



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Плоскоклеточный рак вульвы

МКБ 10: C51

Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 5 лет)

ID: KP501

URL

Профессиональные ассоциации

- Ассоциация онкологов России Российское общество клинической онкологии

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

- Рак вульвы
- Плоскоклеточный рак вульвы
- Хирургическое лечение
- Лучевая терапия
- Химиотерапия

Список сокращений

РВ – рак вульвы

ПлРВ – плоскоклеточный рак вульвы

ЛТ – лучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЭКГ – электрокардиография

AJCC – Американским объединенным комитетом по раку

FIGO – Международная Федерация Гинекологов и Акушеров

TNM - Международная классификация стадий злокачественных новообразований

VIN - интраэпителиальная неоплазия вульвы

в/в - внутривенно

в/м - внутримышечно

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

Гр - грей

ЕД - единицы

КТ - компьютерная томография

ЛТ - лучевая терапия

ХТ - химиотерапия

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПЭТ - позитронно –эмиссионная томография

РД - разовая доза

РШМ - рак шейки матки

СД - суммарная доза

УЗДГ - ультразвуковое доплерография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

IMRT - лучевая терапия с модулированной интенсивностью

Термины и определения

Широкое иссечением опухоли в пределах здоровых тканей, при котором линия разреза должна проходить не менее чем на 1 см от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности.

Вульвэктомия выполняется из лаврообразного разреза, окаймляющего снаружи вульву таким образом, что верхняя точка разреза находится на 1,5–2 см выше клитора, нижняя — на таком же расстоянии от задней спайки вульвы. Иссекаются кожа и слизистые покровы вульвы, а также 1–1,5 см подлежащей жировой клетчатки.

Расширенная вульвэктомия выполняется из 3 не соединяющихся между собой разрезов (один из вариантов). Послеоперационный материал состоит из 3 отдельно удаленных блоков тканей — вульвы и 2 последовательно иссеченных из пахово-бедренных областей кожно-жировых лоскутов.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Плоскоклеточный рак вульвы – злокачественное новообразование, возникающие из покровного плоского эпителия наружных половых органов женщины [1].

1.2. Этиология

Этиология и патогенез ПлРВ изучены недостаточно. С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагается, что они имеют общие этиологию и патогенез. Однако абсолютно отождествлять эти опухоли нельзя, так как рак вульвы диагностируется значительно реже рака шейки матки. Патогенетический механизм развития различных звеньев заболевания чаще индуцируется гормональной перестройкой, происходящей в климактерическом и постменопаузальном периодах. Это в определенной мере и обуславливает тот факт, что рак вульвы возникает у женщин относительно пожилого возраста.

В 90 % наблюдений морфологически верифицируется плоскоклеточный рак - злокачественное новообразование, возникающие из покровного плоского эпителия наружных половых органов женщины [2].

По этиологическому фактору развития плоскоклеточный рак вульвы разделяют на две группы:

1. Большая группа — плоскоклеточные раки, этиология которых неизвестна (кератозный, HPV-негативный вариант).
2. Меньшая группа — базалоидные и веррукозные опухоли, индуцированные папилломавирусами человека (HPV-позитивный вариант) [3].

1.3. Эпидемиология

Первичный рак вульвы — редко встречающаяся опухоль. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов первичный рак вульвы составляет около 3-5% и 1% всех

случаев рака у женщин [4]. По данным статистики в США в 2016 году выявлено 5100 новых случаев злокачественной патологии вульвы и 1000 смертельных исходов от этого заболевания [5].

1.4. Кодирование по МКБ 10

Злокачественные новообразования вульвы (C51):

C51.0 – Злокачественное новообразование большой половой губы;

C51.1 – Злокачественное новообразование малой половой губы;

C51.2 – Злокачественное новообразование клитора;

C51.8 – Злокачественное новообразование вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций;

C51.9 – Злокачественное новообразование вульвы (неуточненные части).

1.5. Классификация

Морфологическая классификация предопухолевых заболеваний и злокачественных опухолей вульвы (ВОЗ, 2003)

I. I. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли эпителиального происхождения:

II. Изменения плоского эпителия:

1. Дисплазия вульвы и рак *in situ* (VIN, вульварная интраэпителиальная неоплазия (8077/2)):

II. Легкая дисплазия (VIN));

b. умеренная дисплазия (VIN2);

c. тяжелая дисплазия (VIN3) и рак «*in situ*».

