

# ГАЙДЛАЙН ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА ВУЛВАТА

**Т**ези препоръки бяха изработени като най-добрата практика основан на клиничния опит от страна на работната група, ръководствата за лечение на Дружеството по медицинска онкология и на Дружеството по лъчелечение, и въз основа на гайдлайн на ESGO за лечение на рак на вулвата, публикувано на сайта на European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): *Guidelines gynecological cancer 2017*. Разработен въз основа на:

## НИВО НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

I. Доказателства от поне едно голямо рандомизирано, контролирано проучване с добро методологично качество (нисък потенциал за пристрастие) или метаанализи на добре управлявани, рандомизирани проучвания без хетерогенност.

II. Малки рандомизирани проучвания или голямо рандомизирано проучване със съмнение за база (по-ниско методологично качество) или метаанализи на такива проучвания с демонстрирана хетерогенност.

III. Проспективно кохортно проучване.

IV. Ретроспективни кохортни проучвания или проучвания на случаите.

V. Проучвания без контролна група, доклади от казуси, становища на експерти.

## СТЕПЕНИ НА ПРЕПОРЪКА

A. Силно доказателство за ефикасност със значителна клинична полза - изключително препоръчително.

B. Силни или умерени доказателства за ефикасност, но с ограничена клинична полза – препоръчва се.

C. Недостатъчно доказателство за ефикасност или полза, не надвишава риска или неблагоприятни събития (недостатъци) - по избор.

**Определение:** Ракът на вулвата е първично развил се, хистологично доказан злокачествен процес на вулвата.

**Класификация:** Актуална към 2019 г. е ревизираната класификация на Международната Федерация по Акушерство и Гинекология (FIGO) от 2009 г, както и TNM стадирането (8-ма ревизия, 2018)(Таблица 1).

Предоперативен минимум: анамнеза, гинекологичен преглед, биопсия на вулвата с хистологична верификация, ПКК, биохимия и коагулация, образно изследване на бял дроб, ЕКГ.

**Допълнителни изследвания.** В резултат на предоперативния минимум и с цел максимално предоперативно стадиране може да се наложи извършването на специализирани допълнителни изследвания: Ядрено-магнитен резонанс на коремни органи, Компютърна аксиална томография на малък таз, коремни органи и гръден кош,

**Информирано съгласие:** От всяка пациентка се иска информирано съгласие за лечение на

рак на вулвата.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечението на рака на вулвата е комплексно и включва оперативно лечение, лъчелечение и химиотерапия.

**Решение за лечение:** Лечението трябва да се планира предварително и да е определено от мултидисциплинарен екип на онкологичен комитет. Хирургичното лечение следва да се извършва от онкогинеколог в лечебно заведение от трето ниво на компетентост с възможност за извършване на лимфаденектомия. Хирургичният обем и адювантната терапия са съобразени със степента на риск при рак на вулвата, в съответствие с клиничните обстоятелства при определяне на грижите или лечението на конкретната пациентка.

## ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

При вулварната интраепителна неоплазия (VIN I, II и III ) включва разглежданите преди като отделни заболявания: еритроплазия на Queyerrat, Morbus Bowen и carcinoma simplex in situ, както и adepocarcinoma in situ - Morbus Paget на вулвата се извършва широка ексцизия/ хемивулвектомия.

## IA СТАДИЙ

1. Препоръчва се хемивулвектомия или радикална локална ексцизия на тумора (тумор < 2 см). Целта на ексцизията е да се получат свободни от тумора резекционни линии, от наймалко 1 см в здраво, като усилията да бъдат насочени за постигане на 2 см. Вулвектомия се извършва в случаите на мултифокален инвазивен карцином. Не се препоръчва отстраняване на лимфните възли (ЛВ) и адювантна терапия.

2. При установено засягане на лимфоваскуларното пространство да се обсъди провеждане на адювантна лъчетерапия.

## IB СТАДИЙ

### Оперативно лечение

1. Препоръчва се радикална вулвектомия. Лечение на лимфните възли трябва да се прави за тумори > рТ1а. За монофокални тумори < 4 см без подозрителни възли в слабините по клинични данни и от образни изследвания се препоръчва процедура за сентинелни ЛВ.

