

Заявка відноситься до галузі медицини, зокрема - до онкології і може бути використана у комбінованому лікуванні раку вульви (РВ).

Комбіновані схеми лікування хворих на місцево поширені форми РВ з використанням передопераційного (неoad'ювантного) впливу на первинну пухлину загальновідомі - це передопераційне опромінення, яке застосовується з метою зменшення об'єму первинної пухлини та покращення умов наступного хірургічного втручання (1,2). Проте застосування передопераційної променевої терапії має ряд недоліків, пов'язаних, насамперед, з виникненням серйозних променевих ускладнень, що затримують строки проведення радикального хірургічного втручання (в середньому на 4-6 тижнів) та ускладнюють перебіг післяопераційного періоду. Крім цього, РВ вважається відносно радіо резистентною пухлиною, тому не завжди вдається досягти вираженого терапевтичного ефекту.

В літературі зустрічаються окремі повідомлення про ефективне застосування хіміотерапевтичних засобів на передопераційному етапі лікування хворих на РВ з метою підвищення абластики та радикалізму наступного хірургічного лікування. Одним з перспективних у цьому напрямі методів є неoad'ювантна хіміотерапія (ХТ).

Прототипом запропонованого винаходу є спосіб лікування злоякісних пухлин шляхом введення лікарських препаратів у лімфатичне русло (Неродо Г.И. Химиотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин: Автореф. дис...д-ра мед. наук:14.00.14. / Ростов.НИИ онкологии.-М.,1994.-46с.). З цією метою застосовується ендолімфатичний спосіб введення хіміотерапевтичних препаратів. Це теоретично зумовлено наявністю дуже розвиненої лімфокапілярної системи в області вульви.

Позитивним у наведеному способі лікування є можливість досягнення протипухлинного ефекту у хворих на РВ без використання променевого компонента.

Недоліками прототипу є те, що ендолімфатичний спосіб введення технічно складний, потребує спеціального обладнання та умов проведення, підготовки персоналу. Крім цього проведення ендолімфатичної хіміотерапії обмежено у часі: як правило, після 4-5 інфузій виникає запалення лімфатичного капіляра або його обструкція. Все це обмежує застосування цього методу.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб хіміотерапії хворих на місцево поширений рак вульви шляхом лімфотропного введення хіміотерапевтичних препаратів, що забезпечить виражений антибластомний ефект на передопераційному етапі, та в кінцевому випадку, дозволить покращити віддалені результати лікування хворих на місцево поширені форми раку вульви.

Проголошена задача вирішується шляхом застосування лімфотропного способу введення хіміотерапевтичних препаратів при проведенні хіміотерапії на передопераційному етапі комплексного лікування хворих з цією патологією. Нами розроблена та впроваджена така схема лімфотропної регіонарної поліхіміотерапії хворих на рак вульви: упродовж 2-3 тижнів, кожний день проводиться почергове введення цитостатиків з попереднім, штучним створенням венозного та лімфатичного застою в нижній кінцівці.

Хворій на стегно накладається манжета і на 1,5-2 години створюється тиск близько 40мм рт.ст., після чого підшкірно вводиться хіміотерапевтичний препарат у задню поверхню литки, а манжета знімається. Для поліпшення проникнення у лімфатичне русло лікарського препарату, перед введенням (за 3-5хв.) робиться ін'єкція 16-32од. лідази. Тривалість лікування залежить від індивідуальної чутливості до цитостатиків та гематологічних показників. В якості хіміотерапевтичних засобів використовуються: метотрексат - 0,020-0,040г, циклофосфан - 0,200-0,400г, 5-фторурацил - 0,250г, проспідин - 0,200-0,400г за одне введення. Ці препарати не заборонені для внутрішньотканинного введення. Починаючи з 3-4 доби, як правило, відмічається відчутне покращення загального стану хворих, а наприкінці лікування - зменшення розмірів первинної пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів. Зазвичай проводиться 2-3 цикли з комбінацією цих препаратів.

Беручи до уваги можливість тривалого проведення регіонарної лімфотропної хіміотерапії низькими одноразовими дозами цитостатичних препаратів, слід вважати її стерпністю доброю із загальним м'яким імунодепресивним ефектом. Найчастішим проявом можливих побічних дій зустрічається ураження слизової оболонки порожнини рота, рідко - помірна лейкопенія. Відразу після закінчення лікування виконується планове хірургічне втручання.

Перевагою заявленого способу хіміотерапії хворих на місцевопоширений рак вульви є простота виконання без додаткових матеріальних витрат, висока терапевтична ефективність та низька вірогідність ускладнень. Його застосування не віддаляє строки проведення хірургічного втручання та не ускладнює перебіг післяопераційного періоду. Це робить спосіб перспективним для застосування в онкологічній практиці.

