



Оцінювання ефективності фотодинамічної терапії хвороби Боуена вульви

В. В. Дунаєвська  *1,2,A-F, Є. О. Горкавий  2,B,C

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, ²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жіночих статевих органів рак вульви посідає 4 місце (3–8 %), хоча це захворювання вважають рідкісним. У США щороку діагностують майже 4 тисячі нових випадків раку вульви, 850 жінок помирають від цієї онкопатології. В Україні щороку реєструють майже 650 нових випадків цього захворювання. Передраковим ураженням вульви, поряд із хворобою Педжета, є хвороба Боуена, що здатна прогресувати до плоскоклітинного раку. Один з ефективних методів лікування цієї хвороби в ділянці вульви – фотодинамічна терапія (ФДТ).

Мета роботи – оцінити ефективність і толерантність фотодинамічної терапії в жінок, у котрих діагностовано хворобу Боуена вульви (ХБВ).

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективне дослідження пацієнок із ХБВ тяжкого ступеня, які отримували лікування принципово новим методом – ФДТ із застосуванням системного фотосенсибілізатора фотолону. Під час і після ФДТ здійснили періопераційне знеболювання пацієнтів і зменшення запального процесу за допомогою анальгетиків, місцевих анестетиків, а також периферичну блокаду статевого нерва (пудендальний блок).

Результати. У дослідженні взяли участь 23 жінки, середній вік – 38,1 року (діапазон – 30–54 роки). За результатами низки досліджень гістологічним і цитологічним методами, біопсії та вульвоскопії встановили діагноз ХБВ, що нині класифікований як плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня. Лікування здійснили за допомогою фотодинамічної терапії. У 73,8 % пацієнтів із ХБВ і зонами ураження слизової вульви на 25 %, 50 % і 100 % визначили повну відповідь на опромінення методом ФДТ після першої, другої та третьої серій процедури протягом від 3 місяців до 1–2 років спостереження. Часткова відповідь – у 13,1 % жінок, відсутність ефекту – також у 13,1 % випадків. У деяких пацієнок больові відчуття сягали рівня від помірного до інтенсивного.

Висновки. Незважаючи на невелику вибірку пацієнтів із ХБВ, ФДТ із використанням як фотосенсибілізатора фотолону й оптимізованого режиму фотовипромінювання – потенційний терапевтичний органозберігальний варіант лікування хворих на плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня. Втім необхідні наступні дослідження процедури ФДТ і вибору методу знеболювання в поєднанні з різними анальгетиками в пацієнтів із високим відсотком ураження вульви.

Ключові слова:

рак вульви, хвороба Боуена вульви, фотодинамічна терапія, плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 49-55

*E-mail: katryxa11@meta.ua

An assessment of photodynamic therapy efficacy for the treatment of Bowen's disease of the vulva

V. V. Dunaievska, Ye. O. Horkavyi

Vulvar cancer occupied the 4th place (3–8 %) in the distribution of the malignant neoplasms of female genital organs, although this disease is considered to be rare. In the United States, about 4,000 new cases of vulvar cancer are diagnosed every year, and 850 women die from this cancer. An estimated 650 new cases of this disease are reported per year in Ukraine. One of the precancerous lesions of the vulva along with Paget's disease is Bowen's disease, which can progress to squamous cell carcinoma. Photodynamic therapy (PDT) is regarded as an effective method of this disease treatment in the vulva area.

The aim of this study was to assess the efficacy and tolerability of PDT in women with Bowen's disease of the vulva (BDV).

Materials and methods. A retrospective study of patients with high-grade Bowen's disease of the vulva, who were treated with a fundamentally new method of PDT using a systemic photosensitizer photolon, was carried out. During and after PDT, perioperative anesthesia and reduction of the inflammatory process were performed for patients with the help of analgesics, local anesthetics and peripheral blockade of the pudendal nerve (pudendal nerve block).

Results. 23 women with a mean age of 38.1 years (range 30–54 years) were included in the study. Based on a number of histological and cytological methods, biopsy and vulvoscopy, the diagnosis of BDV was established, which is currently classified as high-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva. Treatment was performed with PDT.

The complete response rate of BDV patients with area percentage of the vulvar mucosa lesions of 25 %, 50 % and 100 % was 73.8 % following irradiation after the 1st, 2nd and 3rd series of PDT for 3 months to 1–2 years of follow-up. A partial response was achieved in 13.1 %, while no effect was also reported in 13.1 % of patients. In addition, some patients experienced pain of moderate to severe intensity.

Conclusions. Despite the small sample of BDV patients, PDT using both photolon as photosensitizer and an optimized photoirradiation regimen is a potential therapeutic organ-sparing treatment option for patients with high-grade squamous intraepithelial lesions of the vulva. However, there is still a need to study the PDT procedure and the anesthesia choice in combination with various analgesics for patients with a high area percentage of vulvar lesions.