2. Плоскоклеточный рак (8052/2):

d. Ороговевающий (8071/3);

e. Неороговевающий (8072/3);

f. Базалоидный (8083/3);

g. веррукозный;

h. кондиломатозный; (8051/3)

i. другие формы.

3. Базально-клеточный рак.

i. Изменения железистого эпителия:

3. Экстрамамиллярный рак Педжета.

4. Рак бартолиновой железы:

j. Аденокарцинома (8140/2, 8140/3);

k. плоскоклеточный рак (8052/2);

l. аденокистозный рак (8200/3);

m. железисто-плоскоклеточный рак (8560/3);

n. переходно-клеточный рак (8120/2).

3. Рак из эктопической ткани молочной железы.

4. Рак потовых желез.

5. Другие аденокарциномы.

I. Злокачественные опухоли мягких тканей:

I. Рабдомиосаркомы (8910/3, 8900/3).

B. Агрессивная ангиомиксома (8841/1).

C. Лейомиосаркома (8890/3).

D. Выбухающая дерматофибросаркома (8832/3).

E. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (9252/0).

F. Эпителиоидная саркома (8804/3).

G. Злокачественная шваннома (9560/3).

H. Злокачественная гемангиоэндотелиома (9130/3).

I. Саркома Капоши (9140/3).

J. Гемангиоперицитома (9150/3, 9150/1).

K. Липосаркома (8850/3).

L. Альвеолярная саркома мягких тканей (9581/3).

III. Другие злокачественные опухоли:

III. Меланома (8720/3, 8720/2).

B. Гемобластозы.

C. Опухоль желточного мешка (9071/3).

D. Опухоль из клеток Меркеля (8247/3).

E. Метастатические опухоли.

Комментарии: метастатические опухоли имеют своим первичным источником чаще всего плоскоклеточный рак шейки матки. Далее в порядке убывания стоят рак эндометрия, мочевого пузыря и уретры. Реже

в вульве могут развиваться метастазы рака влагалища, молочных желез, яичников, почек, меланомы кожи, хориокарциномы, рака бронхов, лимфомы.

Стадирование плоскоклеточного рака вульвы проводится по двум классификациям TNM (7-е издание, 2010) и FIGO (2009) (см. табл.1). Применяется только для первичного рака вульвы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль, распространяющаяся на влагалище, должна быть классифицирована как рак вульвы.

Таблица 1. Стадирование рака вульвы по TNM (7-е издание, 2010) и FIGO (2009) классификациях

TNM	FIGO	Распространение
Tx		недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		первичная опухоль не определяется
Tis	*	карцинома «in situ»(преинвазивный рак)
T1	I	опухоль ограничена вульвой и/или промежностью
T1a	IA	опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении с глубиной инвазии стромы ≤1 мм;
T1b	IB	опухоль > 2 см в наибольшем измерении или глубиной инвазии стромы >1 мм;
T2	II	опухоль любого размера, распространяющаяся на нижнюю треть уретры и/или влагалища, или анальное кольцо;
T3	IVA	опухоль любого размера, распространяющаяся на любую из следующих структур: на слизистую оболочку верхних 2/3 мочеиспускательного канала и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки и/или опухоль фиксирована к костям таза.
N1a	IIIA	1–2 метастатически измененных регионарных лимфатических узла < 5 мм в наибольшем измерении;
N1b	IIIA	1 метастатически измененный регионарный лимфатический узел ≥ 5 мм в наибольшем измерении;
N2a	IIIB	3 или более метастатически измененных регионарных лимфатических узла < 5 мм в наибольшем измерении;
N2b	IIIB	2 или более метастатически измененных регионарных лимфатических узла ≥ 5 мм в наибольшем измерении;
N2c	IIIC	экстракапсулярное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов;
N3	IVA	неподвижные, изъязвленные метастатически измененные регионарные лимфатические узлы.
M1	IVB	отдаленные метастазы, включая метастазы в тазовых лимфатических узлах.

