



Клинические рекомендации

# Плоскоклеточный рак влагалища

МКБ 10: **C52**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения: **2017** (пересмотр каждые 3 года)

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское общество клинической онкологии**

## Оглавление

|  |     |
|--|-----|
| Ключевые слова .....   | 3   |
| Список сокращений.....   | 4   |
| 1. Краткая информация .....  | 5   |
| 2. Диагностика .....   | 8   |
| 3. Лечение.....  | 10  |
| 4. Реабилитация .....  | 144 |
| 5. Профилактика .....  | 144 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания..... | 144 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи .....                          | 15  |
| Список литературы.....   | 155 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы .....                                 | 177 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....       | 188 |
| Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....                             | 200 |
| Приложение В. Информация для пациентов .....                               | 21  |

**Ключевые слова**

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

## Список сокращений

РВл – рак влагалища

ПлРВл – плоскоклеточный рак влагалища

ЛТ – лучевая терапия

ЭКГ – электрокардиография

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

СД - суммарная доза

РШМ - рак шейки матки

УЗДГ - ультразвуковое доплерография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ДЭС – диэтилстильбэстрол

AJCC – Американским объединенным комитетом по раку

GTV – непосредственный опухолевый объем (макроскопически визуализируемый)

CTV – клинический объем мишени

PTV – планируемый опухолевый объем

FIGO – Международная Федерация Гинекологов и Акушеров

IMRT - лучевая терапия с модулированной интенсивностью

TNM - Международная классификация стадий злокачественных новообразований

VAIN - интраэпителиальная неоплазия влагалища/узлы – лимфатические узлы

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение

**Плоскоклеточный рак влагалища** – злокачественное новообразование, возникающие из покровного плоского эпителия влагалища женщины.

### 1.2 Этиология

Этиология и патогенез рака влагалища во многом остаются неясными, в первую очередь из-за низких показателей заболеваемости. С учетом единого эмбриогенеза вульвы, влагалища и шейки матки из урогенитального синуса предполагается, что они имеют общие этиологию и патогенез [1]. Однако абсолютно отождествлять эти опухоли нельзя. Исключение составляет светлоклеточная аденокарциномы влагалища — её возникновение связано с воздействием ДЭС. ДЭС применяли в 40–50 - х годах для сохранения беременности у женщин группы высокого риска.

В патогенезе РВл возможную отрицательную роль играют следующие факторы:

- инфицирование женщины в течение жизни вирусами HPV, HSV-2 и HIV с проявлением в виде остроконечной кондиломы;
- постменопаузальная гипоэстрогения;
- тяжелые хронические сенильные кольпиты;
- инволютивные, дистрофические посткастрационные и возрастные процессы;
- хронические неспецифические вагиниты;
- канцерогенный эффект лучевой терапии в развитии рака влагалища подтверждается многочисленными сообщениями о возникновении плоскоклеточного рака влагалища через 10-30 лет после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки;
- светлоклеточный рак влагалища у девочек и молодых женщин связывают с трансплацентарным карциногенезом (использованием 17  $\beta$ -эстрадиола и диэтилстильбэстрола их матерями для лечения различных осложнений беременности).

### 1.3 Эпидемиология

В США в 2016 году выявлено 4620 новых случаев злокачественной патологии влагалища и 950 смертельных исходов [2]. Первичный рак влагалища — редко встречающаяся опухоль. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов первичный рак влагалища составляет около 1%. Вместе с тем метастатическое поражение влагалища встречается значительно чаще (до 20%) и является

результатом распространения следующих злокачественных новообразований: рака эндометрия и хориокарциномы (24 - 55%), рака шейки матки (33%), мочевого пузыря и почек (5%), прямой кишки (2%), молочной железы (1%) и яичников (1%). Почти 90% всех гистологических типов злокачественных опухолей влагалища приходится на плоскоклеточный рак [3].

#### **1.4 Кодирование по МКБ - О**

C52 – злокачественное новообразование влагалища

#### **1.5 Классификация**

Международная морфологическая классификация рака влагалища

##### **I. Эпителиальные опухоли**

1. Плоскоклеточный рак (эпидермоидный) (8070/3)
2. Аденокарцинома (8140/3)

а) цилиндроклеточный тип;

б) эндометриодная аденокарцинома (8380/3);

в) светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома (8310/3).