Key words:

vulvar cancer, Bowen's disease, photodynamic therapy, high-grade squamous intraepithelial lesion.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (1), 49-55

Ключевые слова:

рак вульвы,
болезнь
Боуэна вульвы,
фотодинамическая
терапия,
плоскоклеточное
интраэпителиальное
поражение вульвы
тяжелой степени.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 49-55

Оценка эффективности фотодинамической терапии болезни Боуэна вульвы

В. В. Дунаевская, Е. А. Горкавий

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов рак вульвы занимает 4 место (3–8 %), хотя это заболевание считают редким. В США ежегодно диагностируют около 4 тысяч новых случаев рака вульвы, 850 женщин умирают от этой онкопатологии. В Украине ежегодно регистрируют примерно 650 новых случаев этого заболевания. Предраковым поражением вульвы, кроме болезни Педжета, является болезнь Боуэна, которая способна прогрессировать до плоскоклеточного рака. Один из эффективных методов лечения этой болезни в области вульвы – фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель работы – оценить эффективность и толерантность фотодинамической терапии у женщин, страдающих болезнью Боуэна вульвы (ББВ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациенток с болезнью Боуэна вульвы тяжелой степени, которые получали лечение принципиально новым методом – ФДТ с применением системного фотосенсибилизатора фотолонна. Во время и после ФДТ провели периоперационное обезболивание пациентов и уменьшение воспалительного процесса с помощью анальгетиков, местных анестетиков, а также периферическую блокаду полового нерва (пудендальный блок).

Результаты. В исследование включены 23 женщины, средний возраст – 38,1 года (диапазон – 30–54 года). По результатам ряда исследований гистологическим и цитологическим методами, биопсии и вульвоскопии установлен диагноз ББВ, которую классифицируют как плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы тяжелой степени. Лечение проводили с помощью фотодинамической терапии.

У 73,8 % пациенток с ББВ и зонами поражения слизистой вульвы на 25 %, 50 % и 100 % отмечен полный ответ на облечение методом ФДТ после первой, второй и третьей серий процедуры в течение от 3 месяцев до 1–2 лет наблюдения. Частичный ответ – у 13,1 % женщин, отсутствие эффекта – также в 13,1 % случаев. У некоторых пациенток болевые ощущения достигали уровня от умеренного до интенсивного.

Выводы. Несмотря на небольшую выборку пациентов с болезнью Боуэна вульвы, ФДТ с использованием как фотосенсибилизатора фотолонна и оптимизированного режима фотоизлучения – потенциальный терапевтический органосохраняющий вариант лечения пациенток с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением вульвы тяжелой степени. Однако необходимы дальнейшие исследования процедуры ФДТ и выбора метода обезболивания в сочетании с различными анальгетиками у больных с высоким процентом поражения вульвы.

У жінок вульва – найбільш тендітна ділянка, схильна до різних запалень та інфекцій. Серед онкогінекологічних захворювань четверте місце посідає саме рак вульви, що становить 3–8 % вперше виявлених випадків гінекологічного раку щорічно, у світі стандартизований показник цього захворювання на 100 000 тисяч жіночого населення дорівнює 0,88 (світовий стандарт, ASR). Щороку в Україні реєструють майже 650 нових випадків. У 2018 р. показник захворюваності становив 2,8 (1,1 на 100 000 тис. жіночого населення). Отже, рак вульви потребує особливої уваги в зв'язку з тяжкістю клінічного перебігу та низькою ефективністю лікування [1,2].

Інвазивний рак вульви частіше діагностують у жінок старшого віку (60 % хворих віком 56–70 років) з ендокринно-обмінними розладами. Преінвазивний рак вульви виявляють у молодших жінок – віком 35–40 років.

Хвороба Боуэна – одне з передракових уражень вульви, що згодом може прогресувати до плоскоклеточного раку, якщо не діагностувати і не лікувати на ранній стадії. Патологія вперше описана американським дерматологом Джоном Т. Боуеном у 1912 році, а в 1914 році названа його іменем [3]. Хвороба Боуэна – справжній плоскоклеточний рак *in situ* [4], що має потенціал прогресувати до плоскоклеточного раку. Він може розвинути на будь-якій ділянці шкірної поверхні або слизових оболонок, більшість із яких потрапляє під дію сонячних променів, рідше відбувається ураження вульви [5,6].

Точна причина розвитку хвороби Боуэна вульви (ХБВ) не відома. Втім із фахової літератури відомо про зв'язок із вірусом папіломи людини, оскільки у виникненні плоскоклеточного раку вульви важливу роль відіграє

інфікування тканин вульви вірусом папіломи людини (ВПЛ) 16, 18, 31 і 33 типів [7]. Але є хворі на рак вульви, в яких захворювання виникає на тлі ендокринно-обмінних порушень без клінічних і цитологічних ознак вірусної контамінації (койлоцитозу) [8].

У жінок із хворобою Боуэна спочатку може не бути явних симптомів, але з часом може з'явитися свербіж або відчуття печіння. Якщо вчасно не призначити лікування, у 10–12 % випадків може перерости в інвазивну карциному. Діагноз ґрунтується передусім на гістопатологічному дослідженні, а патологічними характеристиками є клітини Боуэна всього епідермісу [9]. Є низка способів лікування хвороби Боуэна: призначають хірургічну та деструктивну терапію, місцеве лікування, нехірургічні аблятивні методики.

Фотодинамічну терапію (ФДТ) найчастіше використовують для лікування поверхневого раку шкіри. ФДТ – неруйнівне безболісне лікування, що забезпечує хороші косметичні результати [10], а також ефективний метод лікування різних шкірних і нешкірних злоякісних новоутворень [11]. Цей спосіб обробки базується на утворенні високореактивних проміжних сполук кисню завдяки взаємодії між світлом і фотосенсибілізатором (ФС).