*Примечание: * в данной классификации стадия 0 (карцинома «in situ») была удалена, поскольку это - преинвазивное образование.*

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациентки с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [6, 7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIb)

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуются тщательное общее физикальное обследование и врачебный гинекологический осмотр: осмотр и пальпация образования вульвы, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование, пальпация периферических лимфатических узлов [9].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств IV)

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется неспецифическая лабораторная диагностика, которая включает в себя клинический и биохимический анализы крови, исследование свертываемости крови, общий анализ мочи [6, 7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств IV)

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнить взятие мазков-отпечатков с опухоли с цитологическим и/или морфологическим исследованием; и/или биопсию опухоли с морфологическим исследованием; пункцию увеличенных лимфатических узлов с цитологическим исследованием; гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата [9].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – Ib)

Комментарий: *выполнение биопсии опухоли и ее морфологическое исследование - главный диагностический критерий при плоскоклеточном раке вульвы.*

- Рекомендуется взятие мазков с шейки матки и цервикального канала с цитологическим исследованием [9].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Комментарий: *взятие мазков - обязательный метод исследования пациенток при подозрении на опухоль шейки матки.*

- Рекомендуется выполнить вульвоскопию и расширенную вульвоскопию [9].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Комментарий: *выполнение вульвоскопии - наиболее простой метод визуализации опухолевого образования вульвы.*

- Рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости, забрюшинных и пахово-бедренных лимфатических узлов, мягких тканей промежности для оценки распространенности опухолевого процесса [9].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

Комментарий: *УЗИ - наиболее простой метод визуализации распространенности опухолевого процесса в брюшной полости, полости малого таза, а также в регионарных и отдаленных лимфатических узлах.*

- Рекомендуется выполнить МРТ/КТ мягких тканей промежности, органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, регионарных лимфатических узлов с внутривенным контрастированием [10].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

Комментарий: *МРТ/КТ с контрастированием с наибольшей чувствительностью и убедительностью способны выявить распространенность опухоли в мягких тканях, наличие метастазов в лимфатических узлах.*

- Рекомендуется выполнить рентгенография органов грудной клетки [10].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется выполнить ЭКГ.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется выполнить ЭхоКГ (по показаниям с учетом возраста, анамнеза, данных ЭКГ).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется выполнить УЗДГ вен нижних конечностей.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Рекомендуется выполнить ПЭТ-КТ при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения [10].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

Комментарий: *ПЭТ-КТ выполняется при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения.*

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуется выполнить при подготовке к лечению исследование функции внешнего дыхания; уретероцистоскопию и ректороманоскопию, биопсию слизистой мочевого пузыря и/или прямой кишки при распространенных стадиях РВ (по показаниям); провести консультации специалистов (терапевта, уролога, эндокринолога и др.) [6, 7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV)

3. Лечение

3.1. Хирургическое лечение

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных плоскоклеточным раком вульвы [9].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – Ia)

Комментарии: по показаниям дополнительно проводятся адъювантная/неoadъювантная лучевая или химиолучевая, химиотерапия. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с химиотерапией, проводится при противопоказаниях к хирургическому лечению. Индивидуальный подход (сочетание лучевых, лекарственных и хирургических методик) – при IV стадии и рецидивах заболевания.

- Рекомендуется **при плоскоклеточном раке вульвы TisN0M0** стадии выполнение широкого локального иссечения на расстоянии 0,5-1,0 см от края поражения; или простой (кожной) вульвэктомии с/без пересадки лоскута ткани; или проведение аппликационная химиотерапия фторурацилом (5 % мазь) [6, 7, 8].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

- Рекомендуются **при плоскоклеточном раке вульвы T1aN0M0 (IA) стадии** (микроинвазивном раке с диаметром опухоли ≤ 2 см и стромальной инвазией ≤ 1 мм) широкое локальное иссечение без пахово-бедренной лимфаденэктомии при отсутствии тяжелой диффузной дистрофии вульвы; или простая (кожная) вульвэктомия без паховой-бедренной лимфаденэктомии [9].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарий:

- *клинически линия разреза должна проходить не менее 1 см (до 2 см) от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу – > 8 мм;*
- *окончательный объем хирургического вмешательства определяется хирургом в зависимости от результатов срочного гистологического*

