



**В. В. Дунаєвська¹, Т. Ф. Татарчук²,
Д. О. Церковський³**

¹ Національний інститут раку, м. Київ

² ДУ «ПАГ НАМН України»

³ РНПЦ ОМР ім. Н. Н. Александрова, аг. Лісної,
Республіка Білорусь

Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації (огляд літератури); власний клінічний досвід застосування фотодинамічного методу лікування

Вступ. Інтраепітеліальна неоплазія вульви (vulva intraepithelial neoplasia – VIN) – преанцероз вульви – досить важлива медична і соціальна проблема. Зусилля медичної науки спрямовані на пошук і розробку новітніх органозберігальних методів лікування інтраепітеліальної неоплазії вульви. Один із таких методів – фотодинамічний дає змогу зберегти анатомічну структуру органа.

Мета дослідження. Зробити аналітичний огляд літератури, присвяченої проблемі інтраепітеліальної неоплазії вульви, методам її курації, подати результати власного клінічного досвіду застосування фотодинамічного методу лікування цього преанцерозу.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення результатів актуальних наукових досліджень щодо сучасного погляду на проблему інтраепітеліальної неоплазії вульви, методи її курації. Проаналізовано 56 англійських літературних джерел. Пошук джерел проведено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, ResearchGate, Cochrane-Library, EMBASE за ключовими словами: інтраепітеліальна неоплазія вульви; інтраепітеліальна неоплазія вульви (VIN); фотодинамічна терапія (ФДТ); лікування інтраепітеліальної неоплазії вульви; лікування VIN. Подано результати власного клінічного досвіду використання фотодинамічного методу лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Огляд літератури. Інтраепітеліальна неоплазія вульви – неінвазивне передракове ураження, яке зазвичай виявляється у 50,0–70,0% осіб, уражених плоскоклітинним раком вульви (vulva squamous cell carcinoma – VSCC) [21]. Плоскоклітинні передракові ураження вульви, що їх уперше виявлено близько століття тому, характеризу-

ються цитологічними та зовнішніми особливостями дисплазії, але без будь-яких ознак стромальної інвазії. Що більше, ці інтраепітеліальні ураження можуть передувати виникненню VSCC із різною періодичністю [21].

Термінологія. Існує два різних патогенетичних шляхи, що призводять до VSCC, два окремі передракові ураження вульви: інтраепітеліальна неоплазія вульви звичайного типу (usual type vulva intraepithelial neoplasia – uVIN), відома також як класичний або бовеноїдний VIN, що асоціюється з інфекцією вірусу папіломи людини (ВПЛ), та інтраепітеліальна дисплазія вульви диференційованого типу (different type vulva intraepithelial neoplasia – dVIN), відома також як симплекс VIN, тобто «незалежний від ВПЛ» [15, 48].

Згодом були запропоновані різні терміни й багато схем класифікації. Термін «інтраепітеліальна неоплазія» вперше запропонував Р. М. Річард у 1967 р. для ураження шийки матки, а пізніше – для вульви. У 1986 р. Міжнародне товариство з вивчення вульво-вагінальних хвороб (The International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases – ISSVD) запровадило термін VIN і визначило три ступені (VIN 1, 2, 3) відповідно до глибини ураження дисплазійного епітелію [17, 21]. Згодом визначено додаткову категорію «VIN 3, диференційований тип» [27]. Проте нові докази стверджували, що не існує біологічної циклічності, як пропонує ця класифікація. VIN 1 зазвичай був представлений плоскими кондиломатозними ураженнями і асоціювався з генотипами ВПЛ із низьким ризиком (Human papillomavirus Low Risk-HPV – LR), особливо 6 і 11. Навпаки, VIN 2 і 3 були зазвичай із ризиком виникнення VSCC і асоційовані з високим ризиком (англ. Human papillomavirus High Risk-HPV-HR) генотипів ВПЛ [50]. Через незначний ризик наростання тяжкості VIN 1 у 2004 р. ISSVD запропонував нову класифікацію, включаючи інтраепітеліальну

дисплазію вульви звичайного типу (uVIN), яка охоплювала ураження, раніше класифіковані як VIN 2, VIN 3, а також dVIN [42].

Недавно експерти досягнули нового консенсусу щодо підтримки термінології «плоскоклітинне внутрішньоєпітеліальне ураження». У 2012 р. нижньоаногенітна плоскоклітинна термінологія (Low anogenitalium squamous – LAST) була запропонована Коледжем американських патологів (The College of American Pathologists – CAP) і Американським товариством кольпоскопії і патології шийки матки (The American Society of Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) з метою уніфікації термінології, що застосовується для уражень ВПЛ, які уражають шийку матки, піхву, вульву, промежину, анус і пеніс за двома категоріями: плоскоклітинне внутрішньоєпітеліальне ураження низького ступеня (Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions – L-SIL) та плоскоклітинне внутрішньоєпітеліальне ураження високого ступеня (Highgrade Squamous Intraepithelial Lesions–H-SIL) [12]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ) у 2014 р. та Міжнародне товариство з вивчення вульво-вагінальних хвороб ISSVD у 2015 р. прийняли LAST, але включили dVIN як додаткову категорію [6].

Захворюваність. Захворюваність як на uVIN, який сьогодні називають H-SIL вульви (vH-SIL), так і на dVIN зростає за останні три десятиліття, тоді як захворюваність на VSCC залишається досить стабільною. Справді, захворюваність на vH-SIL майже подвоїлася з 1,2 / 100 000 у 1992 р. до 2,1 / 100 000 жінок у 2005 р., а захворюваність на dVIN зростає у дев'ять разів – з 0,013 / 100 000 до 0,121 / 100 000 жінок [4, 53]. Зростання кількості VIN відображає реальне зростання захворюваності, зумовлене старінням населення або ліпшою діагностикою та ефективнішим лікуванням цих передракових уражень з метою запобігти виникненню VSCC [52].

Етіологія і патогенез. Багато агентів, таких як вірус простого герпесу (ВПГ), вважали збудниками, перш ніж роль ВПЛ була продемонстрована для більшості аногенітальних плоскоклітинних карцином, включаючи VSCC [32]. Окрім цього, є наукові повідомлення про часте виявлення вірусу простого герпесу (ВПГ) 2-го типу в злоякісних пухлинах вульви. Але роль ВПГ у формуванні неоплазії остаточно не з'ясовано. Антитіла до вірусу простого герпесу 2-го серотипу ще в дослідженнях Я. В. Бохмана за наявності раку вульви виділяли в сироватці крові у 80,0 % випадках. Вірус простого герпесу володіє однаково високим тропізмом і до епітеліальних, і до нервових клітин. Тривалі вірусні зміни периферійних гангліїв і руйнування вірусними частинками нервових стовбурів може призвести до зменшення кровопостачання і трофіки тканин, а власне – до нейродистрофічних змін вульви. На думку М. І. Штемберга, важливе значення в етіології і патогенезі цієї хвороби мають зміни функції щитоподібної залози та кори надниркових залоз,

порушення гормональної рівноваги в бік зниження естрогенних гормонів. У разі порушення викиду гормонів гіпофіза змінюється функція периферійних нейроендокринних залоз, знижується продукування естрадіолу і збільшується виділення естріолу. Можна передбачити, що такий гормональний дисбаланс призводить до функціональної недостатності рецепторного апарату вульви.

ВПЛ-інфекція тісно асоційована з vH-SIL, що становить понад 80,0 % vH-SIL. ВПЛ 16 є найпоширенішим генотипом, ідентифікованим у vH-SIL та ВПЛ-залежному VSCC, за яким ідуть інші генотипи, такі як 18, 31, 33 і 45 [14].