Незважаючи на доцільність і популярність, що посилюється, ФДТ вивчено недостатньо. У роботі G. Liu et al. опубліковано результати використання ФДТ для лікування хвороби Боуэна в ділянці вульви із залученням 5-амінолаевулінової кислоти та світлодіодного пристрою [12]. В іншому дослідженні показано, що використання ФДТ у монотерапії або в поєднанні з імківімодом послідовно – терапевтичний варіант при хворобі Боуэна, який пацієнти зазвичай добре переносять [13].

Мета роботи

Оцінити ефективність і толерантність фотодинамічної терапії в жінок, у котрих діагностовано хворобу Боуена вульви.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в поліклінічному відділенні Національного інституту раку з лютого 2017 до лютого 2021 року. У дослідженні взяли участь 23 пацієнтки з ХБВ. Середній вік пацієнток – 38,1 року. Діагноз встановили на підставі анамнезу захворювання, клінічного огляду пацієнток, вульвоскопії та результатів морфологічного дослідження патологічно змінених тканин вульви.

Основні критерії залучення пацієнток у дослідження для проведення ФДТ – гістологічне підтвердження діагнозу, відсутність тяжкої супутньої патології та наявність письмової згоди на лікування. Всі лікувально-діагностичні маніпуляції здійснили після повного інформування пацієнтів про фотосенсибілізатори, метод ФДТ, можливу користь і ризики, можливі побічні реакції та ускладнення, а також про терміни контрольних візитів і дотримання рекомендацій після лікування. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на лікування методом ФДТ. Усі маніпуляції виконали згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., переглянута у 2013 р.).

ФДТ заснована на використанні двох компонентів – фотосенсибілізатора (спеціального лікарського засобу) і лазерів, що генерують випромінювання певної довжини хвилі. Як ФС використовували лікарський засіб «Фотолон®» (РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь) – комплекс тринатрієвої солі хлорину Е6 з низькомолекулярним полівінілпіролідом. ФС розчиняли у 200 мл фізіологічного розчину та вводили внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин у концентрації 1,0–2,5 мг/кг маси тіла пацієнта в умовах затемненого приміщення [15].

ФДТ здійснювали через 3–4 години після закінчення інфузії ФС, використовуючи лазерний універсальний коагулятор «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна; довжина хвилі $\lambda = 660$ нм). Розмір полів фотовипромінювання – 1–4 см, кількість полів – від 2 до 5, потужність випромінювання – 0,4–1,0 Вт, експозиційна доза світла – 100–350 Дж/см². Тривалість сеансу залежала від ступеня поширення патологічних вогнищ і становила 10–60 хв залежно від кількості полів випромінювання. У зону фотовипромінювання входили нормальні тканини вульви з відступом від країв зони ураження не менше ніж 5 мм. Унаслідок високої чутливості зони фотовипромінювання для усунення больових відчуттів до/після сеансу ФДТ використовували премедикацію.

Переносність застосування ФДТ оцінювали на основі частоти та ступеня вираженості побічних реакцій і ускладнень лікування за аналізом критеріїв СТАЕ (версія 3.0) [17,27].

Оцінку ефективності ФДТ визначали за наявністю/відсутністю скарг, даних візуального спостереження за зміною площі пролікованих патологічних вогнищ і результатів морфологічного дослідження через 3 і 6 місяців після лікування (критерії ВООЗ):

– повна відповідь (ПВ) – відсутність усіх ознак за-

хворювання після 100 % регресії патологічних вогнищ через 3 місяці після ФДТ, підтверджене через 6 місяців після лікування;

– часткова відповідь (ЧВ) – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ на 50 % і більше з наступною стабілізацією, встановлене через 3 місяці та підтверджене через 6 місяців після сеансу ФДТ;

– відсутність ефекту (ВЕ) – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ менше ніж на 50 %, стан без зменшення або збільшення площі патологічних вогнищ.

Результати

Клінічні особливості. У дослідженні взяли участь 23 жінки, середній вік пацієнтів – 38,1 року (діапазон – 30–54 роки). У пацієнток спостерігали різні клінічні ознаки залежно від площі та численних фокусів ураження вульви тяжкого ступеня. 3-поміж жінок, яких залучили в дослідження, 4 пацієнтки мали 100 % площу ураження вульви, проходили послідовну серію процедур ФДТ (три курси з інтервалом 3 місяці); у 6 хворих ураження вульви при ХБВ становило 50 % (ФДТ 2 серії з інтервалом 3 місяці); у 13 обстежених ураження вульви становило 25 % (1 серія ФДТ).

Для кожного пацієнта здійснили повне обстеження для виявлення будь-якого основного злоякісного захворювання. Обстеження повторювали в різний час протягом тривалого періоду спостереження за пацієнтами. Як відомо, інтраепітеліальні неоплазії вульви важкого ступеня (vulvar intraepithelial neoplasia high-grade squamous intraepithelial lesion, VIN HSIL) – ураження вульви, що характеризуються гістологічними ознаками плоскоклітинної дисплазії та cancer in situ. Тому встановили діагноз плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), який підтвердили за допомогою гістологічного методу діагностики. Найбільшу інформативну цінність має морфологічне дослідження біопсійного матеріалу. Тому остаточний діагноз встановили за результатами біопсії. Всім пацієнткам зробили також тест на ВПЛ, УЗД органів малого таза, вульвоскопію та дерматоскопію. Вульвоскопія в разі патології вульви дає змогу уточнити діагноз й визначити ділянку з найхарактернішими змінами для прицільної біопсії.