исследования;

- *простая (кожная) вульвэктомия без паховой-бедренной лимфаденэктомии выполняется при мультифокальном поражении; при опухоли на фоне дистрофических изменений всей поверхности вульвы.*
- **Рекомендуется при плоскоклеточном раке вульвы T1bN0M0 (Ib) стадии при латеральном поражении (≥ 1 см от средней линии)** выполнение радикальной локальной резекции или радикальной вульвэктомии с пахово-бедренной лимфаденэктомии на стороне поражения или с биопсией сторожевых лимфатических узлов на стороне поражения (при обнаружении метастазов рекомендуются адъювантная химиолучевая терапия или односторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия с последующей химиолучевой терапией) [9, 11].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарии: клинически линия разреза должна проходить не менее 1 см (до 2 см) от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу — > 8 мм.

- **Рекомендуется при плоскоклеточном раке вульвы T1bN0M0 (Ib) стадии при центральном поражении (переднем или заднем; в пределах 1 см от средней линии)** выполнение радикальной локальной резекции или радикальной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии или с биопсией сторожевых лимфатических узлов (при обнаружении метастазов рекомендуются адъювантная химиолучевая терапия или двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия с последующей химиолучевой терапией) [9].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарии: клинически линия разреза должна проходить не менее 1 см (до 2 см) от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу — > 8 мм; травматичность этих операций может быть уменьшена вследствие изолированного удаления паховых лимфатических узлов.

- **Рекомендуется при плоскоклеточном раке вульвы T2N0M0 (II) стадии** (распространение опухоли на нижнюю треть уретры и/или влагалища, или анальное кольцо) рассматривать выполнение комбинированных операций либо сочетание химиолучевой терапии с хирургическими вмешательствами [9, 12]:

при размерах опухоли ≤ 4 см возможно выполнение радикальной локальной резекции или радикальной вульвэктомии с двусторонней пахово-бедренной лимфаденэктомии или с биопсией сторожевых лимфатических узлов (при обнаружении метастазов рекомендуется двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия с последующими химиолучевым лечением).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарии:

- *клинически линия разреза должна проходить не менее 1 см (до 2 см) от визуально определяемого края опухоли по всей ее окружности, что соответствует морфологическому ответу — > 8 мм;*
- *при распространении опухоли на нижнюю треть 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;*
- *послеоперационная (на вульву) лучевая или химиолучевая терапия рассматривается при условии: линия разреза < 8 мм; лимфоваскулярное распространение; стромальная инвазия опухоли > 5 мм;*
- *послеоперационная (на регионарные и наружные подвздошные лимфатические узлы) лучевая или химиолучевая терапия рассматривается в следующих случаях: макроскопические метастазы в регионарных лимфатических узлах; более 2-х микроскопических метастазов в регионарных лимфатических узлах [9];*
- *для пациенток, которым невозможно проведение хирургического вмешательства из-за сопутствующих заболеваний или распространенности процесса, альтернативный метод лечения – лучевая терапия по радикальной программе [14,15].*
- **При размерах опухоли ≥ 4 см** рекомендуется начинать лечение с предоперационной лучевой терапии с платиносодержащей сенсibiliзирующей химиотерапией для увеличения операбельности опухоли и для уменьшения размеров оперативного вмешательства [16, 17, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарии: *для пациенток, которым невозможно проведение хирургического вмешательства из-за сопутствующих заболеваний или распространенности процесса, альтернативный метод лечения – лучевая терапия по радикальной программе [14,15].*

- Рекомендуется при плоскоклеточного рака вульвы III стадии (T1,T2;N1a,N1b;M0), (T1,T2;N2a,N2b;M0) рассматривать неoadъювантную химио- или химиолучевую терапию и хирургическое удаление резектабельной остаточной опухоли [20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарии:

- при распространении опухоли на нижнюю треть уретры и/или влагалища рекомендуется выполнение комбинированного вида хирургического вмешательства: радикальной вульвэктомии, пахово-бедренной лимфаденэктомии с дистальной уретерэктомией и/или дистальной вагинэктомией; послеоперационной химиолучевой терапии;
- при распространении опухоли на анальное кольцо рекомендуется лечение, как при IV стадии.
- Рекомендуется при лечении плоскоклеточного рака вульвы IVA стадии (T1,T2;N3;M0), (T3NлюбаяM0) рассматривать химиолучевое лечение по радикальной программе и хирургическое удаление резектабельной остаточной опухоли [9].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

