

РАК ВУЛЬВИ

Епідеміологія. Рак вульви посідає четверте місце серед онкогінекологічних захворювань і становить 3–5 % уперше виявлених випадків гінекологічного раку (44 000 щорічно). Захворюваність у світі 0.88 на 100 000 тис. жіночого населення (стандартизований показник (світовий стандарт, ASR)). В Україні щорічно реєструється біля 650 нових випадків, у 2018 р. захворюваність на 100 000 тис. жіночого населення становила 2.8 – грубий показник і 1.1 стандартизований показник (світовий стандарт, ASR). Незважаючи на це, рак вульви заслуговує на увагу у зв'язку з тяжкістю клінічного перебігу та низькою ефективністю лікування.

Інвазивний рак вульви частіше трапляється в жінок старшого віку (60 % хворих у віці 56–70 років) з ендокринно-обмінними розладами. Водночас преінвазивний рак вульви спостерігається в молодших жінок – віком 35–40 років. Досить часто поєднуються преінвазивний рак вульви, рак шийки матки, рак піхви, що свідчить про спільність етіологічних факторів.

Етіологія. У виникненні плоскоклітинного раку вульви важливу роль відіграє інфікування тканин вульви вірусом папіломи людини (HPV) 18, 31, 33-го типів. Вірусосойство HPV 6-го й 11-го типів зумовлює виникнення гострокінцевих кондилом і верукозного (бородавчастого) раку вульви.

Водночас є категорія хворих на рак вульви, в яких захворювання виникає на фоні ендокринно-обмінних порушень за відсутності клінічних та цитологічних ознак вірусної контамінації (койлоцитозу). Для них характерні короткий репродуктивний період (пізній менархе, рання менопауза); гіпоестрогенія, порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи (ожиріння, гіпертензія, цукровий діабет); часто наявні синхронні або метакронні пухлини.

Фонові та передракові стани. На шкірно-слизових покривах вульви може розвинутися понад 100 захворювань різного генезу. Серед них практично всі шкірні захворювання (нейродерміт, червоний плоский лишай та ін.); венеричні (гонорея, сифіліс, м'який шанкер); запальні (вульвовагініт, бартолініт); виразки (туберкульозні, дифтерійні, синдром Беркітта); дерматомікози; пігментні (вітіліго, невуси); лімфогранульома вульви і пахвинна гранульома. Більшість із них не пов'язані з виникненням раку.

До фонових станів належить крауроз вульви (склеротичний лишай). Цей стан супроводжується атрофічними змінами шкірно-слизових покривів і підшкірної основи зовнішніх статевих органів. Клінічно крауроз вульви проявляється прогресуючим склерозом тканин вульви, що легко виражається. Макроскопічно при цьому захворюванні шкіра та слизова оболонка вульви мають вигляд пергаментного паперу з тріщинами, ексоріаціями. Основним клінічним симптомом є стійкий свербіж, зменшити який консервативними лікувальними засобами неможливо. Дані про низьку частоту виникнення раку на фоні краурозу не дають можливості вважати цей стан передраком, його зараховують до фонових захворювань.

До передракових станів належать процеси, що супроводжуються диспластичними змінами шкірно-слизових покривів вульви, а саме: пігментна ксеродерма, дискератоз, хвороба Боуена, еритроплакія Кейра (локалізується на слизових оболонках малих соромітних губ); лейкоплакія. Остання вимагає особливої уваги, оскільки може виявитися клінічним проявом різних проліферативних станів епітелію – від гіперкератозу до початково-інвазивного раку. Як біла пляма, вона спостерігається в ділянці клітора, малих соромітних губ, у ділянці промежини і задньопрохідного отвору.

Лейкоплакічні вогнища можуть бути поодинокими та множинними, різного розміру та форми. Хворі скаржаться на свербіж у ділянці зовнішніх статевих органів. Вогнища лейкоплакії на вульві вимагають обов'язкового цитологічного дослідження та біопсії. Як уже згадувалося, гістологічно лейкоплакія може виявитися вогнищем дистрофії або інтраепітеліальної неоплазії з акантозом, паракератозом, гіперкератозом покривного епітелію, або навіть початковим інвазивним раком.