Извършва се интраоперативна хистологична оценка на сентинелния ЛВ. Когато е установена метастаза в ЛВ (независимо от размера) се извършва ингвинофемурална лимфаденектомия. Когато не е намерен сентинелен ЛВ (неуспех на метода), или не може да се изследват сентинелни ЛВ (няма условия за извършване) трябва да се направи повърхностна ингвинофемурална лимфна дисекция. Препоръчва се запазване на V. saphena. При добре латерализирани тумори (отстои на 2 см. от срединната линия), може да

се извърши ипсилатерална лимфна дисекция с гефрирно изследване. Контралатерална лимфаденектомия се извършва когато ипсилатералните възли са метастатични.

2. За тумори  $\geq 4$  cm и / или при мултифокално заболяване, се препоръчва радикална вулвектомия и повърхностна (желателно е извършването на гефрир за определяне необходимостта от дълбока) двустранна ингвинофемурална лимфаденектомия чрез отделен разрез. За тумори, включващи средната линия е задължителна двустранната ингвиналнофемурална лимфаденектомия.

3. При неуспех от постигането на свободни хирургични граници от  $\geq 1$  cm (резекционна линия близна до тумора или преминаваща през тумора), следва да се обсъди възможността за ре-ексцизия на зоната с цел постигане на по-широки свободни граници.

### АДЮВАНТНО ЛЕЧЕНИЕ

Провежда се перкутанно лъчелечение (IMRT/VMAT) само за вулварната област при близки резекционни ръбове  $< 8$  mm 50 Gy/1,8-2 Gy/5 x седм., при + резекционни ръбове 56Gy/1,8-2Gy/5 x седм., както и при лимфноваскуларна инвазия и дълбочина на инвазията над 5mm. Изисква се недопускане на прекъсване до реализиране на доза 40 Gy, както и ненадвишаване на общото лечебно време от 8 седмици.

### II СТАДИЙ

#### Оперативно лечение

1. Препоръчва се радикална вулвектомия с хомолатерална повърхностна ингвинофемурална лимфна дисекция с гефрирно изследване. При установени метастази се извършва дълбока лимфна дисекция. Извършва се и биопсия на сентинелни ЛВ контралатерално. При установени метастази лимфната дисекция следва да бъде двустранна.

2. При централни лезии или слабо диференциран тумор (G3) се препоръчва радикална вулвектомия с двустранна повърхностна и дълбока ингвинофемурална лимфна дисекция.

#### Адювантно лечение

Провежда се перкутанно лъчелечение (IMRT/VMAT) само за вулварната област при близки резекционни ръбове  $< 8$  mm 50 Gy/1,8-2 Gy/5 x седм., при + резекционни ръбове 56 Gy/1,8-2 Gy/5 x седм., както и при лимфноваскуларна инвазия и дълбочина на инвазията над 5mm.

### IIIА и IIIВ СТАДИЙ

#### Оперативно лечение

1. Препоръчва се радикална вулвектомия с двустранна дълбока ингвинофемурална лимфна дисекция. При пациентите с напреднал стадий, както и при такива в увредено общо състояние, се определя оптималния лечебен метод, ред на лечение и етапно на лечението. При индивидуалния подход за всяка една пациентка се определя дали лечението да започне с операция или с лъчехимиотерапия, дали операцията да бъде в един етап или два етапа, а в зависимост от разпространението и локализацията

на туморния процес, резекция на първичния тумор на вулвата и лимфните възли чрез en-bloc резекцията или чрез отделни разрези.

2. Когато ингвиналните ЛВ са отстранени и е налице локално авансирал първичен тумор, се извършва двустранна дълбока ингвинофемурална лимфна дисекция. За вулвата се провежда лъчехимиотерапия и на втори етап се обсъжда извършването на вулвектомия.

