

РАК ВУЛЬВЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли вульвы составляют от 2,5 до 5% злокачественных онкогинекологических заболеваний, занимая 4-е место после рака шейки матки, эндометрия и яичников. В США ежегодно выявляют около 4000 больных раком вульвы и 850 женщин умирают от этого заболевания.

Средний возраст больных раком вульвы составляет 65–68 лет. У женщин репродуктивного возраста рак вульвы развивается крайне редко и заболеваемость им возрастает в постменопаузе. Пик заболеваемости приходится на возраст 75 лет.

Эпидемиология рака вульвы изучена недостаточно. В развитых странах заболеваемость находится на уровне 3–5%.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику при раке вульвы проводят со следующими заболеваниями:

- воспалительными заболеваниями;
- венерическими болезнями;
- язвами;
- дерматомикозами;
- дерматозами;
- пигментными и вирусными заболеваниями;
- атрофическими и склеротическими процессами;
- доброкачественными опухолями.

Особо выделяют фоновые дистрофические процессы, к которым относятся в первую очередь крауроз и лейкоплакия вульвы.

Истинным предраком вульвы является дисплазия (VIN). Развитие злокачественной инвазивной опухоли отмечают у 20–30% больных с дисплазией и у 50% с карциномой *in situ*.

СКРИНИНГ

Специфических методов скрининга для рака вульвы не существует. К группе риска относят пациенток с дистрофическими про-

цессами (особенно со склеротическим лишаем) и дисплазией вульвы. Они нуждаются в регулярных профилактических осмотрах, включающих исследование цитологических мазков-отпечатков и вульвоскопию.

ПРОФИЛАКТИКА

Наиболее реальная возможность профилактики инвазивного рака вульвы — своевременная диагностика и лечение фоновых, предраковых заболеваний и преинвазивного рака.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптоматика рака вульвы разнообразна. Иногда специфические симптомы могут отсутствовать. Чаще больные предъявляют жалобы на раздражение и зуд в области гениталий, дискомфорт, боли, наличие изъязвления или опухоли, гнойные и кровянистые выделения.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на исследовании цитологических мазков-отпечатков с опухоли, вульвоскопии и биопсии подозрительного участка (или опухоли).

При инвазивном раке вульвы для уточнения распространённости процесса выполняют следующие исследования:

- УЗИ малого таза, печени, пахово-бедренных и забрюшинных лимфатических узлов (при их увеличении выполняют пункцию);
- рентгенографию органов грудной клетки;
- цистоскопию и ректоскопию при значительном распространении опухоли.

ТЕЧЕНИЕ

Первичная локализация рака вульвы чётко определяется только при начальных стадиях процесса.

Наиболее агрессивным течением отличаются опухоли с локализацией в области клитора. Обильное кровоснабжение и особенности лимфооттока обуславливают быстрое прогрессирование и раннее метастазирование в пахово-бедренные и подвздошные лимфатические узлы. Изолированные гематогенные метастазы (без по-

ражения лимфатических узлов) возникают в основном при раке клитора.

Опухоли, ограниченные малыми половыми губами, имеют наиболее благоприятное течение.

Рак вульвы с локализацией в области больших половых губ развивается наиболее часто (до 60%) и по клиническому течению занимает промежуточное место между раком клитора и раком малых половых губ.

Рак бартолиновой железы встречается приблизительно в 1% случаев.

По характеру роста выделяют экзофитную, эндофитную и инфильтративно-отёчную формы опухоли. Наиболее часто наблюдают экзофитную форму рака вульвы. Наиболее неблагоприятно протекает инфильтративно-отёчная форма.

Характерная черта рака вульвы — мультифокальность очагов малигнизации.

ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Рак вульвы метастазирует преимущественно лимфогенным путём.

- Первый этап — пахово-бедренные лимфатические узлы.
- Второй этап — подвздошные лимфатические узлы, чаще поражаются наружные подвздошные и запирательные.
- Третий этап — общие подвздошные лимфатические узлы.