##### **II. Неэпителиальные опухоли**

##### **III. Смешанные опухоли**

1. Опухоли меланообразующей системы

##### **2. Прочие опухоли**

##### **IV. Вторичные опухоли.**

##### **V. Неклассифицируемые опухоли.**

В таблице 1 представлено стадирование плоскоклеточного рака влагалища по двум классификациям TNM (7-е издание, 2010) и FIGO (2009). Классификация применяется только для первичного рака влагалища. Опухоли во влагалище метастатического характера должны быть исключены. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль влагалища, распространяющаяся на вульву, должна быть классифицирована как рак вульвы.

**Таблица 1. Международная клиническая классификация рака влагалища по критерию TNM (2010) и стадиям комитета FIGO (2009)**

| <b>TNM</b>                                | <b>FIGO</b> | <b>Объем поражения</b>   |
|---|-------------|--|
| T0  |             | Первичная опухоль не определяется  |
| Tis                                       | *           | Преинвазивная карцинома  |
| T1  | I           | Опухоль ограничена влагалищем  |
| T2  | II          | Опухоль вовлекает паравагинальные ткани, но не распространяется на стенки таза                                       |
| T3  | III         | Опухоль распространяется на стенки таза  |
| T4  | IVA         | Опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы малого таза |
|   | IVB         | Отдаленные метастазы   |
| <b>N — регионарные лимфатические узлы</b> |             |  |
| NX  |             | Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов   |
| N0  |             | Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов  |
| <b>Верхние 2/3 влагалища</b>              |             |  |
| N1  |             | Метастазы в тазовых лимфатических узлах  |
| <b>Нижние 2/3 влагалища</b>               |             |  |
| N1  |             | Метастазы в паховых лимфатических узлах с одной стороны  |
| N2  |             | Метастазы в паховых лимфатических узлах с обеих сторон   |
| <b>M — отдаленные метастазы</b>           |             |  |
| MX  |             | Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов  |
| M0  |             | Нет признаков метастазов   |
| M1  |             | Имеются отдаленные метастазы   |

*Примечание: \* в данной классификации стадия 0 (карцинома «in situ») была удалена, поскольку это - преинвазивное образование. FIGO не включает фактор поражения паховых лимфоузлов в определение стадий, а AJCC (Американский объединенный комитет по раку) относит опухоли T1—T3 с поражением паховых лимфоузлов к III стадии. В III стадию также включают опухоли, поражающие лобковый симфиз.*

**Таблица 2. Группировка по стадиям рака влагалища (FIGO и TNM)**

| <b>Стадии</b> | <b>T</b> | <b>N</b> | <b>M</b> |
|---------------|----------|----------|----------|
| I             | Tis      | N0       | M0       |
|               | T1       | N0       | M0       |
| II            | T2       | N0       | M0       |
| III           | T3       | N0       | M0       |
|               | T1       | N1       | M0       |
|               | T2       | N1       | M0       |
|               | T3       | N1       | M0       |
| IVA           | T4       | N любая  | M0       |
| IVB           | T любая  | N любая  | M1       |

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациентки с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [4].

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

### 2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуются общее физикальное обследование и врачебный гинекологический осмотр [5,6,7].

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

**Комментарии:** *осмотр и пальпация вульвы, осмотр влагалища с использованием зеркала Симпсона, поскольку при использовании зеркала Куско некоторые зоны влагалища (передняя и задняя стенки) плохо просматриваются, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование, пальпация периферических лимфатических узлов.*

*В диагностике первичного рака влагалища должны учитываться следующие критерии:*

- *первичный очаг опухоли должен располагаться только во влагалище;*
- *эпителий шейки матки, канала шейки матки, эндометрия должен быть интактным (негативная аспирационная биопсия);*
- *первичный рак влагалища может иметь бессимптомное течение [3].*

### 2.3 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 [5, 6, 7].

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

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

- Рекомендуется взятие мазков с шейки матки и цервикального канала и проведение аспирационной биопсии эндометрия с цитологическим и морфологическим исследованиями [5, 6, 7].