3. При лезии близо до уретрата, клитора или ректума и проблем за радикалност при оперативното лечение се препоръчва алтернативно предоперативно лъчехимиотерапия 54 Gy/1,8-2 Gy/5 x седм. (IMRT/VMAT), като радио сенсibiliзиращата химиотерапия е за предпочитане с апликация на Цисплатина 1 път седмично. Възможно е и последователно приложение на лъчелечение и химиотерапия. След 4 седмици се извършва радикална вулвектомия с двустранна дълбока лимфна дисекция.

#### Адювантно лечение

Провежда се перкутанно лъчелечение (IMRT/VMAT) за вулварната област само при близки резекционни ръбове  $< 8$  mm 50 Gy/1,8 - 2 Gy/5 x седм., при + резекционни ръбове 56 Gy/1,8 - 2 Gy/5 x седм., както и при лимфноваскуларна инвазия и дълбочина на инвазията над 5mm. При  $> 1$  метастатичен лимфен възел лъчетерапията е двустранна за ингвинофемуралните лимфни възли в един обем с вулварната област.

### IIIС СТАДИЙ

#### Оперативно лечение

1. При отстранена вулва и неотстранени (улцерирани и фиксирани), лимфни възли се извършва радикална вулвектомия и лъчехимиотерапия за ингвиналните области, и на втори етап се обсъжда извършването на лимфна дисекция.

2. След предоперативно лъчехимиолечение (IMRT/VMAT), базирано на платина, в разширен обем – вулварна област, ингвинофемурални и тазови лимфни възли по схема 40-45 Gy/1,8 - 2 Gy/5 x седм се препоръчва радикална вулвектомия с двустранна дълбока лимфна дисекция.

3. При метастатични ингвинофемурални ЛВ, се отстраняват и илиачните ЛВ, като е възможно и на втори етап.

4. При невъзможност за извършване на оперативно лечение, лъчелечението преминава в дефинитивно с дози до 65-70 Gy.

#### Адювантно лечение

1. При метастатични лимфни възли след предоперативно лъчехимиолечение се обмисля свръхдозироване до 60-70 Gy в зависимост от хистопатологичния резултат.

2. Препоръчва се следоперативно перкутанно лъчелечение (IMRT/VMAT) двустранно за ингвинофемуралните лимфни възли в един обем с вулварната област при  $> 1$  метастатичен лимфен възел/ или при екстракапсулна инвазия. При съчетаване на размер на Л.В. над 15 mm с екстракапсулна инвазия се препоръчва облъчване и на тазовите лимфни възли. При необходимост дозата може да достигне 60 Gy в ограничен обем.

## IVA СТАДИЙ

### Оперативно лечение

1. Препоръчва се радикална вулвектомия с двустранна дълбока ингвинофемурална лимфна дисекция. При пациентите с този стадий, както и при такива в увредено общо състояние, се определя оптималния лечебен метод, ред на лечение и етапност на лечението. При индивидуален подход за всяка една пациентка се определя дали лечението да започне с операция или с лъчехимиотерапия, дали операцията да бъде в един етап или два етапа, а в зависимост от разпространението и локализацията на туморния процес, резекция на първичния тумор на вулвата и лимфните възли да се извърши чрез en-bloc резекцията или чрез отделни разрези.

2. При операбилност следва да се направи радикална операция с последваща лъчехимиотерапия.

3. Трябва да се обмисли неоадювантна химиотерапия, за да се избегне свръхрадикална хирургия.

4. След предоперативна лъчехимиотерапия се препоръчва радикална вулвектомия с двустранна дълбока лимфнадисекция и резекция на уретра, влагалище, ректум и др., като влиза в съображение и екзентерация.

4. Дифинитивната лъчехимиотерапия с максимални дози е лечението на избор при пациенти с иноперабилно заболяване или в тежко общо състояние.

## IVB СТАДИЙ

1. Може да се обмисли системно (палиативно) лечение, с цел отнемане на симптомите – декомпресивно, кръвоспиращо и обезболяващо.

### Лечение на рецидивите

1. Лечението на рецидивите се свежда до радикална локална ексцизия, когато е възможно, последвано от следоперативна лъчетерапия, в сручайте на не проведена преди това лъчетерапия, или повторно (стандартно или стереотактично) с дози съобразени от проведеното преди това ЛЛ.

