инфузия ежедневно в течение 4 дней (96-часовая инфузия каждые 3 нед), начало в 1-й, 22-й и 43-й дни; введение начинают сразу же после окончания инфузии цисплатина (доза на цикл – 4000 мг/м<sup>2</sup>).

Карбоплатин – по методу АUC 2 внутривенные (в/в) 30-минутные инфузии еженедельно. Эффективным является сочетание предоперационной лучевой терапии до СОД 55 Гр, разделенной на 2 курса с интервалом 2 нед, и химиотерапии, проводимой в начале каждого курса по схеме фторурацил (750 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней) + митомицин (15 мг/м<sup>2</sup> однократно).

**Плоскоклеточный РВ, III стадия (Т1–2N1a–bM0, Т1–2N2a–bM0) (UICC, 7-е издание, 2010)**

Методы выбора:

- при распространении опухоли на нижнюю 1/3 часть уретры и/или влагалища рекомендуется выполнение комбинированного вида хирургического вмешательства: радикальная вульвэктомия, пахово-бедренная лимфаденэктомия с дистальной уретерэктомией и/или дистальной вагинэктомией, и адьювантная химиолучевая терапия;

- неoadьювантная химио- или химиолучевая терапия и хирургическое удаление остаточной опухоли (С);

- при распространении опухоли на анальное кольцо рекомендуется лечение как при IV стадии (С).

Комбинированная химиотерапия с использованием цисплатина [6].

Цисплатин – 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

Топотекан – 0,75 мг/м<sup>2</sup>/сут в/в, 30-минутная инфузия в 1–3-й дни 21-дневного цикла.

Паклитаксел (таксол) – 175 мг/м<sup>2</sup> в/в, 3-часовая инфузия в 1-й день с премедикацией.

Цисплатин – 60–80 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно с гидратацией в 1-й день. Повторение цикла каждые 21 день.

**Плоскоклеточный РВ, IVA стадия (Т1–2N3M0, Т3ЛюбаяM0) (UICC, 7-е издание, 2010)**

Методы выбора:

- лучевая терапия (СОД 54–65 Гр) (С);

- комплексное лечение: сверхрадикальные операции в сочетании с химиолучевой терапией в неoadьювантном и/или адьювантном режиме (С);

- неoadьювантная химиотерапия с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией (С).

**Плоскоклеточный РВ, IVB стадия (ЛюбаяЛюбаяM1) (отдаленные метастазы) (UICC, 7-е издание, 2010)**

Методы выбора:

- химиолучевая терапия по индивидуальной программе;

- химиотерапия с паллиативной целью по индивидуальной программе (D).

**Рецидивы плоскоклеточного РВ**

Методы выбора:

- хирургическое вмешательство с лучевой терапией или без нее при локальных рецидивах (С);

- радикальная вульвэктомия и эвисцерация органов малого таза;

- химиолучевая терапия с оперативным лечением или без него;

- незначительному проценту больных с операбельным поражением подвздошных ЛУ возможно проведение радикальной лимфаденэктомии с последующей лучевой терапией;

- химиотерапия с паллиативной целью (С).

В настоящее время при выборе вариантов хирургического лечения местно-распространенного РВ необходимо рассматривать независимо друг от друга 2 наиболее важных момента: 1) хирургическое лечение для первичной опухоли вульвы; 2) хирургическое лечение для метастазов в пахово-бедренных ЛУ, а затем как компоненты комбинированного лечения. Это позволит оптимизировать лечение РВ и минимизировать возможные осложнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Somerfield M., Padberg J.J., Pfister D. et al. ASCO Clinical Practice Guidelines: progress,

pitfalls, and prospects. J Clin Oncol 2000;4(4):881–6.

2. TNM classification of malignant tumours. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz,

C. Wittekind, eds. 7<sup>th</sup> ed. NY: Springer-Verlag, 2010.

3. UICC. TNM classification of malignant tumours. L. Sobin, C. Wittekind, eds. 6<sup>th</sup> ed. NY: Wiley-Liss, 2002.

4. Hacker N.F. Vulvar cancer. In: Berek and Hacker's gynecologic oncology. J.S. Berek, N.F. Hacker, eds. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Pp. 536–75.

5. Iversen T., Aas M. Lymph drainage from the vulva. Gynecol Oncol 1983;16(2):179–89.

6. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2011. С. 212–13.