Частота метастазирования в пахово-бедренные лимфатические узлы в основном зависит от размеров опухоли. При опухоли диаметром до 1 см поражение выявляют у 5% больных, а при диаметре опухоли 4 см и более — у 30–50%. Поражение тазовых лимфатических узлов возникает в среднем у 5% больных.

Гематогенные метастазы развиваются крайне редко.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Плоскоклеточный рак развивается у 90% больных раком вульвы. В 80–85% он имеет высокую степень дифференцировки.

На 2-м месте по частоте стоит злокачественная меланома (2%). Другие опухоли вульвы (рак Педжета, первичная аденокарцинома, базальноклеточный рак, саркомы, рак бартолиновой железы) встречаются редко.

КЛАССИФИКАЦИЯ

TNM-классификация рака вульвы находится в полном соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO).

Правила классификации

Классификация применима только для первичного рака вульвы. Диагноз должен быть подтвержден гистологически. Рак вульвы, распространяющийся на влагалище, классифицируют как рак вульвы.

Стадии FIGO основаны на хирургическом стадировании, TNM-классификации основаны на клинической и/или патологической классификации.

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются паховые и бедренные лимфатические узлы.

Отдалённое метастазирование

Поражение тазовых лимфатических узлов (наружных и внутренних подвздошных, запирательных и общих подвздошных) классифицируют как отдалённые метастазы.

Клиническая классификация FIGO

- 0 стадия – преинвазивная карцинома (карцинома *in situ*).
- I стадия – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером не более 2 см в наибольшем измерении.
 - ◇ IA стадия – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы не более 1 см;
 - ◇ IB стадия – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы более 1 см.
- II стадия – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером более 2 см в наибольшем измерении.
- III стадия – опухоль распространяется на любую из следующих структур: нижнюю часть уретры, влагалище, анальное кольцо и/или имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы с одной стороны.
- IV стадия:
 - ◇ IVA стадия – опухоль распространяется на любую из следующих структур: слизистые оболочки мочевого пузыря, верхней части уретры, прямой кишки, или опухоль фиксирована к кости, и/или имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон;
 - ◇ IVB стадия – имеются отдалённые метастазы, включая метастазы в лимфатические узлы таза.

Примечание. Глубину инвазии определяют как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения, прилежащих наиболее поверхностных дермальных сосочков до наиболее глубокой точки инвазии.

Классификация TNM

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- Tis – преинвазивная карцинома (карцинома in situ).
- T1 – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером не более 2 см в наибольшем измерении.
- T1a – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы не более 1 см.
- T1b – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером до 2 см в наибольшем измерении, с инвазией стромы более 1 см.
- T2 – опухоль ограничена вульвой или вульвой и промежностью, размером более 2 см в наибольшем измерении.
- T3 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: нижнюю часть уретры, влагалище, анальное кольцо.
- T4 – опухоль распространяется на любую из следующих структур: слизистые оболочки мочевого пузыря, верхней части уретры, прямой кишки или опухоль фиксирована к кости.

Примечание. Глубину инвазии определяют как распространение опухоли от эпителиально-стромального соединения, прилежащих наиболее поверхностных дермальных сосочков до наиболее глубокой точки инвазии.

N – регионарные лимфатические узлы

- NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.
- N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.
- N1 – метастазы в регионарные лимфатические узлы с одной стороны.
- N2 – метастазы в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон.

M – отдалённые метастазы

- MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.
- M0 – нет признаков отдалённых метастазов.
- M1 – имеются отдалённые метастазы.

pTNM – патологическая классификация

Категории pT, pN и pM соответствуют категориям T, N и M.

pN0 – при гистологическом анализе материала после паховой лимфаденэктомии должно быть обследовано не менее 6 лимфатических узлов.