- Рекомендуется при лечении плоскоклеточного рака вульвы IVB стадии (TлюбаяNлюбаяM1) (отдаленные метастазы) рассматривать возможность проведения химиолучевого лечения по индивидуальной программе или по индивидуальной программе химиотерапии с паллиативной целью [9].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

- Рекомендуются при лечении рецидивов плоскоклеточного рака вульвы хирургическое вмешательство любого объема с/без лучевой терапии с платиносодержащей сенсibiliзирующей химиотерапией при локальных рецидивах или химиолучевое лечение с/без оперативного лечения, паллиативное лечение с химиотерапией [9].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIa)

Комментарии: больным с операбельным поражением подвздошных лимфатических узлов возможно проведение радикальной лимфаденэктомии с последующей химиолучевой терапией.

3.2 Лучевое лечение

- Рекомендуется лучевая терапия при лечении плоскоклеточного рака вульвы в адьювантном режиме или в качестве самостоятельного метода при абсолютных противопоказаниях к операции в связи с некомпенсированными сопутствующими заболеваниями или при распространенных формах основного заболевания, при метастатических/рецидивирующих формах заболевания, или как паллиативная терапия [22].

Уровень убедительности доказательств В (уровень достоверности доказательств ПА)

Комментарий:

- лучевую терапию в послеоперационном периоде следует начинать не позднее 6-8 недель;
- применяемый вид технического оснащения и подводимые дозы при ЛТ имеют большое значение в достижении адекватного локального контроля при минимальном лучевом повреждении окружающих нормальных тканей;
- дистанционная ЛТ проводится на область вульвы и/или зоны регионарные метастазирования: пахово-бедренные, наружные и внутренние подвздошные области;
- внутритканевая ЛТ (брахитерапия), как локальный метод облучения, в некоторых случаях проводится на область первичного очага – вульву. Особое внимание необходимо уделять адекватному охвату предполагаемой области облучения с помощью клинического осмотра, диагностических данных и соответствующих зон регионарного облучения для адекватного дозного распределения в объеме мишени;
- дистанционная ЛТ проводится в режиме ежедневного фракционирования РД 2 Гр (принятой в России) 5 раз в неделю. Перерывы во время курса лечения должны быть минимальны. Важным моментом является подведение максимальных доз с использованием 3D конформного облучения или технологии IMRT до СД 50 Гр при адьювантном виде лечения, и до 60 – 64 Гр при самостоятельной лучевой терапии. В ряде случаев, при наличии больших размером региональных лимфатических узлов, возможно подведение локального буста до СД 70 Гр [23, 24];
- при поверхностной локализации опухолевого поражения вульвы возможно применение дистанционного облучения электронами;
- купирование проявлений лучевой реакции на фоне дистанционного облучения а также в случае химиолучевой терапии (диарея, цистит, местная воспалительная кожная реакция и слизистой), проводится с помощью противовоспалительной симптоматической терапии (в том числе уход за кожей и слизистой половых губ). Это дает возможность избежать перерывов в лечении.

3.2.1. Дистанционная лучевая терапия (методика выполнения)

