

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

САМОХВАЛОВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.16–006.6–08–037

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕЦИДИВІВ РАКУ ВУЛЬВИ
ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОХІМІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ**

14.01.07 – Онкологія
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ О.О. Самохвалова

Науковий керівник:
Копчак К.В.
доктор медичних наук

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Самохвалова О.О. Клінічні особливості рецидивів раку вульви та молекулярно-біохімічні фактори прогнозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Національний інститут раку, Київ, 2022.

Дисертацію присвячено дослідженню клінічних та морфологічних особливостей пухлин зовнішніх статевих органів у жінок, закономірностей виникнення рецидивів раку вульви та можливості використання молекулярно-біологічних маркерів COX-2 та VEGF для прогнозування виникнення рецидивів.

Для досягнення поставленої мети упродовж 2015–2019 рр. рік проведено 2 ретроспективних досліджень.

Перше ретроспективне дослідження проводили шляхом аналізу результатів лікування 557 історій хвороби пацієнток з раком вульви (РВ), які лікувались в Національному інституті раку впродовж 1993–2018 рр. В цій групі пацієнток розподілено згідно з фактом встановлення рецидиву захворювання або його відсутності.

Друге ретроспективне дослідження проведено 66 пацієнткам в двох групах. В групі пацієнток без рецидиву захворювання (426 осіб), виконано імуногістохімічне (ІГХ) дослідження рівнів експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2).

У групі пацієнток з встановленим рецидивом захворювання (131 пацієнтка) було аналогічно проведено імуногістохімічне дослідження рівнів експресії маркерів VEGF та COX-2.

У всіх 66 пацієнток з двох груп проводилось морфологічне дослідження з аналізом гістологічного типу пухлини та ступеня диференціювання. При лабораторному дослідженні проаналізовано рівні

експресії маркерів VEGF та COX-2 напівкількісним методом. Критеріями включення пацієнток у групи були: вік (18–80 років), стадія захворювання (I–III ст.), гістологічна форма пухлини (плоскоклітинний рак).

Критеріями виключення з дослідження були вік (понад 80 років), стадія захворювання (IV ст.), гістологічна форма пухлини (не плоскоклітинні форми).

Статистичні методи засновані на оцінці діагностичної чутливості та специфічності діагностичних тестів. Аналіз летальності та безрецидивної виживаності проводили за допомогою аналізу Каплана-Мейера з розрахунком лог-ранк критерію. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Сучасними особливостями раку зовнішніх статевих органів є переважний розвиток даної патології у жінок віком понад 60 років (41,9 %) та «помолодшання» раку вульви, з частим виявленням серед жінок середнього (24,9 %) та молодого (10,8 %) віку. Особливістю локалізації пухлин зовнішніх статевих органів є переважне ураження вульви (66,4 %), статевих губ (20,1 %), рідше – клітора (4,7 %), бартолінієвої залози (3,9 %), кількох ділянок (3,8 %) та розвиток тотального ураження (1,1 %).

За ступенем диференціювання 41,1 % пухлин зовнішніх статевих органів є високодиференційованими, 39,5 % – помірно диференційованими, 19,4 % – низькодиференційованими. Гістологічно при первинному зверненні у хворих переважав плоскоклітинний рак (83,3 %), у 8,2 % випадків – меланома, в 6,1 % випадків – аденокарцинома, 2,0 % – саркома.

Доведено приріст загальної виживаності для I та II стадій раку вульви після 2010 року. Частота летальності вірогідно зростала при ознаках лімфатичного (N1 – 80,0 %, N2 – 81,5 %) та віддаленого (M1 – 100,0 %), метастазування, $p < 0,05$. При ретроспективному аналізі встановлено, що після 2000 року серед хворих на рак вульви в Національному інституті раку немає хворих з критерієм MX. За оцінки локального статусу, найвищу смертність доведено при тотальному ураженні (66,7 %), ураженні кількох ділянок

(80,9 %). Рівень 3-річної безрецидивної виживаності при пухлинах зовнішніх статевих органів досягає 64,9 % ($3,82 \pm 3,18$) pp., ранні рецидиви спостерігаються у 35,1 % жінок.

Не встановлено вірогідної розбіжності виживаності за методом Каплана-Мейера між методами комбінованого (19,0 % – хірургічний з хіміотерапією та 26,0 % – хірургічний та променевий) та комплексного лікування (12,0 %), з кращими показниками виживаності при радикальному хірургічному лікуванні (54,0 %). При цьому, групи статистично не відрізнялись за стадією захворювання на момент діагностики процесу.

Частота рецидивів коливається від 16,7 % при стадії I (OR – 1,0) до 50,0 та 58,3 % при стадіях III (OR – 3,15) та IV (OR – 4,89); 3-річна безрецидивна виживаність складає 100,0 % при місцевопоширеному раку (Tis), 73,2 % – при T1 (OR – 1,0), 64,3 % – при T2 (OR – 1,52), 42,9 % – при T3 (OR – 3,64), 50,0 % – при T4 (OR – 2,73). Критерій Tх є несприятливим, з 3-річною безрецидивною виживаністю 0,0 % (OR – 5,0). Частота 3-річних рецидивів при відсутності метастазів у лімфатичні вузли складає 30,4 % (N0), при одnobічних метастазах (N1) – 55,6 %, при двобічних – 66,7 % (N2). Більша частота рецидивів зареєстрована у хворих з M1 стадією (75,0 %), порівняно з M0 (32,2 %).

Доведено, що рівень 3-річної безрецидивної виживаності у разі високого ступеня диференціювання, досягає 62,0 %, 32,0 % – при помірного ступеня диференціюванні, 24,0 % – при низького. Найкраща безрецидивна виживаність була у хворих з пухлинами задньої статевої спайки (100,0 %), найнижча – при пухлинах малих статевих губ (55,6 %) і тотальному ураженні (50,0 %). Безрецидивна 3-річна виживаність при локалізації пухлин в ділянці вульви складала 65,9 %, великих статевих губ – 65,0 %, бартолінієвої залози – 75,0 %, клітора – 66,7 %. Радикальні хірургічні втручання були ефективнішими, ніж застосування хіміотерапії (χ^2 – 54,965; $p < 0,001$); частота 3-річних рецидивів коливалась від 15,2 % (радикальні хірургічні втручання),

до 35,0 та 41,9 % – при поєднанні хірургічного методу з хіміотерапією або хірургічного та променевого методів.

Отже, за нашими даними проведення неoad'ювантного курсу лікування як хіміотерапевтичного, так і променевого, не тільки не покращувало віддалені результати, але і відтерміновувало проведення радикального хірургічного втручання, за рахунок чого були отримані гірші результати.

Серед факторів ризику розвитку рецидиву було виокремлено 2 значимі ознаки: індекс Т та ступінь диференціювання пухлини. Виявлено підвищення ($p=0,024$) ризику виникнення рецидиву при зростанні індексу Т пухлини, $HR=2,1$ (95 % BI 1,1–3,9) на кожен градацію індексу Т (при стандартизації за ступенем диференціювання пухлини). Виявлено також зростання ($p=0,027$) ризику виникнення рецидиву при зниженні ступеня диференціації пухлини, $HR= 2,1$ (95 % BI 1,1–3,9) на кожен градацію ступеня диференціації пухлини. Факторами ризику канцер-специфічної летальності при РВ є стадія процесу, категорії Т, N та М, локалізація процесу (латеральне, центральне або тотальне ураження), не проведення хірургічного втручання. Встановлено, що радикальні хірургічні втручання є ефективнішими, ніж застосування хіміотерапії ($\chi^2 - 54,965$; $p<0,001$).

Також було досліджено результати загальної виживаності пацієнток з РВ в залежності від наявності чи відсутності ураження лімфатичних вузлів при первинному зверненні. При відсутності пухлинного ураження лімфатичних вузлів медіана виживаності склала 148 місяців, при ураженні лімфатичних вузлів – 32 міс. ($\chi^2 - 18,75$; $p<0,0001$).

На другому етапі дисертаційної роботи було досліджено експресію молекулярних маркерів VEGF і COX-2 у пацієнток з пухлинами зовнішніх статевих органів.

Для проведення ретроспективного дослідження експресії маркерів VEGF і COX-2 із групи пацієнток, у яких виник рецидив, було відібрано 56 пацієнток. Лікування пацієнтки отримували з 2000 по 2018 рік.

Дослідження було проведено на післяопераційному гістологічному матеріалі тканини пухлин вульви.

Для дослідження експресії маркерів VEGF та COX-2 у пацієток, які рецидиву не мали, було відібрано 10 пацієток. Лікування у цій групі було проведено з 2000 по 2018 роки на базі Національного інституту раку.

У групі пацієток, у яких виник рецидив захворювання, позитивна експресія маркера VEGF була у 53 (95 %) пацієток, негативна – у 3 (5 %) пацієток. Позитивна експресія маркера COX-2 була у 51 (91 %) пацієтки, негативна – у 5 (9 %) пацієток.

В групі без рецидиву позитивна експресія маркера VEGF була у 8 (80 %) пацієток, а негативна – у 2 (20 %) пацієток. При проведенні дослідження експресії для маркера COX-2 не було зафіксовано пацієток з негативною експресією цього маркера.

При дослідженні рівнів експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2 для прогнозування виникнення рецидивів у пацієток з РВ не встановлено розбіжності у показнику загальної виживаності ($\chi^2 - 0,09$; $p=0,83$) та безрецидивної виживаності ($\chi^2 - 0,02$; $p=0,89$) хворих з позитивною та з негативною експресією маркера COX-2. При дослідженні показників безрецидивної виживаності пацієток з експресією маркера VEGF ми не виявили розбіжності у загальній виживаності ($\chi^2 - 0,1052$; $p=0,7456$) та безрецидивній виживаності ($\chi^2 - 0,02$; $p=0,89$) хворих з негативною та позитивною експресією маркера. Маркери COX-2 та VEGF не можуть бути рекомендовані для використання як прогностичні у хворих на РВ.

Для практичного застосування важливо, що визначення клінічного перебігу РВ, ефективності різних методів лікування, особливостей розвитку рецидивів, експресії рівнів молекулярних маркерів COX-2 та VEGF не дає можливості передбачати перебіг захворювання та прогнозувати виникнення ранніх рецидивів РВ.

Отримані дані не продемонстрували істотних розбіжностей в рівнях експресії маркерів COX-2 та VEGF у пацієнтів з рецидивом та без рецидиву

РВ, тому не можуть бути використані як фактори прогнозу виникнення рецидивів РВ в клінічній практиці лікаря.

Основним фактором прогнозування виникнення рецидивів РВ є: ступінь диференціювання, розмір пухлини та ураження лімфатичних вузлів.

Наукова новизна результатів дослідження полягає в тому, що вперше досліджено рівні експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2 для прогнозування виникнення рецидивів у пацієток з РВ та не встановлено різниці у загальній та безрецидивній виживаності хворих з позитивною та негативною експресією маркера COX-2.

Вперше досліджено показники безрецидивної виживаності пацієток з експресією маркера VEGF та не знайдено різниці у загальній виживаності та безрецидивній виживаності хворих з негативною та позитивною експресією маркера.

Встановлено, що маркери COX-2 та VEGF не можуть бути рекомендовані для використання як прогностичні у хворих на РВ.

Ключові слова: рак вульви, VEGF, COX–2, рецидив, прогноз.

ANNOTATION

Samokhvalova O.O. Clinical features and molecular biochemical factors for the prognosis of vulvar cancer recurrence. – Qualifying research paper as manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.07 – Oncology. National Cancer Institute, Kyiv, 2022.

The dissertation is devoted to the study of clinical and morphological features of tumors of the external genital organs in women, the patterns of occurrence of vulvar cancer recurrence and the possibility of using molecular biological markers COX-2 and VEGF to predict the occurrence of relapses.

To achieve the goal, 2 types of retrospective studies were conducted from 2015 to 2019.

The first type of research is a retrospective one, which was conducted by analyzing the results of treatment of 557 medical histories of patients with cancer of the vulva (VC) during 1993–2018. In this group of patients, they were divided according to the fact that the disease relapsed or was absent.

The second retrospective study was conducted on 66 patients in two groups. In the group of patients without recurrence of the disease (426 people), an immunohistochemical (IGH) study of the expression levels of markers of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and cyclooxygenase-2 – (COX-2) was performed.

In a group of patients with established disease recurrence (131 patients), an immunohistochemical study of expression levels of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and cyclooxygenase-2 (COX-2) markers was similarly conducted.

All 66 patients from two groups underwent a morphological study with an analysis of the histological type of the tumor and the degree of differentiation. During the laboratory study, an analysis of the expression level of markers of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and cyclooxygenase-2 (COX-2) was carried out using a semi-quantitative method. The criteria for including patients in the groups were age (18–80 years), stage of the disease (I-III stages), histological form of the tumor (squamous cell carcinoma).

Exclusion criteria from the study were age (more than 80 years), stage of the disease (IV stage), histological form of the tumor (non-squamous forms of the disease).

Statistical methods are based on the assessment of diagnostic sensitivity and specificity of diagnostic tests. Analysis of mortality and recurrence-free survival was performed using Kaplan-Meier analysis with calculation of the log-rank criterion. At $p < 0.05$, differences were considered statistically significant.

Modern age-related features of cancer of the vulva are the predominant development of this pathology in women over 60 years old (41,9 %) and the

"rejuvenation" of vulvar cancer, with frequent detection among women of middle (24,9 %) and young age (10,8 %). A feature of the localization of tumors of the external genitals is the predominant lesion of cancer of the vulva (66,4 %), labia (20,1 %), less often - the clitoris (4,7 %), Bartholin's gland (3,9 %), several sites (3,8 %) and the development of a total lesion (1,1 %)

According to the degree of differentiation, 41,1 % of tumors of the external genital organs are highly differentiated, 39,5 % are moderately differentiated, and 19,4 % are poorly differentiated. Histologically, squamous cell carcinoma (83.3 %) predominates at the initial presentation, melanoma in 8,2 % of cases, adenocarcinoma in 6,1 % of cases, and sarcoma in 2,0 %.

An increase in overall survival for stages I and II of vulvar cancer after 2010 has been proven. The mortality rate probably increased with signs of lymphatic (N1 – 80,0 %, N2 – 81,5 %) and distant (M1 – 100,0 %) metastasis $p < 0,05$. In a retrospective analysis, it was found that after 2000, among patients with vulvar cancer at the National Cancer Institute, there are no patients with the MX criterion. According to the assessment of the local status, the highest mortality has been proven in total lesions (66,7 %), lesions in several areas (80,9 %). The level of 3-year relapse-free survival in tumors of the external genital organs reaches 64,9 % ($3,82 \pm 3,18$), early relapses are observed in 35,1 % of women.

No probable difference in survival according to the Kaplan-Meier method was established between methods of combined (19,0 % – surgery with chemotherapy and 26,0 % – surgery and radiation) and complex treatment (12,0 %), with better survival rates for radical surgical treatment (54,0 %). At the same time, the groups did not statistically differ in the stage of the disease at the time of diagnosis of the process.

The recurrence rate ranges from 16,7 % in stage I (OR – 1,0) to 50,0 and 58,3 % in stages III (OR – 3,15) and IV (OR – 4,89); 3-year disease-free survival is 100,0 % for local cancer (Tis), 73,2 % for T1 (OR – 1,0), 64,3 % for T2 (OR – 1,52), 42,9 % – at T3 (OR – 3,64), 50,0 % – at T4 (OR – 2,73). The Tx criterion is unfavorable, with a 3-year disease-free survival of 0,0 % (OR – 5,0).

The frequency of 3-year relapses in the absence of metastases in the lymph nodes is 30,4 % (N0), with unilateral metastases (N1) – 55,6 %, with bilateral – 66,7 % (N2). A higher frequency of relapses was registered in patients with M1 stage (75,0 %) compared with M0 (32,2 %). It has been proven that the level of 3-year relapse-free survival with a high degree of differentiation reaches 62,0 %, 32,0 % – with a moderate degree of differentiation, 24,0 % – with a low degree of differentiation. The best relapse-free survival was in patients with tumors of the posterior sexual commissure (100,0 %), the lowest in patients with localized tumors of the labia minora (55,6 %) and total lesions (50,0 %). The relapse-free 3-year survival rate for tumors localized in the vulva was 65,9 %, labia majora – 65,0 %, Bartholin's gland – 75,0 %, clitoris – 66,7 %. Radical surgical interventions were more effective than chemotherapy ($\chi^2 = 54,965$, $p < 0,001$); the 3-year recurrence rate ranged from 15,2 % (radical surgery) to 35,0 % and 41,9 % when surgery was combined with chemotherapy or surgery and radiotherapy.

No probable difference in survival according to the Kaplan-Meier method was established between methods of combined (19,0 % – surgery with chemotherapy and 26,0 % - surgery and radiation) and complex treatment (12,0 %), with better survival rates for radical surgical treatment (54,0 %). At the same time, the groups did not statistically differ in the stage of the disease at the time of diagnosis of the process.

So, according to our data, the neoadjuvant course of treatment, both chemotherapeutic and radiation, not only did not improve the long-term results, but also postponed the radical surgical intervention, due to which worse results were obtained.

Among the risk factors for the development of recurrence, 2 significant signs were identified: the T index and the degree of tumor differentiation. There was an increase ($p = 0,024$) in the risk of recurrence with an increase in the tumor T index, $HR = 2,1$ (95 % 1,1–3,9) for each gradation of the T index (with standardization by the degree of tumor differentiation). There was also an increase ($p = 0,027$) in the risk of recurrence with a decrease in the degree of tumor differentiation,

HR=2,1 (95 % 1,1–3,9) for each gradation of the degree of tumor differentiation. Risk factors for cancer-specific mortality in vulvar cancer are the stage of the process, categories T, N and M, the localization of the process (lateral, central or total lesion), and non-surgical intervention. It was established that radical surgical interventions are more effective than the use of chemotherapy (χ^2 – 54,965, $p<0,001$). The probable difference in survival by the Kaplan-Meier method between the methods of combined (19,0 % – surgical with chemotherapy and 26,0 % – surgical and radiation) and complex treatment (12,0 %) has not been established, with better survival rates in radical surgical treatment (54,0 %).

The results of the overall survival of patients with VC, depending on the presence or absence of lymph node damage at the initial visit, were also investigated. In the absence of tumor damage to the lymph nodes, the median survival was 148 months, with damage to the lymph nodes, the median was 32 months (χ^2 – 18,75, $p<0,0001$);

At the second stage of the dissertation, the expression of the molecular markers VEGF and COX-2 in patients with tumors of the external genitalia was investigated.

To conduct a retrospective study of the expression of VEGF and COX-2 markers, 56 patients were selected from the group of patients who had relapsed. The patient received treatment from 2000 to 2018. The study was conducted on postoperative histological material of vulvar tumor tissue.

To study the expression of VEGF and COX-2 markers in patients who did not have a relapse, 10 patients were selected. This group was treated from 2000 to 2018 at the National Cancer Institute.

In the group of patients with relapsed disease, 53 patients (95,0 %) had a positive expression of the VEGF marker, while 3 patients (5,0 %) had a negative expression. Positive expression of the COX-2 marker was found in 51 patients (91,0 %), negative in 5 patients (9,0 %).

In the group without recurrence, 8 patients (80,0 %) had positive expression of the VEGF marker, and 2 patients (20,0 %) had a negative expression.

When conducting an expression study for the COX-2 marker, no patients with a negative expression of this marker were recorded.

When studying the expression levels of VEGF and COX-2 molecular markers to predict the occurrence of relapses in patients with vulvar cancer, no difference was found in overall survival ($\chi^2 = 0,09$, $p=0,83$) and relapse-free survival ($\chi^2 = 0,02$, $p= 0,89$) of patients with positive and negative expression of the COX-2 marker. In the study of relapse-free survival rates in patients with VEGF marker expression, we did not find a difference in overall survival ($\chi^2 = 0,1052$, $p = 0,7456$) and relapse-free survival ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,89$) of patients with negative and positive marker expression. COX-2 and VEGF markers cannot be recommended for use as prognostic markers in patients with vulvar cancer.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the expression levels of the molecular markers VEGF and COX-2 were investigated to predict the occurrence of relapses in patients with vulvar cancer (VC), and no difference was found in the overall and relapse-free survival of patients with positive and negative expression of the COX-2 marker. For the first time, the indicators of recurrence-free survival of patients with expression of the VEGF marker were investigated and no difference was found in the overall survival and recurrence-free survival of patients with negative and positive expression of the marker.

It has been established that COX-2 and VEGF markers cannot be recommended for use as prognostic in patients on VC.

Practical significance of the obtained results. Determining the clinical course of VC, the effectiveness of various treatment methods, the features of the development of relapses, the expression of COX-2 and VEGF molecular markers does not allow predicting the course of the disease and predicting the occurrence of early relapses of VC. The obtained data cannot be used as predictors of relapses in the clinical practice of the doctor.

Key words: vulvar cancer, VEGF, COX-2, relapse, prognosis.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. External genital tumors in women: role of differentiation, localization and histological types for predicting long-term survival value / O.O. Samokhvalova, K.V. Kopchak, Y.G. Tkalia, V.S. Svintsitsky // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 6(56). – Р. 35–37. *(Особистий внесок: аналіз історій хвороби, статистична обробка даних, підготовка статті до публікації.)*
2. Рівень летальності хворих з пухлинами зовнішніх статевих органів при ретроспективному 25-річному спостереженні, роль клінічного стадіювання в прогнозуванні віддаленої летальності / О.О. Самохвалова, К.В. Копчак, С.В. Неспрядько, Н.П. Ціп, В.С. Свінціцький // Клін. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 3–4 (39–40). – С. 138–142. *(Особистий внесок: аналіз історій хвороби, статистична обробка даних, підготовка статті до публікації.)*
3. Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок, що проходили лікування в Національному інституті раку / О.О. Самохвалова, О.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 51–54. *(Особистий внесок: відбір матеріалу та організація проведення імуногістохімічних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті.)*
4. Самохвалова О.О. Дослідження діагностичної інформативності якісного тесту циклооксигенази-2 при пухлинах зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Здоровье женщины. – 2019. – № 7 (143). – С. 90–94.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань: матеріали наук.-практ. конф. (для молодих вчених), 22 березня 2019 р., Київ. – Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 1 (33). – С. 61.

6. Комбинированные операции у больных местно-распространенным раком вульвы / Е.А. Колесник, А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., Київ. – Клін. онкологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 71.

7. The study of the number of tumor-infiltrating FOXP3 positive lymphocytes in endometrial carcinomas in dependence on the mismatch repair status in patients with a family history of cancer / N.P. Iurchenko, O.V. Bryeyeva, O.O. Samohvalova, L.G. Buchynska // Integrated clinical and pathogenetic approaches in diagnosis and therapy of cancer: materials of International scientific conference, June 13–15, 2016, Kyiv, Ukraine. – Exp. Oncol. – Vol. 38, № 2. – P. 133–134.

8. Применение комбинированных операций у больных местно-распространенным раком вульвы / А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Е.А. Колесник, Ю.Г. Ткаля // XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 26–28 травня, 2016 р., м Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 133.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	17	
ВСТУП.....	18	
РОЗДІЛ 1		
ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ВУЛЬВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....		23
1.1. Епідеміологічні особливості раку вульви. Фактори ризику.....	23	
1.2. Патогенез, клінічні та морфологічні особливості пухлинних захворювань вульви.....	30	
РОЗДІЛ 2		
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		41
2.1. Дизайн дослідження.....	41	
2.2. Методи дослідження.....	52	
2.3. Лікування хворих, включених в дослідження.....	57	
2.4. Статистична обробка.....	58	
РОЗДІЛ 3		
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК ВУЛЬВИ, ФАКТОРИ ВІДДАЛЕНОЇ ЛЕТАЛЬНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ.....		60
РОЗДІЛ 4		
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ VEGF ТА СОХ-2 ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ, ТОПОГРАФІЧНИХ, ГІСТОЛОГІЧНО-МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПУХЛИН ЗОВНІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ЖІНОК.....		76

4.1. Дослідження рівнів експресії маркерів VEGF і COX-2 у пацієнток з рецидивом захворювання.....	77
4.2. Дослідження експресії маркерів VEGF та COX-2 у пацієнток без рецидиву захворювання.....	81
РОЗДІЛ 5	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	89
ВИСНОВКИ.....	102
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	104
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	105
ДОДАТОК А	
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	126
ДОДАТОК Б	
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	128
ДОДАТОК В	
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	129

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

AR	–	абсолютний ризик
COX-2	–	циклооксигеназа-2
FIGO	–	Міжнародна федерація гінекологів і акушерів
ISGP	–	Міжнародне товариство з гінекологічної патології
JSSVD	–	Міжнародне товариство з вивчення захворювань вульви
OR	–	odds ratio – відношення шансів
RR	–	відносний ризик
VEGF	–	фактор росту судинного епітелію
VIN	–	vulvar intraepithelial neoplasia – вульварна інтраепітеліальна неоплазія
ВПЛ	–	вірус папіломи людини
ЗСО	–	зовнішній статевий орган
ІГХ	–	імуногістохімія
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛВ	–	лімфатичний вузол
МАТ	–	моноклональне антитіло
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
ПВІ	–	папіломавірусна інфекція
ПТ	–	променева терапія
РВ	–	рак вульви
РОД	–	разова осередкова доза
РШМ	–	рак шийки матки
СОД	–	сумарна осередкова доза
COX-2	–	циклооксигеназа-2
УЗД	–	ультразвукове дослідження

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Рак зовнішніх статевих органів складає майже 8,0 % загального показника захворюваності злоякісними пухлинами жіночих геніталій і посідає четверте місце після раку шийки, тіла матки та яєчників. Захворюваність на рак вульви (РВ) складає 2,5–5,0 % усіх онкогінекологічних захворювань, поступаючись за частотою лише раку шийки, тіла матки та яєчників. Причому, наразі відзначається підвищення рівня захворюваності [30, 62].