G – гистологическая классификация

- GX – степень дифференцировки не может быть установлена.
- G1 – высокая степень дифференцировки.
- G2 – средняя степень дифференцировки.
- G3 – низкая степень дифференцировки.
- G4 – недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 – TisN0M0.
- Стадия I – T1N0M0.
 - ◇ Стадия IA – T1aN0M0.
 - ◇ Стадия IB – T1bN0M0.
- Стадия II – T2N0M0.
- Стадия III:
 - ◇ T1N1M0;
 - ◇ T2N1M0;
 - ◇ T3N0–1M0.
- Стадия IVA:
 - ◇ T1N2M0;
 - ◇ T2N2M0;
 - ◇ T3N2M0;
 - ◇ T4 любая NM0.
- Стадия IVB – любая T любая N M1.

ЛЕЧЕНИЕ

Стадия 0 (интраэпителиальная неоплазия вульвы и карцинома in situ)

Адекватная операция – широкое иссечение на расстояние 0,5–1 см от края поражения, лазерная абляция или их комбинация.

При значительной протяжённости поражения показана простая вульвэктомия.

При отказе от оперативного лечения применяют 5% мазь 5-фторурацила для местного применения^с.

Инвазивный рак вульвы

Лечение при раке вульвы индивидуальное и зависит от особенностей опухолевого процесса и общего состояния пациентки.

Применяют хирургический, комбинированный и лучевой методы лечения.

При выборе метода и объёма лечения необходимо рассматривать воздействие на первичную опухоль и зону паховых лимфатических узлов.

При **IA стадии** (микроинвазивный рак) производят радикальную экцизию (широкое иссечение со значительным захватом подлежащих тканей) или простую вульвэктомию. Лимфаденэктомия при лечении микроинвазивного рака не показана^C.

При **IB стадии** выполняют радикальную вульвэктомию с пахово-бедренной лимфаденэктомией на стороне поражения при латеральном расположении первичной опухоли. Поражение контралатеральных паховых лимфатических узлов при T1 не превышает 1%^B.

Показания к двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии — медиальное расположение опухоли вульвы, особенно в зоне клитора, а также обнаружение метастатического поражения лимфатических узлов с одной стороны во время операции^C.

При проведении лимфаденэктомии единым блоком с вульвэктомией или из отдельного доступа не выявлено различий в возникновении локальных рецидивов^B.

При осложнённом терапевтическом статусе пациентки возможно проведение профилактического дистанционного облучения пахово-бедренных зон электронным пучком и гамма-излучением в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр. Однако в рандомизированных исследованиях были представлены достоверно более низкие результаты при облучении по сравнению с лимфаденэктомией.

При **II стадии** выполняют радикальную вульвэктомию с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомией.

Показание к проведению послеоперационного облучения — наличие метастатического поражения лимфатических узлов, определяемого при морфологическом исследовании. Прогноз зависит от количества и размера поражённых лимфатических узлов, а также прорастания опухоли их капсулы.

Пациенты с выявленным одним микрометастазом (диаметром менее 5 мм) не нуждаются в послеоперационной лучевой терапии.

Показания для послеоперационного облучения:

- два или более микрометастаза в паховых лимфатических узлах;
- один или более макрометастазов (диаметром более 10 мм);
- экстракапсулярный рост.

При этом проводят облучение пахово-бедренных зон и лимфатических узлов малого таза с обеих сторон^с. Лучевую терапию на пахово-бедренные зоны проводят электронным пучком и гамма-излучением в СОД 46–50 Гр, облучение малого таза – 40–50 Гр.

Двусторонняя подвздошно-обтураторная лимфаденэктомия при множественных метастазах достоверно улучшает результаты по сравнению с послеоперационным облучением этих зон^а.