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

**Комментарий:** *взятие мазков – обязательный метод исследования пациенток при подозрении на опухоль шейки матки, проведение аспирационной биопсии эндометрия – при подозрении на патологию эндометрия.*

- Рекомендуется выполнить вульвоскопию, вагиноскопию и кольпоскопию [5,6,7].

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

**Комментарий:** *выполнение вагиноскопии – наиболее простой метод визуализации опухолевого образования вульвы.*

- Рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости (надпочечники - при аденокарциноме влагалища), пахово-бедренных и забрюшинных лимфоузлов (в первую очередь – подвздошных л/узлов), надключичных л/у (метастазы аденокарциномы влагалища) для оценки распространенности опухолевого процесса [5,6,7].

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

**Комментарий:** *УЗИ – метод визуализации распространенности опухолевого процесса в брюшной полости, полости малого таза, а также в регионарных и отдаленных л/узлах.*

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

- Рекомендуется выполнить цистоскопию и ректороманоскопию при распространенных стадиях РВл [8].

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

- Рекомендуется выполнить раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки и цервикального канала при подозрении на метастатический характер РВл [8].

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

- Рекомендуется выполнить обследование молочных желез, яичников и других органов при подозрении на метастатический характер РВл [8].

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

- Рекомендуется выполнить экскреторную внутривенную урографию (при местнораспространенном раке или при наличии жалоб) [8].

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

### 3. Лечение

- Рекомендуется лучевая терапия как основной метод радикального лечения больных раком влагалища. Хирургическое лечение возможно при небольшом размере первичной опухоли [9, 10].

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

- Рекомендуется **при плоскоклеточном раке влагалища TisN0M0 стадии:** лечение VAIN I – мониторинг; лечение VAIN II и III зависит от распространенности процесса. \_

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

**Комментарий:** лазерная хирургия; или широкая локальная эксцизия с/без пересадкой кожного лоскута; или частичная/полная вагинэктомия с/без пересадки кожного лоскута; или химиотерапия; или внутриполостная ЛТ.

- Рекомендуется **при плоскоклеточном раке влагалища T1N0M0 (I) стадии** проведение сочетанной ЛТ; проведение внутриполостной ЛТ (брахитерапия) в самостоятельном варианте - преимущественно при локальных опухолях [11].

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

**Комментарий:**

- вид брахитерапии выбирается с учетом распространения опухолевого процесса и локализации;
- внутриполостная лучевая терапия проводится в случаях поверхностного роста опухоли влагалища (< 0,5 см), все остальные варианты распространения опухолевого процесса предполагают проведение внутритканевого облучения;
- возможно рассматривать варианты хирургического лечения: широкая локальная эксцизия или вагинэктомия с реконструкции влагалища, по показаниям - неоадъювантная лучевая терапия; вагинэктомия и лимфодиссекция, с/без реконструкции влагалища, по показаниям - неоадъювантная лучевая терапия [12];
- рекомендуется рассматривать адъювантную ЛТ при положительных краях резекции [12].
- Рекомендуется **при плоскоклеточном раке влагалища T2N0M0 (II) стадии**

проведение сочетанной ЛТ [13,14,15,16,17]

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

**Комментарий:** вид брахитерапии выбирается с учетом распространения опухолевого процесса и локализации; возможны варианты комбинированного лечения: вагинэктомию и экзентерацию органов малого таза с внутриполостной и/или дистанционной ЛТ [18,19,20]; химиотерапия применяется в ряде клинических центров в попытке улучшения локального контроля.

- Рекомендуется при плоскоклеточном раке влагалища III стадии (T3N0M0; T1N1M0; T2N1M0; T3N1M0) дистанционная лучевая терапия в комбинации с/без внутриместной лучевой терапии [21,22,23].

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

**Комментарий:** возможны варианты хирургического лечения в комбинации с дистанционной лучевой терапией, показаниям дополняется внутриместной лучевой терапией.