"Інтраепітеліальна неоплазія вульви" (VIN) – термін, що все частіше використовується в сучасній онкогінекології. VIN – це стан, який характеризується порушенням росту та

диференціації епідермальних покривів вульви. Раніше використовувалися терміни "дисплазія" та "карцинома in situ вульви". Залежно від глибини порушення диференціації покривного епітелію розрізняють VIN I, II та III ступеня (carcinoma in situ). Найчастішою причиною VIN є папіломавірусна інфекція.

Хвороба Педжета вульви. Захворювання походить з апокринних залоз вульви, діагностується частіше в преінвазивній стадії. Характерною є наявність крупних світлих клітин – педжетоїдних – у ділянках ураження.

Патологічна анатомія. За гістологічною структурою інвазивний рак вульви – найчастіше плоскоклітинний роговіючий чи нероговіючий (80 %). Значно рідше трапляється залозистий та базальноклітинний рак. Майже 60 % залозистих злоякісних пухлин походить з великих залоз присінка в нижньому відділі ректовагінальної перегородки. Меланоми вульви за гістоструктурою частіше епітеліоїдноклітинні, невоклітинні, рідше – веретенклітинні.

Шляхи поширення. Рак вульви характеризується вираженою схильністю до швидкого росту, раннього метастазування. Пухлина, розростаючись, переходить на піхву, може захоплювати зовнішнє вічко сечовивідного каналу, промежину. Метастазує лімфогенно.

Агресивність процесу зумовлена значною лімфоваскуляризацією зовнішніх статевих органів. Вивідні лімфатичні судини з кожного боку несуть лімфу до регіонарних лімфатичних вузлів та одночасно анастомозують між собою. Тому метастази можуть виявлятися з обох боків.

Регіонарні лімфатичні вузли. До регіонарних належать стегові і пахвинні. Метастази в зовнішні та внутрішні клубові лімфатичні вузли вважаються віддаленими (M1).

КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ВУЛЬВИ (код МКХ-10 C51) за системою TNM-7 (2009)

Класифікація повністю відповідає класифікації FIGO.

TNM – клінічна класифікація

T – первинна пухлина

TX	Не досить даних для оцінки первинної пухлини
T0	Первинна пухлина не визначається
Tis	Рак in situ (преінвазивний рак) , інтраепітеліальна неоплазія III ступеня (VIN III)

T1	Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною
T1a*	Пухлина не більше 2 см у найбільшому вимірі та стромальною інвазією не більше 1 мм
T1b*	Пухлина понад 2 см у найбільшому вимірі та стромальною інвазією понад 1 мм
T2	Пухлина будь-якого розміру з поширенням на суміжні промежинні структури: нижня третина уретри, нижня третина піхви, анус
T3**	Пухлина будь-якого розміру з поширенням на наступні структури: верхні 2/3 уретри, верхні 2/3 піхви, слизова оболонка сечового міхура або прямої кишки; або фіксована до тазової кістки

Примітка: *глибина інвазії визначається як розмір пухлини від епітеліально-стромального з'єднання найбільш поверхневого прилеглого сосочка дерми до найглибшої точки інвазії

**Категорія T3 не застосовується у класифікації FIGO – вона кодується як T4.

N – Регіонарні лімфатичні вузли*

NX	Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів
N0	Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів
N1a	Метастази у 1-2 регіонарних лімфатичних вузлах, кожен з яких менше 5 мм у діаметрі у найбільшому вимірі
N1b	Метастаз у 1 регіонарний лімфатичний вузол діаметром 5 мм і більше у найбільшому вимірі
N2a	Метастази у 3 і більше регіонарних лімфатичних вузлах, кожен з яких менше 5 мм у діаметрі у найбільшому вимірі
N2b	Метастази у 2 і більше регіонарних лімфатичних вузлах діаметром 5 мм і більше у найбільшому вимірі

N2c	Метастази у регіонарних лімфатичних вузлах з екстракапсулярним поширенням
N3	Метастази фіксовані або із виразками у регіонарних лімфатичних вузлах

Примітка: *регіонарними лімфатичними вузлами є стегові та пахвинні лімфатичні вузли.