III стадия

При резектабельных процессах (T1–T2N0M0) лечение следует начинать с хирургического вмешательства в объёме радикальной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной или пахово-бедренно-подвздошной лимфаденэктомией. В послеоперационном периоде проводят дистанционное облучение на пахово-бедренные зоны и лимфатические узлы малого таза. При наличии клеток опухоли по краю резекции первичной опухоли проводят облучение вульварного кольца. СОД на зону лимфатических узлов составляет 50 Гр, а при метастазах большого размера и выходе опухоли за пределы капсулы – до 60–70 Гр с уменьшенных полей. Облучение вульварного кольца проводят электронным пучком в СОД 40–50 Гр.

При **местно-распространённом раке вульвы (T3)** с целью сокращения размеров опухоли для повышения резектабельности вначале проводят лучевую или химиолучевую терапию. Облучают вульву электронным пучком в СОД 35–40 Гр и зоны регионарного метастазирования при клинически определяемых метастазах в лимфатических узлах в СОД 40 Гр. При химиолучевом лечении для усиления эффекта лучевой терапии используют 5-фторурацил и цисплатин. На втором этапе проводят радикальную вульвэктомию с двусторонней подвздошно-пахово-бедренной лимфаденэктомией.

При **IV стадии** рака вульвы (местно-распространённые формы) возможности лечения крайне ограничены и зависят от распространения опухоли (на уретру, влагалище, мочевого пузыря, прямую кишку с инфильтрацией клетчатки).

- Если возможно, производят радикальную вульвэктомию и экзентерацию малого таза с удалением мочевого пузыря, прямой кишки (в зависимости от распространения опухоли), экстирпацией матки и влагалища.
- При отсутствии прорастания мочевого пузыря и прямой кишки возможно выполнение радикальной вульвэктомии с последующей лучевой терапией на зоны регионарного метастазирования. При поражении влагалища проводят внутриволостную гамма-терапию.

- При нерезектабельной опухоли лечение начинают с лучевой или химиолучевой терапии и затем, если это становится возможным, выполняют операцию.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на совершенствование методик облучения, использование высокоэнергетических видов излучения и электронного пучка, достаточно высокая радиорезистентность рака вульвы и частое возникновение лучевых осложнений ограничивают терапевтические возможности лучевой терапии. В связи с этим лучевая терапия как самостоятельный метод может быть использована при наличии противопоказаний к операции.

Облучение вульвы проводят электронным пучком. Использование электронов различной энергии позволяет адекватно воздействовать на опухоль и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр (при дневном дроблении дозы по 1,5 Гр 2 раза в день), СОД 36–40 Гр.

Использование нетрадиционного режима фракционирования позволило увеличить СОД до 40 Гр без увеличения числа лучевых осложнений по сравнению с классическим вариантом (РОД 2 Гр), что повысило частоту полной и частичной резорбции опухоли до 50%^D.

После стихания лучевой реакции проводят второй этап лучевой терапии – брахитерапию: аппликационную, внутритканевую или внутрисполостную в зависимости от локализации остаточной опухоли в СОД 60–70 Гр.

Облучение зон регионарного метастазирования проводят в СОД 40 Гр с последующим облучением метастатически поражённых лимфатических узлов с уменьшенного СОД до 60 Гр.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Применение химиотерапии при раке вульвы ограничено в связи с невысокой эффективностью.

При местно-распространённом раке вульвы используют 5-фторурацил и цисплатин при химиолучевом лечении в предоперационном периоде.

При отдалённых метастазах применяют препараты, активные при плоскоклеточном раке: цисплатин, метотрексат, циклофосфамид, блеомицин и митомицин С.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ

При обнаружении рецидива опухоли вульвы лечение зависит от её расположения, размеров и проведённого первичного лечения. При ограниченных поражениях производят лазерную и ножевую эксцизию, фотодинамическую терапию, брахитерапию, при значительном поражении — паллиативную лучевую терапию.