Незважаючи на візуальну доступність діагностики РВ, малосимптомний перебіг хвороби на ранній стадії призводить до пізнього звертання за спеціальним лікуванням, тому понад 60,0 % пацієнтів звертаються з III–IV стадією пухлинного процесу, коли ефективність лікування значно знижується. Внаслідок особливостей анатомо-топографічної будови зовнішніх статевих органів, за рахунок розвиненої сітки лімфатичних судин, рак цієї локалізації є захворюванням дуже агресивним, оскільки має виражену схильність до швидкого прогресування та раннього метастазування [39, 40].

В Україні стандартизований показник захворюваності на РВ коливається в межах 1,3–1,4 випадків на 100 тис. Інвазивний плоскоклітинний РВ складає 90,0 % усіх злоякісних пухлин вульви та 1,0–2,0 % – злоякісних епітеліальних пухлин. Слід зазначити, що РВ – хвороба жінок літнього та старечого віку: 80,0 % інвазивного РВ діагностують у жінок віком понад 55 років, середній вік хворих 65–68 років, а пік захворюваності припадає на вік 75 років [60]. Проте, останнім часом спостерігається приріст захворюваності на РВ серед молодих жінок: розповсюдженість патології в репродуктивному віці збільшилась у 2 рази [149]. Збільшення показників захворюваності преінвазивним РВ у молодому віці пов'язаний з раннім початком статевого життя, значною кількістю сексуальних партнерів і низьким соціально-культурним рівнем, наявністю в

анамнезі паління та інфекції, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ). Натомість, у жінок старшого віку, захворювання переважно діагностують на пізніх стадіях, а гістологічно частіше зустрічаються лускоподібні та кератиноїдні інвазивні пухлини [30, 111, 118].

У 70,0–90,0 % у пацієнток морфологічно верифікується плоскоклітинний рак – злоякісне новоутворення, що виникає з покривного плоского епітелію зовнішніх статевих органів. На інвазивний плоскоклітинний РВ припадає 90,0 % усіх злоякісних пухлин цієї локалізації та 1,0–2,0 злоякісних епітеліальних пухлин у жінок. Іншими злоякісними пухлинами вульви є меланома, аденокарцинома, саркома та рак бартолінової залози [13].

За даними різних авторів, рецидиви РВ найчастіше виникають у проєкції первинної пухлини – в 48,0–75,7 % випадків. У ділянці регіонарних лімфатичних вузлів рецидив виявляється в 14,0–40,0 % хворих. Частота локальних рецидивів пухлини найвірогідніше обумовлена віддаленістю вільного краю резекції та пухлини [39, 40, 137].

Разом з цим, окремі дослідники відзначають у 8,0 % випадків наявність віддалених, а в 14,0 % – множинних метастазів. Загальна 5-річна виживаність варіює від 21,7 % до 54,0 %. Виживаність корелює з рівнем інвазії по Кларку: при інвазії II ступеня – 100,0 %, при III і IV ступеня – 40,0, при V ступеня – 20,0 %. При цьому, 50,0–80,0 % хворих не доживають до 2 років з моменту встановлення діагнозу [52, 131, 132].

Незважаючи на візуальну діагностичну доступність, РВ є однією з найбільш важковиліковних злоякісних пухлин органів репродуктивної системи жінки. З одного боку, це пов'язано з особливостями кровопостачання, інервації і лімфатичного відтоку, а також топографічною близькістю суміжних органів. З іншого – з високою психосексуальною і фізіологічною значущістю зовнішніх статевих органів жінки для її нормального життя.

Щороку фіксується 400 нових випадків РВ. Фактори прогнозу виникнення ранніх рецидивів РВ наразі вивчені недостатньо. За результатами експертного аналізу міжнародної групи ESGO (2016), не виявлено жодного дослідження щодо хіміо-променевого лікування та використання хіміотерапії, із злученням принаймні 50 пацієнток. Прогнозування виникнення ранніх рецидивів РВ з урахуванням біологічних особливостей пухлин також не вивчено. Лікування хворих з рецидивами РВ є актуальною і складною проблемою, що потребує розробки індивідуальної тактики з урахуванням біологічних особливостей первинної пухлини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є самостійною науковою роботою, виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку (номер державної реєстрації 0122U201384).

Мета дослідження: вивчити особливості клінічного перебігу раку вульви та значення рівнів експресії маркерів COX-2 та VEGF в клітинах пухлин для прогнозування рецидивів.

Завдання дослідження.

1. Визначити епідеміологічні особливості раку вульви.
2. Визначити особливості розвитку рецидивів раку вульви та оцінити ефективність різних методів лікування хворих (ретроспективно).
3. Визначити фактори, що впливають на виживаність пацієнток з раком вульви.
4. Оцінити значення вивчених молекулярних маркерів як факторів прогнозу розвитку рецидивів раку вульви.

Об'єкт дослідження: рак вульви I–III стадій.

Предмет дослідження: експресія молекулярних маркерів COX-2 та VEGF в тканині пухлин вульви, безрецидивна та загальна виживаність хворих.

Методи дослідження: клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено рівні експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2 для прогнозування виникнення рецидивів у пацієток з РВ та не встановлено різниці у загальній та безрецидивній виживаності хворих з позитивною та негативною експресією маркера COX-2.

Вперше досліджено показники безрецидивної виживаності пацієток з експресією маркера VEGF та проаналізовано залежність загальної та безрецидивної виживаності хворих з негативною та позитивною експресією маркера.

Встановлено, що маркери COX-2 та VEGF не можуть бути рекомендовані для використання як прогностичні у хворих на РВ.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення клінічного перебігу РВ, ефективності різних методів лікування, особливостей розвитку рецидивів, експресії рівнів молекулярних маркерів COX-2 та VEGF не дає можливості передбачати перебіг захворювання та прогнозувати виникнення ранніх рецидивів РВ.

Отримані дані не продемонстрували істотних розбіжностей в рівнях експресії маркерів COX-2 та VEGF у пацієнтів з рецидивом та без рецидиву РВ, тому не можуть бути використані як фактори прогнозу виникнення рецидивів РВ в клінічній практиці лікаря.

Основним фактором прогнозування виникнення рецидивів РВ є: ступінь диференціювання, розмір пухлини та ураження лімфатичних вузлів.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою разом з науковим керівником визначено мету дослідження, поставлено завдання, розроблено методологію дослідження, проведено аналіз та обґрунтування одержаних результатів. Самостійно написані всі розділи дисертації, оформлено ілюстративний матеріал, висновки та практичні рекомендації.

Автор брала участь в обстеженні та лікуванні хворих, аналізувала результати лікування хворих з рецидивами раку вульви. Вивчила та проаналізувала результати лікування у хворих з рецидивами раку вульви.

В роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї дисертантки, не використані ідеї і розробки співавторів. Дисертанткою самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за матеріалами дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на: XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); International scientific conference «Integrated clinical and pathogenetic approaches in diagnosis and therapy of cancer» (Kyiv, 2016); науково-практичних конференціях для молодих вчених «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології» (Київ, 2016), «Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань» (Київ, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць: 4 статті (1 – у виданні, що індексуються в наукометричній базі Scopus); 4 – тези з'їздів та науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 131 сторінці машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, матеріалів та методів, огляду літератури, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 190 найменувань (47 кирилицею, 143 латиницею), додатків; ілюстрована 16 таблицями та 28 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ВУЛЬВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологічні особливості раку вульви. Фактори ризику

Рак зовнішніх статевих органів складає майже 8,0 % загального показника захворюваності злоякісними пухлинами жіночих статевих органів і посідає четверте місце після раку шийки, тіла матки та яєчників. Захворюваність на РВ складає 2,5–5,0 % усіх онкогінекологічних захворювань, поступаючись за частотою лише захворюванням на рак шийки, тіла матки та яєчників. Причому, нині відзначається підвищення рівня цієї патології [2, 3, 7, 21, 22, 25, 28, 166].

Незважаючи на візуальну доступність діагностики раку вульви, через малосимптомний перебіг хвороби на ранній стадії більш як 60,0 % пацієнток звертаються в лікувальні заклади з III–IV стадіями пухлинного процесу, коли ефективність лікування значно знижується. Внаслідок особливостей анатомо-топографічної будови зовнішніх статевих органів, з надзвичайно розвиненою мережею лімфатичних судин, рак цієї локалізації є захворюванням дуже агресивним, оскільки має виражену схильність до швидкого зростання та раннього метастазування [42, 169].

Розглядаючи географічні особливості захворюваності на РВ, за даними літератури, найбільш високий рівень даної патології зареєстрований в Перу, Бразилії, Португалії, – 4,4 на 100 тис. жінок. Низькі показники захворюваності в Китаї, Японії, Кореї, а також в азійських жінок, які мешкають у США [29, 46, 56, 62].

У США річний показник захворюваності складає 2,2 на 100 тис. жінок та в 10 разів вищий серед жінок віком понад 75 років – щорічно захворюють 4 тис. та помирають 850 жінок від цієї кількості хворих. У віковій групі 70–79 років показник захворюваності на РВ складає 8,1, а в групі віком понад 80 років – 14,8 на 100 тис. населення. Є етнічні особливості поширення раку

вувльви. Зокрема, у США захворюваність на РВ серед американок білого походження складає 2,1, а серед корінних індіанок – 1,4 на 100 тис. У відповідній популяції [47, 85, 86, 119].

У Великій Британії РВ виявляють з частотою 3 випадки на 100 тис. жінок і складає 4,0 % від усіх злоякісних гінекологічних пухлин. У Франції рак вувльви є відносно рідкісною хворобою та складає 3,0–5,0 % усіх гінекологічних пухлин. Таким чином, частота захворюваності залежить від географічної та етнічної належності [81]. Якщо пов'язувати останній факт з генетичними особливостями, то Пушкар'ов В.А. та співавт. відзначають вагомість спадкового чинника – майже 27,0 % пацієнток з РВ мають пухлинні захворювання в матері або батька [27].

В Україні стандартизований показник захворюваності на РВ коливається в межах 1,3–1,4 випадків на 100 тис.. Інвазивний плоскоклітинний РВ складає 90,0 % усіх злоякісних пухлин вувльви та 1,0–2,0 % злоякісних епітеліальних пухлин. Слід зазначити, що РВ – хвороба жінок літнього та старечого віку, 80,0 % інвазивного РВ діагностується у жінок віком понад 55 років, середній вік хворих 65–68 років, а пік захворюваності припадає на 75 років [60]. Проте, останнім часом спостерігається приріст показників захворюваності на РВ серед молодих жінок: розповсюдженість патології в репродуктивному віці збільшилася вдвічі [149], що пов'язують з раннім початком статевого життя, значною кількістю сексуальних партнерів і низьким соціально-культурним рівнем, наявністю в анамнезі паління та інфекції, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ). Натомість, у жінок старшого віку, переважно діагностують РВ на пізній стадії, а гістологічно частіше зустрічаються лускоподібні та кератиноїдні інвазивні пухлини [30, 111, 118].

Basta A. та співавт. провели дослідження із залученням 293 жінок віком 23–76 років з вульварними інтраепітеліальними неоплазіями (VIN) та РВ I-ї стадії, а також 115 жінок в якості контролю (цитологічно та кольпоскопічно негативні). Була використана техніка гібридизації *in situ*.

Результати дослідження (до 45 років) показали, що за останні 15 років кількість пацієток молодого віку з VIN збільшилась. У групі молодих пацієток мультифокальну локалізацію відзначено в 63,2 % випадків, уніфокальну – у 36,8 %, тоді як в осіб більш старшого віку відмічено мультифокальне – 31,8 % й уніфокальне розташування – 68,2 %. Фактори ризику у молодих пацієток відрізнялися від причин захворювання в осіб більш старшого віку. Диспансерне спостереження у віддалені терміни показало, що вульварна неоплазія 1-го та 2-го ступенів має тенденцію до рецидивів після тимчасової ремісії. Прогрес залежав не лише від ступеня дисплазії, але й від гістологічних ознак [58].

Parazzini F. та співавт. вивчали роль харчування в генезі РВ в Італії. У дослідженні випадок-контроль аналізували зв'язок між масою тіла та частотою РВ. Було обстежено 125 пацієток з РВ (віком до 80 років). В якості контролю дослідили 541 пацієтку загального профілю, які в основному поступали як екстрені випадки. Автори зазначають, що не виявлено істотного зв'язку між підвищеним споживанням молока, м'яса, печінки, алкоголю та кави з розвитком РВ, проте підвищене споживання зелених овочів і моркви знижує ризик розвитку РВ. Мультиваріантний відносний ризик при цьому склав 2,0 при 95,0 ДІ 1,2 – 3,4. Здебільшого це стосувалося саме зелених овочів [80].

В роботі Joura E. A. та співавт. досліджено тренди захворюваності на РВ в Центральній Європі. Було представлено 366 жінок з вульварними інтраепітеліальними неоплазіями (VIN) 2 і 3 (128) і лускоподібним РВ (238). Автори провели ретроспективний аналіз гістологічних даних у когорті. Результати дослідження показали, що у жінок з високим ступенем VIN наявна тенденція до зростання захворюваності, і це підвищення було триразовим, тоді як захворюваність лускоподібними формами РВ залишалася стабільною. Було відмічено, що захворюваність VIN у жінок віком до 50 років підвищилась на 392,0 %, інвазивним РВ – на 157,0 %. У першій групі

5,0 % пацієток з інвазивним РВ були віком до 50 років, а в другій – 16,0 %, різниця статистично достовірна, $p < 0,001$ [55].

На сьогодні існує декілька теорій, які пояснюють причини виникнення дистрофічних і передракових захворювань вульви. Якнайповніше вивчені та обґрунтовані гормональна, вірусо-інфекційна та нейроендокринна теорії [102]. В зарубіжних дослідженнях частота ураження вірусом папіломи людини 16, 18 типів при VIN III і РВ коливається залежно від типу тест-системи – від 50,0 до 70,0 % випадків [59, 159]. Численні дослідження показали, що у жінок з наявністю ДНК вірусу папіломи людини, навіть за нормальної цитології, у 15,0–28,0 % випадків впродовж декількох років може розвинутися інтраепітеліальна карцинома [95, 96]. Доведено зв'язок папіломавірусної інфекції (ПВІ) та плоскоклітинного раку шийки матки (РШМ) [114, 148]. Загальновідомо, що багатошаровий епітелій вульви, піхви та шийки матки на етапі ембріогенезу формується з урогенітального синусу, що дає можливість припустити ряд загальних патогенетичних моментів при розвитку пухлин цих органів [38]. У хворих на РВ відзначено присутність стафілококів (78,8 %), грибків кандиди (60,0 %), кишкової палички (47,5 %), хламідій (41,3 %), вірусу простого герпесу 2-го серотипу (31,3 %). ВПЛ різних серотипів діагностований у хворих на РВ у 76,2 %, спостережень. Ці дані свідчать про виражені зміни мікробіоценозу в зоні вульви при злоякісному процесі. З найбільшою частотою при РВ виявляються генотипи 6 і 11, причому, як правило, одночасно. Ймовірно, подібна дуплікація серотипів пов'язана з вкрай близькою ідентичністю та схожою послідовністю нуклеотидів у геномі папіломавірусу людини у серотипів 6 та 11. Ці дані, за використання методу молекулярної гібридизації (*dot blot technique*), були отримані і в дослідженнях В. Serrano та співавт. [114].

За даними літератури, виділяють 2 патогенетичні варіанти ПВІ:

1) позитивний кондиломатозний – зустрічається зазвичай у молодих пацієток з внутрішньоепітеліальним раком (*vulvar intraepithelial neoplasia* – VIN) I–III ступеня тяжкості;

2) негативний кератозний – виявляється переважно в жінок літнього та старшого віку (понад 55 років), асоційований з дистрофічними процесами [151, 155, 183].

Концепцію нейроендокринної теорії розвитку передраку та раку вульви складають зміни усіх рівнів нервової системи, особливо в гіпоталамічних центрах, що згодом може призводити до порушень трофіки тканин вульви [162]. Важливе значення для етіології та патогенезу цього захворювання мають зміни функції щитоподібної залози і кори надниркових залоз, порушення гормональної рівноваги в бік зниження естрогенних гормонів. На тлі порушення викиду гормонів гіпофіза змінюється функція периферичних нейроендокринних залоз, відбувається зниження продукції естрадіолу та підвищення виділення естріолу. Можна припустити, що цей гормональний дисбаланс, у свою чергу, призводить до функціональної недостатності рецепторного апарату вульви [15–19, 32, 103].

Останнім часом підвищилась частота виявлення інтраепітеліальної неоплазії вульви, отже науковці прогнозують подальше зростання захворюваності на РВ [134]. Частота виникнення VIN складає 0,53–0,80 на 100 тис. жінок, приблизно 40,0 % пацієток з цією патологією віком до 40 років. Внутрішньоепітеліальні неоплазії вульви (VIN) – це ураження вульви, що характеризуються гістологічними ознаками плоскоклітинної дисплазії та *cancer in situ*. У 56,2 % пацієток з інвазивним РВ в анамнезі мають місце внутрішньоепітеліальні неоплазії. Відзначається тенденція до збільшення частоти внутрішньоепітеліального РВ у жінок віком 25–50 років [8]. Розвиток інвазивного РВ у пацієток з внутрішньоепітеліальною неоплазією вульви може досягати 20,0–30,0 %. У 1982 році, за пропозицією Міжнародного товариства з вивчення захворювань вульви (JSSVD), VIN віднесена до передракових уражень (дисплазій) вульварного епітелію [184].

В роботі Уар J. К. та співавт. вивчено чинники ризику, різних гістологічних типів пухлини. При порівнянні факторів ризику між базаліоїдною формою, а також кератинізуючим варіантом було виявлено,

що перші вірогідно частіше поєднуються з чинниками ризику раку шийки матки (кількість сексуальних партнерів, вік початку статевого життя, патологічні мазки за Папаніколау, низький соціально-економічний статус, паління). При кератинізуючих карциномах такого зв'язку не виявлено. Автори зробили висновок, що вульварний рак має два різних етіологічних моменти – зв'язок з вірусом папіломи людини та його відсутність. Зв'язок з ВПЛ доведений для пацієнток з високодиференційованими вульварними інтраепітеліальними неоплазіями (88,9 %) різними типами карцином, зокрема базаліоїдної (85,7 %), кератинізуючими карциномами (6,3 %) [51, 70].

Bansal A. та співавт. з відділення епідеміології Національного інституту раку вивчили роль ВПЛ 16 типу в етіології РВ. Автори дослідили 142 гістологічно підтверджених випадки VIN 3-го ступеня та інвазивного РВ, а також 126 контрольних випадків. Були використані опитувальники відносно чинників ризику, а також проведені тести для визначення антитіл до ВПЛ-16. Згідно з отриманими результатами, у осіб з позитивним тестом на ВПЛ-16 є 5-, 3-разове підвищення ризику вульварних неоплазій (95,0 % ДІ 2,5–11,1) [115].

При морфологічному дослідженні у ВПЛ-позитивних пацієнток був присутній койлоцитоз на тлі клітинних атипій (94,0 %). Наявність койлоцитів, що з'являються в результаті інвазії ВПЛ, нині розглядаються в якості загальновизнаного маркера папіломатозної інфекції як при цитологічній, так і при гістологічній ідентифікації цієї патології. Загальна 5-річна виживаність хворих на РВ складає 54,9 %, за I стадії – 81,4 %, при II стадії – 56,6 %, за наявності III – 37,6 %, IV стадії – 14,6 %. Показники виживаності, за даними епідеміологічних досліджень, залежать від багатьох чинників, у тому числі від віку. При своєчасній діагностиці у жінок віком до 50 років виживаність відносно висока – 80,0 % хворих можуть розраховувати на 10-річну виживаність, а у віці понад 50 років, приблизно половини з них можуть прожити цей термін [41, 148].

Таким чином, рак вульви характеризується географічною варіабельністю відносно захворюваності, етіологічні чинники вірогідно не встановлені, а існуючі методи діагностики та лікування потребують вдосконалення [62, 66].

До чинників ризику РВ відносять: постменопаузальний вік; хронічне інфікування вірусом папіломи людини або носійство ВПЛ більше 10 років, а також хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів; наявність дисплазії вульви; вкорочений репродуктивний період (пізнє менархе, рання менопауза); гіпоестрогенію; діабет; ожиріння; паління; недотримання особистої гігієни [112, 129]. Численні факти, накопичені в онкології, свідчать також про істотну роль інфекційного чинника в патогенезі такого злоякісного захворювання як РВ [49, 71, 82].

При меланомі вульви до основних факторів прогнозу відносять кількість та спосіб виявлення (клінічно або тільки при гістологічному дослідженні) уражених лімфатичних вузлів, наявність виразки на поверхні первинної пухлини [127]. Виділяють декілька груп ризику за характером перебігу захворювання [187]: 1) хворі, які мають дуже високий ризик (>80,0 %) рецидиву захворювання впродовж 5 років з моменту встановлення діагнозу (за наявності віддалених метастазів – IV стадія); 2) хворі, які мають високий ризик (50,0–80,0 %) прогресування захворювання впродовж 5 років з моменту операції (за наявності віддалених метастазів – IV стадія), а також при розмірі первинної меланоми більше 4 мм (IIb – IIc стадія); 3) хворі, які мають проміжний ризик (15,0–50,0 % прогресування, при первинній пухлині розміром від 2 до 4 мм – IIa–IIb стадія); 4) хворі, які мають низький ризик – до 15,0 % прогресування (при первинній меланомі менше 2 мм (I–IIa стадія).

Розуміння механізму дії інфекційних агентів у взаємозв'язку зі змінами гормонального статусу та мікробіоценозу генітального тракту в постменопаузі дає можливість з'ясувати феномен підвищення онкологічної захворюваності ряду локалізацій у жінок віком понад 50 років [97, 101]. Розвиток злоякісної пухлини – це багатфакторний і багатоетапний процес,

що формується впродовж тривалого часу. Побудова ефективних програм профілактики та сучасної діагностики неможлива без уявлення про пускові механізми цього процесу [50, 57].

РВ характеризується високим рівнем інвалідизації, значним погіршенням якості життя, обмеженням життєдіяльності та різким зниженням можливості соціальної адаптації та інтеграції жінок [43]. Цілеспрямоване епідеміологічне вивчення злоякісних пухлин, у т. ч. РВ, в різних частинах світу надає інформацію щодо нерівномірного поширення їх в окремих зонах і регіонах залежно від віково-статевого та етнічного складу населення. В більшості випадків виникненню раку вульви, як і раку шийки матки, можна запобігти. Вважається, що канцерогенез в епітелії є етапним процесом і відповідна лікувальна програма на ранніх стадіях розвитку дисплазії дозволяє уникнути виникнення інвазивної форми раку. У зв'язку з цим медичні та організаційні аспекти цієї проблеми набувають великого соціального значення.

1.2. Патогенез, клінічні та морфологічні особливості пухлинних захворювань вульви

Дотепер концепція патогенезу РВ не розроблена, є багато дискусійних питань при аналізі причин фонових і передракових станів. Патогенетичний механізм розвитку різних ланок захворювання частіше індукується гормональною перебудовою, що відбувається в клімактеричному та постменопаузальному періодах [172]. Пухлина переважно розвивається на тлі дистрофічних процесів, донедавна ця патологія вважалася прерогативою жінок клімактеричного та постменопаузального періодів, нині вона все частіше діагностується в репродуктивному віці. В особливу групу в структурі гінекологічної патології виділяють непухлинні ураження вульви, відомі раніше як хронічні дистрофічні захворювання. Тривалий час їх відносили до передракових процесів, проте наразі ці ураження вважають доброякісними, хоча ризик їх малігнізації коливається від 10,0 до 35,0 % [79, 92].

Порушення гормонального балансу, як і стан імунодепресії, є не лише фоновим процесом, але й, у більшості випадків, обов'язковим фактором виникнення пухлинного захворювання. Згідно з сучасними уявленнями, між цими системами існує тісний взаємозв'язок. В одному випадку зв'язок носить синергійний, в іншому – антагоністичний характер. Ці чинники стали основою для виокремлення такої дисципліни, як ендокринна імунологія [15, 130].

Дослідження в цій галузі показали, що ендокринна система є важливим компонентом регуляції імуногенезу. Гормональна рівновага при цьому забезпечує нормальний стан імунологічного статусу. Дані деяких авторів свідчать, що при стимуляції клітинного імунітету в онкологічних хворих не лише покращуються імунні показники, але й одночасно відзначається тенденція до нормалізації гормонального статусу [31]. Результати дослідження гіпофіз-гонадної системи свідчать не лише про порушення рецепторної взаємодії між стероїдами та гонадотропінами, але й про відхилення в рівновазі між окремими класами стероїдів та їх фракціями.

Слід вказати, що зміни, які відбуваються у вульвовагінальній ділянці під час менопаузи, на сьогодні добре вивчені [93, 97]. В основі цих змін, як було відзначено, естрогенна недостатність. Саме естрадіол сприяє диференціації вульвовагінального епітелію, формує відповідну екосистему цієї зони, спричиняє позитивний вплив на ангиогенез і сприяє формуванню розвиненої судинної системи. Під впливом естрадіолу поверхневі клітини слизової вульви та піхви в значній кількості накопичують глікоген. Лактобактерії та ацидогенні коринебактерії використовують цей багатий запас глікогену, продукуючи органічні кислоти, які підтримують кислу реакцію середовища (рН 3,8–4,2). Саме завдяки кислій реакції пригнічується надмірне зростання цілого ряду патогенних мікроорганізмів. Відсутність естрадіолу призводить до зникнення глікогеновмісних поверхневих клітин, що сприяє підлужненню середовища та різкій зміні мікробіоценозу. Формується агресивна мікрофлора з умовно-патогенних, анаеробних

бактерій та вірусів. Разом зі змінами поверхневого епітелію редукується багата судинна система, багатошаровий дермальний епітелій вульви, піхви, шийки матки різко стоншується та заміщується сполучною тканиною. Різко зростає частота мікротравм, тріщин і мацерацій шкіри та слизових оболонок. У зв'язку із стоншенням епідермісу створюються реальні умови, коли мікротравми і тріщини можуть досягати базального шару [32].