- 3D конформное облучение (трех-четырёхпольное облучение):
- проведение топометрической подготовки проводится с КТ/МРТ исследованием после предварительного клинического осмотра больной, оконтуривание CTV, PTV, пахово-бедренных, подвздошных лимфатических узлов, а также органов риска (мочевой пузырь, прямая кишка, кишечник). Возможно использовать кожные рентген контрастные маркеры при проведении симуляции, с целью отметки необходимых ориентиров для планирования объема-мишени;
- верхняя граница поля должна быть не ниже середины крестцово-подвздошного сочленения или не выше границ L4/L5 при отсутствии поражения тазовых лимфатических узлов. В случае поражения тазовых лимфатических узлов, верхняя граница поля должна быть на 5 см выше от метастатически пораженного узла. Верхняя граница поля должна проходить по горизонтали на уровне передней нижней подвздошной ости, так, чтобы в объем облучения входили пахово-бедренные лимфатические узлы. Боковая граница поля - это вертикальная линия от передней нижней подвздошной ости. Для хорошего охвата паховых лимфатических узлов, передне-боковая граница должна проходить параллельно паховой складке и ниже должна достаточно охватывать пахово-бедренные лимфатические узлы по межвертельной линии бедренной кости. Нижняя граница поля облучения должна быть ниже по крайней мере на 2 см от наиболее дистальной части вульвы. Следует избегать лучевую нагрузку на головку и шейку бедренной кости.
- Технология IMRT:
- После проведения топометрической подготовки больной проводится оконтуривание объема мишени. Любой опухолевый объем вульвы обводится как GTV и включает в себя визуализируемый или пальпируемый объем инфильтрации опухолевого процесса влагалищной трубки. Вульва CTV1 объем включает себя GTV или удаленное ложе опухоли, прилегающая кожа, подкожная клетчатка, слизистая, исключая кости;
- CTV2 включает тазовые и билатеральные пахово-бедренные лимфатические узлы. Тазовые лимфатические узлы (общие подвздошные, наружные и внутренние подвздошные узлы) обводятся включая сосуды на ширину 7 мм. Пресакральная область включается в объем в случае перехода инфильтрации на влагалище на 1 см кпереди от S1-S2. У пациентов с переходом инфильтрации на ампулярную часть/прямую кишку, региональные периректальные лимфатические узлы входят в объем.

Пахово-бедренные лимфатические узлы включаются в общий объем с окружающими сосудами до 1 – 1,5 см (исключая кости, мышцы и кожу) также как и любые визуализируемые узлы в клетчатке мягких тканей;

- PTV1 – CTV1 + 10 мм
- PTV2 – CTV2 + 7 мм

- *финальный PTV составляет сумму PTV1 и PTV2 и может быть сокращен с поверхности кожи в области пахово-бедренной складки.*
- Органы риска – оконтуривание петель тонкого кишечника, прямой кишки, ануса, мочевого пузыря, костный мозг (крестцовая кость, копчик, тело L5, вертлужная впадина, проксимальная часть бедренной кости), головка бедренной кости.

3.3 Химиотерапия

- Рекомендуется проведение химиотерапии **в неоадьювантном режиме** (проводятся 2-3 курса) [22].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIb)

- Рекомендуется проведение химиотерапии **в адьювантном режиме** (1-ая линия и последующие линии; 6 курсов или до прогрессирования).
- **Минимальный объем** химиотерапии:
 - Цисплатин 50 мг/м² 1 раз в 21 день до 6 курсов;
 - Цисплатин 50 мг/м² в 1 день + 5-Фторурацил 500 мг/м² в 1-3 дни с интервалом в 21 день до 6 курсов [17, 25, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIb)

- **Оптимальный объем** химиотерапии:
 - паклитаксел 175 мг/м² + Цисплатин 75 мг/м² в 1 день с интервалом 3 недели [28, 29, 30];
 - паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день с интервалом 3 недели;
 - цисплатин 50 мг/м² в 1 день + Гемцитабин 1000 мг/м² в 1,8 дни с интервалом 3 недели;
 - кселода 2500 мг/м² /сут с 1-14 дни с интервалом 3 недели.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIb)

Комментарии:

ü в настоящее время при распространенном плоскоклеточном раке вульвы проводится лучевая терапия с платиносодержащей сенситизирующей химиотерапией, как при плоскоклеточном раке шейки матки, например, цисплатин 40 мг/м² раз в неделю [31];

ü химиотерапия, схожая с режимами химиотерапии, используемыми при РШМ.