M – Віддалені метастази

MX	Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0	Віддалені метастази не визначаються
M1	Наявні віддалені метастази

pTNM Патоморфологічна класифікація*

Категорії pT, pN та pM відповідають категоріям T, N та M.

pN0 Патогістологічна категорія pN0 виставляється при відсутності метастазів у 6 і більше лімфатичних вузлах після пахвинно-стегової лімфаденектомії, при умові що матеріал для гістологічного дослідження після пахвинної лімфаденектомії повинен включати не менше 6 лімфатичних вузлів.

Примітка: * Коли всі лімфатичні вузли при дослідженні є негативними, однак їх кількість недостатня – класифікувати як pN0 (згідно FIGO кодується як pNx).

G – Гістопатологічна градація

Групування за стадіями

Стадія	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	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1a	M0
	T2	N1b	M0
IIIB	T1	N2a	M0
	T1	N2b	M0
	T2	N2a	M0
	T2	N2b	M0
IIIC	T1	N2c	M0
	T2	N2c	M0
IVA	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	Будь-яке N	M0
Nx	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

Примітка: більше не включає стадію 0 (Tis)

Порівняння класифікації TNM та FIGO

TNM	Вульва	FIGO
T1	Обмежена вульвою/промежиною	I
T1a	< 2 см з інвазією строми < 1,0 мм	IA
T1b	> 2 см або інвазія строми > 1,0 мм	IB
T2	Нижня третина уретри, піхви, анус	II

T3	верхні 2/3 уретри/піхви, слизова оболонка сечового міхура/прямої кишки; фіксована до тазової кістки	IVA
N1a	1-2 лімфатичних вузли < 5,0 мм	IIIA
N1b	1 лімфатичний вузол > 5,0 мм	IIIA
N2a	3 або більше лімфатичних вузлів < 5,0 мм	IIIB
N2b	2 або більше лімфатичних вузлів > 5,0 мм	IIIB
N2c	Екстракапсулярне поширення	IIIC
N3	Фіксовані/спаяні	IVA
M1	Віддалені метастази	IVB

Клініка. Основним симптомом преінвазивного раку вувльви є пруритус (свербіж), хоча майже в третині випадків перебіг VIN тяжкого (III) ступеня безсимптомний. При огляді на тканинах вувльви визначаються поодинокі або Численні, білі або пігментовані плями. Часом для їхньої візуалізації необхідно використовувати додаткові хімічні засоби.

Початкові симптоми інвазивного раку вувльви непаатогномонічні: свербіж, печіння, біль, виділення (характерні і для передракових станів). За формою росту інвазивного раку вувльви розрізняють три основні варіанти – екзофітний, інфільтративний і виразковий. Часто трапляються їхні комбінації. Нерідко спостерігається вторинний рак (відбиток) на протилежній соромітній губі. Часто наявні метастази в пахвинні і стегнові лімфатичні вузли. Найчастіше рак вувльви локалізується на великих соромітних губах (40 %), кліторі та його ділянках (40 %), малих соромітних губах (10 %), промежині (3 %), усій вувльві (4 %). Дуже рідко трапляються метастази у великі соромітні губи (1 %).

Симптоматика нелікованого раку Педжета може тривати до 5 років: у ділянці великих соромітних губ та в періанальній зоні наявні обмежені, злегка випуклі бляшки червоного або білого кольору, які в 50 % випадків переходять в інвазивний рак.

Меланома вувльви у 25–40 % випадків виникає на ґрунті невусу у вигляді темної, насичено чорної, через різні відтінки коричневого плями з легкою випуклістю, папіломатозними грибоподібними розростаннями на широкій основі. Пухлину часто оточують вторинні метастатичні вузлики, так звані сателіти. Меланома вувльви має схильність до раннього лімфогенного і гематогенного метастазування і характеризується значно вищим метастатичним потенціалом, порівняно з меланомами інших локалізацій.

Діагностика. Із спеціальних методів діагностики преінвазивного та інвазивного раку вувльви обов'язковими є вувльоскопія, цитологічне дослідження зскрібків з вогнищ лейкоплакії, відбитків з виразок, прицільна біопсія. Для вибору місця прицільної біопсії доцільно використовувати аплікації 3 % оцтової кислоти, а також толуїдинового синього. Фарба забарвлює ядра клітин. Після аплікації протягом 1 хв на тканини вувльви його змивають 1 % оцтовою кислотою. Інтактна шкіра не забарвлюється. Синє забарвлення лишається лише на ділянках пошкодженого епідермісу.