Умовно-патогенна і патогенна інфекція в цих умовах викликає тривалий, хронічний процес з усіма ознаками запалення. Крім того, розвиток інволютивно-атрофічних процесів у зоні великих і малих статевих губ, а також зниження тону м'язів промежини, що забезпечують звуження вульварного кільця, нівелюють роль такого важливого біологічного бар'єра, як зімкнутий стан статевої щілини. У результаті з деякою відносністю можна говорити про формування єдиного біологічного середовища, що включає вульву, піхву і шийку матки [27].

Вульвовагінальна зона є найбільш яскравим прикладом конфлікту у відносно стабільній екосистемі при формуванні менопаузи. Природно, що з тією або іншою інтенсивністю подібні конфлікти мають місце у будь-яких естрогензалежних зонах [27, 176].

Основними завданнями клініциста є верифікація діагнозу, визначення прогнозу захворювання та планування найбільш ефективного курсу лікування, для чого потрібна об'єктивна оцінка анатомічного поширення ураження. З цією метою необхідно мати класифікацію, основні принципи якої могли б застосовуватись до усіх локалізацій злоякісних пухлин, незалежно від планового лікування, і яку згодом можна було б доповнити даними, отриманими при патогістологічному дослідженні чи за даними хірургічного втручання [121].

Впродовж багатьох років для позначення захворювань вульви використовували різні терміни, які по-різному тлумачилися клініцистами та патоморфологами. В зв'язку з великою варіабельністю клінічних та гістологічних діагнозів у 1993 році, завдяки співпраці Міжнародного

товариства з вивчення хвороб вульви та піхви (ISSVD) з Міжнародним товариством з гінекологічної патології (ISGP), була розроблена і прийнята нова класифікація захворювань вульви, в основі якої лежать патоморфологічні зміни тканин зовнішнього жіночого статевого органа. До доброякісних уражень вульви відносять склеротичний лишай, плоскоклітинну гіперплазію (відома як гіперпластична дистрофія) [167, 186].

Склеротичний лишай – візуально відзначається локальна блідість шкіри, поява тонких білястих зморшкуватих бляшок (лихеніфікація), які в подальшому призводять до атрофії та зморщування вульви. Шкіра втрачає пігментацію, набуваючи мармурово-білого забарвлення, стоншується та атрофується. Склерозована тканина різко звужує вхід у піхву, іноді над отвором уретри. Клінічно переважає виражений свербіж, що посилюється в нічний час, при фізичному навантаженні та перегріванні організму. Порушується сон, працездатність. Дослідження біоптату – епідерміс в нормі, сосочковий шар згладжений, поверхневий шар шкіри набряклий, з гіалінізацією, спостерігається хронічне запалення, відсутня підшкірна клітковина. Частота захворюваності 1:300 – 1:1000 жінок, зустрічається в постменопаузальному періодах, малігнізація спостерігається у 48,0 % [71, 123].

Гіперпластична дистрофія відома як «лейкоплакія», «плоскоклітинна гіперплазія». Візуально шкіра білого забарвлення, з потовщеними епітеліальними бляшками, іноді покрита тріщинами. Клінічно свербіж менш виражений, іноді клінічний перебіг безсимптомний. Мікроскопічно в дермі визначається хронічне запалення, подовження й сплюснення епідермальних сосочків, акантоз, гіпер- і паракератоз, малігнізація від 5,0 до 35,0 %. *Змішана дистрофія* – поєднання склеротичного лишая з плоскоклітинною гіперплазією; малігнізація до 5,0 % [94, 108, 126].

Дистрофічні захворювання вульви характеризуються тривалими клінічними симптомами, що полягають в болючості, свербіжі та дизурії. Ці симптоми значно знижують якість життя пацієнток, призводячи

до неврозів і депресивних станів, вегетосудинних та неврологічних порушень. Більшість пацієток з даною патологією перебувають в постменопаузі, проте все частіше зустрічаються повідомлення про захворюваність в репродуктивному та перименопаузальному періодах, що підкреслює актуальність проблеми та необхідність пошуку ефективних способів лікування. У гінекологічній патології (ISGP) з 1986 р. дисплазія вульви позначається як вульварна інтраепітеліальна неоплазія (VIN). Вона поділяється на три гістологічних типи за ступенем тяжкості. Морфологічно VIN представлена плоскоклітинною вульварною інтраепітеліальною неоплазією (VIN 1–3) і неплоскоклітинною вульварною інтраепітеліальною неоплазією. До інвазивного раку відносять плоскоклітинну пухлину (ороговілу або неороговілу), аденокарциному, базальноклітинну та недиференційовану пухлину [126, 133].

VIN 1 – відповідає дисплазії легкого ступеня, характеризується помірною проліферацією клітин базального та парабазального шарів плоского епітелію (не більше 1/3 епітеліального пласта). Морфологічні особливості – поліморфізм клітин в нижній третині епітеліального пласта (базальний і парабазальний шари), акантоз, виражений зернистий шар з парата гіперкератозом. У поверхневих шарах епітелію – койлоцитоз та інші ознаки ВПЛ [116].

VIN 2 – відповідає дисплазії помірного ступеня. Патологічні зміни поширюються до 2/3 багатошарового епітелію. Морфологічні особливості – зрідка можуть зустрічатися патологічні мітози. Характерний акантоз, виражений зернистий шар парата гіперкератозом [116].

VIN 3 – тяжка дисплазія та рак *in situ*. Ураження захоплює більше 2/3 епітеліального пласта, виявляється ядерно-клітинний атипізм. Преінвазивний рак (інтраепітеліальний рак, *carcinoma in situ*) характеризується ядерно-клітинною атипією клітин епітелію слизової оболонки вульви по усій товщині, за відсутності інвазії через базальну мембрану в строму [134].

Аналіз, проведений Черенковим В. Г. та співавт., продемонстрував, що в ряді випадків розвиток РВ відбувається за відсутності виражених клінічних ознак та вульварної дистрофії. В даній роботі вказується, що у 9,7 % хворих пухлинний процес розпочинається з появи невеликого екзофітного утворення або виразки на тлі незначних змін шкірного та слизового епітелію зовнішніх статевих органів, що може розцінюватись як бартолініт. З позицій клінічної практики такий варіант РВ дослідники вважають проміжним, такий, тобто не має чітких ознак, властивих першому і другому патогенетичним варіантам. [43, 44]

Класифікації пухлин вульви базуються на кількох принципах: локалізації пухлини, клінічному або патологічному поширенні ураження, тривалості симптомів або ознак, віку хворих, гістологічній будові, ступені злоякісності [105]. Усі ці ознаки певною мірою впливають на прогноз захворювання, водночас, не дають повної оцінки. Класифікація TNM ґрунтується, передусім, на прогнозі. У численних дослідженнях було вивчено залежність виживаності від поєднання різних критеріїв Т, N і М. За цією класифікацією (UICC, 6-те вид., 2002) критерій Т (первинна пухлина) класифікований як: Т1 – пухлина обмежена вульвою та/або промежиною <2 см в найбільшому вимірі; Т2 – пухлина обмежена вульвою та/або промежиною >2 см в найбільшому вимірі; Т3 – пухлина будь-якого розміру, що поширюється на слизову оболонку нижньої третини сечовивідного каналу та/або піхви, або анальне кільце; Т4 – пухлина будь-якого розміру, що поширюється на одну з наступних структур: слизова оболонка верхньої 2/3 сечовивідного каналу та/або сечового міхура, та/або прямої кишки, та/або фіксована до кісток таза. Критерій N (стан регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ)): Nx – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних ЛВ; N1 – метастази в регіонарних ЛВ з одного боку; N2 – метастази в регіонарних ЛВ з обох боків. Критерій М (віддалені метастази): M1 – віддалені метастази (у тому числі метастази в тазові ЛВ) [12, 13, 171].

Міжнародна федерація гінекологів і акушерів (FIGO) першою розробила власну класифікацію та систему стадіювання. Згодом, у 1966 р., UICC опублікувала свою систему стадіювання, яка в 1976 р. була підтверджена AJCC. Відтоді ці організації спільно розглядають та узгоджують будь-які зміни в системах стадіювання. Для оцінки стадії FIGO застосовують дані хірургічного втручання. У пацієнток, яким не проводилось оперативне лікування, застосовується клінічне стадіювання. Ця класифікація застосовується лише для первинного РВ. Повинно бути гістологічне підтвердження діагнозу. РВ, що поширюється на піхву, класифікується як РВ. Регіонарними лімфатичними вузлами для вульви є стегнові та пахові [104, 109].

Класифікація клінічних стадій раку вульви за FIGO [104]:

I. Пухлина обмежена вульвою та/або промежиною: IA – пухлина до 2 см з глибиною інвазії до 1 мм, метастазів немає; IB – пухлина діаметром >2 см в найбільшому вимірі або з глибиною інвазії в строму >1 мм; метастазів у ЛВ немає.

II. Пухлина будь-якого розміру, що поширюється на нижню третину сечовивідного каналу, піхву, або анальне кільце, метастазів немає.

III. Пухлина будь-якого розміру, що поширюється на одну з наступних структур: слизова оболонка верхніх 2/3 сечовивідного каналу, та/або сечового міхура, та/або прямої кишки, та/або фіксована до кісток таза; метастази в пахово-стегнові ЛВ.

IV. Пухлина будь-якого розміру, що поширюється на слизову оболонку верхніх 2/3 сечовивідного каналу, та/або сечового міхура, та/або прямої кишки, та/або фіксована до кісток таза, віддалених структур.

Питання відносно мікроінвазивного РВ залишається не вирішеним, незважаючи на те, що впродовж останніх десятиліть ведуться численні дискусії з приводу, який рак вважати мікроінвазивним. Термін мікроінвазивного раку введений для обґрунтування скорочення обсягу оперативного лікування, зважаючи на низьку вірогідність метастазування.

За рекомендацією Міжнародного товариства з вивчення хвороб вульви та піхви, з 1983 року до мікроінвазивного РВ відносять пухлини з глибиною інвазії не більше 1,0–1,5 мм та діаметром не більше 2 см. Деякі автори пропонують використовувати термін «мікрокарцинома» для позначення пухлин розміром не більше 2 см в діаметрі та глибиною інвазії до 5 мм. Дотепер не існує єдиної думки відносно глибини інвазії для мікрокарциноми, вона коливається у різних авторів від 1 до 5 мм. Визначення глибини інвазії за класифікацією Кларка допомагає краще виділити категорію хворих мікроінвазивним РВ, яких можна вилікувати без виконання лімфаденектомії [160].

В Україні найчастіше застосовуються клініко-морфологічні класифікації захворювань вульви за Я.В. Бохманом [1]:

I. Фонові процеси: склеротичний лишай; гіперпластична дистрофія (без атипії, з атипією); змішана дистрофія (поєднання гіперпластичної дистрофії зі склеротичним лишаєм); кондиломи; невус.

II. Дисплазії: а) слабка; б) помірна; в) важка.

III. Преінвазивна карцинома (*cancer in situ*) розвивається на тлі дистрофії, хвороб Боуена, еритроплакії Кейра.

IV. Мікроінвазивний рак (інвазія до 5 мм).

V. Хвороба Педжета: а) преінвазивна форма; б) інвазивна форма.

VI. Інвазивний рак: плоскоклітинний (ороговілий або неороговілий); аденокарцинома; базально-клітинний; низькодиференційований.

VII. Неепітеліальні злоякісні пухлини: злоякісна меланома; саркома.

За гістологічною класифікацією розрізняють:

- карциному бартолінієвої залози;
- бородавчасту карциному;
- плоскоклітинну карциному *in situ*;
- плоскоклітинну карциному;
- плоскоклітинну інтраепітеліальну неоплазію;

- базальноклітинну карциному;
- аденокарциному;
- хворобу Педжета;
- аденоплоскоклітинну карциному [57, 158].

У 70,0–90,0 % спостережень серед пацієнток морфологічно верифікується плоскоклітинний рак – злоякісне новоутворення, що виникає з покривного плоского епітелію зовнішніх статевих органів. На інвазивний плоскоклітинний РВ припадає 90,0 % усіх злоякісних пухлин цієї локалізації та 1,0–2,0 злоякісних епітеліальних пухлин у жінок. Іншими злоякісними пухлинами вульви є меланома, аденокарцинома, саркома та рак бартолінової залози [13]. За даними Я.В. Бохмана, меланома вульви зустрічається в 4,0–6,0 % серед усіх злоякісних пухлин вульви та відрізняється агресивним клінічним перебігом [1]. Аденокарцинома вульви, за оцінкою Е.Е. Вишневської, зустрічається в 4,0 % випадків. Рак бартолінової залози складає майже 3,0 % випадків усіх локалізацій РВ та представлений аденокарциномою лише в 60,0 % випадків [5, 186].

За даними різних дослідників, злоякісна меланома відноситься до рідкісних пухлин вульви та складає від 2,0 до 10,0 % усіх злоякісних новоутворень вульви [48]. Меланома вульви зустрічається у жінок 18–80 років, проте, на відміну від меланоми шкіри, частіше розвивається у літніх жінок. Зазвичай пухлина локалізується в зоні великих і малих статевих губ, в ділянці клітора, відрізняється вкрай агресивним перебігом зі значним метастазуванням. Меланома може розвиватися як з епідермальних меланоцитів незміненої шкіри, так і з пігментних невусів. Первинна меланома вульви частіше виглядає як вузлове утворення, рідко – як вкрите виразками поверхнєве утворення. У 20,0 % спостережень зустрічаються метастази [187]. Основними клінічними симптомами є: кров'яністі виділення зі статевих шляхів, свербіж, дизурія.

Незважаючи на те, що РВ є візуальною локалізацією раку, кожна друга пацієнтка звертається до спеціалізованого лікувального закладу з розповсюдженими формами захворювання. За результатами дослідження, проведеного в університетській клініці м. Марбург (Німеччина), I стадія РВ виявляється близько в 41,7 % випадків, II – в 19,4 %, III – в 6,9 %, IV стадія – в 9,7 %. З первинно не встановленою стадією захворювання звертається близько 22,2 % хворих [100].

За даними досліджень, локалізація пухлини в ділянці великих і малих статевих губ спостерігається в 60,0–70,0 % випадків, у зоні клітора – в 20,0–30,0 % [5].

В роботі Пушкарьова В.А. та співавт. відносно аналізу клініко-патологічних особливостей хворих на РВ зазначено, що на РВ в основному страждають жінки віком понад 60 років – 62,9 %. Встановлено роль профілактичного скринінгового огляду, під час якого можливо виявити 77,3 % хворих з I–II стадіями захворювання, а хворі з III стадією захворювання найчастіше звертаються за медичною допомогою при тривалості анамнезу хвороби більше 6 місяців – 50,0 %. При III стадії захворювання характерною локалізацією є ураження малих і великих статевих губ (80,0 %), клітора (50,0 %); при локалізації в ділянці великих і малих статевих губ, клітора – більш ніж у 80,0 % пацієнток виявлено екзофітну форму пухлини; у 38,1 % хворих пухлина була розміром до 2 см в діаметрі, у 22,7 % – більше 4 см. За аналізу супутньої патології при наявності РВ, є серцево-судинні патології, патологія органів травлення, ендокринні та метаболічні порушення. Серед гінекологічних хвороб такі фактори ризику як ерозії шийки матки (69,1 %), метроендометрити (58,8 %) кольпіти (71,1 %), лейкоплакія та крауроз вульви (69,1 %) [27].

При зіставленні результатів обстеження слід зазначити високий ступінь відповідності даних доопераційної ультразвукової діагностики та гістологічного дослідження пухлинної тканини видаленої пухлини. На думку Чекалова М. А., застосування ультразвукової діагностики при РВ цілком

обґрунтоване, оскільки дозволяє уточнити характер та ступінь поширення хвороби [20, 177].

За даними різних авторів, рецидиви РВ найчастіше виникають у проекції первинної пухлини – в 48,0–75,7 % випадків. У ділянці регіонарних лімфатичних вузлів рецидив виявляється в 14,0–40,0 % хворих. Частота локальних рецидивів пухлини більшою мірою залежить від того, яка відстань від вільного краю застосовувалась під час резекції [39, 137].

Разом з цим, окремі дослідники відзначають у 8,0 % випадків наявність віддалених, а в 14,0 % – множинних метастазів. Загальна 5-річна виживаність варіює від 21,7 % до 54,0 % та корелює з рівнем інвазії по Кларку: при II ступені інвазії – 100,0 %, при III і IV ступенях – 40,0 %, при V ступені – 20,0 %. При цьому, 50,0 – 80,0 % хворих не доживають до 2 років з моменту встановлення діагнозу [52, 131, 132].

Незважаючи на візуальну та мануальну діагностичну доступність, РВ є однією з найбільш важковиліковних злоякісних пухлин статевих органів жінки. З одного боку, це пов'язано з особливостями кровопостачання, іннервації і лімфатичного відтоку, а також топографічною близькістю суміжних органів, з іншого боку – з високою психосексуальною і фізіологічною значущістю зовнішніх статевих органів жінки для її нормального життя.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дослідження проводили на базі науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку (НІР).

За висновком комісії з питань етики Національного інституту раку (протоколи № 83 від 13.07.2016 р. та № 199/14 від 23.11.2021 р.), дослідження проведене з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

Проведено ретроспективне дослідження результатів лікування 557 пацієнток з раком вульви, які впродовж 1993–2018 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в Національному інституті раку, з метою оцінки прогностичних факторів виживаності та безрецидивної виживаності. У всіх пацієнток проаналізовано фактори, що є можливими причинами рецидиву РВ, зокрема:

- 1) клінічні, анамнестичні показники, фактори ризику розвитку РВ;
- 2) проведено аналіз можливих факторів прогнозу, з урахуванням:
 - гістологічного типу пухлини (плоскоклітинний, недиференційований, ороговілий, аденокарцинома, меланома злоякісна, саркома, фібросаркома);
 - ступінь диференціювання пухлини;
 - метастазування в регіонарні лімфатичні вузли;
 - вид оперативного втручання;
 - оцінка загального стану пацієнток за шкалою ECOG.

Аналізуючи вікові особливості жінок, які звернулися з метою діагностики та лікування в Національний інститут раку, встановлено, що середній вік пацієнток становив $(62,3 \pm 13,2)$ років, від 18 до 90 років.

Найчастіше рак зовнішніх статевих органів (ЗСО) був прерогативою жінок похилого (60–75 років – 160 випадків, 28,7 %) та старечого

(понад 75 років – 185 випадків, 33,2 %) віку. Серед жінок середнього віку (44–60 років) рак зовнішніх статевих органів виявлявся в 24,9 % випадків (139 пацієнток), серед молодих жінок – (25–44 роки – 60 випадків, 10,8 %). У хворих підліткового віку рак зовнішніх статевих органів діагностовано у 2,3 % (13 осіб) (рис. 2.1).

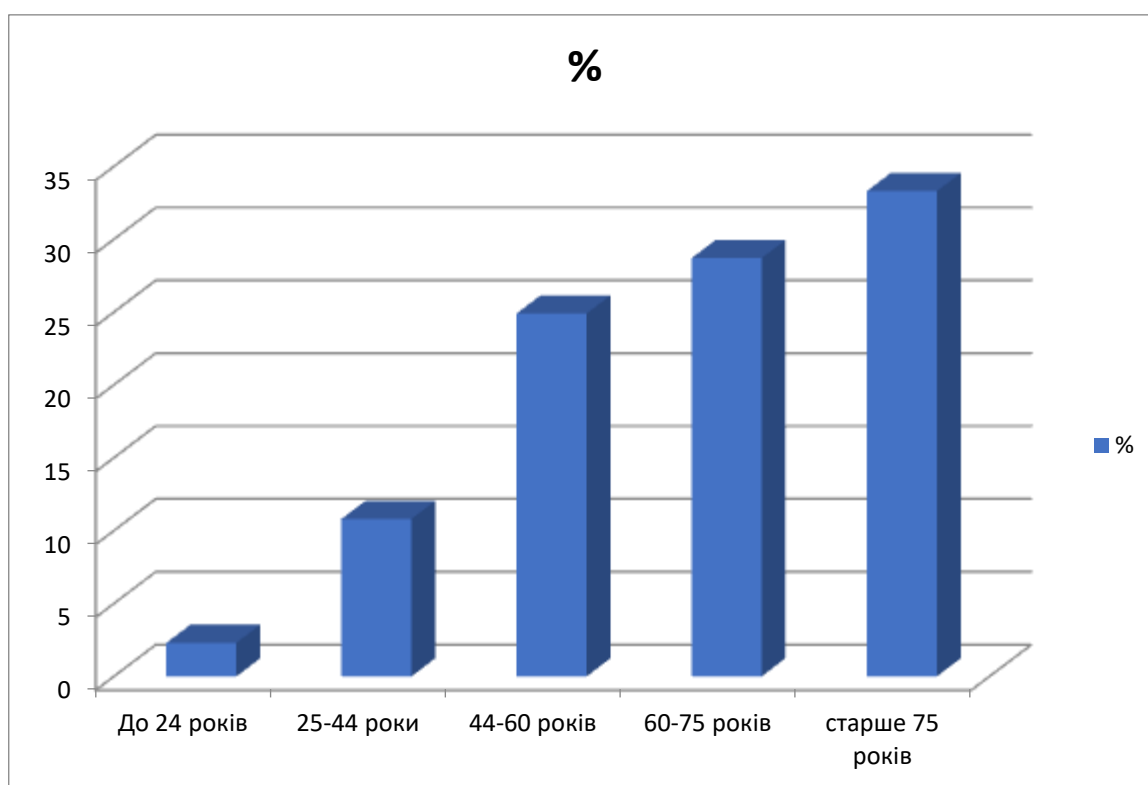


Рис. 2.1. Вікові особливості первинно діагностованого раку вульви при ретроспективному аналізі

Найчастішою локалізацією пухлини зовнішніх статевих органів серед пацієнток ретроспективної групи був рак вульви (370 осіб, 66,4 %), а також статевих губ (14,7 та 5,4 %), певну частку складали пухлини клітора (4,7 %) та бартолінієвої залози (3,9 %). Ураження кількох ділянок встановлено у 21 (3,8 %) пацієнтки, тотальне ураження – 6 (1,1 %) випадків. Розподіл пацієнток за первинною локалізацією пухлин зовнішніх статевих органів наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнток за первинною локалізацією пухлин зовнішніх
статевих органів при первинному зверненні**

Локалізація	Розподіл пацієнток	
	n	%
Вульва	370	66,4
Велика статева губа	82	14,7
Мала статева губа	30	5,4
Бартолінієва залоза	22	3,9
Клітор	26	4,7
Ураження кількох ділянок	21	3,8
Тотальне ураження	6	1,1

Розподіл хворих ретроспективної групи за стадією FIGO наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих ретроспективної групи за стадією FIGO при
первинному зверненні**

Стадія	Розподіл хворих	
	n	%
I	146	26,3
IA	15	2,7
IB	8	1,4
II	225	40,4
IIA	106	19,0
IIB	27	4,8
IVA	12	2,1
IVB	18	3,3

Зважаючи на отримані дані, було встановлено, що раннє звернення при пухлинах ЗСО, незважаючи на доступність діагностики, становило менше третини клінічних випадків – стадію I встановлено у 26,3 %, IA – у 2,7 %, IB – у 1,4 % хворих. Найбільша кількість пацієнток первинно звертались до спеціалізованого лікувального закладу на стадії II захворювання за класифікацією FIGO (40,4 %). При цьому, 29,2 % звертались з приводу первинного лікування на III та IV стадіях пухлини.

За критерієм T класифікації TNM найбільше пацієнток при первинному зверненні були з T2 стадією, 15,4 % – з T3 стадією. Особливістю перебігу пухлин у жінок до 25 років є наявність стадії Tis (76,9 %).

Окрім того, особливістю первинних звернень було те, що 75,4 % надходили без ознак метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (75,4 %) та ознак віддаленого метастазування (90,8 %) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Стадіювання хворих ретроспективної групи за критеріями TNM при первинному зверненні

Критерій	Кількість хворих	
	n	%
TX	–	–
T0	–	–
Tis	18	3,2
T1	116	20,9
T1a	10	1,8
T1b	39	7,0
T2	286	51,3
T3	86	15,4
T4	2	0,4
NX	30	5,4
N0	420	75,4
N1	80	14,4
N2	27	4,8
MX	15	2,7
M0	506	90,8
M1	36	6,5

Виявлено рівномірний розподіл за ступенем диференціювання між пухлинами високого (41,1 %) та помірного (39,5 %) ступенів диференціювання пухлини при первинному зверненні.

Пухлини з низьким ступенем диференціювання встановлено в 19,4 % випадків (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих ретроспективної групи за ступенем диференціювання
первинної пухлини при первинному зверненні**

Ступень диференціювання	Розподіл хворих	
	п	%
Високий	229	41,1
Помірний	220	39,5
Низький	108	19,4

Гістологічно в ретроспективній групі при первинному зверненні переважав плоскоклітинний рак (83,3 %):

- зроговілий в 28,7 % випадків,
- незроговілий – в 7,4 %.

Меланому верифіковано у 8,2 % хворих, карциному – у 6,1 %, саркому – у 2,0 %.