2. При рецидив в областта на вулвата с дълбочина на инвазия > 1 cm и отстраняване единствено на сентинелен ЛВ при предишната оперативна интервенция, трябва да се извърши ингвинофемурална лимфаденектомия.

3. Дифинитивна лъчехимиотерапия се прилага, когато е невъзможно хирургичното лечение.

### Лечение на други хистологични видове

Другите злокачествени тумори на вулвата (аденокарцином на Бартолиновата жлеза, малигненият меланом и сарком) се лекуват като рак на вулвата. Редките хистологични видове трябва да се лекуват в референтни центрове. Лъчетерапията почти няма място, но при меланом следоперативно се прилата БЦЖ ваксина. Метастазите в областта на вулвата (напр. от рак на ендометриума) подлежат на широка ексцизия.

## МИНИМАЛНО НЕОБХОДИМА СЛЕДОПЕРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

1. Оперативен протокол. В оперативния протокол трябва да са описани: местоположението, размера на тумора и разпространението му, извършените резекции и наличието на остатъчни тумори и състояние на резекционната линия. Оперативният протокол трябва да бъде структуриран систематично. Трябва да се споменат всички извършени хирургични процедури.

2. Патологоанатомичният отговор трябва да съдържа цялата необходима информация, хистологичен вид на тумора, степен на диференциация, размер на тумора, наличието или липсата на лимфоваскуларна инвазия, при ексцизия или хемивулвектамия да се опише резекционната линия, а при радикална операция следва да се опише разстояние на тумора до резекционната линия, другите отстранени органи както и брой на лимфните възли в дясно и ляво поотделно.

3. Онкологичен комитет : Всички пациентки трябва да бъдат обсъдени постоперативно на мултидисциплинарен онкологичен комитет с оглед определане необходимостта от допълнително лечение и проследяване.

4. Хирургичната заболяемост и смъртност трябва да се оценяват и записват, като избрани случаи трябва да се обсъждат с цел намаляване на усложненията и повишаване преживяемостта на пациентките с този вид злокачествено заболяване.

5. Проследяването на болните следва да се извършва съгласно Наредба № 8 от 3 ноември 2016 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията.

*Ръководството е съставено от работна група на БАОГ, определена по време на XXI –та Национална конференция по онкогинекология в Плевен, 04-07.10. 2018 г.*

### Работната група е в състав:

1. Проф. д-р Галина Чакалова (акушер-гинеколог, онколог) УСБАЛО, София

2. Доц. д-р Чавдар Цветков (акушер-гинеколог, онколог) МУ, Плевен

3. Доц. д-р Божидар Славчев (акушер-гинеколог, онколог) УСБАЛАГ Майчин дом, София