За результатами досліджень, пацієнтам із діагностованою внутрішньоepітеліальною неоплазією вульви звичайного типу призначали ФДТ. Інтраепітеліальна вульварна неоплазія звичайного типу пов'язана з вірусом папіломи людини, розвивається і на волосистій, і на неволосистій частині шкіри вульви, може проникати у прилеглі волосяні фолікули і/або сальні залози. Дисплазія диференційованого типу не пов'язана з вірусом папіломи людини і розвивається на тлі потоншення слизової оболонки або лейкоплакії.

Періопераційне знеболювання під час і після ФДТ. Як відомо, під час ФДТ під впливом променя лазера на фотосенсибілізатор фотолон, який накопичується в клітинах, відбувається фізична реакція, що супроводжується некрозом патологічних тканин. У результаті починається місцевий запальний процес, що триває майже 21 добу залежно від площі ураження

Таблиця 1. Результати лікування пацієнок із ХБВ високого ступеня тяжкості методом ФДТ

Кількість пацієнок, %	Доза фотови-промінювання, Дж/см ²	Доза фотолону, яку отримали пацієнти, мг/кг	Оцінка ефективності через певний інтервал часу спостереження		
			3 міс.	6 міс.	1–4 роки
8,7	100	1,0	ВЕ	ВЕ	ВЕ
8,7	100	1,0	ЧВ	ЧВ	ЧВ
4,4	350	1,0	ЧВ	ЧВ	ЧВ
4,4	150	1,0	ЧВ	ЧВ	ПВ
4,4	130	1,0	ВЕ	ВЕ	ВЕ
17,5	350	2,5	ПВ	ПВ	ПВ
4,4	350	2,5	ЧВ	ПВ	ПВ
39,6	350	2,5	ПВ	ПВ	ПВ
4,4	350	2,5	ЧВ	ПВ	ПВ
4,4	350	2,5	ЧВ	ЧВ	ПВ

ПВ: повна відповідь; ЧВ: часткова відповідь; ВЕ: відсутність ефекту.

Таблиця 2. Еволюція клінічної відповіді у хворих (%) із зонами ураження 50 % та 100 % після серії лікування ФДТ з інтервалом 3 місяці

Зона ураження, %	Серії відповідей 1 (3 міс.)	Серії відповідей 2 (6 міс.)	Серії відповідей 3 (9 міс.)
50	ПВ (8,7 %)	ПВ (13,1 %)	–
	ЧВ (13,1 %)	ЧВ (8,7 %)	–
	ВЕ (4,4 %)	ВЕ (4,4 %)	–
100	ПВ (8,7 %)	ПВ (13,1 %)	ПВ (17,5 %)
	ЧВ (8,7 %)	ЧВ (4,4 %)	–

тканин, імунної відповіді й індивідуальних особливостей організму. Вульва та промежина іннервуються чутливими і моторними волокнами статевого нерва (*n. pudendus*), тому запальний процес у цій ділянці супроводжує сильний, нерестерпний, іноді неконтрольований біль, що має змішану запальну та нейропатичну природу, може істотно порушувати самопочуття пацієнтки. Враховуючи ефективність блокади статевого нерва для знеболювання [25], вирішено здійснити пудендальну блокаду, поєднану з нестероїдним протизапальним (етерококсид 60 мг/добу) і протисудомним (прегабалін 150–300 мг/добу) препаратами, на етапі до або після ФДТ як компонентами протизапальної терапії та лікування больового синдрому, за рекомендаціями щодо лікування нейропатичного болю [27].

Усім 23 пацієнткам призначили протизапальну терапію та лікування больового синдрому під час або після ФДТ. Хворих поділили на 3 групи: група А (n = 9) – блокада статевого нерва за 4 години перед ФДТ, до введення фотолону; група Б (n = 2) – блокада статевого нерва через 48–72 години після ФДТ; контрольна група В (n = 12) – без пудендального блока. Всіх пацієнок проконсультував анестезіолог, їм зробили загальний аналіз крові та дали дозвіл на проведення блокади. Усі жінки із груп А, Б і В перед ФДТ отримували декскетопрофен 50 мг внутрішньовенно для премедикації. Після процедури пацієнтки груп А і Б отримували етерококсид 60 мг/добу та прегабалін 150–300 мг/добу, місцеві анестетики (лідокаїн) як компреси або крем протягом 14–21 днів. У контрольній групі В після ФДТ пацієнтки отримували ібупрофен у дозі 200 мг 1 раз на 6 годин. У групі А 4 пацієнткам під час ФДТ додатково ввели опіоїдний анальгетик фентаніл 50 мкг внутрішньовенно для комфортнішого перебігу інтраопераційного періоду; 1 пацієнтці групи Б ФДТ проведена під загальною внутріш-

ньовенною анестезією пропофолом. Блокаду статевого нерва виконали в асептичних умовах під контролем ультразвукового апарата «MINDRAY» DC-80, застосували нейростимулятор «Stimuplex» HNS 12 із довжиною голки 100 мм [24]. Для периферичної блокади застосовували бупівакаїн 0,5 % 12,0 мл (60 мг) із дексаметазоном 4 мг на кожен нерв. Обрали задній доступ до пудендального нерва в ділянці сідниці [25,26].

Аналіз результатів здійснювали через 14–21 день після ФДТ за допомогою анкети опитування, яку пацієнтки заповнювали з першої доби після блокади. Інтенсивність болю пацієнтки оцінювали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) від 1 до 10.