Склерозувальний лишай (Lichen sclerosus – LS) описується як попередник (збудник) dVIN і VSCC (ВПЛ-незалежний), але канцерогенний механізм ще не з'ясовано. Можливо тому, що LS часто виявляють на ділянках шкіри, прилеглих до шкіри, ураженої dVIN та VSCC, а також тому, що у жінок із LS значно більший ризик виникнення VSCC. Водночас у більшості жінок із LS не виникає dVIN або VSCC [51].

vH-SIL зазвичай трапляється у жінок віком від 30 до 50 років і залежить від таких чинників ризику, як ураження шийки матки, кількість статевих партнерів, куріння та імуносупресія [44]. vH-SIL виглядає як білі еритематозні або пігментовані макули (плями) або папули, які можуть зливатися, створюючи бляшки. Більшість пацієток відзначають свербіж або біль, майже у 20,0 % жінок хвороба перебігає безсимптомно [23]. Більше половини хворих мають мультифокальні ураження вульви та мультицентричні ураження аногенітальних шляхів, тому обов'язково рекомендується ретельне обстеження [13].

dVIN переважно уражає жінок у постменопаузі віком від 60 до 80 років і часто асоціюється з LS або іншими хронічними запальними дерматозами, такими як простий хронічний лишай. На відміну від vH-SIL, dVIN зазвичай є цілісним ураженням і може виглядати як сіро-біла пляма, густий наліт або вузлик. Про тривалий анамнез свербіжу, печіння та болю у вульві повідомляють 60,0 % пацієток. Однак багато випадків dVIN є безсимптомними, а отже, становлять велику клінічну проблему [23].

Ризик трансформування vH-SIL у VSCC становить 9,0–16,0 % у пацієток, що не проходили лікування, і близько 3,0 % хворих, що лікувались. Похилий вік, попередня променева терапія та імуносупресія були визнані потенційними чинниками ризику малігнізації. Рецидив трапляється приблизно у 30,0 % жінок, але роль граничного статусу та нового набуття ВПЛ не була чітко визначена [54]. Спонтанну регресію зареєстровано менш ніж у 1,5 % жінок, особливо у тих, яким менше 35 років, вагітних жінок і жінок із мультифокальними ураженнями вульви [25] (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння основних клінічних, патологічних і прогностичних показників інтраепітеліальної неоплазії вульви звичайного та диференційованого типу

Показники	Інтраепітеліальна неоплазія вульви	
	vH-SIL	dVIN
Вік	Молодий (від 30 до 50 років)	Похилий (від 60 до 80 років)
Тригер (початковий механізм)	ВПЛ-інфекція	Склерозувальний ліхен та інші хронічні запальні дерматози
Співфактори	Кількість статевих партнерів, куріння, імуносупресія	Атипія вульви, можливі мутовані гени
Мультифокальні ураження	Поширені	Рідкісні
Симптоми	Свербіж або біль; відсутність симптомів у 20,0 % пацієнток	Свербіж, печіння і біль у вульві у 60,0 % пацієнток, часто безсимптомно
Мультицентричні ураження аногенітальних шляхів	Властиві	Невластиві
Ризик трансформації у VSCC	9,0–16,0 %	32,8 %
Середній час трансформації у VSCC (місяці)	41,4	22,8

dVIN має більший ризик трансформації у VSCC (32,8%) за короткий проміжок часу (22,8 проти 41,4 місяця), ніж vH-SIL [52].

Діагностика та лікування. Оскільки dVIN – рідкісне ураження, слід припустити, що його часто недодіагностовують, і воно, ймовірно, є тимчасовим, швидко трансформується у VSCC [54]. Крім цього, діагностика окремо dVIN є досить рідкісною через проблему застосування різних діагностичних критеріїв багатьма патологами.

Раніше розширену вульвектомію зазвичай розглядали як стандартне лікування VIN. Враховуючи ризик малігнізації VIN, а також важливі психологічні та фізичні недуги, спричинені радикальним хірургічним втручанням, наприкінці 1970-х років стали застосовувати менш агресивні методи лікування. Сьогодні варіанти лікування vH-SIL включають місцеве висікання, лазерну абляцію, місцевий іміквімод, цидофовір або 5-фторурацил і ФДТ [10].

Сучасні профілактичні вакцини проти ВПЛ є перспективним інструментом для профілактики передпухлинних і неопластичних уражень аногенітальних органів. Ширше охоплення вакцинацією проти ВПЛ, як очікується, сприятиме значному зниженню частоти vH-SIL, особливо у молодих жінок [8, 19]. Крім цього, є великі сподівання на сприятливі клінічні перспективи лікування хворих на vH-SIL за допомогою синтетичних довгопептидних вакцин проти онкопротеїнів Е6 і Е7 ВПЛ-16 [26].

Злоякісні хвороби, спричинені ВПЛ, асоціюються з резистентною інфекцією ВПЛ. Імунна відповідь відіграє вирішальну роль у визначенні кліренсу або стійкості як ВПЛ-інфекцій, так і VIN, асоційованих з ВПЛ. У хворих із ослабленим імунітетом, наприклад, реципієнтів ниркової трансплантації, злоякісний потенціал vH-SIL у 50 разів вищий, ніж у відносно здорової людини [31]. ВПЛ продукує декілька білків, серед яких онкопротеїни Е6 і Е7. Онкопротеїни Е6 і Е7 можуть впливати на ключові контрольні точки клітинного циклу. Наприклад, ВПЛ Е6 може призвести до дисфункції гена супресора пухлини p53 [29], тоді як Е7 може інактивувати ген супресора пухлини ретинобластоми (retinoblastoma protein pRb), що призведе до надмірного продукування p16ink4a і p14arf та проліферації заражених клітин [35]. У більшості уражень vH-SIL імуногістохімія є позитивною до p16ink4a і p14arf, але негативною до p53 [41]. Знання ролі онкопротеїнів Е6 і Е7 може спонукати до розробки нових стратегій для підвищення імунної відповіді з метою запобігання злоякісним хворобам, спричиненим ВПЛ.

Наразі немає скринінгових тестів для діагностики VIN. VIN діагностується під час візуального обстеження вульви. Для отримання підтвердження ураження можна дослідити зразок тканини (рис. 1).



Рис. 1. uVIN(a, б), dVIN(в).

Лікування VIN зазвичай призначається з урахуванням особливостей уражень і стану пацієнток. Слід ретельно враховувати розмір, локалізацію і наявність

мультифокальної хвороби, а також вік, наявність супутніх недуг, вираженість психологічного стресу, симптоми та надійність сприятливих клінічних перспектив. Відповідні медичні ресурси та обладнання є ще одним ключовим критерієм, який слід брати до уваги під час планування лікування VIN. Оптимальне лікування має повністю виключити стромальну інвазію, поліпшити симптоми, зменшити ризик рецидиву та зберегти морфологічний стан і функцію вульви. Сьогодні доступні методи лікування не в змозі забезпечити оптимальні результати, що спонукає до пошуку менш небезпечних і більш ефективних методів лікування VIN [36].

dVIN тісно асоційований з інвазивним плоскоклітинним раком (Squamous cell carcinoma – SCC), а хірургічне висікання є методом вибору як спосіб лікування у цій ситуації. Зразки тканин певної товщини, отримані під час хірургічного втручання (висікання), є матеріалом для ретельного гістологічного дослідження з метою оцінки ступеня стромальної інвазії. Для лікування dVIN слід уникати застосування лікарських засобів [37].

Через зростання захворюваності на vH-SIL серед молодих жінок треба враховувати, що це також може вплинути на фізичний вигляд тіла та спричинити психосексуальний дистрес.