4. Д-р Илия Карагъзов (акушер-гинеколог, хирург) МБАЛ Вита, София

5. Член кор. Проф. д-р Григор Гарчев (акушер-гинеколог, онколог) МУ, Плевен

6. Проф. д-р Славчо Томов (акушер-гинеколог, онколог) МУ, Плевен

7. Доц. д-р Никола Василев (акушер-гинеколог, онколог) УБ „Софиямед“. София

8. Проф. д-р Явор Корновски (акушер-гинеколог, онколог) МБАЛ „Света Анна“, Варна

9. Проф. д-р Стефан Иванов (акушер-гинеколог, онколог) МУ, Варна

10. Проф. д-р Стефан Ковачев (акушер-гинеколог), ВМА, София

11. Доц. д-р Надежда Хинкова (акушер-гинеколог, онколог) МУ, Плевен

12. Д-р Красимир Недялков (акушер-гинеколог) I САГБ „Света София“, София

13. Д-р Светлозар Славов (акушер-гинеколог)  
УСБАЛАГ Майчин дом, София

14. Проф. д-р Веселина Първанова (лъчетерапевт, онколог) УСБАЛО, София

15. Проф. д-р Галина Куртева (химиотерапевт, онколог) УСБАЛО, София

16. Доц. д-р Иглика Михайлова (лъчетерапевт, онколог) УСБАЛО, София

**Приложение:** Таблица 1. Стадиране по TNM и FIGO на карцином на вулвата

TNM		FIGO	
TNM	Вулва	FIGO	Вулва
Tis	Интраепителиално изменение	0*	Интраепителиално изменение
T1	Тумор, ограничен във вулвата/ перинеума $\leq 2$ cm	I	Тумор, ограничен във вулвата
T1a	Тумор, ограничен във вулвата/ перинеума $\leq 2$ cm и стромална инвазия $\leq 1.0$ mm	IA	Лезии $\leq 2$ cm, ограничени във вулвата или перинеума, със стромална инвазия $\leq 1.0$ mm**, без лимфни метастази
T1b	Тумор, ограничен във вулвата/ перинеума $\leq 2$ cm и стромална инвазия $>1.0$ mm	IB	Лезии $>2$ cm. или със стромална инвазия $>1.0$ mm**, ограничени във вулвата или перинеума, с негативни лимфни възли
T2	Тумор, с каквато и да е големина, с разпространение към съседните перинеални структури (долната 1/3 на уретрата, долната 1/3 на влагалището, анус), с негативни лимфни възли	II	Тумор, с каквато и да е големина, с разпространение към съседните перинеални структури (долната 1/3 на уретрата, долната 1/3 на влагалището, анус), с негативни лимфни възли
T3	Тумор, с каквато и да е големина, с разпространение към съседните перинеални структури (горни 2/3 на уретрата, горни 2/3 на влагалището, инфилтрация на мукозата на пикочен мехур, ректум,анус), тумор, фиксиран към тазовите кости или с позитивни лимфни възли	III	Тумор, с каквато и да е големина, с разпространение към съседните перинеални структури (долната 1/3 на уретрата, долната 1/3 на влагалището, анус), позитивни лимфни възли
N1***	Едностранны	III	позитивни лимфни възли
N1a	Едностранны 1-2 метастатични лимфни възли ( $<5$ mm)	IIIa	1 метастатичен лимфен възел $\geq 5$ mm

N1b	Едностранны с един метастатичен лимфен възел ( $\geq 5$ мм)	IIIA	1-2 лимфни възли $<5$ мм
N2a	Едностранны/ Двустранни три или повече метастатични лимфни възли ( $<5$ мм)	IIIB	с 2 или повече метастатични лимфни възли $\geq 5$ мм
N2b	Едностранны/ Двустранни 2 или повече метастатични лимфни възли ( $\geq 5$ мм)	IIIB	3 или повече метастатични лимфни възли $<5$ мм
N2c	Едностранны/ Двустранни с екстракапсуларно разпространение	IIIC	Позитивни лимфни възли с екстракапсуларно разпространение
N3	Фиксирани или улцерирани лимфни възли	IVA	Туморът засяга някоя от следните структури: (а) лигавицата на горната уретра и/или горната част на влагалището, пикочния мехур, ректума или е фиксиран към тазовите кости, или (б) фиксирани или улцерирани ингвинофемурални лимфни възли
T4	Инфилтрация на мускулатурата на пикочния мехур/ректума /горна уретра/кости	IVA	Туморът засяга някоя от следните структури: (а) лигавицата на горната уретра и/или горната част на влагалището, пикочния мехур, ректума или е фиксиран към тазовите кости, или (б) фиксирани или улцерирани ингвинофемурални лимфни възли
M1	Далечни метастази, в т.ч. метастази в тазови лимфни възли	IVB	Каквито и да е далечни метастази, включително позитивни тазови лимфни възли

Забележка: \*Отпада, FIGO изключи стадий 0 (Tis), \*\* Дълбочината на инвазията се определя чрез измерване на тумора от границата епител/строма на най-повърхностната дермална папила, до най-дълбоката точка на инвазия. \*\*\* За да бъдат определени като N0 е необходимо да се изследват 6 или повече лимфни възли. Регионални лимфни възли са феморалните и ингвиналните.