Результати знеболювання. Інтенсивність болю під час ФДТ у групі А становила 3 бали за шкалою ВАШ. Тривалість сенсорної анестезії після блокади – у межах 6–9 годин, у середньому становила 7,5 години у групах А та Б. Пацієнткам групи А не вводили пропофол під час ФДТ, на відміну від груп Б і В. Відчуття болю з'являлось через 25–48 годин після блокади, в середньому становило 36 годин у групах А та Б.

Інтенсивність болю після ФДТ за шкалою ВАШ – у межах 4–6 балів, у середньому становило 5 балів у групах А та Б після відновлення болю протягом 14–21 доби; це менше на 50 % порівняно з контрольною групою В. Тривалість протизапальної терапії та застосування анальгетиків – 14–21 день. Усі пацієнтки груп А та Б не мали скарг на нерестерпний, неконтрольований біль після двобічної блокади статевого нерва, незважаючи на закінчення дії місцевого анестетика після анестезії. Повторну блокаду не призначали. Всі пацієнтки спостерігали покращення самопочуття після блокади у післяопераційному періоді на тлі протизапальної терапії та лікування болю. Ускладнень під час і після блокади не було.

У контрольній групі В інтенсивність болю під час ФДТ пацієнтки оцінювали від 5 до 10 балів, у середньому – 7 балів; це у 2,5 раза більше порівняно з групами А та Б. Тому у 2 пацієнок групи В ФДТ проведена під загальною внутрішньовенною анестезією пропофолом. Інтенсивність болю групи В за шкалою ВАШ після ФДТ становила 5–10 балів, у середньому – 7,5 бала; це на 50 % більше порівняно з групами А та Б.

Застосування пудендального блока в поєднанні з різними анальгетиками (етерококсид 60 мг і прегабалін 150–300 мг) для періопераційного знеболювання під час і після ФДТ є ефективнішим для контролю болю в пацієнтках з ураженням вульви порівняно з контрольною групою.

Клінічна відповідь. Визначали різні клінічні картини вульварної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня. В одних пацієнок були висипання, представлені припіднятими пляшками з чіткими контурами. Колір пляшок варіював – білясті чи еритематозні. Формувалися бородавчасті поверхні або ерозії. У 10–15 % випадків HSIL представлені пігментними висипаннями, їхні особливості – наявність сфокусованих уражень вульви (характерна для майже 40 % пацієнок), а також мультицентричний характер патологічного процесу. У 60 % жінок найчастіший суб'єктивний симптом – свербіж. Із прогресуванням хвороби визначали біль і дизурію. Після закінчення сеансу ФДТ у всіх пацієнок спостерігали помірно виражений набряк ділянки патологічних

тканин, що зазнали фотодинамічного впливу. Протягом 1–5 днів після лікування визначали початок формування зони фотохімічного некрозу темно-коричневого або чорного кольору.

Протягом спостереження тривалістю 3, 6 місяців і до 1 року в пацієнок із передпухлинними захворюваннями вульви спостерігали ремісію клінічних симптомів захворювання (свербіж у ділянці вульви) в пролікованих патологічних вогнищах.

У таблиці 1 наведено результати клінічної відповіді в пацієнок із ХБВ (HSIL) після ФДТ протягом 4 років спостереження.

За даними таблиці 1, у понад 70 % хворих на внутрішньоепітеліальну неоплазію вульви звичайного типу (HSIL) та з зонами ураження 25 %, 50 % і 100 % спостерігали повну регресію патології (ПВ) після опромінення методом ФДТ. Недостатня ефективність застосування методу ФДТ у пацієнок із ХБВ пов'язана з використанням дози ФС фотолону 1,0 мг/кг та експозиційної дози світловипромінювання 100–150 Дж/см² (ЧВ у 13,1 % хворих через 1 рік після ФДТ), а в трьох інших випадках (13,1 %) відсутність ефекту зафіксували після застосування ФС фотолону в концентрації 1,0 мг/кг та експозиційної дози фотовипромінювання 100–130 Дж/см². Застосування терапевтичних доз фотолону 2,5 мг/кг та експозиційної дози світла 350 Дж/см² призвело до ПВ уже через 3–6 місяців після сеансу ФДТ.

Відомості, що наведені в таблиці 2, описують клінічну відповідь у пацієнок із ХБВ, зонами ураження 50 % і 100 % та послідовною серією процедур ФДТ через 3 місяці (2 та 3 серії лікування відповідно).

Надалі під час спостереження 43,5 % пацієнок мали наступні серії ФДТ: 26,1 % – одну серію, 17,4 % – дві серії ФДТ у зв'язку зі 100 % площею ураження слизової оболонки вульви. В одній пацієнтки (4,4 %) з 50 % зоною ураження слизової після другої серії ФДТ спостерігали покращення стану з ЧВ до ПВ протягом 3–6 місяців після процедури. У двох інших випадках після повторної процедури ФДТ зміни не відбулися (ВЕ в одній пацієнтки, ЧВ – в іншій), ймовірно, через використання нижчих доз фотолону та фотовипромінювання. В одній пацієнтки після третьої серії ФДТ із застосуванням вищих доз фотолону та опромінення спостерігали покращення реакції (ПВ).