Місцеве висікання, що передбачає видалення всіх видимих вогнищ, можна проводити різними методами – скальпелем, електрохірургією або висіченням лазером слизової оболонки та ін. У деяких хворих на vH-SIL застосовували медикаментозне лікування з метою уникнути або обмежити хірургічне втручання. Однак у більшості досліджень бракує доказів через низьку кількість зібраних випадків, різні критерії включення, відсутність контрольних груп для порівняння і недостатність показників після лікування. Тому жодне медикаментозне лікування vH-SIL не було схвалене Управлінням санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (The Food and Drug Administration – FDA).

Два лікарських засоби антивірусної дії – нуклеозидний аналог цидофовіру та агоніст іміквімоду TLR7 були досліджені як основні лікарські засоби для лікування VIN.

Цидофовір може індукувати апоптоз клітин, інфікованих ВПЛ. У пілотному дослідженні Тристраму у 4 із 10 пацієток, які отримували 1,0% розчин цидофовіру, настала повна ремісія (complete remission – CR). Побічні ефекти включали виразку на місці застосування [46]. У інших поодиноких дослідженнях кількість відповідей на цидофовір сягала від 40,0 до 79,0 % [47].

Іміквімод – нуклеозидний гетероциклічний амін, який діє як модифікатор імунної відповіді. Іміквімод індукує активність інтерферону α (interferon alfa – IFN α), фактора некрозу пухлини α (tumor necrosis factor alfa – TNF α) та інтерлейкіну-6 за допомогою стимуляції толоподібного рецептора 7 (toll-like receptor 7 – TLR7). Лікування іміквімодом забезпечило ремі-

сію від 26,0 до 100,0 % [24]. У найбільшому експерименті, що його проводили методом довільного вибору за умов подвійної анонімності з контролем плацебо, серед 52 пацієток у 35,0 % випадків вдалося досягти CR та у 46,0 % – часткової ремісії (partial remission – PR). Після спостереження впродовж 7,2 року VIN повторно виявили лише у одній із пацієток, у яких була CR, що свідчить про те, що іміквімод ефективний у довготерміновій перспективі [45].

Клінічне дослідження RT3 VIN, що фінансується CRUK, рандомізувало пацієток із VIN 3 для лікування цидофовіром або іміквімодом. Гістологічно підтверджена повна ремісія спостерігалася у 41 із 72 (57,0 %) пацієток, яких лікували цидофовіром, та у 42 із 69 (61,0 %) пацієток, що їх лікували іміквімодом [47].

Прогностичний біомаркер, що міг би ідентифікувати пацієток, які реагують на конкретні методи лікування, сприяв би оптимальному одужанню.

Стратегія вакцинації з використанням онкопротеїнів ВПЛ Е6 та Е7 для лікування є привабливою і перспективною. Однак дослідження з розробки та дослідження вакцин дуже дорогі, тому основна увага приділяється вивченню вакцин для запобігання новоутворенням нижніх статевих шляхів, а не для лікування.

Місцева ФДТ – ефективне й безпечне лікування шкірного немеланомного раку шкіри (non-melanoma skin cancer – NMSC) зі сприятливими косметичними результатами. Методика ФДТ передбачає місцеве застосування фотосенсибілізатора, дельта-амінолевулінової кислоти (delta aminolevulinic acid – delta-ALA) або її метилового ефіру – метиламінолевулінату (methyl aminolevulinate – MAL) та подальшу обробку ділянки шкіри світлом хвилі відповідної довжини. ФДТ є ефективним методом нехірургічного лікування актинічного кератозу (AK), поверхневої базаліоми (basal cell carcinoma – BCC) та плоскоклітинного раку *in situ* (squamous cell carcinoma – SCC), особливо в місцях, які є чутливими до косметичних процедур або схильні до повільного загоювання ран [33]. Окрім NMSC, ФДТ використовується для лікування широкого спектра хвороб, включаючи акне, старіння шкіри, псоріаз, кільчасту гранульому, вікову макулярну дистрофію та злоякісні новоутворення. Поєднання фотосенсибілізатора, джерела світла та тканинного кисню зумовлює хімічне руйнування будь-яких тканин, які або вибірково поглинали фотосенсибілізатор, або були локально піддані впливу світла, із набором запальних клітин, посиленням імунної відповіді та судинними компромісами.

Подібно до класичної ФДТ, що її застосовують для лікування раку шкіри, для досягнення селективного руйнування уражених ділянок вульви фотосенсибілізатор можна наносити місцево на уражені ділянки і згодом локально опромінювати відповідним джерелом світла. У деяких дослідженнях та серіях випадків, спрямованих на оцінку лікування ФДТ для VIN, фотосенсибілізатори вводили внутрішньовенно перед

подаванням світла в обрані ділянки вульви за допомогою відповідного джерела світла.

Різні дослідження ФДТ для лікування VIN характеризуються нестандартизованою методологією щодо типу фотосенсибілізатора, способу введення фотосенсибілізатора, тривалості застосування фотосенсибілізатора, типу й довжини хвилі джерела світла та кількості циклів лікування. І, що найголовніше, реакція на лікування була різною.

Перше дослідження лікування VIN із ФДТ було опубліковане П. Л. Мартіном-Гіршем та його колегами в 1998 р. Використовували фотосенсибілізатор delta-ALA, джерелом світла було нелазерне світло з довжиною хвилі 630 нмоль. Перші 10 пацієток із VIN отримали разову дозу 50 Дж/см², і у 2 виявлено ефективні гістологічні показники. Після першої фази 8 жінок отримали разову дозу лікування 100 Дж/см², після чого 3 жінки з 8 продемонстрували повну ремісію, підтверджену гістологічно. Через погану переносимість перед лікуванням вводили знеболювальне. 16 жінок із 18, які отримували лікування ФДТ, повідомили про полегшення симптомів (89,0 %).

За 10 жінками спостерігали протягом одного-двох років, у 9 з них виявлено локальний рецидив у ділянці вульви [30].

У подальшому дослідженні шість пацієток отримували лікування ФДТ за допомогою 20,0% крему 5-ALA та одноразової дози широкопсмугового джерела світла 580–740 нмоль (одноразова доза 150 Дж/см²). У п'яти жінок із шести не зафіксовано значного поліпшення під час шестимісячного контрольного обстеження. Лікування асоціювалося переважно з еритемою та ерозіями [28].

В іншому дослідженні 25 жінок отримували місцевий 20,0% 5-ALA та 57 циклів лазерного опромінювання з довжиною хвилі 635 нмоль (100 Дж/см²). 13 (52,0 %) пацієток із 27 з ураженнями VIN досягли повної ремісії, що підтверджено гістологічно. Загалом 64,0 % зі 111 пацієток, мали регресію уражень після одного-трьох курсів ФДТ. Гіперпігментовані, гіперкератозні та мультифокальні ураження VIN були негативними прогностичними показниками в перспективі повної регресії [22].

15 жінок із VIN III отримували 10 г 10,0 % гелю ALA з подальшим застосуванням лазерного світла 120 Дж/см² з довжиною хвилі 635 нмоль. У більшості пацієток процедуру проводили без наркозу. 30 пацієток з VIN III, для лікування яких застосовували лазерне світло, та 27 пацієток, яких лікували, застосовуючи хірургічне висікання, були контрольними пацієтками. Через вісім тижнів після ФДТ 11 пацієток із 15 отримали гістологічно підтверджену повну ремісію/CR, із чудовою збереженістю тканин. Три випадки рецидивів були зафіксовані через п'ять, шість і сім місяців після ФДТ. Через 12 місяців після лікування аналіз виживання без ознак наростання тяжкості (disease-free survival – DFS) не виявив статистично значущої різниці між пацієтками, які отримували ФДТ, й тими, хто отримував традиційні методи ліку-

вання. У багатовимірному аналізі мультифокальна хвороба асоціювалася зі зменшенням показників DFS. Автори цього дослідження дійшли висновку, що ФДТ VIN III (змішаного типу) показав таку саму ефективність, як і звичайні методи лікування, з чудовим загоєнням та збереженням тканин [16].