Клінічні випробування методу проведення в клініці Інституту онкології АМН України при лікуванні 25 хворих на місцевопоширений рак вульви, яким проведено лікування за схемою: передопераційна лімфотропна регіонарна поліхіміотерапія (ПХТ) + операція (О). До контрольної групи ввійшли 10 хворих, яким проведено тільки хірургічне лікування (О), тобто без будь-якої попередньої дії на пухлину. Дослідження виконано за умовою рандомізації прямим сліпим методом. Ефект лімфотропної регіонарної поліхіміотерапії оцінювався при порівнянні обсягу частки життєздатної пухлинної паренхіми (4). Її обсяг у дослідній групі виявився - 40,4%, що в 2,2 раза менше, ніж у контролі. Одержані дані наводимо у таблиці.

Таблиця
Патоморфоз раку вульви в умовах доопераційного протипухлинного лікування

Група досліджень	Кількість спостережень	Протипухлинний вплив перед операцією	Обсяг частки життєздатної пухлинної паренхіми (M±m) %	P коефіцієнт ймовірності між групових відмін
1	10	Відсутній	89,2±7,3	P ₁₋₂ <0,01
2	25	РПХТ	40,4±4,3	

Примітка: РПХТ - регіонарна лімфотропна полі хіміотерапія

Переконливим доказом ефективності застосування запропонованого способу хіміотерапії хворих на місцевопоширений рак вульви є витяги з історії хвороб двох хворих.

Приклад 1. Хвора М.О., історія хвороби №7320 (2001), 68 років. Діагноз: рак вульви, стадія II, клінічна група Па. Супутня патологія - міокардіосклероз, гіпертонічна хвороба, ожиріння II стадії. Гістологічний діагноз до операції - плоскоклітинний рак вульви.

Пухлина розмірами 5хбсм, уражає клітор з переходом на статеві губи. Хворій на стегно наклали манжетку на 2 години і створили тиск в ній 40мм ртутного стовпчика. Підшкірне на внутрішній поверхні литки вводили 0,2г циклофосфану, після чого манжету зняли. У наступні дні процедуру повторювали та по чергово вводили проспідин - 0,2г, метотрексат - 0,4г, 5-фторурацил - 0,250г. Лікування проводилося упродовж двох тижнів (14 днів). Ускладнення після хіміотерапії - помірна лейкопенія (3,0х10⁹/л), стоматит. Пухлина в своєму розмірі зменшилась на 50%. Через 7 днів після останнього введення препарату хвора була прооперована в обсязі розширеної вульвоектомії.

Патогістологічний висновок - плоскоклітинний рак вульви після хіміотерапії; пухлина з поширеними некрозами та крововиливами; в досліджуваних лімфатичних вузлах метастазів раку не виявлено.

Післяопераційний період - без ускладнень. Хвора виписана на 18 добу після операції.

Приклад 2. Хвора Я.М., історія хвороби №2337 (2001), 65 років. Діагноз: рак вульви, стадія III, клінічна група На. Супутня патологія - міокардіосклероз, гіпертонічна хвороба, ожиріння I стадії, варикозне розширення вен нижніх кінцівок. Гістологічний діагноз до операції - плоскоклітинний рак вульви.

Пухлина розмірами 7хбсм, уражає клітор з переходом на статеві губи та нижній край уретри. Хворій на стегно наклали манжету на 2 години і створювали тиск у ній 40мм ртутного стовпчика. Підшкірне на внутрішній поверхні литки вводили 0,2г циклофосфану, після чого манжету зняли. Наступні дні процедуру повторювали та по чергово вводили метотрексат - 0,4г, 5-фторурацил - 0,250г. Лікування проводилося упродовж двох тижнів (14 днів). Ускладнення після хіміотерапії - помірна лейкопенія (3,2х10⁹/л), стоматит. Розміри пухлини зменшилась на 50%. Через 5 днів після останнього введення препарату хвора була прооперована в обсязі розширеної комбінованої вульвоектомії.

Патогістологічний висновок - плоскоклітинний рак вульви після хіміотерапії; пухлина переважно з поширеними некрозами та крововиливами; в одному з досліджуваних лімфатичних вузлів - метастаз раку. Післяопераційний період - без ускладнень. Хвора виписана на 14 добу після операції.

Таким чином, в обох випадках отримано виражений протипухлинний ефект: зменшення пухлинної паренхіми, що дозволило не застосовувати в лікуванні променевої терапії.

Джерела інформації:

1. Acosta A.A., Given I.T. and Frazer A.B. Preoperative radiation therapy in the management of squamous-cell carcinoma of the vulva: Preliminary report // Am.J.Obstet.Gynecol.-1978.- V.132.-P.198-206.

2. Montana G., Thomas G., Moor D. et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.-2000.-V.46.-N4.-P.1007-1013.

3. Неродо Г.И. Химиотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин: Автореф.дис...д-ра мед. наук: 14.00.14 / Ростов.НИИ онкологии.-М., 1994.-46с (прототип).

4. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.М., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса.- М.: Медицина, 1981.-292с.