Недиференційовані форми раку – у 2 (0,4 %) випадках (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Розподіл хворих ретроспективної групи за морфологічною
характеристикою первинної пухлини**

Морфологічний тип	Розподіл хворих	
	п	%
Рак плоскоклітинний:	464	83,3
• зроговілий	160	28,7
• незроговілий	41	7,4
• базальноклітинний	5	0,9
Карцинома:	34	6,1
• аденокарцинома	14	2,5
Меланома	46	8,2
Саркома:	11	2,0
• ліпосаркома	1	0,2
• рабдоміосаркома	3	0,6
• ангіолейосаркома	2	0,4
• фібросаркома	2	0,4
Рак недиференційований	2	0,4

Серед основних напрямів лікування хворих ретроспективної групи були обрані хірургічний (34,5 %), поєднання хірургічного методу з хіміотерапією – 24,6 % (в режимах – цисплатин – 50 мг/м² з 5-фторурацилом 500 мг/м² або паклітаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² з інтервалом 3 тижні). Хірургічне лікування з променевим методом (разова осередкова доза (РОД) 2–3 Гр, сумарна осередкова доза (СОД) 36–40 Гр (КТ, 2–2,5D) на первинну пухлину, РОД 2–3 Гр, СОД 40 Гр – на зони регіонарного метастазування) призначали у 15,4 % пацієнток. Комбіноване лікування з включенням хірургічного, променевого та хіміотерапевтичного методів застосовувалось у 25,5 % жінок, які звернулися в Національний інституту раку з приводу раку зовнішніх статевих органів (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Розподіл хворих ретроспективної групи за методом лікування

Метод лікування	Розподіл хворих	
	п	%
Хірургічний	192	34,5
Хірургічний + хіміотерапія	137	24,6
Хірургічний + променевий	86	15,4
Хірургічний + променевий + хіміотерапія	142	25,5

Серед хірургічних методів основним була вульвектомія (59,8 %). Локальна резекція пухлини застосовувалась у 21,2 % пацієнток. У 6,5 % хворих локальне видалення доповнювалось паховою лімфаденектомією або лімфодисекцією. В пізніх стадіях захворювання та за наявності віддалених метастазів, у 12,6 % жінок, окрім вульвектомії, проводились оперативні втручання на прилеглих органах (гістеректомія 1 або 3 типів за PIVER, внутрішньоочеревинна резекція кишки) або органах віддаленого метастазування (нефрадреналектомія, оментектомія, панкреатодуоденальна резекція) (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Розподіл хворих ретроспективної групи за методом лікування

Метод хірургічного лікування	Розподіл хворих	
	п	%
Вульвектомія	333	59,8
Локальна резекція пухлини	118	21,2
Оперативні втручання на прилеглих органах та органах віддаленого метастазування	70	12,6
Лімфаденектомія	36	6,5

Завданням наступного етапу роботи було проаналізувати рівень загальної летальності, частоту виникнення рецидивів, фактори, асоційовані із загальною смертністю у хворих на рак зовнішніх статевих органів.

Загальна смертність при ретроспективному аналізі хворих на рак зовнішніх статевих органів з 1993 по 2018 рік становила 52,2 % (291 випадок). Середня виживаність – $(6,0 \pm 4,48)$ років (від 0 до 36 років).

Аналіз рівня загальної летальності у хворих на рак зовнішніх статевих органів дозволив виявити ряд характерних закономірностей: лінійний тренд підвищення рівня летальності від 2003 до 2018 року (χ^2 в тесті Кохрана-Армітеджа = 86,9; $p < 0,001$). Базуючись на процедурі Кохрана-Армітеджа, виведено рівняння лінійної регресії залежності підвищення смертності у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів від тимчасового інтервалу (формула 2.1):

$$\text{інцидент на 1000 пацієнток} = a + (b * \text{рік}) \quad (2.1),$$

де $a = -55921$;

$b = 28$ (95 % ДІ = 16,0–40,0), що дозволило розрахувати середньорічний показник приросту частоти ускладнень, який становив 10,1 % (95 % ДІ = 2,51–18,33 %).

На наступному етапі було проведено аналіз можливих прогностичних факторів, що можуть впливати на рівень летальності у жінок з пухлинами зовнішніх статевих органів.

Насамперед, проаналізовано вірогідність приросту рівня загальної смертності, залежно від стадії пухлини за шкалою FIGO. Встановлено, що відношення шансів (*Odds Ratio* – OR) щодо ризику смертності вірогідно зростає при переході від I стадії (включаючи IA та IB) до стадії II (OR – 1,29), залишаючись сталим для стадій IIIA (OR – 1,38) та IIIB (OR – 1,29), надалі наступною межею ризику є стадії IVA та IVB (OR – 1,55). Показники Cumulative odds ratio та Generalized odds ratio з 95 % вірогідністю встановлені на рівні 1,31 [1,03–1,68] та 1,243 [1,0–1,54]. При проведенні множинного

аналізу виживаності підтверджено, що хворі зі стадією IVA та IVB характеризувались найбільшими показниками смертності (за кількістю померлих пацієнток), проте, якщо при IVB «вибуття» з дослідження розподілено рівномірно на весь період спостереження, при IVA стадії хворі вибували унаслідок летальності вже на першому році спостереження. Доведено приріст загальної виживаності після 2010 року для I та II стадій раку ЗСО. Значний приріст летальності за критерієм T відмічено при переході до T3 та T4 (74,4 та 100,0 %). При цьому, смертність впродовж 25-річного ретроспективного спостереження при переході від критерію T1 до T2 зростала на 12,0 %. Водночас, летальність при T1a та T1b була на 33,9 та 20,8 % нижча порівняно з T1. Найнижчий показник загальної смертності відмічено при локальних пухлинах (Tis – 5,6 %). Логічним було зростання частоти загальної летальності при N1 та N2 (80,0 та 81,5 %), порівняно з N0 (44,7 %, $p < 0,05$). При NX рівень летальності був на 12,0 % вищим, ніж при критерії N0. Зокрема, загальна смертність при наявності віддалених метастазів (M1) на 33,7 % перевищувала таку, яка встановлена при відсутності метастазів (M0), 25-річна виживаність при M0 стадії раку вульви сягала 30,0 %, за наявності віддалених метастазів M1 – 0 %; $p = 0,048$ за критерієм Log-Rank. Доведено, що «остання» пацієнтка з наявністю MX критерію «вибула» з дослідження в часовий проміжок між 1995 та 2000 рр., що надходили в Національний інститут раку не було, що може свідчити про покращення якості діагностики. Проте, при множинному аналізі виживаності за критерієм NX подібної залежності не виявлено.

Все це є свідченням більш ефективного лікування хворих при зверненні не пізніше II стадії раку ЗСО та підтверджує провідне значення ранньої діагностики при цьому захворюванні.

За оцінки ролі ступеня диференціювання пухлини, було доведено, що летальність прогресивно зростала на 27,3 % при переході від високого до помірного ступеня диференціювання та на 10,8 % – від помірного до низького ступеня диференціювання. Загальний рівень 25-річної

виживаності при ретроспективному спостереженні становив 45,0 % при високому ступені диференціювання пухлини, 31,0 % – при помірному, 26,0 % – при низькому ступені диференціювання, $p < 0,05$.

За оцінки локальної пухлини, найвищу смертність доведено при тотальному ураженні (66,7 %), а також ураженні кількох ділянок (80,9 %). Порівняно з пухлинами вульви, вірогідність загальної летальності зростала на 45 % (OR – 1,45) при локалізації первинної пухлини в ділянці великих статевих губ, на 91 % (OR – 1,88) при локалізації в ділянці малих статевих губ, на 19,0 % – при розташуванні в ділянці клітора (OR – 1,19), на 78,0 % у разі ураження декількох ділянок (OR – 1,78) та на 47,0 % – при тотальному ураженні (OR – 1,45).

При множинному аналізі виживаності за методом Каплана-Мейера доведено, що найменш несприятливою локалізацією є ділянка малих статевих губ, де вірогідність виживаності при 25-річному ретроспективному спостереженні досягала всього 6,0 %. Локалізація первинної пухлини в ділянці великих статевих губ була менш сприятливою, порівняно з раком вульви, з показниками виживаності на рівні 23,0 % проти 35,0 %.

Залежно від морфологічної форми первинної пухлини найвищі показники смертності верифіковані при недиференційованому раку (100,0 %) та при саркомі (63,6 %). При всіх формах плоскоклітинного раку смертність становила більше 50,0 %: 53,9 % – при плоскоклітинному недиференційованому, 56,9 % – при плоскоклітинному зроговілому та 56,1 % – при плоскоклітинному незроговілому. Порівняно більш сприятливими відносно інших морфологічних форм були карцинома та аденокарцинома з рівнем смертності відповідно 20,6 та 21,4 %.

За оцінки виживаності за методом Каплана-Мейера не встановлено суттєвої різниці за рівнем між методами комбінованого (19,0 % – хірургічний з хіміотерапією та 26,0 % – хірургічний та променевий) та комплексного лікування (12,0 %), з кращими показниками виживаності при ізольованому хірургічному лікуванні (54,0 %).

Досліджено клінічні особливості хворих на РВ, фактори віддаленої летальності та ефективність різних методів лікування пацієнток, які отримали лікування в Національному інституті раку впродовж 2000–2018 рр. У 131 (24 %) пацієнтки, які отримали лікування, виник рецидив захворювання. З цієї групи було обрано 56 пацієнток для проведення імуногістохімічного (ІГХ) дослідження рівня експресії маркерів VEGF та СОХ-2 в тканині пухлини вульви.

Критеріями включення в групи дослідження були:

- I–III стадія захворювання;
- вік понад 18 років;
- стан після хірургічного лікування;
- морфологічно підтверджений діагноз РВ (плоскоклітинний).

Також було виділено критерії виключення пацієнток з дослідження:

- IV стадія захворювання;
- вік до 18 років;
- неoad'ювантна терапія (променева, хіміотерапія).

У 426 (76,0 %) пацієнток рецидив не був зафіксований. З цієї групи було обрано 10 пацієнток для проведення аналогічного дослідження рівня експресії маркерів VEGF та СОХ-2, які проходили лікування впродовж 2000–2018 рр. Критерії включення та виключення аналогічні.

Дизайн дослідження зображено на рисунку 2.2.

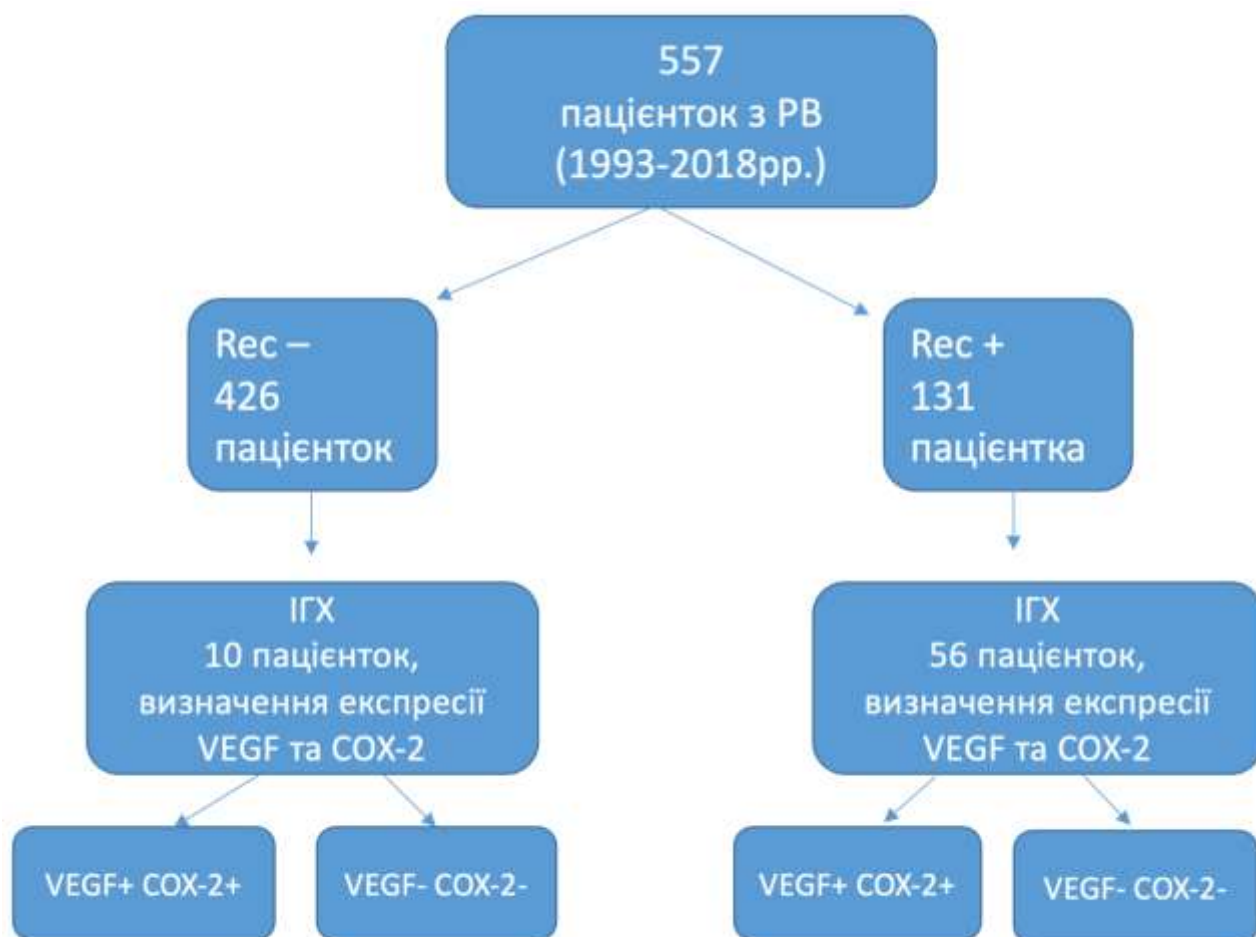


Рис. 2.2. Дизайн дослідження

Усі параметри, що вивчали, були внесені до статистичної бази даних зі збереженням принципу конфіденційності персональних даних пацієток.

Верифікацію діагнозу раку вульви, стадії захворювання, морфологічної та гістологічної характеристики проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології 2017 року.

2.2. Методи дослідження

Основними методами обстеження хворих на рак вульви були клінічні, інструментальні та лабораторні.

Рак вульви є візуальною формою пухлини, тому зовнішній огляд, огляд вагіни в дзеркалах були першими і одними з головних методів діагностики.

Це дає змогу оцінити форму росту пухлини, при огляді провести забір матеріалу для гістологічного і цитологічного досліджень.

При вивченні анамнезу життя увагу звертали на наступні фактори ризику – спадковість (наявність пухлин статеві сфери у родичів I–II поколінь за материнською лінією), кількість вагітностей, пологів, абортів. Також уточнювали наявність ендокринних захворювань (гіперпролактинемія, гіпотиреоз), постійний прийом фармакологічних препаратів (психотропних, кардіологічних, гастроентерологічних, оральних контрацептивів), раннє/пізнє менархе, порушення менструального циклу, стрес.

Дані пальпації, бімануального та ректального обстеження дозволяли визначити ступінь інфільтрації та розміри пухлини. Пальпація пахових та надключичних лімфатичних вузлів давала можливість оцінити їх розмір та стан.

Для оцінки розмірів первинного вогнища, окрім загальноклінічного обстеження, використовувались ультрасонографія (трансабдомінальна, вагінальна, кольорове доплерівське картування), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ).

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) проводилось визначення ступеня місцевого поширення раку вульви, оцінка об'єму первинної пухлини, отримували дані щодо найбільшого діаметра пухлини. Важливими ехографічними параметрами були: локалізація пухлини, об'єм, структура, глибина інвазії, васкуляризація, можливе поширення пухлинного процесу на судини.

УЗД виконували за загальноприйнятими методиками трансабдомінальної, трансвагінальної ехографії на апаратах фірми Philips, модель HD-11 XE, режими 2D; М-режим.

Діагностика стадій раку вульви, наявності метастазів базувалася на клінічних, променевих, гістологічних методах дослідження.

МРТ у стандартних позиціях проводили при первинній діагностиці на апараті Philips Achieva 1.5T (Philips).

Залежно від локалізації процесу МРТ таза проводилась в аксіальній, корональній, сагітальній або косих проекціях.

Програми обробки МР-сигналів забезпечували отримання T1 або T2 зважених зображень, а також, якщо була необхідність, робили томограми з ефектом пригнічення сигналу від жирової тканини.

Важливим моментом при використанні МРТ є можливість без додаткового використання контрастних препаратів виявляти відношення новоутворення до магістральних судин таза.

Застосування МРТ надає можливість провести точне стадіювання процесу за системою TNM (провести оцінку розміру пухлини, ступеня інвазії в прилеглі тканини та клітковину, стану лімфатичних вузлів (їх розмір та локалізацію), виявити специфічні інфільтрати та віддалені метастази.

Для визначення стадії захворювання використовували системи TNM (UICC, 7 вид., 2010) та FIGO, TNM – клінічна класифікація:

- Т – первинна пухлина;
- N – регіонарні лімфовузли;
- M – віддалені метастази (табл. 2.8).
-

Таблиця 2.8

Клінічна TNM (UICC, 7 вид., 2010)

Критерій Т (первинна пухлина)	
TX	Недостатньо даних для первинної оцінки
T0	Первинна пухлина не визначається
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (преінвазивна карцинома)
T1	Пухлина обмежена вульвою та/або промежиною
T1a	Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною – не більше 2 см у найбільшому вимірі та стромальною інвазією не більше 1 мм

Продовження таблиці 2.8

T1b	Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною – не більше 2 см у найбільшому вимірі та стромальною інвазією понад 1 мм
T2	Пухлина обмежена вульвою або вульвою і промежиною – понад 2 см у найбільшому вимірі
T3	Пухлина поширюється на будь-яку із таких структур: нижню частину уретри, піхву, анус
T4	Пухлина поширюється на будь-яку із таких структур: слизовий шар сечового міхура, слизовий шар прямої кишки, слизовий шар верхньої частини уретри, або фіксована до лонної кістки
N – регіонарні лімфатичні вузли (регіонарними лімфатичними вузлами є стегнові і пахвинні вузли)	
NX	Не досить даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів
N0	Немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів
N1	Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах з одного боку
N2	Наявні метастази в регіонарних лімфатичних вузлах з обох боків
M – віддалені метастази	
MX	Не досить даних для визначення віддалених метастазів
M0	Віддалені метастази не визначаються
M1	Наявні віддалені метастази (включаючи метастази в тазові лімфатичні вузли)
G – гістопатологічна градація	
GX	Ступінь диференціації не може бути визначений
G1	Високий ступінь диференціації
G2	Середній ступінь диференціації
G3	Низький ступінь диференціації
G4	Недиференційована пухлина

Розподіл пацієнток, включених в дослідження, за клінічною класифікацією TNM наведено в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Групування за стадіями FIGO

Стадія	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
IIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
IVA	T1, T2, T3	N3, N будь-яка	M0
IVB	T будь-яка	N будь-яка	M1

Гістологічне типування проведено з використанням рутинного (забарвлення гематоксиліном і еозином). Отриманий біопсійний матеріал фіксували в забуференому 10 % формаліні з рН 7,4 та ущільнювали у парафіні із застосуванням гістіопресора Histos-5 (Milestone, Італія). З парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома Microm HM325 (ThermoScientific, Німеччина). Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином для загальної оцінки пухлини.

Для проведення імуногістохімічного аналізу отриманий операційний матеріал фіксували у 10 % розчині забуференого формаліну. Після стандартної процедури автоматизованої проводки, виготовляли гістологічні зрізи товщиною 4 мкм. Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою. Додатково було проведене імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл (MAT) до VEGF

(клон VG1) та COX-2 (клон 4H12). Оцінку інтенсивності експресії VEGF та COX-2 оцінювали напівкількісним методом (слабка – «1+», помірна – «2+» або виразна імунопозитивна реакція – «3+»). Окрім цього визначали локалізацію експресії (пухлинні клітини, клітини дерми, клітини інфільтратів, перифокальна зона). Оцінка якості життя проводилась за шкалою ECOG (0–4 бали) (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Оцінка статусу хворого за шкалою ECOG

Оцінка, бал	Шкала ECOG (BOOЗ)
0	Нормальна активність
1	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану
2	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку
3	Потребує перебування в ліжку більше 50 % денного часу
4	Не здатна себе обслуговувати, прикута до ліжка

2.3. Лікування хворих, включених в дослідження

При раку вульви ІА стадії виконували широке висічення пухлини без пахово-стегової лімфодисекції з лінією розрізу не менше 1 см (до 2 см) від краю. Остаточний обсяг хірургічного втручання залежав від гістологічного дослідження.

Хірургічне лікування раку вульви ІВ стадії залежало від розмірів та морфології пухлини. Якщо розмір пухлини був менше 4 см – виконувалась радикальна вульвектомія з біопсією регіонарних лімфатичних вузлів. Лінія розрізу проходила не менше 1 см (до 2 см) від візуально визначеного краю пухлини. При виявленні метастазів проводилась пахово-стегова лімфодисекція, у ряді випадків – радикальна вульвектомія.

При раку вульви II стадії з поширенням пухлини на нижню третину уретри та/або піхву, або анальне кільце виконували комбіновані операції. Виконувалось радикальне локальне видалення пухлини або вульвектомія з двосторонньою пахово-стегною лімфодисекцією. Лінія розрізу проходила не менше 1 см (до 2 см) від краю пухлини. При поширенні пухлини на нижню третину уретри застосовували комбіноване хірургічне втручання з дистальною уретеректомією або дистальною вагінектомією.

При III стадії раку вульви хірургічне лікування доповнювалось неoad'ювантною хіміо- або хіміопроменевою терапією. При поширенні пухлини на нижню третину уретри застосовувалось комбіноване хірургічне втручання з дистальною уретеректомією або дистальною вагінектомією. При поширенні пухлини на анальне кільце проводилось лікування як при IV стадії.

2.4. Статистична обробка

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statisticafor Windows версії 7.0 (StatSoftinc., США) та SPSS 17.0.

Достовірність розбіжності визначали за допомогою t-критерію Стьюдента та F-критерію Фішера для параметричних даних. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – H-критерій Краскела-Уоліса, для парного – ранговий U-критерій Манна-Уїтні (у випадку незалежних вибірок) та T-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп).

Для оцінки ступеня залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – при розподілі показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє $\pm$ стандартне відхилення.

Дискретні величини представлені у вигляді частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених).

Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона.

Оцінку ризику настання несприятливої події проводили з врахуванням абсолютного (AR) та відносного (RR) ризиків, а також відношення шансів (OR), з розрахунком довірчих інтервалів та критерію достовірності щодо RR та OR.

Аналіз летальності та безрецидивної виживаності (облік кінцевих та сурогатних точок) проводили за допомогою аналізу Каплана-Мейера з розрахунком лог-ранк критерію і показника відносного ризику між кривими дожиття – HR (*hazardratio*), оцінкою показників – медіан часу виживання, експоненційних – медіана тривалості випадку і частот ускладнень.

При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК ВУЛЬВИ, ФАКТОРИ ВІДДАЛЕНОЇ ЛЕТАЛЬНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

За даними літератури, існує значна варіабельність факторів, асоційованих з прогнозом, летальністю та виживаністю у хворих на рак вульви. Етіологічні фактори цього захворювання вірогідно не встановлені, рідкість даної патології зумовлює відсутність досліджень з високою доказовістю. Разом з тим, рак вульви характеризується високим рівнем інвалідизації, значним погіршенням якості життя, обмеженням життєдіяльності та різким зниженням можливості соціальної адаптації та інтеграції жінок. Зважаючи, що дана патологія має також значну географічну варіабельність, актуальним є вивчення клінічних особливостей, а також факторів, асоційованих з несприятливим прогнозом, залежно від регіону проживання.

Зокрема, одним із завдань дисертаційного дослідження було вивчити клінічні особливості, фактори віддаленої летальності у хворих на рак вульви, а також ефективність різних методів лікування.

Для досягнення даної мети було проведено ретроспективне дослідження шляхом вивчення історій хвороб пацієнток та виписних епікризів. Віддалений період з аналізом наслідків клінічного перебігу простежено у пацієнток, які лікувалися у відділенні онкогінекології Національного інституту раку з 1993 по 2018 рік. В аналіз було включено результати лікування 557 пацієнток.

Перше ретроспективне дослідження проводили шляхом аналізу результатів лікування 557 пацієнток з раком вульви, які лікувались впродовж 1993–2018 рр. У цій групі пацієнток було розподілено згідно з фактом встановлення рецидиву захворювання або його відсутності.

Друге ретроспективне дослідження проведено із залученням 66 пацієток у двох групах. У групі пацієток без рецидиву захворювання (426 осіб), виконано ІГХ дослідження рівнів експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2).

У групі пацієток з встановленим рецидивом захворювання (131 особа) було аналогічно проведено імуногістохімічне дослідження рівнів експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2).

У всіх 66 пацієток з двох груп проводилось морфологічне дослідження з аналізом гістологічного типу та ступеня диференціювання пухлини. При лабораторному дослідженні напівкількісним методом проаналізовано рівень експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2). Критеріями включення пацієток у групи були вік (18–80 років), стадія захворювання (I–III ст.), гістологічна форма пухлини (плоскоклітинний рак).

Критеріями виключення з дослідження були вік (понад 80 років), стадія (IV ст.), гістологічна форма пухлини (не плоскоклітинні форми захворювання).