Обговорення

3-поміж 23 пацієнок із ХБВ, залучених у дослідження, після лікування за допомогою методу ФДТ протягом 4 років спостереження позитивні результати зареєстрували у 17 (74 %) жінок – повну відповідь, ураження слизової оболонки вульви в них становило 25–100 %. У 2 пацієнок визначили часткову відповідь на ФДТ, у 2 хворих не було змін після процедури.

ХБВ – одне з передпухлинних захворювань вульви, що характеризується вираженою дезорганізацією з ядерно-клітинним атипізмом на глибину понад 2/3 багатошарового плаского епітелію. Подібні зміни епітелію, що поширюються на весь пласт, визначають як *carcinoma in situ*.

Аналіз джерел фахової літератури з питань лікування передпухлинних захворювань вульви показав, що досі немає абсолютного методу лікування, що ха-

рактеризувався б очевидними перевагами над іншими методами та запобігав би рецидивам захворювання.

Консервативні заходи в лікуванні дистрофії вульви не відповідають вимогам етіопатогенетичної спрямованості, оскільки повністю не усувають головні патоморфологічні та патофізіологічні зміни в організмі, притаманні ураженням вульви. Ці методи лікування мають низьку ефективність і, як правило, спрямовані лише на усунення симптомів захворювання.

На думку більшості авторів, найефективніший метод лікування захворювань вульви, особливо при всіх операбельних формах раку вульви, – хірургічний, який застосовують самостійно або в плані комбінованої та комплексної терапії [14–16]. Незважаючи на те, що показники виживаності після хірургічних операцій високі, через великий обсяг операції у хворих часто виникали серйозні ускладнення: в ранньому післяопераційному періоді – нагноєння й розходження країв рани, у пізньому – постійний набряк нижніх кінцівок (лімфостаза), психо-сексуальні проблеми [17]. Органозберігальне хірургічне лікування не призначають хворим із нейродистрофічними процесами, багатовогнищевою та дифузною лейкоплакією, множинними кондиломами, папіломами вульви, а також із вульварною інтраепітеліальною неоплазією або початковим раком.

ФДТ, якій останнім часом у фаховій літературі приділяють чималу увагу, – сучасний органозберігальний метод лікування [18,19]. Перевага ФДТ полягає в можливості застосування для хворих із вираженою супутньою патологією, коли є протипоказання до хірургічного лікування. На думку О. В. Чулкової та співавт., метод є малоінвазивним, дає змогу досягти хорошого косметологічного ефекту, на відміну від лазеровапоризації та лазерної коагуляції ділянок вульви з передпухлинними ураженнями [23].

У роботі А. М. Сдвижкова і співавт. [20] показано: застосування розробленого та впровадженого в практику методу ФДТ при передпухлинних захворюваннях (дисплазії), раку вульви *in situ*, раку вульви I ст. супроводжувалося повною регресією диспластичних процесів у 95 % випадків, зникненням свербіжу, позитивною динамікою в зонах лейкоплакії та краурозу, повною регресією пухлини у 92 % хворих, часткової – у 8 % (підтверджено результатами морфологічного дослідження). У дослідженні R. Ran et al. [21] визначено ефективність і безпеку ФДТ із використанням 5-амінолевулінової кислоти (ALA-ФДТ) для лікування плаского внутрішньо-епітеліального ураження шийки матки. 49 із 54 пацієнтів, поділених на групи з діагнозами HSIL, LSIL та група зі стійкою інфекцією вірусу папіломи людини високого ризику, отримали 6 сеансів лікування з показником ремісії 50 %, 63 % та 71 % відповідно за групами. Автори не спостерігали серйозні побічні явища та системні побічні ефекти під час лікування.

ФДТ із 5-амінолевуліновою кислотою призначали 62 пацієнткам, котрих залучили в дослідження Liu Guangzhi et al. [22]. Ураження класифіковані як 24 випадки LSIL, 13 випадків HSIL, 12 випадків VAIN, 2 випадки VIN та 11 випадків VL. Здійснили 3–6 сеансів ALA-ФДТ з інтервалом у 10 днів. Після 6-місячного спостереження ефективні показники LSIL, HSIL, VAIN, VIN та VL становили 87,5 %, 92,3 %, 91,7 %, 100,0 % та 100,0 %.

У роботі Ye-Kyu Park et al. [23] 22 пацієнти з діагнозами CIN 2 (4 випадки, 18,2 %), CIN 3 (15 випадків, 68,2 %), інвазивний рак шийки матки (3 випадки, 13,6 %) отримували ФДТ із використанням ФС фотофрину та діодного лазера 630 нм. Повну ремісію спостерігали у 20 пацієнтів. Це дослідження рекомендує ФДТ як новий спосіб менеджменту пацієнтів із передпухлинними ураженнями, включаючи карциному *in situ* та відносно ранній інвазивний рак шийки матки.

Зважаючи на відомості фахової літератури та результати власного дослідження, можна припустити, що ФДТ – ефективний метод лікування передракових захворювань вульви, що супроводжується больовим синдромом різної інтенсивності змішаного характеру (запальної та нейропатичної природи), особливо виражений у місцях промежини, потребує ефективної анальгезії шляхом поєднання регіонарних методів знеболювання з різними анальгетиками під час та після процедури.

Висновки

1. Наведено досвід використання методу ФДТ у лікуванні пацієнтів з інтраепітеліальною неоплазією вульви високого ступеня.

2. Результати показали, що ефективність застосування методу залежить від дози ФС фотолону та експозиційної дози фотовипромінювання. 70 % пацієнок мали повну відповідь при введенні 2,5 мк/кг фотолону та при дії фотовипромінювання з експозиційною дозою світла 350 Дж/см² незалежно від розміру зони ураження слизової вульви та відповідно серії курсів ФДТ.