При рецидивах в зонах регионарного метастазирования проводят лучевую терапию с предварительным введением химиопрепаратов (5-фторурацил, цисплатин). СОД составляет 30–40 Гр и зависит от уровня ранее подведённых доз на эту зону с возможной последующей операцией (пахово-бедренной или пахово-бедренно-подвздошной лимфаденэктомией). При отсутствии условий для хирургического и лучевого лечения проводят химиотерапию цитостатиками: цисплатином, метотрексатом, блеомицином, циклофосфамидом и митомицином С.

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от размеров и локализации первичной опухоли и поражения паховых лимфатических узлов.

НАБЛЮДЕНИЕ

- 1-й год — 1 раз в 3 мес;
- 2-й год — 1 раз в 4–5 мес;
- 3, 4-й год — 1 раз в 6 мес;
- 5-й год — 1 раз в год.

Литература

1. Бойко А.В., Бочарова И.А., Демидова Л.В. и др. Оптимизация брахитерапии в плане сочетанной лучевой терапии больных раком вульвы // Рос. онкол. журн. — 2003. — № 3. — С. 19–24.
2. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. — Ташкент: Медицина УзССР, 1986. — С. 160.
3. Гранов А.М., Винокурова В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб. : ФОЛИАНТ, 2002, — С. 350.
4. ACOG Technical Bulletin // Vulvar Cancer. — 1993. — N 186, Nov.
5. Ansink A., van der Velden J., Collingood M. Surgical intervention for early squamous cell carcinoma of the vulva (Cockrane Review) // The Cochrane Library. — Chichester: John Wiley and Sons, 2004. — Issue 2.

6. *Beller U., Maisonneuve P., Benedet J.L. et al.* Carcinoma of the vulva // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 25th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer. — 2003. — Vol. 83. — Suppl. 1. — P. 7–27.
7. *Burke T.W., Levenback C., Colevan R.L. et al.* Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 57. — P. 215–220.
8. *Crum C.P.* Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis // *Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 79. — P. 448–454.
9. *Cunningham M.J., Goyer R.P., Gibbons S.K. et al.* Primary radiation, cisplatin and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the vulva // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 66. — P. 258–261.
10. *Farias-Eisner R., Cirisano F.D., Grouse D. et al.* Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for stage I and II (T1-2N0-1M0) disease // *Ibid.* — 1994. — Vol. 53. — P. 55–58.
11. *Ghurani G.B., Penalver M.A.* An update on vulvar cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 185. — P. 294–299.
12. *Homesley H.D., Bundy B.N., Sedlis A. et al.* Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes // *Obstet. Gynecol.* — 1986. — Vol. 63. — P. 733–739.
13. *Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C.* Principles and Practice of Gynecologic Oncology. — Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. — P. 678.
14. *Lupi G., Raspagliesi F., Zucali R. et al.* Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma // *Cancer.* — 1996. — Vol. 77. — P. 1472–1478.
15. *Muto M.G.* The vulva // *Kistner's Gynecology and Women's Health.* — 7th ed. / eds K.J. Ryan *et al.* — St Louis : Mosby, 1999. — Ch. 4.
16. *Paladini D., Cross P., Lopes A. et al.* Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell cancer of the vulva // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74. — P. 2491–2496.
17. *Rhodes C.A., Cummins C., Shafi M.* The management of squamous cell vulvar cancer: a population based retrospective study of 411 cases // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 105. — P. 200–205.
18. *Shepherd J., Sideri M., Benedet J. et al.* Carcinoma of the vulva // *J. Epidemiol. Biostat.* — 1998. — Vol. 3. — P. 111–127.
19. *Stehman F., Bundy B., Thomas G. et al.* Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: A Gynecologic Oncology Group study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1992. — Vol. 24. — P. 389–396.
20. *Van der Velden J., Ansink A.* Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* — Chichester : John Wiley and Sons. — 2004. — Issue 2.
21. *Van der Velden J., van Lindert A.C.M., Lammes F.B. et al.* Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva; the impact on recurrence and survival // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 2885–2890.