Випадки лікування VIN III були включені в інше дослідження, проведене в лікарні Св. Марії в Манчестері. Використовували червоне світло за 630 нмоль, а місцево застосовували 20,0% крем ALA. Через 12 тижнів після лікування всіх пацієток оцінювали з клінічним обстеженням і гістологічним підтвердженням. Перші 10 пацієток з VIN отримали легку дозу 50 Дж/см², і лише два випадки показали короткочасну ремісію. Коли дозу світла збільшили до 100 Дж/см², 8 із 22 (36,4 %) пацієток показали норму при гістологічному дослідженні під час обстеження через 12 тижнів. Автори дослідження повідомили, що малі та однофокальні вогнища реагують на лікування добре, тоді як гіперкератинізовані та пігментовані ураження менш чутливі [2].

В іншому дослідженні оцінювали вплив системного фотосенсибілізуючого агента метатетрагідроксифенілхлорину (meta tetra hydroxyphenyl chlorine – mTHPC) на VIN змішаного типу (III). Шести пацієткам внутрішньовенно вводили mTHPC дозою 0,1 мг/кг маси тіла, а ділянку VIN опромінювали через 96 годин світлом від діодного лазера (652 нмоль). Загалом пацієтки повідомляли про незначний біль від початкового лікування, лише у двох виникав сильний біль у місці лікування упродовж двох тижнів після ФДТ. У всіх пацієток спостерігався локальний набряк, а у однієї – флегмона. Через шість місяців у двох пацієток стався рецидив VIN на тому ж місці, а у однієї зафіксовано нове ураження VIN. Їх лікували або з подальшим ФДТ, або з невеликим висіканням. Через два роки у всіх обстежених не зафіксовано рецидиву VIN на попередньому місці. У цих досліджуваних випадках mTHPC ФДТ був корисним методом лікування VIN III (змішаного типу), показав добрі косметичні та функціональні результати, демонструючи переконливу перевагу перед хірургічним втручанням [7].

У 2008 р. були опубліковані результати дослідження у 20 жінок із VIN III, які місцево отримували іміквімод і ФДТ. Комбіноване лікування обґрунтовано тим, що місцеве застосування іміквімоду може забезпечити посилене імунологічне мікросередовище для ФДТ, що дасть змогу досягти ліпшої клінічної відповіді, ніж раніше отримані результати окремого застосування іміквімоду та ФДТ. Біопсію вульви та зразки крові брали перед початком лікування і після застосування іміквімоду та ФДТ, з подальшим спостереженням протягом року. Біопсію аналізували на наявність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) ВПЛ та лімфоцитів, що інфільтрували пухлину лімфоцитів, включаючи регуляторні Т-клітини. Лікування було ефективним для більшості пацієток. Ремісію зафіксовано у 64,0 % тих,

хто виконав усі вимоги протягом лікування і завершив дослідження повністю (per protocol). Протягом 52 тижнів дослідження симптоми не проявлялись у 65,0 % пацієток порівняно з 5,0 % на початку. Пацієнтки, у яких відповідь (ремісія) не спостерігалась, продемонстрували значно вищі показники регуляторних Т-клітин у вогнищах ураження після лікування іміквімодом. Ті, хто не відповів спочатку на лікування іміквімодом, тяжче піддавались лікуванню. До цього могло спричинитися несприятливе місцеве імунне середовище, зокрема, збільшення частки регуляторних Т-клітин і, можливо, обмежувальні дії та /або розвиток будь-якої Т-клітини ВПЛ. Потенційною перевагою цього лікування є його здатність лікувати мультифокальну хворобу [55].

У дослідженні білоруських науковців метод ФДТ з ін'єкційною формою фотосенсибілізатора фотолон дозами від 1,8 до 2,5 мг/кг застосували в лікуванні 50 пацієток із передпухлинними ураженнями вульви. Фотоопромінення патологічних вогнищ здійснювали через 2,5–3 години після внутрішньовенного введення фотосенсибілізатора за допомогою напівпровідникового лазера УПЛ ФДТ (LEMT, Білорусь, $\lambda = 661$ нм) у експозиційних дозах від 30 до 100 Дж/см² зі щільністю потужності випромінювання 100–170 мВт/см². Небажаних реакцій після введення фотосенсибілізатора і подальшого опромінення не зареєстровано. Під час контрольного обстеження через 3 місяці у чотирьох пацієток виявлено локальні осередки продовженого росту пухлини, які були успішно проліковані за допомогою повторного курсу ФДТ. Частота повних регресій становила 92,0 %, часткових – 8,0 % [1].

У іншому дослідженні ФДТ застосовували для пацієток із VIN, використовуючи новий біоадгезивний пластир для введення delta-ALA кислоти. 23 пацієнтки пройшли 49 циклів ФДТ. Пластирі були розроблені з урахуванням нерівностей шкіри вульви і містили 38 мг/см² delta-ALA. Оцінку проводили через шість тижнів після лікування. 52,0 % пацієток повідомили про зникнення симптомів свербіж, норма в гістологічних взірцях була у 38,0 % пацієток. Флуоресцентний огляд підтвердив нагромадження протопорфірину. Процедура була болісною, і це вимагало певного місцевого знеболення. Проведено аналіз змін у експресії білків апоптозу та клітинного циклу (p53, p21, Mdm2, Bcl-2, Bax, Ki-67) у відповідь на ФДТ. Лікування уражень VIN за допомогою біоадгезивного пластиру викликало зміни клітинного циклу й апоптозних білків у відповідь на ФДТ [56].

У дослідженні, опублікованому в 2015 р., 15 пацієток отримували ФДТ для лікування VIN III (7 осіб), вагінальної інтраепітеліальної неоплазії (VAIN, 5 осіб) та хвороби Педжета вульви (3 особи) між січнем 2003 р. та груднем 2013 р. Пацієткам проводили кольпоскопію та/або вульвоскопію щоб оцінити ураження. На ураження в ділянці вульви застосовано фотоосвітлення 630 нм червоним лазерним світлом

через 48 годин після внутрішньовенного введення 2 мг/кг маси тіла фотосенсибілізатора (PSZ; Photogem®). На ураження в ділянці вульви застосовано дозу світла 150 Дж/см². Шість із семи пацієток із VIN мали повну ремісію протягом 12 місяців, тоді як у одному випадку стійка хвороба була зафіксована через три місяці після лікування, і пацієнтці проведено часткову вульвектомію. Такі побічні явища як реакція фоточутливості (набряк обличчя та кропив'янка), спостерігались у 13,3 % (2/15), біль у промежині – у однієї особи [9].