Статистичні методи засновані на оцінці діагностичної чутливості та специфічності діагностичних тестів. Аналіз летальності та безрецидивної виживаності проводили за допомогою аналізу Каплана-Мейера з розрахунком лог-ранк критерію. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Встановлено, що сучасними віковими особливостями раку зовнішніх статевих органів є переважний розвиток даної патології у жінок віком понад 60 років (41,9 %), з частим виявленням серед жінок середнього віку – 40–60 років (24,9 %) та молодого віку 20–40 років (10,8 %).

Вперше звертались за спеціалізованою допомогою 24,6 % жінок з ознаками метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, 9,2 % – з ознаками віддаленого метастазування.

За ступенем диференціювання 41,1 % пухлин зовнішніх статевих органів є високодиференційованими, 39,5 % – помірно диференційованими, 19,4 % – низькодиференційованими. Гістологічно при первинному зверненні переважає плоскоклітинний рак (83,3 %), у 8,2 % випадків – меланома, у 6,1 % випадків – аденокарцинома, 2,0 % – саркома.

Медіана виживаності склала 194 та 80 міс. для пацієток з помірно- та низькодиференційованими пухлинами відповідно та не була досягнута для пацієток з високодиференційованими пухлинами (рис. 3.1). Водночас ми не виявили статистично достовірної розбіжності у виживаності пацієток з різним ступенем диференціювання пухлини ($\chi^2 - 0,2693$; $p=0,8740$).

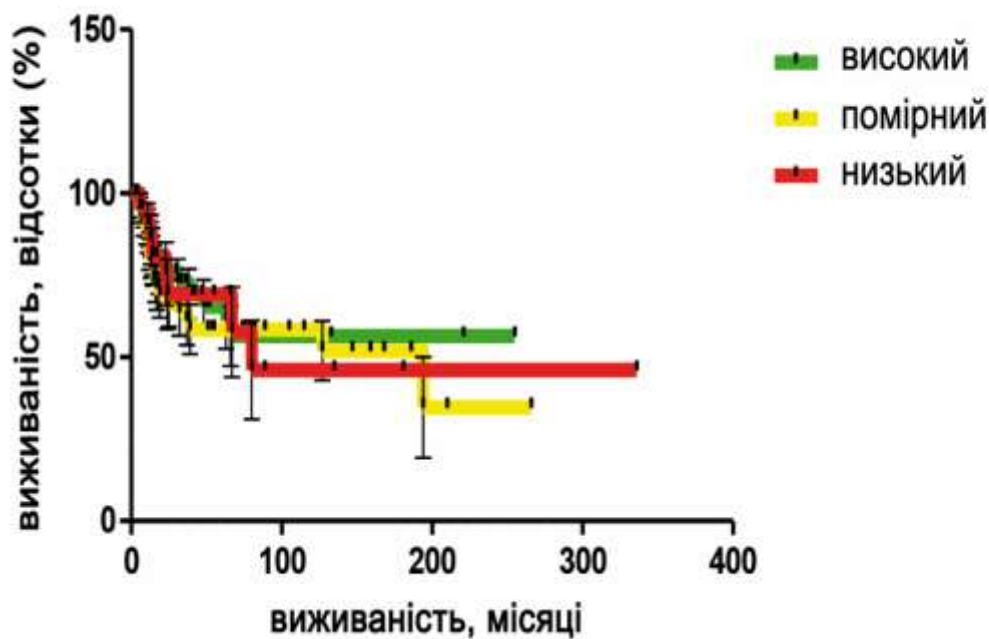


Рис. 3.1. Медіана виживаності залежно від ступеня диференціювання пухлини

Проведено аналіз безрецидивної виживаності у пацієток з РВ залежно від ступеня диференціювання пухлини, що зображено на рисунку 3.2.

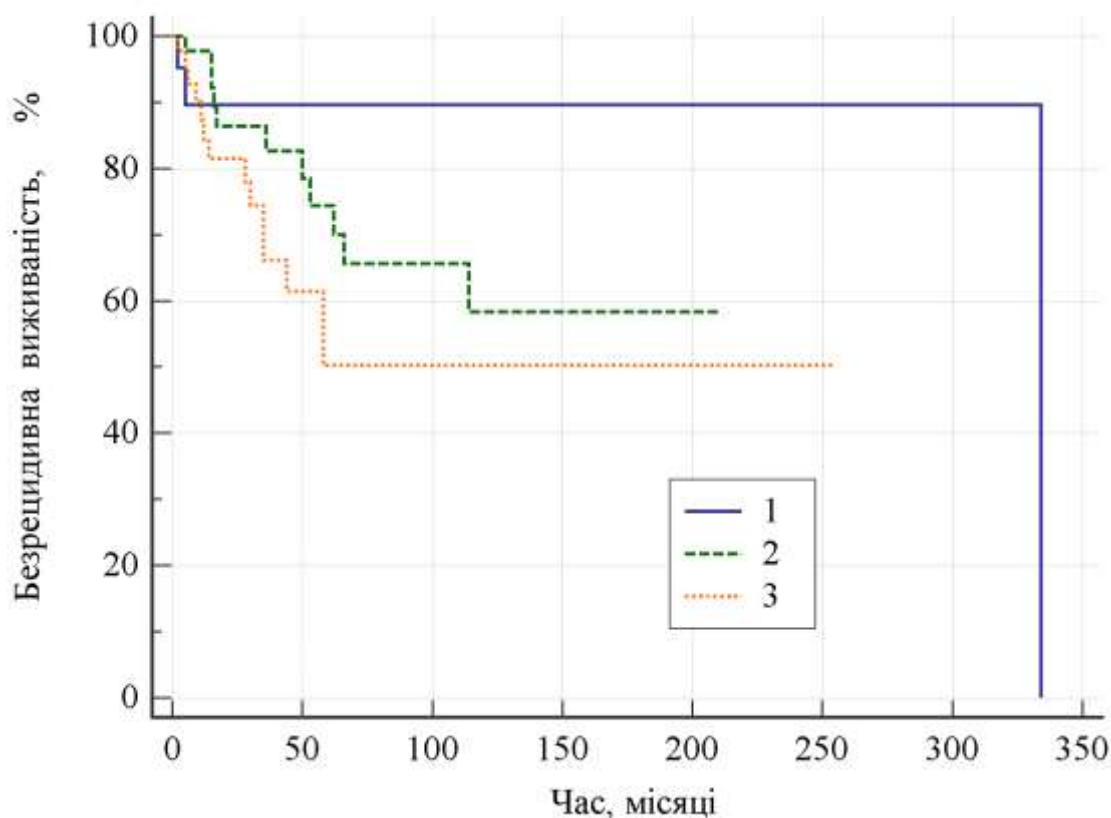


Рис. 3.2. Безрецидивна виживаність залежно від ступеня диференціювання пухлини:

- 1 – висока;
- 2 – помірна;
- 3 – низька.

При проведенні аналізу зв'язку ризику виникнення рецидиву із ступенем диференціації пухлини не виявлено ($p=0,153$ за лог-ранговим критерієм). При цьому медіана безрецидивної виживаності була досягнута лише для групи з низькою диференціацією пухлини – 334 міс.

В таблиці 3.1 наведено 1-, 3- та 5-річну виживаність пацієток.

Таблиця 3.1

Безрецидивна виживаність залежно від ступеня диференціації пухлини.

Безрецидивна виживаність	Ступінь диференціації пухлини, %		
	високий	помірна	низький
1-річна	89,6 ± 7,0	97,8 ± 2,2	84,4 ± 5,9
3-річна	89,6 ± 7,0	82,7 ± 6,6	66,2 ± 8,7
5-річна	89,6 ± 7,0	65,6 ± 9,2	61,4 ± 9,3

За оцінки локального статусу, найвищу смертність доведено при тотальному ураженні (66,7 %), ураженні кількох ділянок (80,9 %), великих (45,0 %) та малих (91,0 %) статевих губ. Ми розподілили локалізації ураження на центральні, латеральні та тотальні.

Нами було досліджено виживаність пацієток з РВ, використовуючи аналіз Мантела-Кокса з розрахунком лог-ранк критерію залежно від розташування пухлини (рис. 3.3). При латеральному розташуванні пухлини медіана виживаності склала 145 міс., при центральному – не досягнуто, при тотальному ураженні пухлиною – 192 міс. Різниця була недостовірною ($\chi^2 - 1,160$; $p=0,5598$).

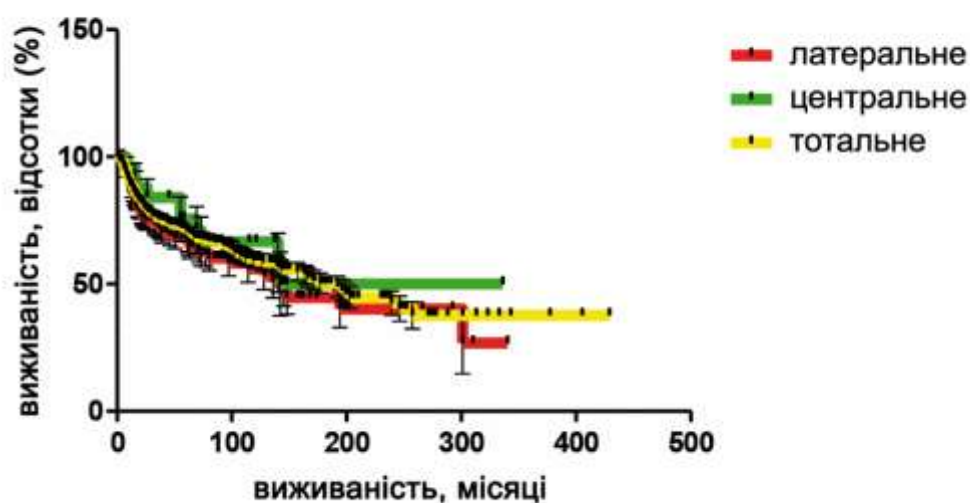


Рис. 3.3. Загальна виживаність залежно від розташування пухлини

При проведенні аналізу безрецидивної виживаності у пацієнток з РВ залежно від розташування первинної пухлини були отримані наступні дані, наведені на рисунку 3.4.

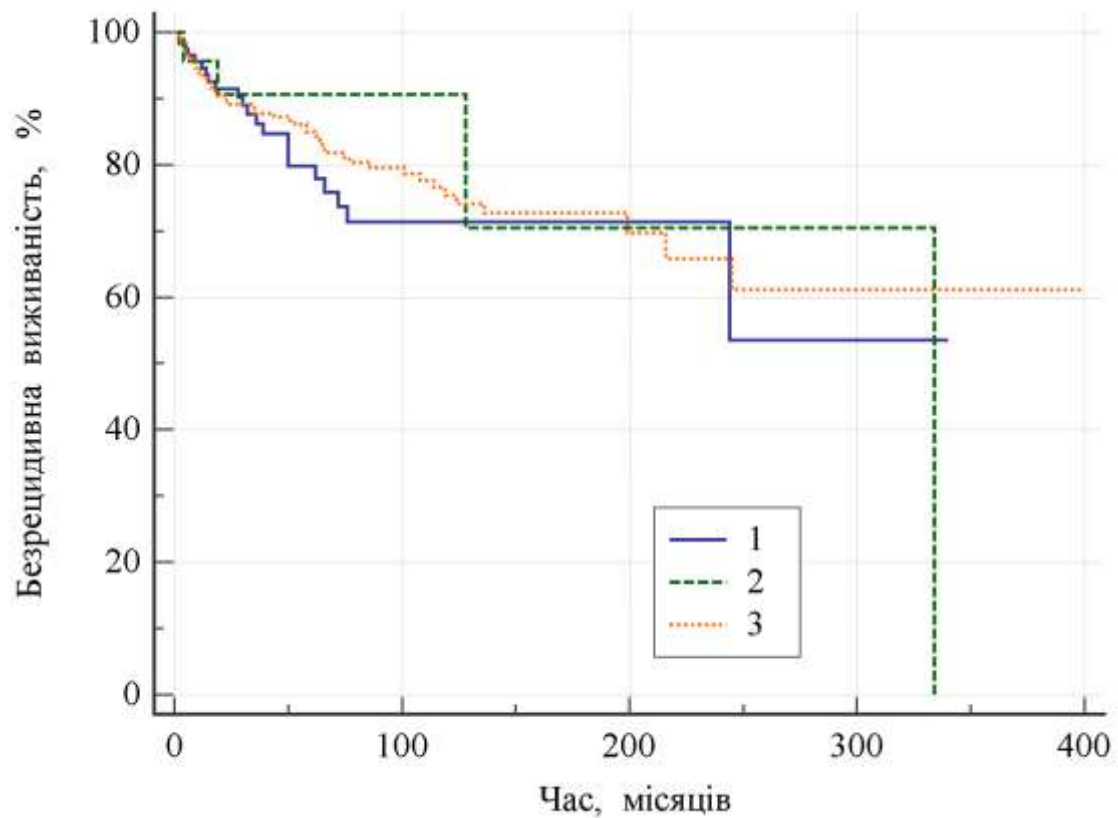


Рис. 3.4. Безрецидивна виживаність пацієнток з РВ залежно від розташування первинної пухлини:

- 1 – Л (латеральне);
- 2 – С (серединне);
- 3 – Т (тотальне)

При проведенні аналізу зв'язку ризику виникнення рецидиву із первинною локалізацією пухлини не виявлено ($p=0,734$ за лог-ранговим критерієм). При цьому медіана безрецидивної виживаності була досягнута лише для групи з серединною локалізацією пухлини – 334 міс. (95 % ВІ 128–334 міс.).

В таблиці 3.2 наведено 1-но річну, 3-и річну та 5-ти річну виживаність пацієнток.

Таблиця 3.2

Безрецидивна виживаність залежно від локалізації первинної пухлини

Безрецидивна виживаність	Локалізація пухлини, %		
	Л	С	Т
1-річна	$94,6 \pm 2,2$	$95,7 \pm 4,3$	$93,5 \pm 1,4$
3-річна	$86,2 \pm 3,6$	$90,6 \pm 6,3$	$87,7 \pm 2,0$
5-річна	$79,8 \pm 4,6$	$90,6 \pm 6,3$	$84,9 \pm 2,3$

Не встановлено вірогідної різниці виживаності за методом Каплана-Мейера між методами комбінованого (19,0 % – хірургічний з хіміотерапією та 26,0 % – хірургічний і променевий) та комплексного лікування (12,0 %), з кращими показниками виживаності при радикальному хірургічному лікуванні (54,0 %). При цьому, групи статистично не відрізнялись за стадією захворювання на момент діагностики процесу.

Отже, за нашими даними проведення неоад'ювантного курсу лікування як хіміотерапевтичного, так і променевого, не тільки не покращувало віддалені результати, але і відтермінувало проведення радикального хірургічного втручання, за рахунок чого були отримані гірші результати, що відображено на рисунку 3.5.

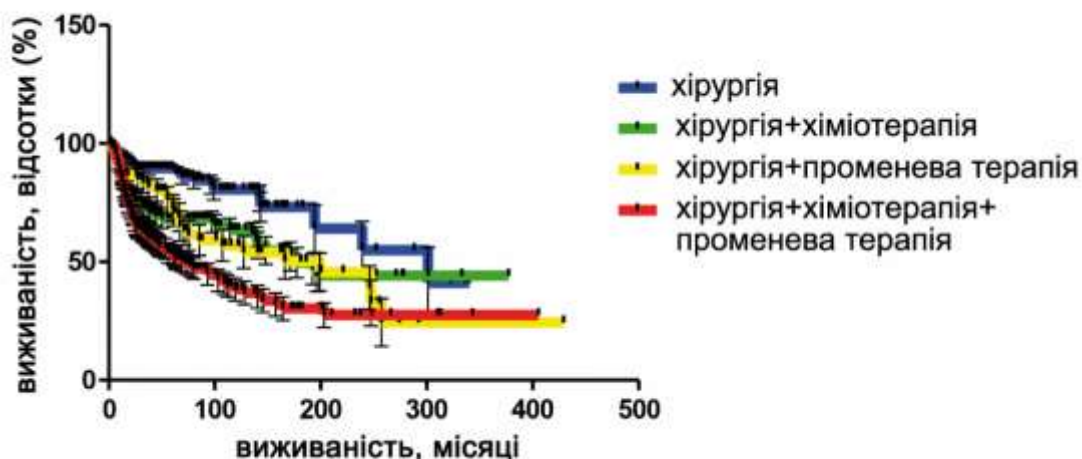


Рис. 3.5. Загальна виживаність залежно від методу неoad'ювантного курсу лікування

В процесі дослідження було встановлено, що найвищий рівень загальної виживаності у пацієток з I стадією, де медіана виживаності складає 257 міс., при II стадії – 157 міс., при III стадії – 75 міс., при IV – 10 міс. ($\chi^2 = 41,45$; $p < 0,0001$). Для дослідження використано тест Мантела-Кокса з розрахунком лог-ранк критерію (рис. 3.6).

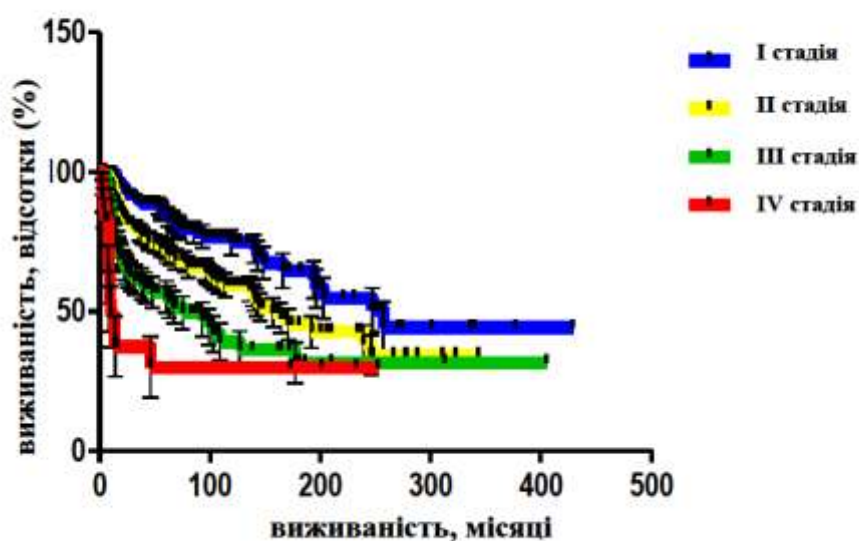


Рис. 3.6. Загальна виживаність залежно від стадії захворювання

На рисунку 3.7 наведено криві безрецидивної виживаності пацієнток залежно від стадії захворювання.

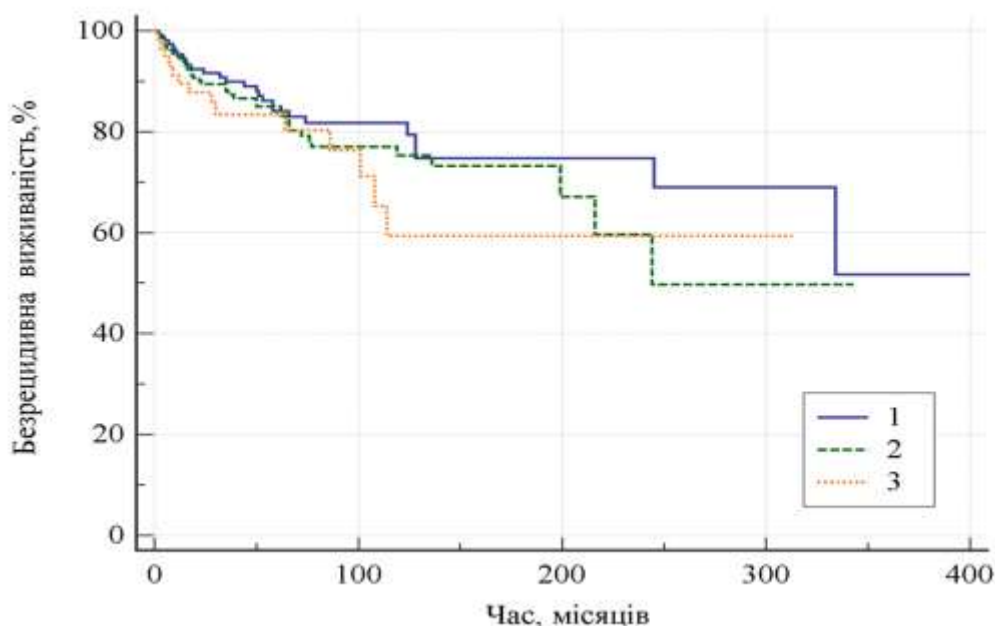


Рис. 3.7. Криві безрецидивної виживаності пацієнток з різними стадіями захворювання: 1 – I стадія; 2 – II стадія; 3 – III стадія

При проведенні аналізу зв'язку ризику виникнення рецидиву із стадією захворювання зв'язку не виявлено ($p=0,268$ за лог-ранговим критерієм). При цьому для груп із I та III стадією РВ медіана безрецидивної виживаності не була досягнута, для групи із II стадією – медіана виживаності склала 244 міс. (95 % ВІ 216–244 міс.).

В таблиці 3.3 наведено 1-, 3- та 5-ти річну виживаність пацієнток.

Таблиця 3.3

Безрецидивна виживаність залежно від стадії захворювання

Безрецидивна виживаність	Стадія захворювання, %		
	I	II	III
1-річна	$95,3 \pm 1,7$	$94,6 \pm 1,6$	$89,5 \pm 3,5$
3-річна	$89,9 \pm 2,6$	$87,4 \pm 2,5$	$83,4 \pm 4,8$
5-річна	$84,1 \pm 3,3$	$85,0 \pm 2,8$	$83,4 \pm 4,8$

Також було досліджено показники загальної виживаності пацієнток з РВ залежно від наявності чи відсутності ураження лімфатичних вузлів під час первинного звернення. При відсутності пухлинного ураження лімфатичних вузлів медіана виживаності склала 148 міс., при ураженні лімфатичних вузлів – 32 міс. ($\chi^2 - 18,75$; $p < 0,0001$) (рис. 3.8).

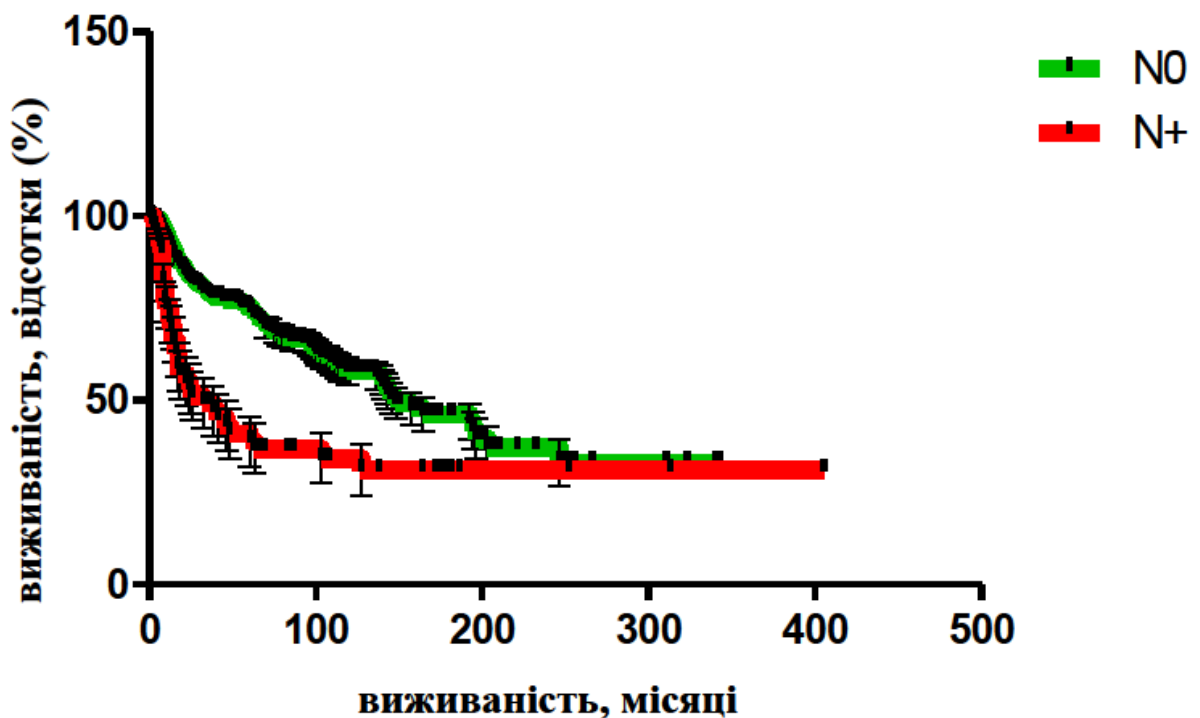


Рис. 3.8. Загальна виживаність залежно від ураження лімфатичних вузлів

Дослідження безрецидивної виживаності пацієнток з РВ залежно від наявності чи відсутності ураження лімфатичних вузлів представлено на рисунку 3.9, де наведено криві безрецидивної виживаності залежно від N статусу.