3. Метод ФДТ лікування – потенційна альтернатива серед неінвазивних методів лікування на рівні хірургічного втручання.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні наступні дослідження щодо шляхів зменшення проявів больового синдрому в пацієнтів, вибору оптимального методу періопераційного знеболювання під час і після ФДТ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2021

Відомості про авторів:

Дунаєвська В. В., канд. мед. наук, лікар онколог-гінеколог, Національний інститут раку, м. Київ; старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка

О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2949-7623](https://orcid.org/0000-0003-2949-7623)

Горкавий Є. О., канд. мед. наук, анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії, Національний інститут раку, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8203-2054](https://orcid.org/0000-0001-8203-2054)

Information about authors:

Dunaievska V. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukanova of the NAMS of Ukraine"; oncologist-gynecologist of the National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Horkavyye Ye. O., MD, PhD, anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Дунаевская В. В., канд. мед. наук, доктор онколог-гинеколог, Национальный институт рака, г. Киев; старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика

Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Горкавый Е. А., канд. мед. наук, анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии, Национальный институт рака, г. Киев, Украина.

Список литературы

- Capria A., Tahir N., Fatehi M. *Vulva Cancer*. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2021.
- Rogers L. J., Cuello M. A. Cancer of the vulva. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2018. Vol. 143. Issue S2. P. 4-13. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12609>
- Bowen's disease of vulva: A rare case of vulvar premalignant disorder / J. Mishra et al. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2020. Vol. 9. Issue 5. P. 210-211. <https://doi.org/10.4103/ccij.cci.61.20>
- Successful treatment of genital Bowen's disease with imiquimod 5% cream / C. Kishi et al. *International Journal of STD & AIDS*. Vol. 26. Issue 10. P. 752-754. <https://doi.org/10.1177/0956462414553615>
- Goyal T., Varshney A., Solanki R. Co-existence of extramammary Paget's disease and Bowen's disease of vulva. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2014. Vol. 80. Issue 6. P. 530-533. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.144170>
- Photodynamic Therapy for Bowen's Disease of the Vulva Area / H. K. Kang et al. *Annals of Dermatology*. 2014. Vol. 26. Issue 2. P. 241-245. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.2.241>
- Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges / L. N. Hoang, K. J. Park, R. A. Soslow, R. Murali. *Pathology*. 2016. Vol. 48. Issue 4. P. 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.02.015>
- Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature / A. Dogan et al. *Gynecological and Obstetric Investigation*. 2017. Vol. 82. Issue 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1159/000449158>
- Tratamiento de la enfermedad de Bowen con terapia fotodinámica y ventajas de la aplicación secuencial de imiquimod tópico / A. M. Victoria-Martínez et al. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2017. Vol. 108. Issue 2. P. e9-e14. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.02.017>
- Жаров А. В., Колесникова Е. В., Пенжоян Г. А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018. Т. 25. № 6. С. 78-82. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-78-82>
- A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion / R. Ran, M. Wang, X. Li, Q. Liu. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021. Vol. 34. P. 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: an effective treatment modality for female precancerous lesions: experience of a single center / G. Liu et al. *17th International Photodynamic Association World Congress*. 2019. Vol. 11070. P. 1107023. <https://doi.org/10.1117/12.2525244>
- Park Y. K., Park C. H. Clinical efficacy of photodynamic therapy. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2016. Vol. 59. Issue 6. P. 479-488. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.479>
- Yang E. J., Kong C. S., Longacre T. A. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017. Vol. 24. Issue 3. P. 136-150. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000149>
- Ultrasound-Guided Pudendal Nerve Block at the Entrance of the Pudendal (Alcock) Canal: Description of Anatomy and Clinical Technique / T. F. Bendtsen et al. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2016. Vol. 41. Issue 2. P. 140-145. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000355>
- Abrahamse H., Hamblin M. R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal*. 2016. Vol. 473. Issue 4. P. 347-364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
- Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions / D. van Straten et al. *Cancers*. 2017. Vol. 9. Issue 2. P. 19. <https://doi.org/10.3390/cancers9020019>
- Kessel D., Oleinick N. L. Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update. *Photochemistry and Photobiology*. 2018. Vol. 94. Issue 2. P. 213-218. <https://doi.org/10.1111/php.12857>