У дослідженні Абдель-Хаді Ель-Сайед Касем і співавторів [2] перед лікуванням VIN III була взята біопсія у 19 із 32 пацієток. Усім 32 пацієткам зроблено біопсію через три місяці після ФДТ, а в 11 випадках проведено другий курс ФДТ після невдалого першого лікування. ДНК ВПЛ виявлено у 23 із 32 (72,0 %) окремих зразків VIN. Із 10 жінок, які відповідали на ФДТ, у чотирьох був ВПЛ-негативний результат до початку лікування, у п'яти – після лікування, одна пацієнтка залишалася ВПЛ-позитивною. У 22 осіб, які не відповіли на лікування, 17 мали стійку ВПЛ-інфекцію високого ступеня ризику (HR HPV). Тобто існувала більша ймовірність, що наявність ВПЛ спричинила відсутність реакції VIN на ФДТ ($p = 0,002$). Експресія HLA-антиген була стабільною, без змін у показниках біопсії до і після лікування у 19 проаналізованих випадках. У 10 хворих на VIN, які відповіли на лікування, не було жодних ознак послаблення регуляції HLA класу I, тоді як усі хворі з VIN із повною або алейною втратою не реагували, і всі, крім однієї, мали ознаки високого ризику ВПЛ. У трьох із шести пацієток із загальною втратою HLA класу I протягом одного року виник VSSC.

Ураження VIN показали імунний пул, багатий на CD4 Т-клітини та CD68 + клітини, а не CD1a клітини Пауля Лангерганса або CD8 Т-клітини (cytotoxic T cell – CTL) порівняно зі звичайною шкірою вульви. Однак після лікування значне збільшення клітин CD8 виявлено у респонденток із VIN порівняно з «невідповідачами» ($p = 0,0001$). Це дослідження продемонструвало, що ФДТ змогла викликати імунну відповідь, за якою Т-клітини CD8 були асоційовані з клінічною та гістологічною реакцією, що повністю відповідає попереднім моделям на тваринах. Загалом ці результати підтвердили, що зараження ВПЛ та відсутність клітинноопосередкованого імунітету можуть бути причиною поганої реакції уражень VIN на місцеві ФДТ [2].

Подальше дослідження, сфокусоване на характеристиці відповіді Т-клітин у VIN, показало значно більшу кількість загальних середніх Т-лімфоцитів у зразках VIN, порівняно з нормальною тканиною вульви ($p = 0,002$). Крім цього, у VIN I виявлено значно більше клітин CD8, ніж клітин CD4, порівняно з VIN III. Ця різниця у співвідношенні CD4/CD8 була значною ($p = 0,001$) [20].

Завдяки поєднанню мікроматричного аналізу з кількісною ланцюговою реакцією полімерази в режимі реального часу, доведено, що декілька хемокі-

нів диференційовано експресуються між VIN та контрольними зразками, з посиленою регуляцією IL8, CXCL10, CCL20, CCL22 та послабленою регуляцією CXCL12, CCL21 і CCL14). Крім цього, збільшена кількість зрілих дендритних клітин (CD208+) виглядала «закритою» у дермі, що свідчить про те, що ці імунні клітини не отримали належного сигналу для міграції в лімфатичний вузол, заважаючи їм забезпечити ефективну адаптивну імунну відповідь і в результаті утримувати ВПЛ та провокувати підвищений ризик виникнення раку [40].

Разом ця інформація однозначно підтверджує припущення, що наявність інфекції ВПЛ із високим ризиком, а також послаблення адаптивної імунної відповіді відіграють ключову роль у забезпеченні результатів використання ФДТ для лікування VIN [11].

Вважається, що невіддале використання ФДТ є багатофакторним, що недостатнє поглинання фотосенсибілізатором пухлини та індуковане за допомогою ФДТ придушення протипухлинних реакцій потенційно відіграють ключову роль у недостатніх клінічних результатах [18, 39]. Системний і шкірний протипухлинний імунітет мають вирішальне значення для виникнення раку шкіри та реагування на лікування. Дослідженнями виявлено імуносупресивні ефекти ФДТ [34].

Основний недолік ФДТ полягає в тому, що таке лікування може бути болочим, і дострокове припинення лікування через погану переносимість може послабити його ефективність [3]. Клінічний досвід показав, що близько 60,0% пацієнок можна було лікувати без анестезії, хоча в деяких випадках треба було тимчасово переривати процедури. Ефективне знеболення із застосуванням внутрішньовенних опіоїдів чи інколи спінальної або загальної анестезії доцільне у деяких пацієнок [43].

Результати власного клінічного досвіду використання фотодинамічного методу лікування VIN. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження (з описом запланованих лікувально-діагностичних маніпуляцій, інформацією про фотосенсибілізатори, методи ФДТ, можливі користь і ризики, побічні реакції й ускладнення, терміни контрольних візитів і дотримання рекомендацій після проведеного лікування), згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю вульварної інтраепітеліальної неоплазії (VIN II), «змішаної форми дистрофії вульви (Lichen sclerosus et atrophicus, плоскоклітинної гіперплазії)» і «VIN III (раку вульви in situ)», у дослідження включено 30 хворих жінок віком від 31 до 67 років (середній вік $53,3 \pm 3,6$ року), які звернулися за допомогою у Національний інститут раку (м. Київ, Україна) у 2017–2020 рр. Діагноз поставлено на підставі анамнезу захворювання, скарг, клінічного огляду, вульвоскопії і результатів морфологічного дослідження патологічно змінених тканин

вульви. Основними критеріями включення пацієнок у дослідження для проведення ФДТ були гістологічне підтвердження діагнозу та відсутність тяжких супутніх хвороб.

Як ФС застосовували лікарський засіб «Фотолон®» (РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь) – комплекс тринатрієвої солі хлорину еб із низькомолекулярним полівінілпіролідом. ФС розчиняли в 100 мл фізіологічного розчину і вводили внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин дозою від 1 до 2,5 мг/кг маси тіла в затемненому приміщенні.

Сеанс ФДТ проводили через 3–4 години після закінчення інфузії ФС із використанням коагулятора лазерного універсального «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна, $\lambda = 660$ нм). Розмір полів фотоопромінення від 1 до 4 см, число полів від 1 до 5, потужність випромінювання 0,4–1,0 Вт, експозиційна доза світла від 100 до 150 Дж/см². Тривалість сеансу залежала від ступеня поширеності патологічних вогнищ і становила 5–90 хвилин залежно від кількості полів опромінення. У ділянку фотоопромінення включали нормальні тканини вульви з відступом від країв ділянки ураження не менше 5 мм. Через високу чутливість ділянки фотоопромінення з метою купування больового синдрому за 30 хвилин до сеансу ФДТ здійснювали премедикацію ненаркотичними анальгезувальними лікарськими засобами (кеторолаку трометаміну 30,0 мг).

Переносимість застосування ФДТ оцінювали з урахуванням частоти й ступеня вираженості побічних реакцій і ускладнень після лікування на підставі аналізу критеріїв СТСАЕ (версія 3.0).

Ефективність ФДТ оцінювали, ґрунтуючись на наявності/відсутності скарг, результатах візуального спостереження за зміною площі пролікованих патологічних вогнищ і результатів морфологічного дослідження через 3 і 6 місяців після лікування (критерії ВООЗ):

- повна регресія (ПР) – відсутність усіх ознак захворювання після 100% регресії патологічних вогнищ через 3 місяці після проведення ФДТ, підтвердженого гістологічно через 6 місяців після лікування;
- часткова регресія (ЧР) – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ на 50,0% і більше з подальшою стабілізацією, визначене через 3 місяці й підтвержене гістологічно через 6 місяців після проведення сеансу ФДТ;
- відсутність ефекту (ВЕ) – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ менш ніж на 50,0%, стан без зменшення або збільшення площі патологічних вогнищ.

У всіх спостереженнях симптомів шкірної фототоксичності (свербіж, гіперемія відкритих ділянок тіла, набряк м'яких тканин обличчя тощо) не фіксували. Протягом інфузії ФС і періоду до проведення сеансу ФДТ загальний стан пацієнок був задовільний. Алергічних реакцій, які супроводжувалися вираженими порушеннями функцій життєво важливих органів (набряк Генріха Квінке, кропив'янка, зниження

артеріального тиску, бронхоспазм) не виявлено. Незважаючи на проведену до сеансу ФДТ премедикацію, у пацієнток відзначався помірно виражений больовий синдром (I-II ступеня). У постпроцедурному періоді всім пацієнткам призначали анальгетики (кеторолаку трометамін 30,0 мг, декскетопрофену трометамол 73,8 мг).