- Рекомендуется при плоскоклеточном раке влагалища IVA стадии (T4, любая N, M0) сочетанная ЛТ [24,25,26,27].

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

**Комментарий:** возможны варианты хирургического лечения в комбинации с дистанционной лучевой терапией и/или внутриместной лучевой терапией; ряд авторов, ссылаясь на общность этиопатогенеза рака влагалища и шейки матки, рекомендует в случаях распространенного плоскоклеточного рака влагалища дополнять лучевое лечение последующими курсами полихимиотерапии на основе препаратов платины.

- Рекомендуется при плоскоклеточном раке влагалища IVB стадии (любая T, любая NM1) (отдаленные метастазы) лучевая терапия как паллиативное лечение для облегчения симптомов и улучшения качества жизни больной; или варианты химиотерапевтического лечения, применяемого при плоскоклеточном раке других локализаций [28,29,30].

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

**Комментарий:** паллиативное дистанционное облучение/брахитерапия - при местнораспространенном опухолевом процессе без/с распадом.

- Рекомендуются при лечении рецидивов плоскоклеточного рака влагалища индивидуальные схемы ЛТ и ХТ; при локальной операбельной остаточной опухоли — эвисцерация органов малого таза [31].

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

**Комментарий:**

ü Методика проведения дистанционной лучевой терапии зависит от первичной локализации опухоли и степени распространения опухолевой инфильтрации. В случае локализации опухоли в верхней 2/3 влагалища, проводится дистанционное облучение малого таза. При локализации опухоли в нижней трети влагалища – проводится облучение малого таза и паховых областей.

ü Накопленный клинический опыт применения технологии IMRT (лучевая терапия с модулированной интенсивностью) достаточно часто используется в лечении рака

влагалища [34,35]. Какие-либо публикации по клиническим или дозиметрическим результатам не представлены.

ü Топометрическая подготовка к проведению лучевой терапии проводится в положении лежа на спине с иммобилизацией верхней и нижней части тела (подголовник и подставка под колени). Возможно использовать рентген контрастные маркеры фиксируемые при клиническом осмотре больной на коже живота с целью верификации нижней границы опухоли (GTV граница) и интроитус. В некоторых клинических центрах КТ-топометрию проводят при полном мочевом пузыре (пациентку просят опорожнить мочевой пузырь и далее за 20 мин до исследования необходимо выпить 200 мл воды, и в последующим перед каждой процедурой облучения). Это предполагает идентичное расположение тела и шейки матки в процессе облучения. Рекомендуется проводить КТ-топометрию с внутривенным контрастированием для лучшей визуализации тазовых сосудов. ПЭТ-КТ является вспомогательным для определения первичного опухолевого объема GTV.

ü Нет определенного консенсуса по рекомендациям оконтуривания при планировании объема облучения для дистанционной лучевой терапии рака влагалища. Обычно применяются правила оконтуривания по аналогии рекомендаций по лучевой терапии рака шейки и тела матки. GTV – это первичная опухоль, определяемая при клиническом осмотре, данным КТ/МРТ, ПЭТ. CTV-T включает всю влагалищную трубку, шейку и парацервикальную область, паравагинальные ткани. При локализации опухоли в нижней трети влагалища, включается интроитус. CTV-N включает различные тазовые лимфатические узлы ниже уровня общих подвздошных лимфатических узлов с учетом локализации первичной опухоли:

Ø при локализации в верхней 2/3 влагалища – запирательные, наружные и внутренние подвздошные, пресакральные и параректальные лимфатические узлы;

Ø при локализации в нижней трети влагалища – пахово-бедренные и дистальные наружные подвздошные лимфатические узлы;

Ø при опухолях, локализующихся на задней стенке влагалища – пресакральные и параректальные тазовые лимфатические узлы.

$$\text{Ø } PTV1 = CTV-T + 15 \text{ мм}$$

$$\text{Ø } PTV2 = CTV-N + 7 \text{ мм}$$

$$\text{Ø } PTV = PTV1 + PTV2$$

ü Оконтуривание органов риска: мочевой пузырь, прямая кишка, петли тонкого кишечника, анус, костный мозг (крестцовая кость, копчик, тело L5, вертлужная впадина, проксимальная часть бедренной кости), головка бедренной кости.