При інвазивних формах раку вувльви необхідне візуальне і пальпаторне обстеження вувльви та регіонарних лімфатичних вузлів, пункція підозрілих на метастатичне ураження лімфатичних вузлів з цитологічним дослідженням пунктату. Пряма і непряма лімфографія дають інформацію про стан внутрішніх клубових лімфатичних вузлів.

Лікування. Для лікування раку вувльви застосовуються хірургічний, променевий, хіміотерапевтичний методи та їхні поєднання.

Преінвазивний рак вувльви та початковий інвазивний рак вувльви вимагають простої вувльвектомії – поверхневого видалення шкірно-слизових покривів з підлеглими тканинами.

Інвазивна карцинома з інвазією <1 мм. Радикальне широке місцеве висічення

I стадія хвороби з інвазією > 1 мм. Радикальне місцеве висічення з іпсилатеральною паховою лімфаденектомією для латералізованих уражень та двосторонньої лімфаденектомією при централізованих ураженнях

При ураженні II стадії можна застосовувати двосторонню пахову лімфаденектомію та радикальне місцеве висічення (або модифіковану радикальну вувльвектомію) за умови, що

при збереженні критичної структури середньої лінії можна досягти не менше 1 см чітких меж у всіх напрямках.

III або IV стадія захворювання. Ці ураження слід лікувати за допомогою ПТ та хіміосенсибілізації (цисплатиною або 5-FU). Окремі випадки можна лікувати радикальною вульвектомією. При певних випадках персистуючого або рецидивуючого перебігу захворювання може бути застосована екзентераційна операція.

У молодих жінок з екзофітною формою росту пухлини розмірами до 2 см, якщо процес не локалізується в ділянці клітора, уретри, можна застосувати кріодеструкцію.

Цей же метод можна використати при локальних рецидивах після хірургічного чи променевого лікування і при абсолютних протипоказаннях до хірургічного лікування. Кріодеструкція може поєднуватися з інтратуморальною та лімфотропною хіміотерапією.

Більш поширені процеси вимагають тотальної вульвектомії – видалення пухлини зі шкірно-слизовими покривами вульви, клітковиною у фасціальному футлярі окістя симфізу та м'язів тазового дна, включаючи поверхневу фасцію промежини. Підозра на наявність регіонарних метастазів зумовлює необхідність поєднання тотальної вульвектомії з пахвинно-стегною, а за необхідності і клубовою лімфаденектомією. Ураження раковим процесом нижньої третини уретри зумовлює необхідність виконання комбінованої вульвектомії – поєднання розширеної вульвектомії з резекцією уретри.

Для лікування II–IVa стадій раку вульви в плані комбінованого лікування застосовується системна хіміотерапія препаратами платини, блеоміцином. Значно поліпшуючи операбельність процесу, вона може збільшувати тривалість безрецидивного періоду та загальне виживання.

Регіонарна ендолімфатична хіміотерапія здійснюється введенням хіміопрепаратів безпосередньо в мобілізовану лімфатичну судину тильної поверхні стопи. Інтратуморальне введення хіміопрепаратів (метотрексат, блеоміцин) застосовується при рецидивах після використання традиційних методів лікування.

Рак вульви не вважається високочутливим до променевого лікування, на відміну від раку шийки матки. Але при III стадії раку вульви при неефективності хіміотерапії та безперспективності хірургічного втручання віддається перевага опроміненню первинного вогнища. Лікування проводиться на γ -терапевтичних установках (краще електронно-променева терапія) в доопераційній сумарній вогнищевій дозі 20–35 Гр; на пахвинні лімфатичні вузли доопераційна сумарна вогнищева доза становить 36 Гр. Дистанційне опромінення часом поєднується з внутрішньотканинною γ -терапією або близькофокусною рентгенотерапією.

Прогноз. Ефективність лікування раку вульви в основному залежить від стадії і проведення адекватної терапії.

При I стадії захворювання 5-річне виживання хворих сягає 85–90 %. Комбіноване лікування раку вульви всіх стадій надає можливість вижити 5 років 55–60 % хворих. Виключно променеве лікування раку вульви дає значно гірші результати, бо рак вульви і особливо метастатичні пухлини є радіорезистентними. Результати 5-річного виживання сягають 20–30 %.