Після сеансу ФДТ у всіх пацієнток фіксували помірно виражений набряк у ділянці патологічних тканин, що підлягали фотоопроміненню. Упродовж 1–5 діб після лікування відзначено початок формування ділянки фотохімічного некрозу темно-коричневого або чорного кольору.

Через 3, 6 і 24 місяці спостереження пацієнток із передпухлинними захворюваннями вульви констатовано ремісію клінічних симптомів захворювання (свербіж у ділянці вульви) у пролікованих патологічних вогнищах.

Характеристика клінічної і морфологічної ефективності лікування методом ФДТ представлена в табл. 2.

Таблиця 2

Результати застосування ФДТ у хворих із епітеліальною неоплазією вульви звичайного та диференційованого типів

Кількість пацієнток	Діагноз	Доза ФС «Фотолон», мг/кг	Доза випромінювання, Дж/см ²	Потужність випромінювання, Вт	Ефективність клінічна/морфологічна		
					через 3 місяці	через 6 місяців	через 24 місяці
2	uVIN	2,5	130	0,6	ПР/ПР	ПР/ПР	ПР/ПР
11	uVIN	1,0	150	1,0	ПР/ПР	ПР/ПР	ПР/ПР
2	uVIN	1,0	150	0,6	ЧР/ЧР	ЧР/ЧР	ЧР/ВЕ
3	dVIN	2,5	130	0,6	ПР/ПР	ПР/ПР	ПР/ПР
9	dVIN	1,0	150	1,0	ПР/ПР	ПР/ПР	ПР/ПР
3	dVIN	1,0	130	0,6	ЧР/ЧР	ЧР/ЧР	ВЕ/ВЕ

Примітка: * ПР – повна регресія; ЧР – часткова регресія; ВЕ – відсутність ефекту.

Значимо, що недостатня ефективність застосування ФДТ у п'яти випадках зумовлена використанням субтерапевтичних доз ФС «Фотолон®» (1,0 мг/кг). У цих пацієнток фіксували відсутність ефекту лікування (ВЕ або ЧР). Застосування терапевтичних доз ФС (2,5 мг/кг) і експозиційних доз фотоопромінення 130 Дж/см² і більше дало змогу досягти як клінічно, так і морфологічно ПР через 3, 6 і 24 місяці після лікування. У 20 пацієнток застосування фотосенсибілізатора субтерапевтичною дозою 1,0 мг/кг із наступним фотоопроміненням високої потужності 1,0 Вт також дозволило досягти високої частоти повної регресії.

Під час контрольного обстеження через 3 місяці у двох пацієнток із uVIN і трьох пацієнток із dVIN виявлено часткову ремісію та відсутність ефекту – у

п'яти пацієнток із 30 через 24 місяці. Наявність ЧР і ВЕ зв'язана із застосуванням субтерапевтичної дози ФС (1мг/кг) потужністю 0,6 Вт.

Під час контрольного обстеження у п'яти пацієнток із dVIN і п'яти пацієнток із uVIN у терміни 3, 6 і 24 місяці відзначено як клінічно, так морфологічно повну регресію (у разі використання дози ФС 2,5 мг/кг і експозиційних доз світла 130–150 Дж/см²).

Під час контрольного обстеження у терміни 3, 6 і 24 місяці у 20 пацієнток із 30, яким застосовували фотосенсибілізатор субтерапевтичною дозою 1,0 мг/кг із наступним фотоопроміненням із високою потужністю 1,0 Вт відзначено як клінічно, так і морфологічно повну регресію і виправдано як з лікувальної, так і з фінансової точки зору.

Отримані результати графічно ілюструються рис. 2, 3.

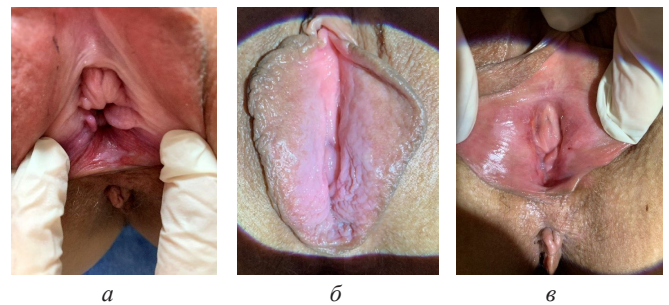


Рис 2. Клінічний діагноз: uVIN. Пацієнтка С., 28 років.

а, б – стан до ФДТ; в – стан через 3 місяці після ФДТ.

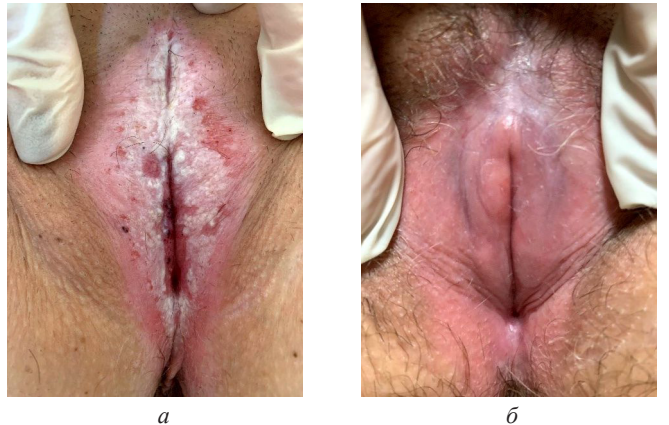


Рис 3. Клінічний діагноз: dVIN. Пацієнтка Т., 51 рік.

а – стан до ФДТ; б – стан через 3 місяці після ФДТ.

Усім пацієнткам, яких лікували методом ФДТ, у постпроцедурному періоді рекомендується:

- дотримуватися світлового режиму протягом 3-4 діб;
- адекватне знеболювання (кеторолаку трометамін 30,0 мг, декскетопрофену трометамол 73,8 мг);
- дотримуватися гігієни;
- статевий спокій;
- місцева терапія (мазь левоміцетин 75,0 мг/г, метилурацил 40,0 мг/г; мазь метилурацил 50,0 мг/г, мірамистин 5,0 мг/г).

Висновки. Проведений нами аналіз результатів зарубіжних досліджень підтверджує перспективність і актуальність застосування фотодинамічної терапії в лікуванні передпухлинних уражень вульви. Відсутність небажаних реакцій і ускладнень свідчить про добру переносимість і безпечність застосування фотодинамічної терапії. Висока частота об'єктивних відповідей на

лікування методом фотодинамічної терапії вказує на ефективність цього методу як альтернативного традиційним підходам опції лікування. Можливість зберегти анатомічну цілісність органа свідчить про високу соціальну значимість фотодинамічної терапії, особливо у пацієнок дітородного віку.