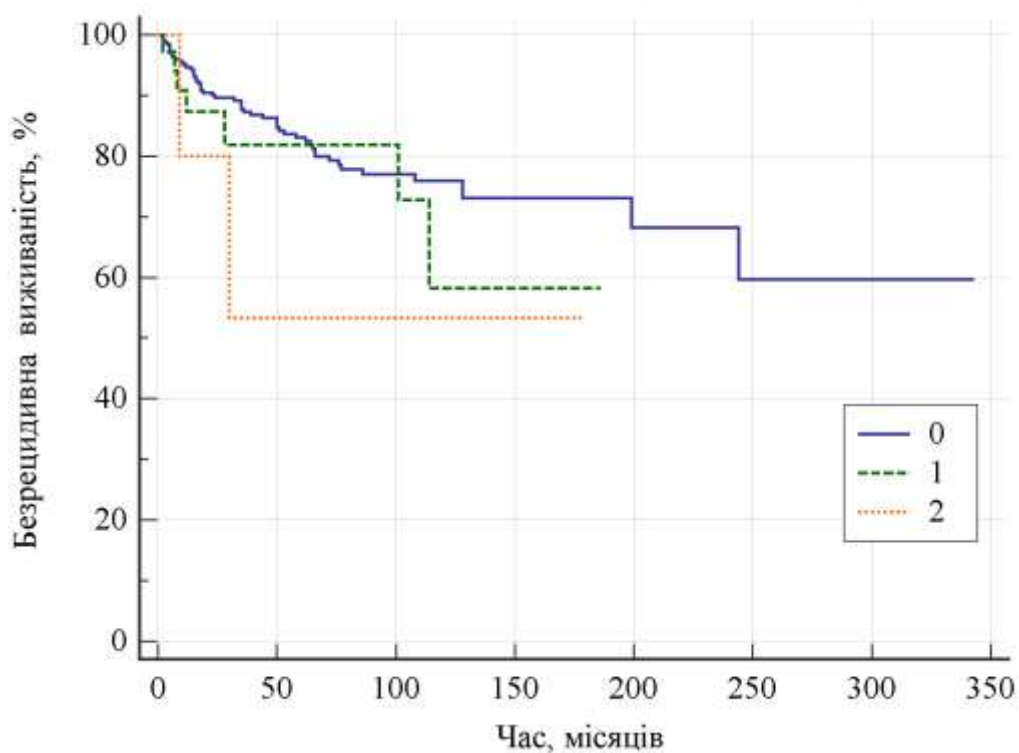


Рис. 3.9. Криві безрецидивної виживаності пацієток з різними N пухлини: 0 – N=0; 1 – N=1; 2 – N=2

При проведенні аналізу зв'язку ризику виникнення рецидиву із N статусом пухлини такого зв'язку не виявлено ($p=0,379$ за лог-ранговим критерієм). При цьому для всіх груп медіана безрецидивної виживаності не була досягнута.

В таблиці 3.4 наведено 1-, 3- та 5-річну виживаність пацієток.

Таблиця 3.4

Безрецидивна виживаність залежно від критерію N

Безрецидивна виживаність	Критерій N, %		
	0	1	2
1-річна	$94,6 \pm 1,3$	$87,3 \pm 6,0$	$80,0 \pm 17,9$
3-річна	$87,3 \pm 2,1$	$81,9 \pm 7,7$	$53,3 \pm 24,8$
5-річна	$83,1 \pm 2,4$	–	–

При проведенні аналізу загальної виживаності пацієнток відповідно до критерію Т розміру пухлини було використано аналіз Мантела-Кокса з розрахунком лог-ранк критерію. Медіана виживаності при Т1 становила 194 міс., при Т2 – 145 міс., при Т3 – 75 міс. Різниця достовірна ($\chi^2 = 17,64$; $p < 0,0001$) (рис. 3.10).

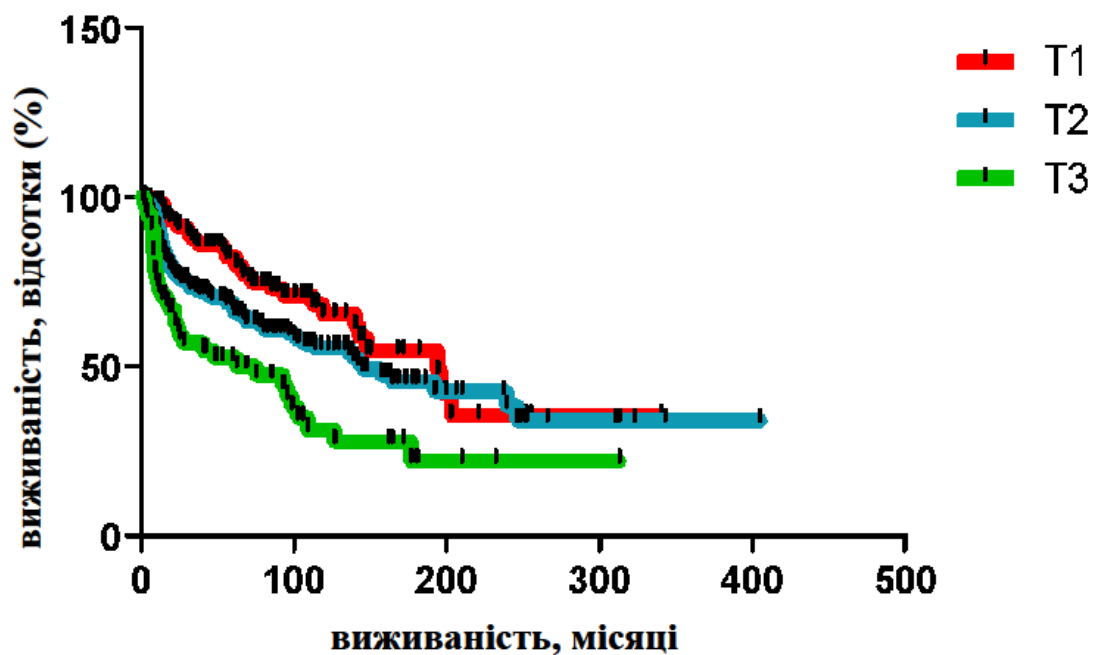


Рис. 3.10. Загальна виживаність залежно від критерію Т

При проведенні аналізу зв'язку між ризиком виникнення рецидиву та значенням індексу Т (по TNM класифікації) не виявлено ($p = 0,769$ за лог-ранговим критерієм). При цьому для груп із Т1 та Т3 медіана безрецидивної виживаності не була досягнута, для групи із Т2 медіана виживаності склала 244 міс. (95 % ВІ 199–244 міс.).

На рисунку 3.11 наведено криві безрецидивної виживаності пацієнток залежно від значення індексу Т (по TNM класифікації).

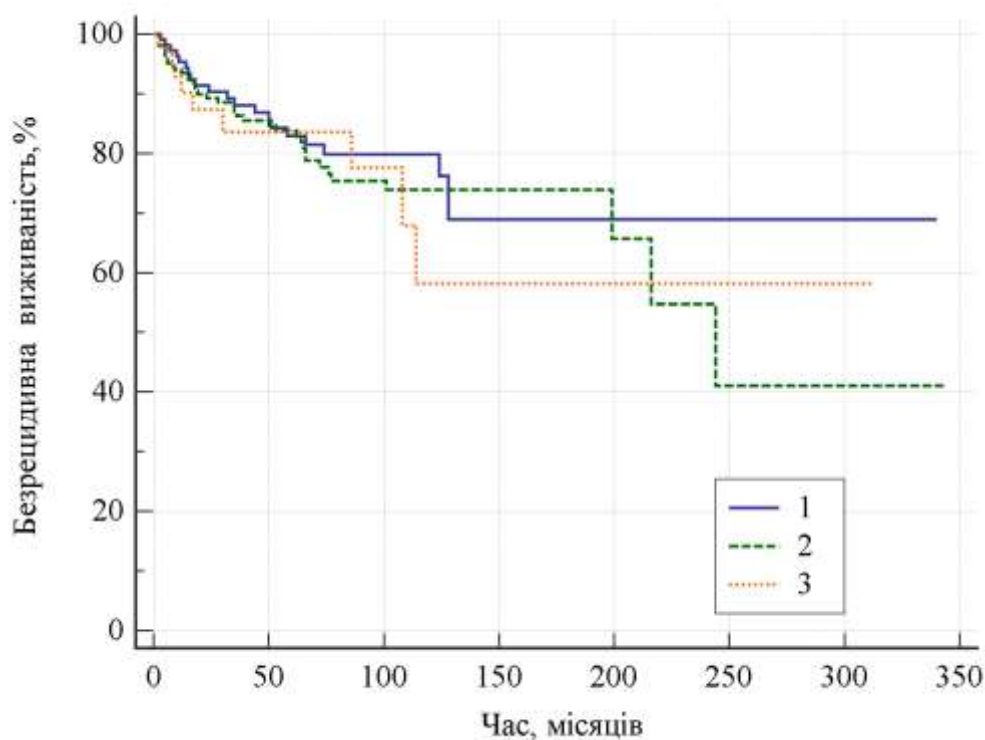


Рис. 3.11. Криві безрецидивної виживаності пацієнток залежно від критерію Т (TNM): 1 – Т=1; 2 – Т=2; 3 – Т=3.

В таблиці 3.5 наведено 1-, 3- та 5-річну виживаність пацієнток.

Таблиця 3.5

Безрецидивна виживаність пацієнток залежно від критерію Т

Безрецидивна виживаність	Критерій Т, %		
	1	2	3
1-річна	95,3 ± 2,0	93,5 ± 1,7	90,2 ± 4,7
3-річна	88,1 ± 3,3	86,3 ± 2,7	83,6 ± 6,3
5-річна	82,9 ± 4,0	83,8 ± 2,9	83,6 ± 6,3

Доведено, що основною проблемою в лікуванні РВ є пізні звернення пацієнток, яке становить 69,6 % всіх випадків первинних звернень, 24,6 % жінок вперше звертаються до спеціального лікувального закладу з ознаками метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, 9,2 % – ознаками віддаленого метастазування.

Встановлено, що рівень 3-річної безрецидивної виживаності при пухлинах зовнішніх статевих органів досягає 64,9 %, ранні рецидиви спостерігаються у 35,1 % жінок. Частота рецидивів коливається від 16,7 % при стадії I (OR – 1,0) до 50,0 та 58,3 % при стадіях III (OR – 3,15) та IV (OR – 4,89); 3-річна безрецидивна виживаність складає 100,0 % при місцевому раку (Tis); 73,2 % – при T1 (OR – 1,0); 64,3 % – при T2 (OR – 1,52); 42,9 % – при T3 (OR – 3,64); 50,0 % – при T4 (OR – 2,73). Критерій T_x є несприятливим, з 3-річною безрецидивною виживаністю 0,0 % (OR – 5,0). Частота 3-річних рецидивів, при відсутності метастазів в лімфатичні вузли, складає 30,4 % (N0), при односторонніх метастазах (N1) – 55,6 %, при двосторонніх – 66,7 % (N2). Вища частота рецидивів зареєстрована у хворих з M1 стадією (75,0 %), порівняно з M0 (32,2 %).

Радикальні хірургічні втручання були ефективнішими, ніж застосування хіміотерапії (χ^2 – 54,965; $p < 0,001$); частота 3-річних рецидивів коливалась від 15,2 % (радикальні хірургічні втручання), до 35,0 та 41,9 % – при поєднанні хірургічного методу з хіміотерапією або хірургічного та променевого методів.

Для виявлення багатофакторних залежностей ризику виникнення рецидиву із показниками використано метод побудови багатофакторних моделей Кокса. Для відбору значимих ознак із шести проаналізованих факторів: стадія захворювання, індекс T (TNM класифікація), індекс N (TNM класифікація), ступінь диференціювання пухлини, локалізація первинної пухлини, вік пацієнток на момент встановлення діагнозу – використано метод покрокового включення або виключення ознак. Було виділено 2 значимі ознаки: індекс T та ступінь диференціювання пухлини. Модель Кокса, побудована на виділених ознаках, адекватна (χ^2 квадрат=9,3 при 2 ступенях свободи, $p=0,009$). В таблиці 3.6 наведено коефіцієнти моделі.

**Коефіцієнти двофакторної моделі Кокса для прогнозування ризику
виникнення рецидиву**

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник відносного ризику, HR (95 % BI)
Індекс Т пухлини	$0,73 \pm 0,32$	0,024	2,1 (1,1–3,9)
Ступінь диференціації пухлини	$0,70 \pm 0,32$	0,027	2,0 (1,1–3,7)

Таким чином, виявлено підвищення ($p=0,024$) ризику виникнення рецидиву при зростанні індексу Т пухлини, HR= 2,1 (95 % BI 1,1–3,9) на кожну градацію індексу Т (при стандартизації за ступенем диференціювання пухлини). Виявлено також підвищення ($p=0,027$) ризику виникнення рецидиву при зростанні ступеня диференціації пухлини, HR= 2,1 (95 % BI 1,1–3,9) на кожну градацію ступеня диференціації пухлини (при стандартизації за індексом Т пухлини).

Результати розділу викладені в наступних публікаціях [10, 23, 33, 90]:

– Рівень летальності хворих з пухлинами зовнішніх статевих органів при ретроспективному 25-річному спостереженні, роль клінічного стадіювання в прогнозуванні віддаленої летальності / О.О. Самохвалова, К.В. Копчак, С.В. Неспрядько, Н.П. Ціп, В.С. Свінціцький // Клін. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 3–4 (39–40). – С. 138–142.

– External genital tumors in women: role of differentiation, localization and histological types for predicting long-term survival value / O.O. Samokhvalova, K.V. Kopchak, Y.G. Tkalia, V.S. Svintsitsky // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 6(56). – Р. 35–37.

– Комбинированные операции у больных местнораспространенным раком вульвы / Е.А. Колесник, А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., Київ. – Клин. онкология. – 2016. – № 2 (22). – С. 71.

– Применение комбинированных операций у больных местнораспространенным раком вульвы / А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Е.А. Колесник, Ю.Г. Ткаля // XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 26–28 травня, 2016 р., м Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 133.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ VEGF ТА СОХ-2 ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ, ТОПОГРАФІЧНИХ, ГІСТОЛОГІЧНО-МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПУХЛИН ЗОВНІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ У ЖІНОК

Останнім часом досягнуто певних успіхів у вивченні несприятливих факторів пухлинного прогнозу. Проте, здебільшого, ці дослідження присвячені питанням морфології, створенню морфологічних класифікацій, розробкам нових підходів до лікування первинних пухлин. Водночас, при пухлинах зовнішніх статевих органів, локальний вплив на пухлину не запобігає розвитку гематогенного метастазування. Рак вульви характеризується агресивним метастазуванням вже при перших симптомах захворювання, високою смертністю та частотою метастазування.

Фактор росту судинного ендотелію (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) є ключовим фактором, що стимулює мітоз ендотелію судин, VEGF-опосередковану інвазію капілярів, корелює зі зростанням локальної щільності судин у тканині пухлини та не володіє суттєвою мітогенною активністю щодо інших типів клітин. VEGF являє собою глікопротеїд, з молекулярної масою 34–42 кДа. Вважається, що експресія VEGF може бути використана в якості прогностичного маркера метастазування при пухлинах різної локалізації. Такі дані описані в роботах, де досліджено роль маркерів VEGF та СОХ-2 у прогнозуванні виникнення рецидивів при злоякісних пухлинах шийки матки.

Окрім того, на увагу заслуговує дослідження іншого біомаркера – експресія циклооксигенази-2 (СОХ-2). Слід вказати, що в тканинах виділяють кілька типів СОХ. Зокрема, тип СОХ-1 є конститутивним та присутній практично в усіх органах і тканинах. Натомість, СОХ-2 є індукцибельною та в звичайних умовах присутня в невеликій кількості в речовині головного мозку і в кірковому шарі нирок. В інших тканинах

експресія COX-2 є патологічною і індукується стимулюючими чинниками, зокрема фактором некрозу пухлин та мітогенними стимуляторами. Дослідження останніх років виявили важливу роль експресії COX-2 у виникненні різних передпухлинних і пухлинних новоутворень. Пухлини з гіперекспресією COX-2 втрачають здатність до апоптозу, в них відбувається активація неоангіогенезу і підвищення адгезії ракових клітин до екстрацелюлярного матриксу, що веде до збільшення метастатичного потенціалу і несприятливого прогнозу онкологічного захворювання.

Проте, відповідних досліджень, які б підтверджували експресію VEGF та COX-2 при пухлинах зовнішніх статевих органів, з урахуванням клінічних та морфологічних особливостей пухлини, є недостатньо, тому актуальною є оцінка експресії молекулярних маркерів VEGF і COX-2 з урахуванням клінічних, топографічних, гістолого-морфологічних особливостей пухлин зовнішніх статевих органів, що і було метою нашого дослідження.

4.1. Дослідження рівнів експресії маркерів VEGF і COX-2 у пацієток з рецидивом захворювання

Для проведення ретроспективного дослідження експресії маркерів VEGF і COX-2 із групи пацієток, у яких виник рецидив, було відібрано 56 осіб. Лікування пацієтки отримували з 2000 по 2018 рік. Дослідження було проведено на післяопераційному гістологічному матеріалі тканини пухлин вульви.

Позитивна експресія маркера VEGF була у 53 (95 %) пацієток, негативна у 3 (5 %) пацієток. Вживаність у пацієток з позитивною експресією VEGF склала 47 міс., а з негативною – 44 міс. При дослідженні позитивної експресії VEGF залежно від розташування первинної пухлини отримані наступні дані: латеральна локалізація – 14 (26 %) пацієток, центральна локалізація – 6 (11 %) пацієток, тотальне ураження – 33 (62 %) пацієтки (рис. 4.1).



Рис. 4.1. VEGF+ залежно від локалізації первинної пухлини

Негативний рівень експресії маркера VEGF був у 1 (33 %) пацієнтки з центральною локалізацією та у 2 (67 %) пацієнток з тотальним ураженням.

Позитивна експресія маркера VEGF залежно від комбінації спеціального лікування, представлена на рисунку 4.2.

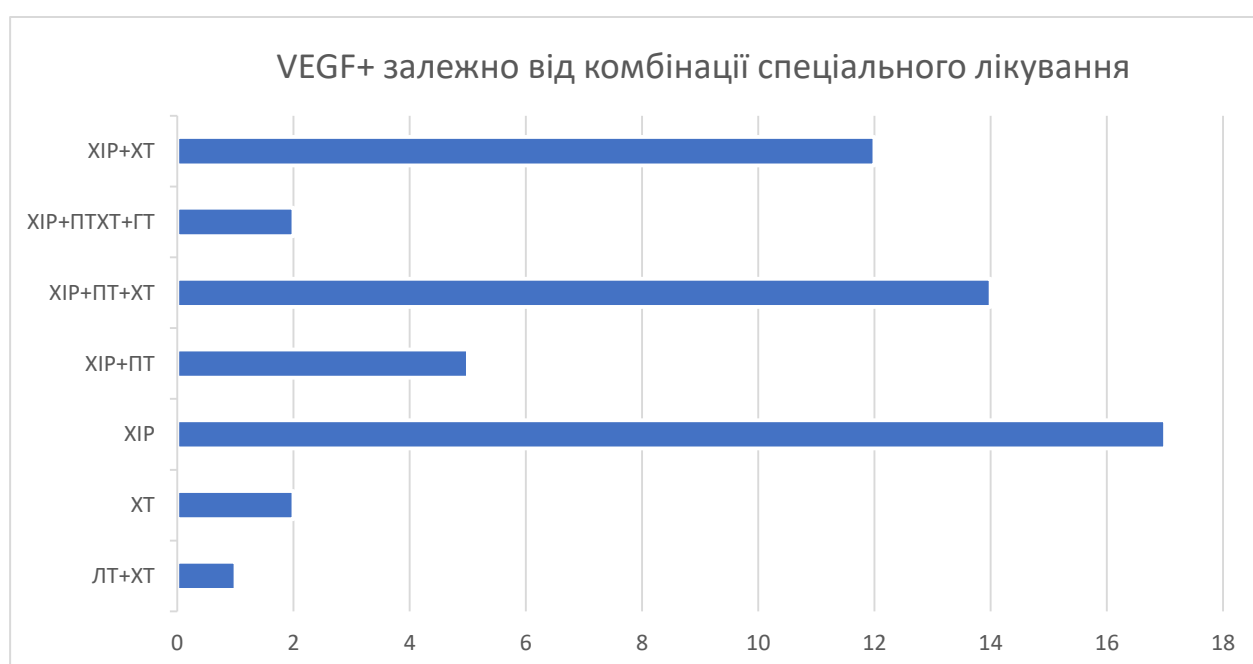


Рис. 4.2. VEGF+залежно від комбінації спеціального лікування

Також було досліджено негативну експресію маркера VEGF залежно від комбінації спеціального лікування, що представлено на рисунку 4.3.

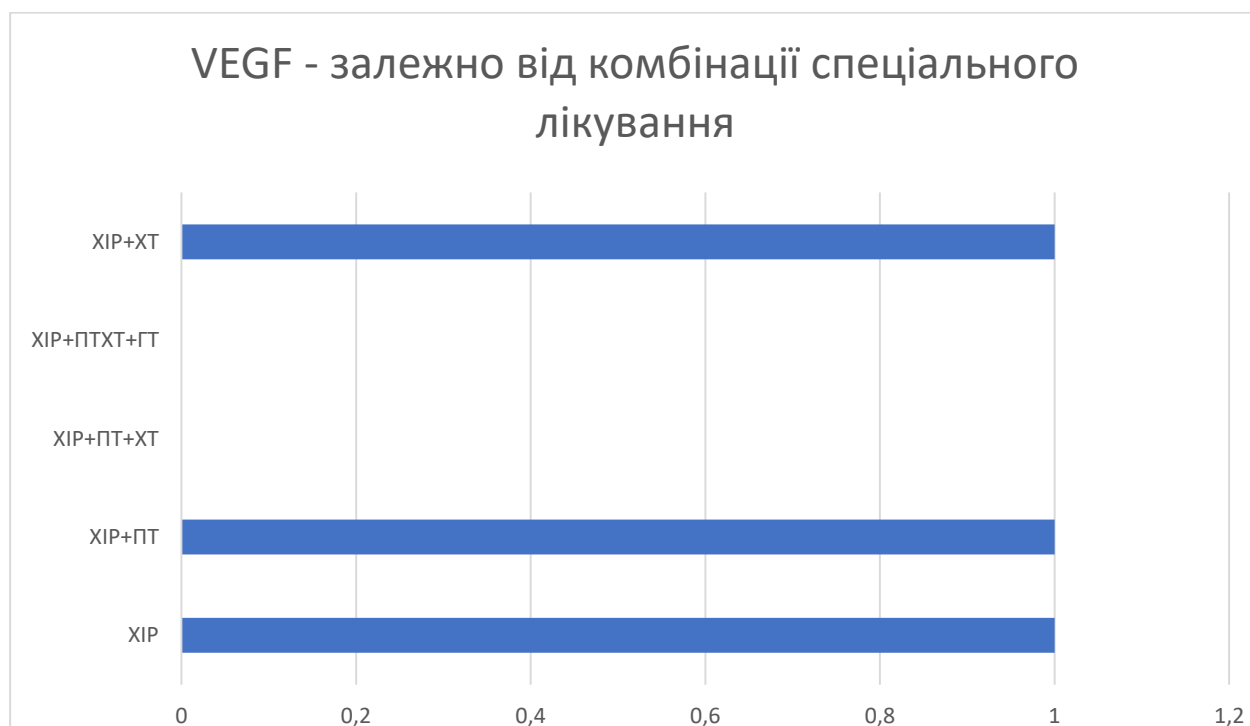


Рис. 4.3. VEGF—залежно від комбінації спеціального лікування

Аналогічно було проведено дослідження експресії для маркера COX-2 залежно від різних показників.

Позитивна експресія маркера COX-2 була у 51 (91 %) пацієнтки, негативна у 5 (9 %) пацієнток. Тривалість життя у пацієнток з позитивною експресією COX-2 склала 45 міс., а з негативною – 62 міс. При дослідженні позитивної експресії COX-2 залежно від розташування первинної пухлини отримані наступні дані: латеральна локалізація – 13 (25 %) пацієнток, центральна локалізація – 7 (14 %) пацієнток, тотальне ураження – 31 (61 %) пацієнтка (рис. 4.4).



Рис. 4.4. COX-2 + залежно від локалізації первинної пухлини

Негативний рівень експресії маркера COX-2 був у 1 пацієнтки (20 %) з латеральною локалізацією та у 4 (80 %) пацієнток з тотальним ураженням. З центральною локалізацією ураження пацієнток у групі не було.

Позитивна експресія маркера COX-2 залежно від комбінації спеціального лікування представлена на рисунку 4.5.



Рис. 4.5. COX-2 + залежно від комбінації спеціального лікування

Також досліджено і негативну експресію маркера COX-2 залежно від комбінації методів лікування, що відображено на рисунку 4.6.

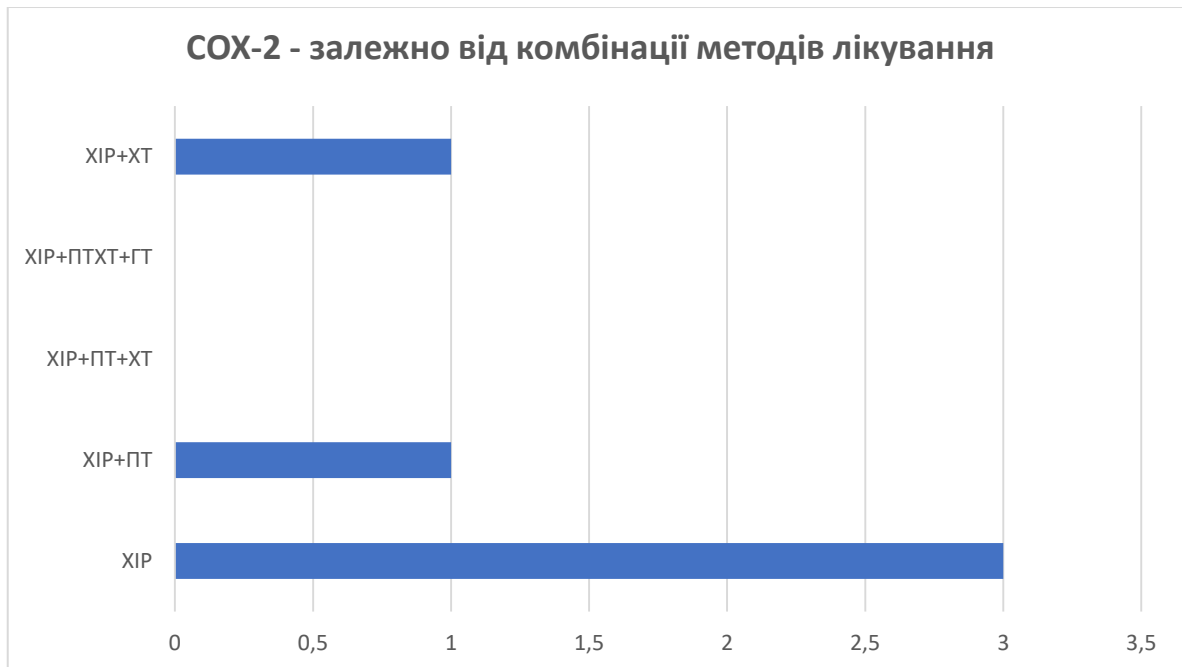


Рис. 4.6. COX-2 – залежно від комбінації методів лікування

4.2. Дослідження експресії маркерів VEGF та COX-2 у пацієнток без рецидиву захворювання

Для дослідження експресії маркерів VEGF та COX-2 у пацієнток, які рецидиву не мали, було відібрано 10 осіб. Лікування у цій групі було проведено з 2000 по 2018 роки на базі Національного інституту раку.