- [19] Procesy komórkowe oraz odpowiedzi immunologiczne na terapię fotodynamiczną w onkologii / M. Kubiak, L. Łysenko, H. Gerber, R. Nowak. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2016. Vol. 70. P. 735-742. <https://doi.org/10.5604/17322693.1208196>
- [20] Некоторые сведения об организации, диагностике и лечении рака гортаноглотки в г. Москве / А. М. Сдвижков и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2014. № 6. С. 82-83.
- [21] A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion / R. Ran, M. Wang, X. Li, Q. Liu. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021. Vol. 34. P. 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- [22] Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity / G. Liu, Y. Bi, R. Wang, X. Wang. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013. Vol. 93. Issue 4. P. 511-519. <https://doi.org/10.1189/jlb.0812389>
- [23] Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы / О. В. Чулкова, Е. Г. Новикова, В. В. Соколов, Е. А. Чулкова. *Практическая онкология*. 2006. Т. 7. № 4. С. 197-204.
- [16] Abrahamse, H., & Hamblin, M. R. (2016). New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal*, 473(4), 347-364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
- [17] van Straten, D., Mashayekhi, V., de Bruijn, H. S., Oliveira, S., & Robinson, D. J. (2017). Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers*, 9(2), Article 19. <https://doi.org/10.3390/cancers9020019>
- [18] Kessel, D., & Oleinick, N. L. (2018). Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update. *Photochemistry and Photobiology*, 94(2), 213-218. <https://doi.org/10.1111/php.12857>
- [19] Kubiak, M., Łysenko, L., Gerber, H., & Nowak, R. (2016). Procesy komórkowe oraz odpowiedzi immunologiczne na terapię fotodynamiczną w onkologii. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 70, 735-742. <https://doi.org/10.5604/17322693.1208196>
- [20] Sdvizhkov, A. M., Paches, A. I., Kozhanov, L. G., Shatskaya, N. Kh., & Belov, E. N. (2014). Nekotorye svedeniya ob organizatsii, diagnostike i lechenii raka gortanoglotki v g. Moskve [Some information on arranging diagnosis and treatment of laryngopharyngeal cancer in the Moscow city]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, (6), 82-83. [in Russian].
- [21] Ran, R., Wang, M., Li, X., & Liu, Q. (2021). A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 34, Article 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- [22] Liu, G., Bi, Y., Wang, R., & Wang, X. (2013). Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(4), 511-519. <https://doi.org/10.1189/jlb.0812389>
- [23] Chulkova, O. V., Novikova, E. G., Sokolov, V. V., & Chulkova, E. A. (2006). Diagnostika i lechenie fonovykh i predrakovykh zabolevaniy vul'vy [Diagnosis and treatment of pre-existing and precancerous lesions of the vulva]. *Prakticheskaya onkologiya*, 7(4), 197-204. [in Russian].

References

- [1] Capria, A., Tahir, N., & Fatehi, M. (2021). *Vulva Cancer*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [2] Rogers, L. J., & Cuello, M. A. (2018). Cancer of the vulva. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 143(S2), 4-13. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12609>
- [3] Mishra, J., Pandia, A., Padhy, A., Mahapatra, M., Mohapatra, J., Nayak, B., Parija, J., & Giri, S. (2020). Bowen's disease of vulva: A rare case of vulvar premalignant disorder. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 9(5), 210-211. https://doi.org/10.4103/ccij.ccij_61_20
- [4] Kishi, C., Shimizu, A., Kato, M., Amano, H., & Ishikawa, O. (2015). Successful treatment of genital Bowen's disease with imiquimod 5% cream. *International Journal of STD & AIDS*, 26(10), 752-754. <https://doi.org/10.1177/0956462414553615>
- [5] Goyal, T., Varshney, A., & Solanki, R. (2014). Co-existence of extramammary Paget's disease and Bowen's disease of vulva. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 80(6), 530-533. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.144170>
- [6] Kang, H. K., Yun, J. H., Son, Y. M., Roh, J. Y., & Lee, J. R. (2014). Photodynamic Therapy for Bowen's Disease of the Vulva Area. *Annals of Dermatology*, 26(2), 241-245. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.2.241>
- [7] Hoang, L. N., Park, K. J., Soslow, R. A., & Murali, R. (2016). Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*, 48(4), 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.02.015>
- [8] Dogan, A., Hilal, Z., Krentel, H., Cetin, C., Hefler, L. A., Grimm, C., & Tempfer, C. B. (2017). Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 82(1), 1-7. <https://doi.org/10.1159/000449158>
- [9] Victoria-Martínez, A. M., Martínez-Leborans, L., Ortiz-Salvador, J. M., & Pérez-Ferriols, A. (2017). Tratamiento de la enfermedad de Bowen con terapia fotodinámica y ventajas de la aplicación secuencial de imiquimod tópico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 108(2), e9-e14. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.02.017>
- [10] Zharov, A. V., Kolesnikova, E. V., & Penzhoyan, G. A. (2018). Problemy diagnostiki i lecheniya bol'nykh s fonovymi protsessami i opukholevoi patologiei vul'vy [Problems of diagnosis and treatment of patients with background processes and tumor pathology of the vulva]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 25(6), 78-82. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-78-82> [in Russian].
- [11] Ran, R., Wang, M., Li, X., & Liu, Q. (2021). A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 34, Article 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- [12] Liu, G., Lu, X., Yang, L., Chen, G., Cheng, L., Mao, B., Zhao, Z., & Yang, Q. (2019). 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: an effective treatment modality for female precancerous lesions: experience of a single center. *17th International Photodynamic Association World Congress, 11070*, Article 1107023. <https://doi.org/10.1117/12.2525244>
- [13] Park, Y. K., & Park, C. H. (2016). Clinical efficacy of photodynamic therapy. *Obstetrics & Gynecology Science*, 59(6), 479-488. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.479>
- [14] Yang, E. J., Kong, C. S., & Longacre, T. A. (2017). Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. *Advances in Anatomic Pathology*, 24(3), 136-150. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000149>
- [15] Bendtsen, T. F., Parras, T., Moriggi, B., Chan, V., Lundby, L., Buntzen, S., Dalgaard, K., Brandsborg, B., & Børglum, J. (2016). Ultrasound-Guided Pudendal Nerve Block at the Entrance of the Pudendal (Alcock) Canal: Description of Anatomy and Clinical Technique. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 41(2), 140-145. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000355>