ü **Брахитерапия:** применяются вагинальные аппликаторы при вагинальной интраэпителиальной неоплазии или поверхностных образованиях глубиной инвазии до 5 мм. При инвазии более 5 мм – проводится внутритканевая лучевая терапия (как правило после дистанционной лучевой терапии). При локализации опухоли в верхней 2/3 влагалища проводится внутрисполостная лучевая терапия по аналогии лечения рака шейки матки. При локализации опухоли в средней и нижней трети влагалища, ограниченная задней его стенкой возможно применение цилиндрического аппликатора как вагинально, так и ректально.

ü **Дозы-фракционирование:** дистанционное облучение первичной опухоли и зоны региональных лимфатических узлов РД 2 Гр 5 дней в неделю СД 46 – 50 Гр. При отсутствии условий для проведения брахитерапии – локальный буст

ü **Брахитерапия:** самостоятельная на глубину 5 мм от слизистой РД 5,5 Гр СД 33 Гр в течение 10 – 19 дней; внутрисполостная лучевая терапия РД 7 Гр 3-4 фракции 1 раз в 5-6 дней; внутритканевая лучевая терапия 20 - 30 Гр.

### **3.1 Химиотерапия**

- Рекомендуется проведение химиотерапии **в неоадиювантном режиме** (применяются 2-3 курса) при распространенном плоскоклеточном РВл [36].

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

- Рекомендуется проведение химиотерапии **в адиювантном режиме** (1-ая линия и последующие линии; 6 курсов или до прогрессирования).

#### **Комментарий:**

- **Минимальный объем химиотерапии:**
  - Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 21 день до 6 курсов;
  - Цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + 5-Фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 дни с интервалом в 21 день до 6 курсов.
- **Оптимальный объем химиотерапии:**

наклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день с интервалом 3 недели [37,38,39]

- - наклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + Карбоплатин AUC 5-6 в 1 день с интервалом 3 недели;
  - цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + Гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1,8 дни с интервалом 3 недели;
  - кселода 2500 мг/м<sup>2</sup> /сут с 1-14 дни с интервалом 3 недели [40].

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

**Комментарий:** при распространенном плоскоклеточном РВл проводится ЛТ с платиносодержащей сенсibiliзирующей химиотерапией, как при плоскоклеточном раке

шейки матки, например, цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю [41]; химиотерапия, схожая с режимами химиотерапии, используемыми при РШМ.

### **3.2 Симптоматическое лечение**

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

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

## **4. Реабилитация**

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии, и/или лучевой терапии.

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

## **5. Профилактика**

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения по поводу плоскоклеточного рака влагалища:
  1. последующие консультации каждые 3 месяца в течение первых двух лет;
  2. каждые 6 месяцев до 5 лет после лечения;
  3. каждый год после 5 лет;

или при появлении жалоб;

1. 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 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 морфологическое исследование удаленного препарата (при проведении хирургического лечения)   | Ib                                  | A                                   |
| 4 | Выполнена консультация онколога после операции для определения 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 | Выполнена неoadъювантная химиолучевая терапия в соответствии с указанными рекомендациями  | II                                  | A                                   |
| 7 | Выполнена адъювантная лучевая терапия в соответствии с указанными рекомендациями  | II                                  | A                                   |
| 8 | Выполнен курс химиолучевой терапии не позднее 28 дня от выявления метастатической болезни или хирургического вмешательства по удалению первичной опухоли при наличии метастазов (в отсутствии послеоперационных осложнений) | IV                                  | C                                   |

### Список литературы

1. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. BMJ. 2010;341:c 3493.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2016.
3. Kosary CL. Cancer of the Vagina. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.

4. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA: Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1311-44.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – л.: Медицина, 1989. – С. 462.
6. Виноградова Л.В. Диагностика и профилактика опухолей влагалища // Росс. мед. журн. – 2005.- №1. – С. 28-29.
7. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA: Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1311-44.
8. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В., Грицай А.Н. Злокачественные опухоли влагалища. / Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей под ред. В.П. Козаченко - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: «Издательство Бином», 2016. – С. 97-108.
9. Gallup D.G., Talledo O.E., Shah K.J., Hayes C. Invasivesquamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. Obstet Gynecol. 1987. 69:782-785
10. Perez CA, Gersell DJ, McGuire WP, Morris M. Vagina. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:811-840.
11. Frank C.A., Korba A., Sharma S. Dosimetricconsiderations in irradiation of carcinoma og the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1977. 62:138-147.
12. Stock RG, Chen AS, Seski J. A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecol Oncol. 1995 Jan. 56(1):45-52.
13. Perez CA, Camel HM, Galakatos AE, et al.: Definitive irradiation in carcinoma of the vagina: long-term evaluation of results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15 (6): 1283-90, 1988.
14. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, et al.: Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 (1): 138-47, 2005.
15. Tran PT, Su Z, Lee P, et al.: Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. Gynecol Oncol 105 (3): 641-9, 2007.
16. Lian J, Dundas G, Carlone M, et al.: Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. Gynecol Oncol 111 (2): 298-306, 2008.
17. Andersen ES: Primary carcinoma of the vagina: a study of 29 cases. Gynecol Oncol 33 (3): 317-20, 1989
18. Rubin SC, Young J, Mikuta JJ: Squamous carcinoma of the vagina: treatment, complications, and long-term follow-up. Gynecol Oncol 20 (3): 346-53, 1985.
19. Stock RG, Chen AS, Seski J: A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina: analysis of prognostic factors and treatment modalities. Gynecol Oncol 56 (1): 45-52, 1995.
20. Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, et al.: The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. Gynecol Oncol 81 (3): 360-5, 2001.
21. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, et al.: Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62 (1): 138-47, 2005.
22. Tran PT, Su Z, Lee P, et al.: Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. Gynecol Oncol 105 (3): 641-9, 2007.
23. Lian J, Dundas G, Carlone M, et al.: Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. Gynecol Oncol 111 (2): 298-306, 2008.
24. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, et al.: Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 35 (5): 891-905, 1996.



25. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, et al.: Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62 (1): 138-47, 2005.
26. Tran PT, Su Z, Lee P, et al.: Prognostic factors for outcomes and complications for primary squamous cell carcinoma of the vagina treated with radiation. *Gynecol Oncol* 105 (3): 641-9, 2007.
27. Lian J, Dundas G, Carlone M, et al.: Twenty-year review of radiotherapy for vaginal cancer: an institutional experience. *Gynecol Oncol* 111 (2): 298-306, 2008.
28. Grigsby PW: Vaginal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 3 (2): 125-30, 2002.
29. Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW, et al.: Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 14 (1): 110-7, 2004 Jan-Feb.
30. Samant R, Lau B, E C, et al.: Primary vaginal cancer treated with concurrent chemoradiation using Cis-platinum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (3): 746-50, 2007.
31. Tabata T, Takeshima N, Nishida H, Hirai Y, Hasumi K. Treatment failure in vaginal cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Feb. 84(2):309-14.
32. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):466-78.
33. Mell L.K., Mundt A.J. Survey of IMRT use in the United States, 2004. *Cancer J*. 2005. 104:1296 – 1303.
34. Mell L.K., Mundt A.J. IMRT in gynecological cancers: growing support, growing acceptance. *Cancer J*. 2008.14:198 – 199.
35. Benedetti Panici P, Bellati F, Plotti F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2):307-311.
36. 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.
37. 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
38. 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.
39. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at <http://www.nccn.org>. Accessed: December 8, 2011.
40. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD, Berek JS, Creasman WT. Phase II trial of cisplatin in advanced or recurrent cancer of the vagina: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1986 Jan. 23(1):101-4

Конфликт интересов отсутствует.