3.4 Симптоматическое лечение

- Рекомендуется при лечении болевого синдрома проведение дистанционной лучевой терапии, медикаментозной терапии в зависимости от причины болевого синдрома [9].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств IV)

4. Реабилитация

- Рекомендуется проведение реабилитации, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после хирургических вмешательств, лучевой терапии и/или химиотерапии [9].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств IV)

5. Профилактика

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения по поводу плоскоклеточного рака вульвы [9]:
- последующие консультации каждые 3 месяца в течение первых двух лет;
- каждые 6 месяцев до 5 лет после лечения;
- каждый год после 5 лет;
- или при появлении жалоб;
- у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания

перерыв между обследованиями может быть сокращен.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала хирургического и/или химиолучевого лечения.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнена цитологическая и/или морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев начала лечения с операции	Ib	A
2	Выполнено стадирование по TNM	Ia	A
3	Выполнено гистологическое исследование удаленного препарата, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (при проведении хирургического лечения)	Ib	A
4	Выполнена консультация онколога после операции с определением тактики послеоперационной терапии	Ia	A
5	Выполнен 1 курс адъювантной химиотерапии не позднее 28 дня от момента хирургического вмешательства в соответствии с указанными рекомендациями (при отсутствии послеоперационных осложнений)	II	B
6	Выполнено хирургическое вмешательство в объеме, соответствующем указанным в рекомендациях	IV	C
9	Выполнено морфологическое исследование удаленного препарата при хирургическом вмешательстве	IV	C
	Выполнена неадъювантная химиолучевая терапия в соответствии с указанными рекомендациями	II	A
	Выполнена адъювантная лучевая терапия в соответствии с указанными рекомендациями	II	A
15.	Выполнена химиолучевой терапии не позже 28 дней от выявления метастатической болезни или хирургического удаления первичной опухоли при наличии метастазов (в отсутствие послеоперационных осложнений)	IV	C

Список литературы

1. Wilkinson E.J., Teixeira M.R. Tumors of the vulva // Tavassoli F.A., Devilee P. (eds.). Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. – Lyon: IARC Press, 2003. – P. 314-334.
2. Jemal A, Tiwani RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8–29.
3. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. Obstet Gynecol 1998;92:962–966.
4. Hacker NF. Vulvar cancer. In: Berek JS, Hacker NF, eds. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009, pp. 536–75.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66:7–30.
6. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В. Злокачественные опухоли вульвы. / Лекции по онкогинекологии. Под общей редакцией М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, под редакцией В.М. Нечушкинов. – Москва, «МЕДпресс-информ», 2009. – С. 174-193.
7. Кузнецов В.В., Коржевская Е.В. Плоскоклеточный рак вульвы./ Рациональная фармакотерапия в онкологии: Руководство для практикующих врачей под общей ред. Академика РАН М.И. Давыдова, профессора В.А. Горбуновой – М.: Издательство «Литтерра», 2015. – С. 441-444.
8. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В. Рак вульвы. / Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей под ред. В.П. Козаченко - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: «Издательство Бином», 2016. – С. 72-96.
9. Greer BE, Koh WJ. New NCCN Guidelines for Vulvar Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:656–658. Greer BE, Koh WJ. New NCCN Guidelines for Vulvar Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:656–658.
10. Kamran MW, O'Toole F, Meghen K, et al. Whole-body [18F]fluoro-2deoxyglucose positron emission tomography scan as combined PETCT staging prior to planned radical vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy for squamous vulvar cancer: a correlation with groin node metastasis. Eur J Gynaecol Oncol 2014;35:230–235.
11. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. Gynecol Oncol 2015;138:472–477.
12. Moore DH, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moore%20DH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22079361)Ali

- S, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ali%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22079361)Koh WJ et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koh%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22079361)Gynecol Oncol. 2012 Mar;124(3):529-33. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
13. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert FJ et. al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. Natl Cancer Inst. 2015 Jan 24;107(3). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 14. Hallak S, Ladi L, Sorbe B. Prophylactic inguinal-femoral irradiation as an alternative to primary lymphadenectomy in treatment of vulvar carcinoma. Int J Oncol 2007;31:1077-1085. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 15. Petereit DG, Mehta MP, Buchler DA, Kinsella TJ. Inguinofemoral radiation of N0,N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:963-967. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 16. Byfield J.E., Calabro-Jones P., Klisak I., Kulhanian F. Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-fluorouracil or ftorafur and X-rays Int J Radiat Oncol Biol Phys, 8 (1982), pp. 1923-1933. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 17. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:79-85. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 18. Levin W., Goldberg G., Altaras M., Bloch B., Shelton M.G. The use of concomitant chemotherapy and radiotherapy prior to surgery in advanced stage carcinoma of the vulva Gynecol Oncol, 25 (1986), pp. 20-25. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 19. Thomas G., Dembo A., DePetrillo A. et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma Gynecol Oncol, 34 (1989), pp. 263-267. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 20. Wahlen S.A., Slater J.D. , Wagner R.J. et al. Concurrent radiation therapy and chemotherapy in the treatment of primary squamous cell carcinoma of the vulva Cancer, 75 (1995), pp. 2289-2294. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
 21. Sebag-Montefiore D.J., McLean C., Arnott S.J. et al. Treatment of advanced carcinoma of the vulvawith chemoradiotherapy—can exenterative surgery be avoided? Int J Gynecol Cancer, 4 (1994), pp. 150-155. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)