Встановлено, що позитивна експресія маркера VEGF була у 8 (80 %) пацієнток, а негативна – у 2 (20 %). Залежно від локалізації первинної пухлини позитивна експресія визначалась у 6 (75 %) пацієнток з латеральною локалізацією, у 2 (25 %) пацієнток з центральною локалізацією та жодної пацієнтки з тотальним ураженням не було, що відображено на рисунку 4.7.



Рис. 4.7. Позитивна експресія маркера VEGF залежності від локалізації первинної пухлини

Негативна експресія маркера VEGF зафіксована у 1 (50,0 %) пацієнтки з тотальним ураженням та у 1 (50,0 %) пацієнтки з латеральною локалізацією пухлини. З центральним розташуванням пухлини – 0 пацієнток.

Також досліджено позитивну експресію маркера VEGF залежно від проведеного хірургічного лікування пацієнток (рис. 4.8).



Рис. 4.8. Позитивна експресія VEGF залежно від виду хірургічного лікування

Аналогічне дослідження проведено при негативній експресії VEGF, яка була зафіксована у 1 (50,0 %) пацієнтки після виконання комбінованої вульвектомії та у 1 (50,0 %) пацієнтки після радикальної вульвектомії. Дані представлено на рисунку 4.9.



Рис. 4.9. Негативна експресія VEGF залежно від виду хірургічного лікування

При проведенні дослідження експресії для маркера COX-2 не було зафіксовано пацієнток з негативною експресією цього маркера. Позитивна експресія визначалась у 10 (100,0 %) пацієнток (рис. 4.10).

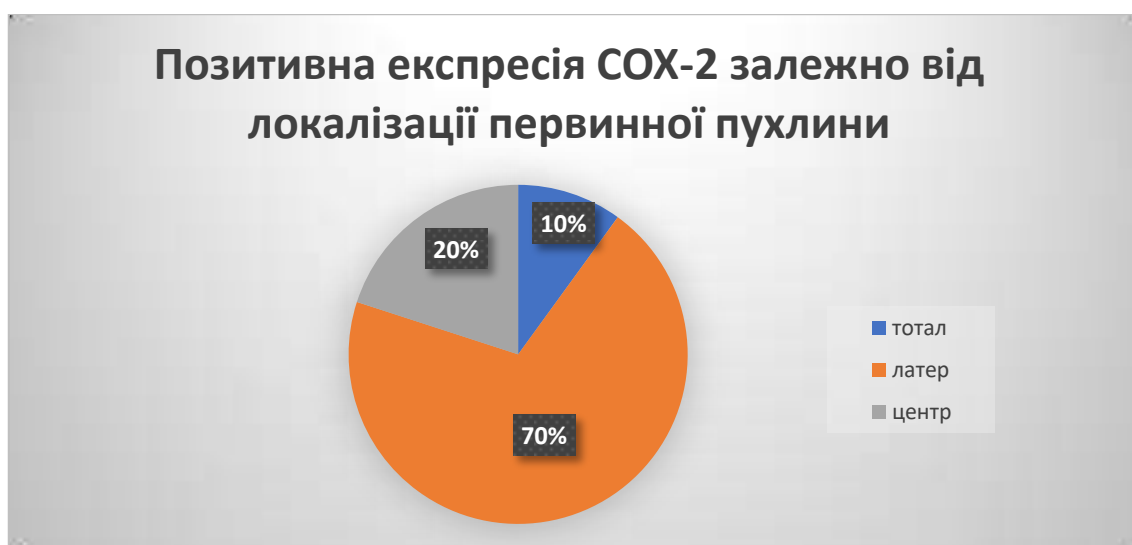


Рис. 4.10. Позитивна експресія COX-2 залежно від локалізації первинної пухлини

Розподіл пацієток залежно від методу хірургічного лікування при позитивній експресії маркера СОХ-2 також було досліджено. Встановлено що 3 (30,0 %) пацієткам було виконано комбіновану вульвектомію, ще 3 (30,0 %) пацієткам виконано вульвектомію, 2 (20,0 %) пацієткам було проведено видалення пухлини, 2 (20,0 %) пацієткам – виконано радикальну вульвектомію. Дані наведено на рисунку 4.11.



Рис. 4.11. Позитивна експресія маркера СОХ-2 залежно від виду хірургічного лікування

При вивченні значення експресії маркера СОХ-2, ми не виявили розбіжності у загальній виживаності хворих з позитивною (медіана виживаності склала 100 міс.) та з негативною (медіана виживаності не досягнута) експресією маркера ($\chi^2 = 0,09$; $p=0,83$), що відображено на рисунку 4.12.

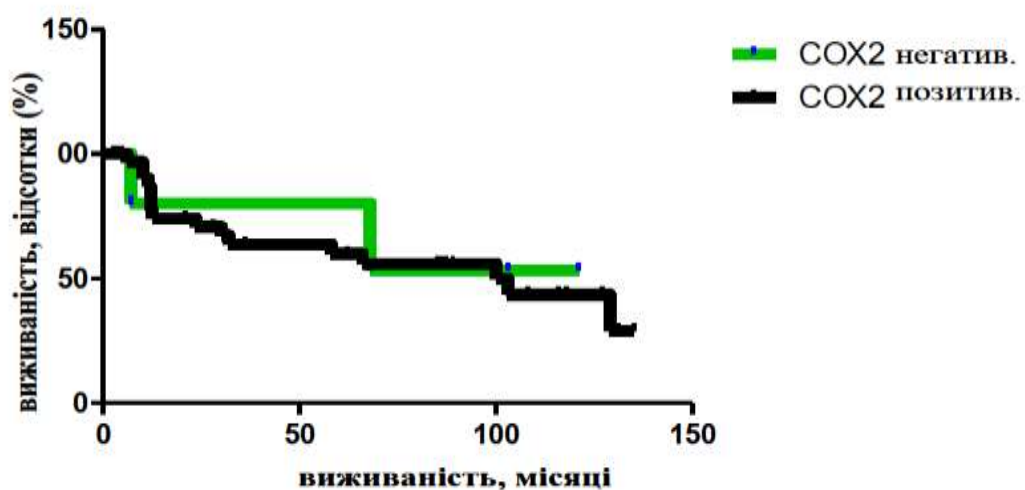


Рис. 4.12. Загальна виживаність залежно від експресії маркера COX-2

При вивченні значення експресії маркера COX-2, ми не виявили розбіжності у безрецидивній виживаності хворих з позитивною (медіана виживаності склала 76 міс.) та з негативною (медіана виживаності 64 міс.) експресією маркера ($\chi^2 = 0,02$; $p=0,89$) (рис. 4.13).

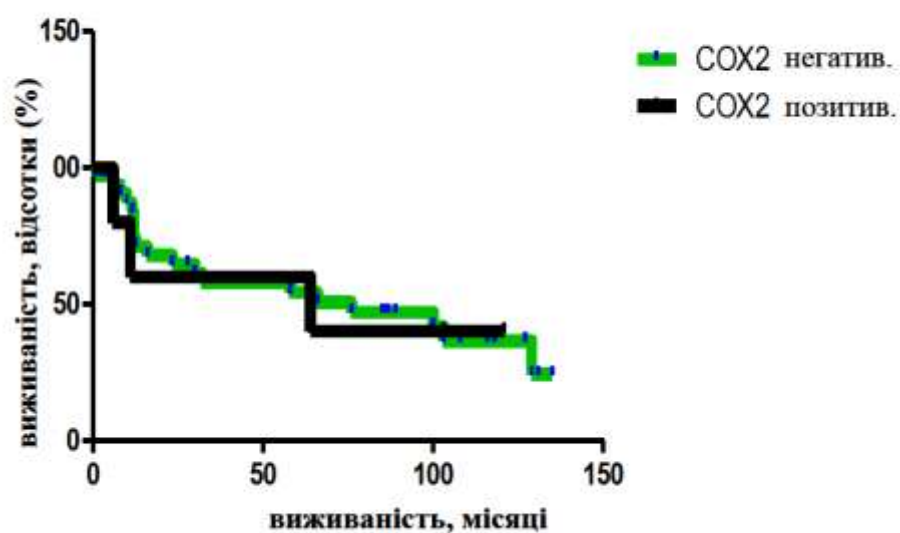


Рис. 4.13. Безрецидивна виживаність залежно від експресії маркера COX-2

Нами було досліджено загальну виживаність пацієнток з експресією маркера VEGF, використовуючи аналіз Мантела-Кокса, з розрахунком лог-ранк критерію. Ми не виявили розбіжності у загальній виживаності хворих з негативною (медіана виживаності склала 60 міс.) та позитивною (медіана виживаності не досягнута) експресією маркера ($\chi^2 = 0,1052$; $p=0,7456$) (рис. 4.14).

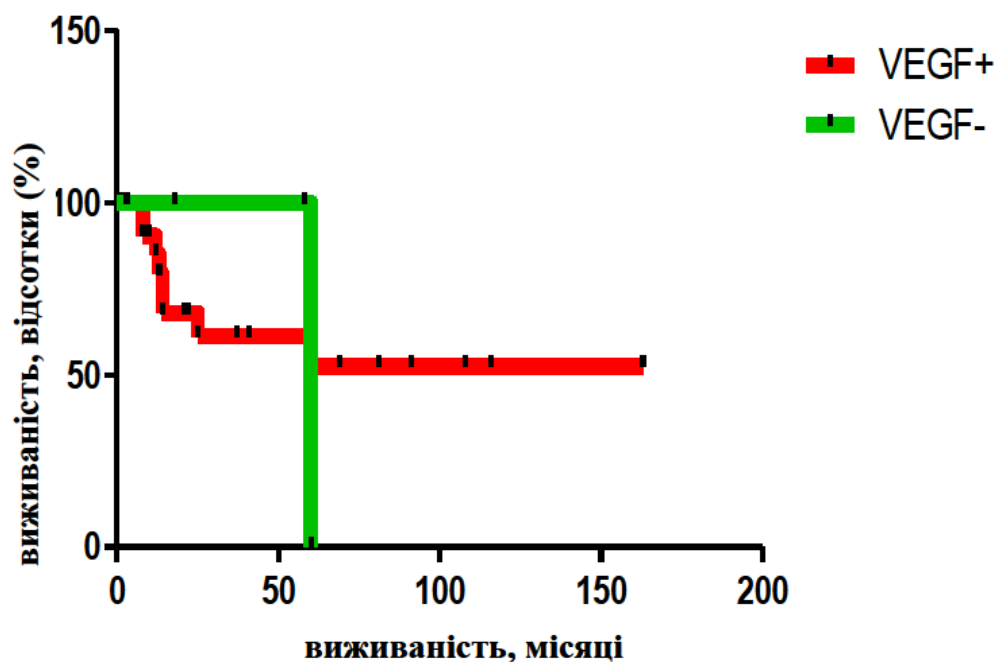


Рис. 4.14. Загальна виживаність залежно від експресії маркера VEGF

Також нами було досліджено показники безрецидивної виживаності пацієнток з експресією маркера VEGF, використовуючи аналіз Мантела-Кокса, з розрахунком лог-ранк критерію. Ми не виявили розбіжності у безрецидивній виживаності хворих з позитивною (медіана виживаності склала 32 міс.) та з негативною (медіана виживаності 58 міс) експресією маркера ($\chi^2 = 0,02$; $p=0,89$) (рис. 4.15).

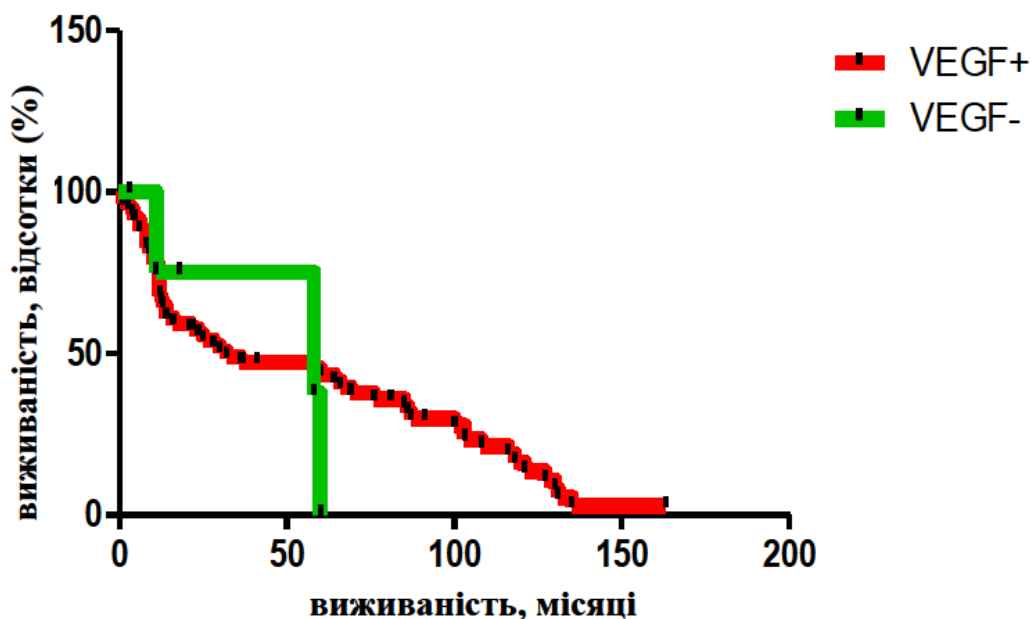


Рис. 4.15. Безрецидивна виживаність пацієнток залежно від експресії маркера VEGF

Отже, отримані нами дані про рівні експресії маркерів в тканині пухлин вульви на даний час не дають можливості рекомендувати визначення маркерів VEGF та COX-2 з метою прогнозування перебігу захворювання у пацієнток з пухлинами зовнішніх статевих органів. Можливість їх використання для прогнозування виникнення рецидивів РВ потребує проведення додаткових досліджень в цій області.

Результати розділу викладені в наступних публікаціях [35–37, 168]:

– Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок, що проходили лікування в Національному інституті раку / О.О. Самохвалова, О.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 51–54.

- Самохвалова О.О. Дослідження діагностичної інформативності якісного тесту циклооксигенази-2 при пухлинах зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Здоровье женщины. – 2019. – № 7 (143). – С. 90–94.
- Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань: матеріали наук.-практ. конф. (для молодих вчених), 22 березня 2019 р., Київ. – Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 1 (33). – С. 61.
- The study of the number of tumor-infiltrating FOXP3 positive lymphocytes in endometrial carcinomas in dependence on the mismatch repair status in patients with a family history of cancer / N.P. Iurchenko, O.V. Bryeyeva, O.O. Samohvalova, L.G. Buchynska // Integrated clinical and pathogenetic approaches in diagnosis and therapy of cancer: materials of International scientific conference, June 13–15, 2016, Kyiv, Ukraine. – Exp. Oncol. – Vol. 38, № 2. – P. 133–134.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними Міжнародного агентства з дослідження раку, рак жіночих статевих органів складає 19 % усіх випадків злоякісних пухлин. Щорічно реєструється 5,1 млн первинних випадків, з них кількість летальних випадків сягає 2,9 млн [62].

Зокрема, серед пухлин статевої сфери РВ складає майже 8 % [29, 45, 69, 125]. Захворюваність не перевищує 3,0 випадки на 100 тис. жінок, з незначними географічними коливаннями [64, 188, 189].

Водночас, незважаючи на доступність своєчасної діагностики цього захворювання, перебіг хвороби в ранній стадії є малосимптомним та призводить до пізнього звертання [146].

Окрім того, результати лікування РВ свідчать про недостатню ефективність, що підтверджується вкрай низьким відсотком стійкої ремісії та 5-річної виживаності [182]. На сьогодні концепція патогенезу РВ залишається дискусійною, з чисельними спірними моментами в трактуванні фонових і передракових станів. Проте, на сьогодні важливим є стратегічний підхід в терапії деяких видів пухлин. Зокрема, вивчається роль таких біомаркерів як COX-2 [145] та судинного ендотеліального фактора росту (VEGF, Vascular endothelial growth factor) [34, 141].

Проте, дотепер в онкогінекології не вдається розробити стратегію, яка дозволила б вирішити проблему ранньої діагностики РВ і тим самим покращити результати лікування.

Тому метою нашого дисертаційного дослідження було дослідити роль клінічних особливостей та молекулярно-біологічних факторів у прогнозуванні рецидивів раку вульви.

Для досягнення поставленої мети з 2015 по 2019 р. проведено 2 ретроспективних дослідження. Перше ретроспективне дослідження проводили шляхом аналізу результатів лікування 557 пацієток з раком

вульви, які лікувались впродовж 1993–2018 рр. У цій групі пацієнок було розподілено згідно з фактом встановлення рецидиву захворювання або його відсутності.

Також ретроспективне дослідження проведено із залученням 66 пацієнок у двох групах. У групі пацієнок без рецидиву захворювання (426 осіб), виконано імуногістохімічне дослідження рівнів експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2).

У групі пацієнок з встановленим рецидивом захворювання (131 особа) було аналогічно проведено імуногістохімічне дослідження рівнів експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2).

У всіх 66 пацієнок з двох груп проводилось морфологічне дослідження з аналізом гістологічного типу та ступеня диференціювання пухлини. При лабораторному дослідженні напівкількісним методом проаналізовано рівень експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2). Критеріями включення пацієнок у групи були вік (18–80 років), стадія захворювання (I–III ст.), гістологічна форма пухлини (плоскоклітинний рак).

Критеріями виключення з дослідження були вік (понад 80 років), стадія (IV ст.), гістологічна форма пухлини (не плоскоклітинні форми захворювання).

Статистичні методи засновані на оцінці діагностичної чутливості та специфічності діагностичних тестів. Аналіз летальності та безрецидивної виживаності проводили за допомогою аналізу Каплана-Мейера з розрахунком лог-ранк критерію. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Першим завданням роботи було дослідити клінічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів та фактори віддаленої летальності.

Нами було виявлено, що найчастіше рак зовнішніх статевих органів був прерогативою жінок похилого та старечого віку (33,2 %). Серед жінок середнього віку (44–60 років) рак зовнішніх статевих органів виявлявся в 24,9 % випадків, серед молодих жінок – (25–44 роки – 10,8 %). У хворих підліткового віку рак зовнішніх статевих органів діагностовано в 2,3 % випадків.

У більшості робіт вказується, що рак вульви є хворобою жінок похилого та старечого віку [29, 45, 83, 92, 124]. Fu S. та співавт. провели епідеміологічне дослідження у США, в якому встановлено, що загальнопопуляційний показник первинної захворюваності на пухлини зовнішніх статевих органів складає 2,2 випадки в рік на 100 тис., проте серед жінок віком понад 75 років досягає 20 випадків на 100 тис. жінок. Щорічна захворюваність сягає близько 4 тис. випадків, смертність – 850 випадків [65]. В подібному дослідженні Carter J. S. в Північній Америці зазначено, що показники захворюваності на рак ЗСО у жінок старше 75 років збільшуються в 10 разів [64]. В роботі Шалбаєва Р.Ш. та співавт. вказують, що 80,0 % інвазивного раку зовнішніх статевих органів діагностується у жінок віком понад 55 років, середній вік становить 65–68 років, пік захворюваності – 75 років [45, 179]. Bleeker M.C. та співавт. підкреслюють, що вкрай рідко пухлина уражає осіб віком до 20 років [124]. Проте, інші дослідники вказують, що з початку 1980-х рр. захворюваність раком зовнішніх статевих органів збільшилась на 80 % у жінок молодших 60 років [124], що узгоджується з можливістю впливу вірусу папіломи людини в когортах, народжених після 1950 р. [66].

Серед наших пацієнток найчастішою локалізацією РВ був рак великих та малих статевих губ (14,7 % та 5,4 %), 4,7 % – пухлини клітора, 3,9 % – бартолінієвої залози, 3,8 % пацієнток мали ураження кількох ділянок, 1,1 % тотальне ураження.

Вітчизняні дані узгоджуються з результатами європейських досліджень. Зокрема, Gulia C. та співавтори зазначають, що, переважно,

пухлини ЗСО локалізуються в ділянці великих і малих статевих губ [122]. На думку Chhabra S. та співавт., на ці локалізації припадає 60–70 % усіх випадків раку [67].

Актуальною проблемою онкогінекології є пізнє звернення пацієнток з пухлинами ЗСО, що підтверджено також в нашій дисертаційній роботі: раннє звернення становило менше третини клінічних випадків, а переважна більшість пацієнток вперше звертались на II стадії FIGO (40,4 %), 29,2 % – на III та IV стадіях; 24,6 % – з ознаками метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, 9,2 % – з ознаками віддаленого метастазування.

В епідеміологічному дослідженні Пушкарєва В. А. також зазначається проблема пізнього звернення: майже 17,6 % пацієнток вперше звертаються за наявності уражень сусідніх органів (сечового міхура, піхви, прямої кишки), 20,8 % – за наявності метастатичних уражень регіонарних лімфовузлів. Причому, дане співвідношення значною мірою залежить від локалізації пухлини – 32,4 % хворих приходять з метастатичними ускладненнями при ураженні малої статевої губи, 22,7 % – великої статевої губи [27].

У нашому дисертаційному дослідженні розподіл за ступенем диференціювання при первинному зверненні встановлено як 41,1 % – пухлини високого ступеня диференціювання, 39,5 % – помірного диференціювання, 19,4 % – низького ступеня диференціювання. Гістологічно в ретроспективній групі переважав плоскоклітинний рак (83,3 %), меланому верифіковано у 8,2 % хворих, аденокарциному – у 6,1 %, саркому – у 2,0 %. Недиференційовані форми раку – у 2 (0,4 %) випадках.

Власні дані узгоджуються з результатами досліджень, проведених як в пострадянських країнах, так і в країнах Європи, Америки та Азії, де переважними гістологічними формами вважаються плоскоклітинні форми раку, значно рідше - низькодиференційовані [17–19, 40, 98, 136, 188]. Fan Y. та співавт. вказують, що гістологічна форма пухлин вульви залежить від носійства вірусу папіломи [87]. Перший варіант – HPV-позитивний – це пухлини з мультифокальним ростом, характеризуються малим вмістом

кератину [136]. Другий варіант – HPV-негативний (кератозний). Ці пухлини асоційовані з нейродистрофічними процесами або хронічною інфекцією [6, 165].

Завданням ретроспективного дослідження було також проаналізувати рівень виживаності та фактори, асоційовані із загальною смертністю у жінок з раком ЗСО. Середня виживаність при ретроспективному аналізі хворих на рак зовнішніх статевих складала ($6,0 \pm 4,48$) років (від 0 до 36 років), середньорічний показник частоти ускладнень – 10,1 % (95 % ДІ=2,51–18,33 %). Встановлено, що шанси розвитку рецидивів вірогідно зростали при переході від I до II стадії (OR – 1,29), залишаючись сталим для стадій IIIA (OR 1,38) та IIIB (OR 1,29), хворі зі стадіями IVA та IVB характеризувались найбільшими показниками смертності внаслідок рецидивів раку зовнішніх статевих органів (OR – 1,55). Також нами доведено приріст загальної виживаності після 2010 року для I та II стадій раку ЗСО та приріст летальності при переході до T3 та T4 (74,4 та 100,0 %). Найнижчий показник загальної смертності відмічено при локальних пухлинах (Tis – 5,6 %) та приріст частоти загальної летальності при N1 та N2 (80,0 та 81,5 %), порівняно з N0 (44,7 %; $p < 0,05$). Окрім того, 25-річна виживаність при M0 стадії раку вульви сягала 30,0 %, при M1 – 0 % ($p = 0,048$). Все це, на нашу думку, підтверджує пріоритетність проведення регулярних гінекологічних оглядів та ефективність лікування онкопатології при зверненні не пізніше II стадії раку.

В нашій роботі, загальний рівень 5-річної виживаності становив 45,0 % при високому ступені диференціювання пухлини, 31,0 % – при помірному, 26,0 % – при низькому, $p < 0,05$.

Наведені власні дані узгоджуються з результатами інших робіт та свідчать про наявність низки клінічних ознак, загальних для раку вульви: в основному страждають жінки віком понад 50 років (90,2 %), найбільшу питому вагу складає група хворих з III стадією захворювання (36,6 %); пізнє звернення складає понад 50,0 % клінічних випадків, частіше запущені стадії

захворювання відзначаються при ураженні малих і великих статевих губ (85,7 %), а також клітора (50,0 %) [27, 65, 91, 140].