Список літератури

1. Артемьева ТП, Церковский ДА. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы. *Biomedical Photonics*. 2018;7(4):4-10. (Artemieva TP, Tserkovsky DA. Photodynamic therapy for vulvar leukoplakia. *Biomedical Photonics*. 2018;7(4):4-10) (Russian) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10>
2. Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, Kitchener HC, Hampson N. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res*. 2001;61:192-196.
3. Ang JM, Riaz IB, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2017;19:308-344. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.07.002>
4. Baandrup L, Varbo A, Munk C, Johansen C, Frisch M, Kjaer SK. In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978-2007-a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol*. 2011;122:45-49. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.016>
5. Barisani A, Dika E, Fanti PA, De Iaco P, Tosti G, Patrizi A, Vaccari S. Dermoscopic findings of vulvar intraepithelial neoplasia: A series of four cases. *Br J Dermatol*. 2017;176:227-230. <https://doi.org/10.1111/bjd.14796>
6. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, Reutter J. ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol*. 2016;127:264-268. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001285>
7. Campbell SM, Gould DJ, Salter L, Clifford T, Curnow A. Photodynamic therapy using metatetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) for the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Br J Dermatol*. 2004;151:1076-1080. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06197.x>
8. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: Past, present, and future. *Epidemiol Infect*. 2016;144:449-468. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002198>
9. Choi MC, Kim MS, Lee GH, Jung SG, Park H, Joo WD, Lee C, Lee JH, Hwang YY, Kim SJ. Photodynamic therapy for premalignant lesions of the vulva and vagina: A long-term follow-up study. *Lasers Surg Med*. 2015. <https://doi.org/10.1002/lsm.22384>
10. Committee on Gynecologic Practice of American College Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 509: Management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1192-1194. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31823b17c2>
11. Daayana S, Winters U, Stern PL, Kitchener HC. Clinical and immunological response to photodynamic therapy in the treatment of vulval intraepithelial neoplasia. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10:802-809. <https://doi.org/10.1039/c0pp00344a>
12. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;1:205-242. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31825c31dd>
13. De Bie RP, van de Nieuwenhof HP, Bekkers RL, Melchers WJ, Siebers AG, Bulten J, Massuger LF, de Hullu JA. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities. *Br J Cancer*. 2009;101:27-31. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605124>
14. De Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, Joura EA, Maldonado P, Laco J, Bravo IG. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013;49:3450-3461. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.033>
15. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2013;62:161-175. <https://doi.org/10.1111/his.12034>
16. Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, Simeon R, Haller U, Wyss P. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol*. 2001;80:62-66. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.6028>
17. Fox H, Wells M. Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology*. 2003;42:209-216. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01578.x>
18. Frost GA, Halliday GM, Damian DL. Photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans is prevented by reducing the rate of light delivery. *J Invest Dermatol*. 2011;131:962-968. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.429>
19. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-1943. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061760>
20. Gul N, Ganesan R, Luesley DM. Characterizing T-cell response in low-grade and high-grade vulval intraepithelial neoplasia, study of CD3, CD4 and CD8 expressions. *Gynecol Oncol*. 2004;94:48-53. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.02.037>
21. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: Historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;30. <https://doi.org/10.1097/00004347-200101000-00003>
22. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, Weingandt H, Pröve F, Korell M. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer*. 2000;85:649-653. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000301\)85:5<649::AID-IJC9>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000301)85:5<649::AID-IJC9>3.0.CO;2-E)
23. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: Current classification and diagnostic challenges. *Pathology*. 2016;48:291-302. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.02.015>

24. Iavazzo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101:3-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.10.023>
25. Jones RW, Rowan DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. *Obstet Gynecol.* 2000;96:470-472. <https://doi.org/10.1097/00006250-200009000-00026>
26. Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, Lowik MJ, Berends-van der Meer DM, Vloon AP, Essahsah F, Fathers LM, Ofringa R, Drijfhout JW. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009;361: 1838-1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810097>
27. Kokka F, Singh N, Faruqi A, Gibbon K, Rosenthal AN. Is differentiated vulval intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulval squamous cell carcinoma? *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1297-1305. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822dbe26>
28. Kurwa HA, Barlow RJ, Neill S. Single-episode photodynamic therapy and vulval intraepithelial neoplasia type III resistant to conventional therapy. *Br J Dermatol.* 2000;143:1040-1042. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03785.x>
29. Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene.* 2001;20:7874-7887. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204869>
30. Martin-Hirsch PL, Whitehurst C, Buckley CH, Moore JV, Kitchener HC. Photodynamic treatment for lower genital tract intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1998;351:1403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)24019-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)24019-0)
31. Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, Massuger LF, de Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2010;23:191-199. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00975.x>
32. Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1995;85:709-715. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00045-S](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00045-S)
33. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: Update. *Br J Dermatol.* 2008;159:1245-1266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08882.x>
34. Mroz P, Hamblin MR. The immunosuppressive side of PDT. *Photochem Photobiol Sci.* 2011;10:751-758. <https://doi.org/10.1039/c0pp00345j>
35. Münger K, Basile JR, Duensing S, Eichten A, Gonzalez SL, Grace M, Zacny VL. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene.* 2001;20:7888-7898. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204860>
36. Pepas L, Kaushik S, Nordin A, Bryant A, Lawrie TA. Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;18:CD007924. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007924.pub3>
37. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:1051-1062. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.010>
38. Preti M, Van Seters M, Sideri M, Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:845-861. <https://doi.org/10.1097/01.grf.0000181738.37911.03>
39. Sandberg C, Halldin CB, Ericson MB, Larkö O, Krogstad AL, Wennberg AM. Bioavailability of aminolaevulinic acid and methylaminolaevulinate in basal cell carcinomas: A perfusion study using microdialysis in vivo. *Br J Dermatol.* 2008;159:1170-1176. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08795.x>
40. Santegoets LA, van Seters M, Heijmans-Antonissen C, Kleinjan A, van Beurden M, Ewing PC, Kühne LC, Beckmann I, Burger CW, Helmerhorst TJ. Reduced local immunity in HPV-related VIN: Expression of chemokines and involvement of immunocompetent cells. *Int J Cancer.* 2008;123:616-622. <https://doi.org/10.1002/ijc.23545>
41. Santos M, Montagut C, Mellado B, García A, Ramón y Cajal S, Cardesa A, Puig-Tintoré LM, Ordi J. Immunohistochemical staining for p16 and p53 in premalignant and malignant epithelial lesions of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:206-214. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000130108.03231.89>
42. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med.* 2005;50:807-810. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000201921.69949.10>
43. Soergel P, Hillemanns P. Photodynamic therapy for intraepithelial neoplasia of the lower genital tract. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2010;7:10-14. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.12.007>
44. Sykes P, Smith N, McCormick P, Frizelle FA. High-grade vulval intraepithelial neoplasia (VIN 3): A retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol.* 2002;42:69-74. <https://doi.org/10.1111/j.0004-8666.2002.00075.x>
45. Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, Quint WG, Blok LJ, van Beurden M, Helmerhorst TJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: Seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011;121:157-162. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.340>
46. Tristram A, Fiander A. Clinical responses to Cidofovir applied topically to women with high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2005;99:652-655. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.07.127>
47. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, Dutton P, Jones S, Nordin AJ, Naik R. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT3VIN): A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1361-1368. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70456-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70456-5)
48. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer.* 2011, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/951250>
49. Vaccari S, Barisani A, Preti EP, Dika E, Fanti PA, Patrizi A, Tosti G. Dermoscopic features of pigmented vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43:63-65. <https://doi.org/10.1111/ced.13245>
50. Van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18:2061-2067. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0209>
51. Van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, de Hullu JA, van Kempen LC. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24:297-305. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.192>

52. Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, van Kempen LC, de Hullu JA. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer*. 2009;45:851-856. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.037>
53. Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68:131-156. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.02.012>
54. Van Esch EM, Dam MC, Osse ME, Putter H, Trimbos BJ, Fleuren G, van der Burg SH, van Poelgeest MI. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:1476-1483. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a57fd6>
55. Winters U, Daayana S, Lear JT, Tomlinson AE, Elkord E, Stern PL, Kitchener HC. Clinical and immunologic results of a phase II trial of sequential imiquimod and photodynamic therapy for vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5292-5299. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4760>
56. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG, Price JH, McClelland HR, Woolfson AD, Dobbs S, Maxwell P, McCarron PA. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2009;6:28-40. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.03.004>

Стаття надійшла до редакції журналу 25.08.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Інтраепітеліальна неоплазія вульви: сучасний погляд на проблему, способи курації (огляд літератури); власний клінічний досвід застосування фотодинамічного методу лікування

В. В. Дунаєвська, Т. Ф. Татарчук, Д. О. Церковський

Вступ. Інтраепітеліальна неоплазія вульви – преанцероз вульви – досить важлива медична і соціальна проблема. Зусилля медичної науки спрямовані на пошук і розробку новітніх органозберігальних методів лікування інтраепітеліальної неоплазії вульви. Один із таких методів – фотодинамічний, дає змогу зберегти анатомічну структуру органа.