22. Greer BE, Koh WJ. New NCCN Guidelines for Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:656–658 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
23. Mell L.K., Mundt A.J., Survey of IMRT use in the United States, 2004. *Cancer*. 2005. 104:1296-1303 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
24. Lim K., Small W., Pertelance L et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011. 79:348-355. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
25. Berek J.S. , Heaps J.M., Fu Y.S., Juillard G.J., Hacker N.F. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva *Gynecol Oncol*, 42 (1991), pp. 197–201. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
26. Gerszten K., Selvaraj R.N., Kelley J., Faul C. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva *Gynecol Oncol*, 99 (2005), pp. 640–644;. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
27. Eifel P.J. , Morris M., Burke T.W., Levenback C., Gershenson D.M. Prolonged continuous infusion cisplatin and 5-fluorouracil with radiation for locally advanced carcinoma of the vulva *Gynecol Oncol*, 59 (1995), pp. 51–56. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
28. Jaakkola M. , Rantanen V., Grenman S., Kulmala J., Grenman R. Vulvar squamous cell carcinoma cell lines are sensitive to paclitaxel in vitro *Anticancer Res*, 17 (1997), pp. 939–943. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
29. Raitanen M., Rantanen V., Kulmala J. et al. Paclitaxel combined with fractionated radiation in vitro: a study with vulvar squamous cell carcinoma cell lines *Int J Cancer*, 97 (2002), pp. 853–857. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
30. Raitanen M., Rantanen V., Kulmala J. et al. Supra-additive effect with concurrent paclitaxel and cisplatin in vulvar squamous cell carcinoma in vitro *Int J Cancer*, 100 (2002), pp. 238–243. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>)
31. Gill BS, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gill%20BS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25868965) Bernard ME, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bernard%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25868965) Lin JF et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lin%20JF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25868965) *Gynecol*

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868965>)

32. Somerfield M., Padberg J.J., Pfister D. et al. ASCO Clinical Practice Guidelines: Progress, Pitfalls, and Prospects. *J Clin Oncol*, V4, Nº4; 2000: 881-886. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868965>)

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Коржевская Е.В.**, к.м.н., врач-акушер-гинеколог отделения гинекологического ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
2. **Кравец О.А.**, д.м.н., вед.н.сотр. отделения радиохирургии ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
3. **Кузнецов В.В.**, профессор, д.м.н., заведующий отделения гинекологического ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
4. **Хохлова С.В.**, д.м.н., ст.н.сотр. отделения химиотерапии ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

1. Врачи–онкологи.
2. Врачи-гинекологи.
3. Врачи-хирурги.
4. Врачи-радиологи.
5. Врачи-химиотерапевты.
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1. Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2. Уровни доказательности и градации рекомендаций, используемые в руководствах Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) [32]

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
С	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

- Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связываться с химиотерапевтом.

При повышении температуры тела 38°C и выше:

- начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта.

При стоматите:

- диета – механически и термически щадящая;
- частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта.

При диарее:

- диета: исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку;
- можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар;
- обильное питье;
- принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.

При тошноте:

- принимать препараты по рекомендации химиотерапевта.
- Рекомендации при осложнениях лучевой терапии - связаться с радиологом

Комментарии: большинство побочных эффектов (усталость, которая может усилиться примерно через 2 недели после начала лечения; тошнота и рвота; диарея; изменения кожи; низкие показатели крови) носят временный характер и прекращаются, когда лечение закончилось.

Приложение Г.