#### **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**

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-акушеры –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)**

| <b>Уровни достоверности доказательств</b> | <b>Описание</b>   |
|---|---|
| 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 убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)**

| Уровень<br>убедительности<br>рекомендации | Уровни<br>достоверности<br>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                                      |
| C   | 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

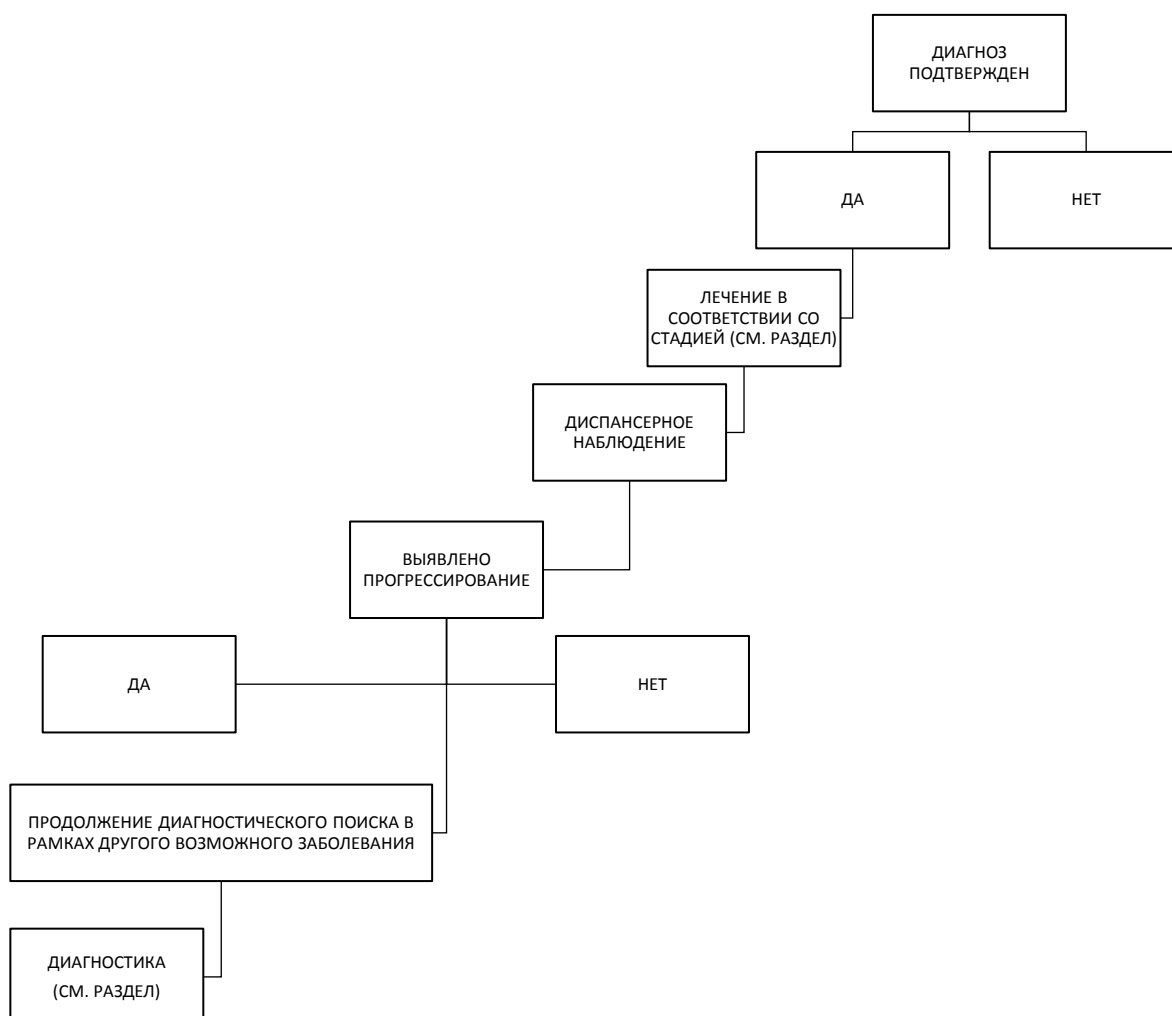
замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

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 Б. Алгоритмы ведения пациента

### Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больной раком влагалища



**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 усиливаться примерно через 2 недели после начала лечения; тошнота и рвота; диарея; изменения кожи; низкие показатели крови) носят временный характер и прекращаются, когда лечение закончилось.