Мета. Зробити аналітичний огляд літератури, присвяченої проблемі інтраепітеліальної неоплазії вульви, методам її курації, подати результати власного клінічного досвіду застосування фотодинамічного методу лікування цього преанцерозу.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення результатів актуальних наукових досліджень щодо сучасного погляду на проблему інтраепітеліальної неоплазії вульви, методи її курації. Проаналізовано 56 англomовних літературних джерел. Пошук джерел проведено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, ResearchGate, CochraneLibrary, EMBASE за ключовими словами: інтраепітеліальна неоплазія вульви; інтраепітеліальна неоплазія вульви (VIN); фотодинамічна терапія (ФДТ); лікування інтраепітеліальної неоплазії вульви; лікування VIN. Подано результати власного клінічного досвіду використання фотодинамічного методу лікування.

Результати. Протягом інфузії ФС і періоду до проведення сеансу ФДТ загальний стан пацієнток був задовільний, а симптомів шкірної фототоксичності, алергічних реакцій, які супроводжувалися вираженими порушеннями функції життєво важливих органів, після його проведення немає. Незважаючи на проведену до сеансу ФДТ премедикацію, у пацієнток відзначався помірно виражений больовий синдром (I-II ступеня). Після сеансу ФДТ у всіх пацієнток фіксували помірно виражений набряк у ділянці патологічних тканин, що підлягали фотоопроміненню. Упродовж 1–5 діб після лікування відзначено початок формування ділянки фотохімічного некрозу темно-коричневого або чорного кольору. Через 3, 6 і 24 місяці спостереження пацієнток із передпухлинними захворюваннями вульви констатовано ремісію клінічних симптомів захворювання (свербіж у ділянці вульви) у пролікованих патологічних вогнищах. Зазначимо, що недостатня ефективність застосування ФДТ у п'яти випадках зумовлена використанням субтерапевтичних доз ФС «Фотолон®». Під час контрольного обстеження у терміни 3, 6 і 24 місяці у 20 пацієнток із 30, яким застосовували фотосенсибілізатор субтерапевтичною дозою із наступним фотоопроміненням із високою потужністю 1,0 Вт, відзначено як клінічно, так і морфологічно повну регресію і виправдано як з лікувальної, так і з фінансової точки зору.

Усім пацієнткам, яких лікували методом ФДТ, у постпроцедурному періоді рекомендується: дотримуватися світлового режиму протягом 3-4 діб; адекватне знеболювання; дотримуватися гігієни; статевий спокій; місцеве лікування.

Висновки. Реальна користь від застосування фотодинамічної терапії для лікування інтраепітеліальної неоплазії вульви полягає в її здатності лікувати мультифокальне захворювання з мінімальним руйнуванням тканин, збереженням анатомії вульви та відмінним косметичним результатом.

Ключові слова: інтраепітеліальна неоплазія вульви, інтраепітеліальна неоплазія вульви (VIN), фотодинамічна терапія (ФДТ), лікування інтраепітеліальної неоплазії вульви; лікування VIN.

Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Modern Views on the Problem, Management Methods (Literature Review); Own Clinical Expertise of Using the Photodynamic Method in Its Treatment

V. Dunaevska, T. Tatarчук, D. Tzerkovskyi

Introduction. Vulvar intraepithelial neoplasia is a precancerous pathology of the vulva and is a very important medical and social problem. All the efforts of medical science are aimed at finding and developing the latest organ-preserving methods for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. One of them is photodynamic therapy-method that allows preserving the anatomical structure of the organ.

The aim of the study. The aim of the article is to carry out an analytical review of the literature on modern views on the problem of vulvar intraepithelial neoplasia, methods of its management and to present the results of the own clinical expertise of using a photodynamic method for its treatment.

Materials and methods. Content analysis, method of system and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the results of current scientific research on modern views on the problem of vulvar intraepithelial neoplasia, methods of its management have been used in the article. Fifty-six literature sources in English have been studied and analyzed. The sources have been taken in the following scientometric medical databases: PubMed-NCBI, Medline, ResearchGate, CochraneLibrary, EMBASE by keywords: intraepithelial neoplasia of the vulva, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), photodynamic therapy (PDT), treatment of vulvar intraepithelial neoplasia; VIN treatment. The results of own clinical expertise of using the photodynamic method for vulvar intraepithelial neoplasia treatment have been described in the article as well.

Results. During the PS infusion and the period before the PDT session, the general condition of the patients was satisfactory, and the symptoms of cutaneous phototoxicity, allergic reactions, which were accompanied by severe dysfunctions of vital organs, were absent after it. Despite the premedication carried out before the PDT session, the patients had moderate pain syndrome (I-II degrees) after the session as well as moderately pronounced edema in the area of pathological tissues being under the influence of photoirradiation. Within 1-5 days after treatment, the beginning of the formation of a dark brown or black area of photochemical necrosis was noted. After 3, 6 and 24 months of observation of patients with precancerosis of the vulva, remission of clinical symptoms (pruritus in the vulva) in the treated pathological foci was stated. It should be noted that the insufficient effectiveness of PDT in five cases was due to the use of subtherapeutic doses of PS "Photolon®". During the follow-up examination at 3, 6 and 24 months in 20 out of 30 patients who received a photosensibilizer session in a subtherapeutic dose followed by photoirradiation of high power (1.0 W), both clinically and morphologically complete regression was noted being justified from both treatment and financial point of view.

In the post-procedural period, all patients who were treated with PDT are recommended to: observe the light regime for 3-4 days; adequate pain relief use; hygiene; sexual rest; local treatment.

Conclusions. The real advantage of photodynamic therapy associated with vulvar intraepithelial neoplasia is its ability to treat the multifocal disease with minimal tissue destruction, preservation of the vulva anatomy and excellent cosmetic results. These properties confirm the photodynamic therapy to be an effective method in vulvar intraepithelial neoplasia treatment.

Keywords: intraepithelial neoplasia of the vulva, vulvar intraepithelial neoplasia (VIN), photodynamic therapy (PDT), treatment of vulvar intraepithelial neoplasia; VIN treatment.

Відомості про авторів

1. Дунаєвська Вікторія Вікторівна, кандидатка медичних наук, лікарка онкологиня-гінекологиня Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43), старша наукова співробітниця відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; +380688802708); <https://orcid.org/0000-0003-2949-7623>.
2. Татарчук Тетяна Фефанівна, докторка медичних наук, професорка, член.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; +380504692096); <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>.
3. Церковський Дмитро Олександрович, кандидат медичних наук, завідувач лабораторії фотодинамічної терапії та гіпертермії з групою хіміотерапії РНПЦ ОМР ім. Н. Н. Александрова (аг. Лісної, Республіка Білорусь, Мінський район, 223040; +375(29)1211668); <https://orcid.org/0000-0001-7444-7997>.