На думку більшості дослідників, необхідним є проведення більш точної гістологічної і клінічної оцінки пухлин вульви I і II стадій, що дозволить прогнозувати виживання та ризик метастазування, а також розвиток рецидивів раку. Ці фактори дозволять передбачити частоту метастазування в лімфатичні вузли та більш раціонально підходити до вибору оперативного втручання [4, 9, 14, 26, 63, 68, 113, 117, 128, 138, 142, 174].

В нашій роботі, найвищі показники смертності верифіковані при недиференційованих типах пухлин (100,0 %) та при саркомі (63,6 %). При всіх формах плоскоклітинного раку смертність складала більше 50,0 %: 53,9 % при плоскоклітинному недиференційованому, 56,9 % – при плоскоклітинному зроговілому та 56,1 % – при плоскоклітинному незроговілому. Порівняно більш сприятливими відносно інших морфологічних форм були карцинома та аденокарцинома з показником смертності відповідно 20,6 % та 21,4 %.

В інших роботах гістологічна структура пухлин зовнішніх статевих органів представлена переважно плоскоклітинним зроговілим раком (83,8 %), у 8,8 % – плоскоклітинним незроговілим, у 3,2 % випадків – низькодиференційованим, у 6,0 % – карциномою *in situ* [88].

Слід сказати, що лікування РВ належить до складних розділів онкогінекології. Наразі застосовуються різні методи, серед яких провідним є хірургічний. Згідно з статистичними даними, цей метод як самостійний використовується майже 60,0–65,0 % хворих, на частку променевої терапії припадає 24,0–25,0 %, комбінація променевого та хірургічного методів складає до 10,0 %, хіміотерапії піддається не більше 4,0 % хворих [147, 163, 180, 181].

З одного боку, лікування повинно бути комплексним та індивідуальним. З іншого боку, на нашу думку та на думку інших

дослідників, патогенетичний підхід до терапії пухлин цієї локалізації дотепер не сформований [11, 147].

В нашій роботі, за аналізу даних ретроспективної групи, не встановлено суттєвої різниці за рівнем 25-річної виживаності між методами комбінованого (19,0 % – хірургічний з хіміотерапією та 26,0 % – хірургічний і променевий) та комплексного лікування (12,0 %), з кращими показниками виживаності при ізольованому хірургічному лікуванні (54,0 %).

В останні роки активно вивчається значення гіперекспресії COX-2 та VEGF при злоякісних пухлинах гінекологічної сфери, а також значення гіперекспресії ензимів для прогнозування раку [54, 78, 144, 157, 167].

Тому наступним завданням дослідження було вивчити експресію молекулярних маркерів VEGF та COX-2 залежно від клінічних, топографічних, гістолого-морфологічних особливостей пухлин зовнішніх статевих органів у жінок. У всіх 66 пацієнток з двох груп проводилось морфологічне дослідження з аналізом гістологічного типу пухлини та ступеня диференціювання. При лабораторному дослідженні напівкількісним методом проведено аналіз рівня експресії маркерів васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та циклооксигенази-2 – (COX-2). Критеріями включення пацієнток в групи були вік (18–80 років), стадія захворювання (I–III ст.), гістологічна форма пухлини (плоскоклітинний рак).

Критеріями виключення з дослідження були вік (понад 80 років), стадія (IV ст.), гістологічна форма пухлини (не плоскоклітинні форми захворювання).

Статистичні методи засновані на оцінці діагностичної чутливості та специфічності діагностичних тестів. Аналіз летальності та безрецидивної виживаності проводився за допомогою аналізу Каплана-Мейера з розрахунком лог-ранк критерію. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Слід зазначити, що на сьогодні існують дані про спільний стимулюючий вплив циклооксигенази-2 на транскрипцію фактора росту

ендотелію судин (VEGF) [190]. Вважається, що ензим відіграє важливу і багатогранну роль у проліферації клітин [153, 164]. Зокрема, Lavallo G. та співавт. за допомогою імуногістохімічного дослідження виявили 100,0 % експресію ензиму COX-2 в пухлинних клітинах та наявність асоціації COX-2 з інтенсивністю неоангіогенезу (індекс *microvessel density*) [73]. В роботі Subbaramaiah K. та співавт. представлено інший проліферативний шлях: COX-2 стимулює синтез простагландину E2, який активує рецептори епідермального фактора росту та призводить до неконтрольованої проліферації клітин, їх міграції та метастазування [61, 77, 84].

За даними різних дослідників вказується, що частота експресії COX-2 в злоякісних новоутвореннях гінекологічної сфери варіює від 5,0 до 100,0 % [173].

Фактично, патогенез цього біомаркера в онкогінекології вивчений недостатньо. Існують дані про те, що COX-2 бере участь в регуляції естрогенів шляхом модуляції активності ароматази [107]. В інших дослідженнях виявлено залежність експресії гена ароматази (CYP19) та гена, що відповідає за експресію COX-2. Є дані про те, що нестероїдні препарати пригнічують синтез CYP19 і зменшують активність ароматази [74]. Можливо, через певний час, ці факти сприятимуть розвитку нового напрямку терапії гормонозалежного раку [135, 153].

Великі експериментальні дані підтверджують, що прогресування солідних пухлин значно залежить від рівня кровопостачання [34], а високий рівень васкуляризації є несприятливою патологічною ознакою [91]. Du R. та співавт. підтверджено зв'язок між рівнем ангіогенезу в пухлині та швидкістю її метастазування, доведено кореляцію між перебігом захворювання і щільністю мікросудин первинної пухлини [110].

Китайськими вченими було зіставлено рівень експресії COX-2 і VEGF в доброякісних і злоякісних гінекологічних пухлинах, порівняно зі зразками здорової тканини. Доведено, що рівень експресії судинного ендотеліального фактора росту при злоякісній карциномі був максимальним, при

доброякісних пухлинах він був втричі меншим, проте вірогідно вищим порогового рівня здорової тканини ($p < 0,05$) [72, 167]. Цими ж вченими підкреслюється, що експресія COX-2 присутня в 44,1 % злоякісних та 11,4 % доброякісних пухлин, проте не виявляється в здоровій тканині [167]. Авторами відзначено вірогідну пряму кореляцію між рівнем експресії COX-2 та VEGF, з прямою залежністю від рівня лімфатичного метастазування [167].

Експресія VEGF збільшує проникність судин, що призводить до збільшення інтерстиційного тиску, стимулює перехід пухлинних клітин в судинне русло [178] та порушує надходження в пухлинні тканини терапевтичних агентів [120].

Іншими авторами вважається, що в солідних пухлинах переважають процеси ангіогенезу, однак пухлини здатні розвиватися, поглинаючи зрілі судини. Як результат – може відбуватись регресія пухлини [34, 89].

В інших роботах дані про кореляцію експресії COX-2 з несприятливими факторами прогнозу у хворих з гінекологічними пухлинами неоднозначні: наведено роль асоціації експресії COX-2 з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів [76, 99, 167], великими розмірами пухлини [106], низьким ступенем диференціювання [75]. На противагу цьому, в дослідженні Thorat M.A. [72] не встановлено відповідну залежність. Незалежно від кореляції факторів, все автори відзначають несприятливу прогностичну роль наявності гіперекспресії COX-2 за рахунок зниження безрецидивної виживаності [72, 99].

В інших подібних роботах встановлено, що хворі з рецидивами раку вульви складають 14,3 % від загальної кількості пролікованих хворих (вік від 31 до 86 років), у віці старше 60 років частота рецидивів становила 75,6 % [150]. За даними Wiggans A. та співавт. серед хворих з I стадією рецидиву виникають в 4,6 %, при II стадії – у 7,5 %, при III – у 17,9 %, IV – у 34,4 %. Переважно, ранні рецидиви виникали в перші два роки [24, 150]. При порівнянні методів первинного лікування хворих на рак вульви виявилось, що велике значення має широке висічення пухлини та проведення

неoad'ювантної хіміотерапії – частота рецидивів зменшується вдвічі. В ряді випадків, проводилось 2–3 курси хіміотерапії, повторне оперативне лікування та зовнішня променева терапія [150, 161].

В роботі Wu S. G. та співавт., при оцінці залежності регіонарного метастазування від морфологічного типу пухлини встановлені наступні закономірності: метастази в регіонарних лімфатичних вузлах були виявлені в усіх випадках низькодиференційованих раку, в 60,0 % аденокарцином, в 41,5 % випадків плоскоклітинного раку [143]. Інші автори стверджують, що частота і характер метастазування в регіонарні лімфатичні вузли залежить також від локалізації первинної пухлини: при пухлинах малої статевої губи – 31,5 %, при ураженні великої статевої губи – 42,8 %, при пухлинах клітора – 37,2 %, при ураженні всієї вульви – у 63,1 % [185]. Horn L. C. та співавт. підкреслюють, що при T1 частота метастазів складає 12,0 % (N1 – 9,6 %; N2 – 2,4 %), при T2 – 42,6 % (N1 – 32,4 %; N2 – 10,2 %), при T3 – 67,4 % (N1 – 30,2 %; N2 – 37,2 %), при T4 – 100,0 % (N1 – 66,6 %; N2 – 33,3 %) [170]. В роботі Худякової М.А. вказується, що основними характеристиками первинної пухлини вульви є розміри і глибина інвазії – зі збільшенням глибини інвазії також зростає частота метастазів в лімфатичні вузли (інвазія до 0,5 см – частота метастазів 25,0 %, при інвазії 0,5–1,5 см – частота метастазів 48,1 %, інвазія більше 1,5 см приводить до метастазування в регіонарні лімфовузли в 87,5 % випадків) [42].

Позитивна кореляція між рівнем експресії VEGF в первинних пухлинах і ймовірністю рецидивів показана в дослідженнях різних видів злоякісних новоутворень: гострої мієломної лейкемії, раку грудної залози, товстої кишки, гепатоцелюлярної карциноми, недрібноклітинного раку легені і яєчників [154]. Ці дані підтверджують, що VEGF є необхідною умовою розвитку і прогресії пухлин. Рівень експресії VEGF серед різних типів пухлин корелює зі ступенем злоякісності.

Метою хірургічного лікування раку зовнішніх статевих органів є видалення первинної пухлини з достатнім захопленням здорової тканини,

а також видалення суміжної тканини з лімфатичним відтоком та регіонарними лімфовузлами [24].

Водночас, питання відносно лімфаденектомії є дискусійним. З одного боку, більшість дослідників рекомендують видаляти лімфатичні вузли незалежно від стадії захворювання. Інші вважають, що в кожному окремому випадку питання повинно вирішуватись індивідуально [139, 156]. На сьогодні запропоновано кілька методик видалення вульви і пахових лімфатичних вузлів, які відрізнялися формою і напрямком розрізу (трапеція, метелик, еліпс з видаленням єдиним блоком пахових поверхневих і глибоких лімфатичних вузлів). Також, в останні два десятиліття переглядається хірургічна тактика, хірурги відмовляються від поетапних операцій та повертаються до одномоментних втручань та операцій єдиним блоком у зв'язку з більшою абластичністю [11]

Водночас, на сьогодні триває природний пошук хірургами нових розрізів і методів операцій [139, 156].

В нашому дисертаційному дослідженні було доведено, що радикальні хірургічні втручання є більш ефективними, ніж застосування хіміотерапії: частота 3-річних рецидивів коливалась від 15,2 % (радикальні хірургічні втручання), до 35,0 % та 41,9 % при поєднання хірургічного методу з хіміотерапією або хірургічного та променевого методів. У хворих з раком IV стадії та віддаленими метастазами частота 3-річних рецидивів навіть при поєднаній терапії (хірургічний+променевий+хіміотерапія) складала 55,9 %.

Rauh-Hain J. A. та співавт. також рекомендують широку ексцизію пухлини, радикальну вульвектомію з подальшим видаленням не тільки пахово-стегнових, але й клубових лімфатичних вузлів [146]. Однак дана операція є інвалідизуючою з рівнем післяопераційної смертності до 5,7 % [152, 175, 179]. Тобто, при виборі методу лікування неприпустимо нехтувати проблемою інтимного життя та відповідно якості життя пацієнток, тому виникає необхідність в індивідуалізованому лікуванні та виборі методів, менш радикальних, порівняно з вульвектомією.

Також у 24,6 % хворих призначалося поєднання хірургічного методу з хіміотерапією – (в режимах цисплатин – 50 мг/м² на день з 5-фторурацилом 500 мг/м² на день або паклітаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² на день з інтервалом 3 тижні).

Хірургічне лікування з променевим методом (РОД 2–3 Гр, СОД 36–40 Гр (КТ, 2–2,5D) на первинну пухлину, РОД 2–3 Гр, СОД 40 Гр – на зони регіонарного метастазування) призначалося у 15,4 % пацієнток. Комбіноване лікування з включенням хірургічного, променевого та хіміотерапевтичного методів застосовувалось у 25,5 % жінок.

Mitra S. та співавт. підкреслюють, що обсяг виконуваної операції визначається перш за все наявністю метастазування в пахові ЛВ, глибиною інвазії та розміром пухлини [180]. На практиці критичною глибиною інвазії, з високою вірогідністю метастазування вважається 1,5 мм [53].

При морфологічному дослідженні до групи високого ризику віднесені плоскоклітинний рак, недиференційовані пухлини, саркома та меланома. При інструментальному обстеженні необхідним є застосування томографії, що дозволить значно розширити можливості діагностики, уникати формулювань Nx та Mx при клінічному стадіюванні.

Важливим є комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, чітке стадіювання пухлин за системами FIGO та TNM, в тому числі оцінка лімфатичного та віддаленого метастазування. При високому ризику ранніх рецидивів обираються радикальні методи хірургічних втручань з доповненням, за необхідності, втручаннями на прилеглих органах, а при комбінованому лікуванні перевага надається хірургічному та хіміотерапевтичному методам.

Також рекомендується через 3, 6, 12 міс., а потім щороку проводити динамічне спостереження за пацієнтами (клінічне обстеження, томографія з контрастуванням).

Підсумовуючи отримані дані у нашому дослідженні та дані світових наукових джерел можна зробити висновок, що проблема лікування та профілактики виникнення рецидивів раку вульви лишається маловивченою у всьому світі, з невеликою кількістю наукових досліджень з високим рівнем доказовості та потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання онкогінекології – проведено аналіз вікових, клінічних, морфологічних особливостей раку зовнішніх статевих органів, розглянуто роль молекулярно-біологічних факторів у прогнозуванні рецидивів раку вульви. Отримані в процесі дослідження результати та їх аналіз дозволили зробити наступні висновки:

1. Сучасними віковими особливостями раку зовнішніх статевих органів є переважний розвиток даної патології у жінок віком понад 60 років (41,9 %) та «помолодшання» раку вульви, з частим виявленням серед жінок середнього (24,9 %) та молодого (10,8 %) віку. Особливістю локалізації пухлин зовнішніх статевих органів є переважне ураження раком вульви (66,4 %), статевих губ (20,1 %), рідше – клітора (4,7 %), бартолінієвої залози (3,9 %), кількох ділянок (3,8 %) та розвиток тотального ураження (1,1 %).

2. За оцінки локального статусу, найвищу смертність доведено при тотальному ураженні (66,7 %), ураженні кількох ділянок (80,9 %). Не встановлено вірогідної розбіжності показника виживаності за методом Каплана-Мейера між методами комбінованого (19,0 % – хірургічний з хіміотерапією та 26,0 % – хірургічний і променевий) та комплексного лікування (12,0 %), з кращими показниками виживаності при радикальному хірургічному лікуванні (54,0 %).

3. Рівень 3-річної безрецидивної виживаності при пухлинах зовнішніх статевих органів досягає 64,9 % ($3,82 \pm 3,18$), ранні рецидиви спостерігаються у 35,1 % жінок. Частота рецидивів коливається від 16,7 % при стадії I (OR – 1,0) до 50,0 та 58,3 % при стадіях III (OR – 3,15) та IV (OR – 4,89); 3-річна безрецидивна виживаність складає 100,0 % при місцевому раку (Tis); 73,2 % – при T1 (OR – 1,0); 64,3 % – при T2 (OR – 1,52); 42,9 % – при T3 (OR – 3,64); 50,0 % – при T4 (OR – 2,73). Критерій Tx є несприятливим, з 3-річною безрецидивною виживаністю 0,0 % (OR – 5,0). Частота 3-річних рецидивів, при відсутності метастазів у лімфатичні вузли,

складає 30,4 % (N0), при односторонніх метастазах (N1) – 55,6 %, при двосторонніх – 66,7 % (N2). Вища частота рецидивів зареєстрована у хворих з M1 стадією (75,0 %), порівняно з M0 (32,2 %).

4. Доведено, що рівень 3-річної безрецидивної виживаності за високого ступеня диференціювання сягає 62,0 %, 32,0 % – помірного ступеня диференціювання, 24,0 % – низького. Найкраща безрецидивна виживаність була у хворих з пухлинами задньої статевої спайки (100,0 %), найнижча – при локалізаціях пухлин малих статевих губ (55,6 %) і тотальному ураженні (50,0 %). Безрецидивна 3-річна виживаність при локалізації пухлин в ділянці вульви складала 65,9 %, великих статевих губ – 65,0 %, бартолінієвої залози – 75,0 %, клітора – 66,7 %.

5. Маркери COX-2 та VEGF не можуть бути рекомендовані для використання як прогностичні у хворих на рак вульви. При дослідженні рівнів експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2, для прогнозування виникнення рецидивів у пацієток з раком вульви, не встановлено розбіжності у загальній ($\chi^2 - 0,09$; $p=0,83$) та безрецидивній ($\chi^2 - 0,02$; $p=0,89$) виживаності хворих з позитивною та з негативною експресією маркера COX-2. При дослідженні показників безрецидивної виживаності пацієток з експресією маркера VEGF ми не виявили розбіжності у загальній ($\chi^2 - 0,1052$; $p=0,7456$) та безрецидивній ($\chi^2 - 0,02$; $p=0,89$) виживаності хворих з негативною та позитивною експресією маркера.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Якісний та кількісний аналіз експресії молекулярних маркерів VEGF та COX-2 не може бути включений в обов'язкове скринінгове дослідження для прогнозування рецидивів раку.

2. При первинному огляді жінок з раком зовнішніх статевих органів необхідно враховувати, що розмір пухлини та ступінь диференціювання є найбільш вагоми критеріями для прогнозування виникнення рецидивів.

3. При морфологічному дослідженні пухлин вульви жінок з плоскоклітинним раком, недиференційованими пухлинами, саркомою та злоякісною меланомою слід відносити до групи високого ризику ранніх рецидивів.

4. У групах хворих на рак вульви високого ризику ранніх рецидивів необхідно обирати радикальні методи хірургічних втручань з доповненням втручаннями на прилеглих органах. При комбінованому лікуванні перевага надається хірургічному та хіміотерапевтичному методам. Через 3, 6, 12 міс. потрібно проводити динамічне спостереження за пацієнтками.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб.: Фолиант, 2002. – 542 с.
2. Бреева О.В. Изучение генетической нестабильности и репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови больных раком эндометрия // О.В. Бреева, Л.Г. Бучинская, А.А. Самохвалова // Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии: тез. XI конф. молодых онкологов Украины с участием междунар. специалистов, 26–27 апреля 2012 г., г. Киев. – Киев, 2012. – С. 9–11.
3. Вивчення генетичної нестабільності у лімфоцитах периферичної крові хворих на аденокарциному ендометрію з сімейною історією раку / І.П. Несіна, Л.Г. Бучинська, О.В. Бреева, О.О. Самохвалова // Проблеми мультифакторної патології та порушень метаболізму: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16–17 квітня 2013 р., м. Київ. – Київ, 2013. – С. 101–102.
4. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц / Е.В. Гончарова, Н.Б. Сенюта, К.В. Смирнова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 11–17.
5. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е.Е. Вишневская. – Минск: Вышейш. шк., 2002. – 416 с.
6. Долгополова И.А. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение / И.А. Долгополова // Педиатр. фармакология. – 2007. – Т. 4, № 1. – С. 56–60.
7. Еволюція органозберігаючих програм лікування гінекологічного раку / Л.І. Воробйова, Н.П. Ціп, С.В. Неспрядько, В.С. Свінціцький, О.В. Турчак, Н.Ф. Лигирда, І.В. Гончарук, Л.Н. Полонська, Л.А. Проскурня, О.О. Самохвалова // Онкологія (спец. вып.). – 2010. – Т. 12, № 1 (43). – С. 25–28.

8. Клиническая онкогинекология: пер. с англ. Е.Г. Новиковой / под ред. Ф. Дж. Дисан, У.Т. Крисман. – М.: Рид Элсивер, 2011. – Т. 1. – С. 229–263.
9. Комаров И.Г. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага / И.Г. Комаров, С.Ю. Слетина // Онкогинекология. – 2015. – № 2. – С. 50–58.
10. Комбинированные операции у больных местнораспространенным раком вульвы / Е.А. Колесник, А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., м. Київ. – Клин. онкология. – 2016. – № 2 (22). – Р. 71.
11. Комбіновані операції у хворих на рак вульви / Л.І. Воробйова, О.В. Турчак, В.С. Свінціцький [та ін.] // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду) 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. 2. – С. 143.
12. Коржевская Е.В. Клинические рекомендации по лечению больных плоскоклеточным раком вульвы с учетом классификаций FIGO (2009) и TNM (2010) / Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 2. – С. 62–67.
13. Коржевская Е.В. Новые классификации злокачественных опухолей женских половых органов (FIGO и TNM) / Е.В. Коржевская, В.П. Козаченко, Ю.Г. Паяниди // Опухоли женской репродукт. системы. – 2010. – № 2. – С. 71–77.
14. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага / И.Г. Комаров, Д.А. Карселадзе, А.И. Сендерович [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 38–47.
15. Неродо Г. А. Иммуногормональные взаимоотношения у больных раком вульвы / Г.А. Неродо, Т.В. Мироненко, А.М. Тютюнова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 1. – С. 44–45.
16. Неродо Г.А. Возможности рентгендиагностики рецидивного рака вульвы / Г.А. Неродо,

Н.П. Захарова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 8. – С. 251–253.

17. Неродо Г.А. Клиническое течение рака вульвы у больных репродуктивного возраста / Г.А. Неродо, Е.М. Непомнящая, Е.А. Неродо // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 3. – С. 61 – 66.

18. Неродо Г.А. Сроки возникновения рецидивов рака вульвы и их прогностические факторы [Электронный ресурс] / Г.А. Неродо, В.А. Иванова, Е.А. Неродо // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – <http://www.science-education.ru/107-8442>.

19. Неродо Е.А. Анализ сроков появления рецидивов и безрецидивной выживаемости у больных раком вульвы / Е.А. Неродо, Г.А. Неродо, В.А. Иванова // Росс. мед. журн. – 2014. – №2. – С. 19–21.

20. Опыт использования ультразвуковой диагностики для уточнения распространенности меланомы вульвы / М.А. Чекалова, Г.С. Аллахвердян, А.А. Кузумова, Н.В. Кокосадзе // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2010. – № 1. – С. 85–88.

21. Особливості експресії білків системи місматч-репарації в аденокарциномах ендометрію / Л.Г. Бучинська, О.В. Брєєва, О.О. Самохвалова, Н.П. Юрченко // XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 191.

22. Оценка роли наследственного фактора и экспрессии некоторых регуляторных белков в прогрессии злокачественных новообразований эндометрия и яичника / Н.П. Юрченко, И.П. Несина, Н.Н. Глущенко, Л.А. Проскурня, А.А. Самохвалова, Л.Г. Бучинская // XII з'їзд онкологів України (матеріали з'їзду), 20–22 вересня, 2011 р., Судак, АР Крим. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. II. – С. 157.

23. Применение комбинированных операций у больных местно-распространенным раком вульвы / А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Е.А. Колесник, Ю.Г. Ткаля // XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 133.

24. Проблема рецидивів гінекологічного раку / Л.І. Воробйова, О.В. Турчак, В.С. Свінціцький [та ін.] // Сучасні підходи до діагностики та лікування онкогінекологічного раку: матеріали наук.-практ. конф. 22–23 жовтня, м. Судак, АР Крим. – Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43), ч. 2. – С. 72–75.
25. Прогностичне значення пухлинного маркера SCCA у хворих на рак шийки матки / Л.І. Воробйова, І.В. Гончарук, С.В. Неспрядько, О.В. Оріховська, О.О. Самохвалова // XII з'їзд онкологів України (матеріали з'їзду), 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. II. – С. 142.
26. Профілактика та лікування рецидивів раку вульви: метод. Рекомендації / Л.І. Воробйова, О.В. Турчак, В.С. Свінціцький, С.В. Неспрядько, [та ін.]. – Київ, 2011. – 22 с.
27. Пушкарёв В.А. Анализ клинического течения рака вульвы / В.А. Пушкарёв, И.М. Мазитов, Ш.М. Хоснутдинов // Мед. вестн. Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 87–90.
28. Пушкарёв В.А. Клинические проявления и факторы риска у больных раком вульвы [Електронний ресурс] / В.А. Пушкарёв, И.М. Мазитов, Ш.М. Хоснутдинов // Креативная онкология и хирургия. – 2012. – № 2. – <http://eoncosurg.com/>
29. Пушкарёв В.А. Рак вульвы / В.А. Пушкарёв, И.М. Мазитов // Мед. вестн. Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 123–132.
30. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – Київ, 2021. – № 22. – 135 с.
31. Рак вульвы, эндометрия, яичников в постменопаузе: роль инфекционного фактора / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, И.О. Басова [и др.] / Опухоли женской репродукт. системы. – 2007. – № 4. – С. 72–78.
32. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция / Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, В.И. Киселев [и др.]. – М., 2006. – 192 с.

33. Рівень летальності хворих з пухлинами зовнішніх статевих органів при ретроспективному 25-річному спостереженні, роль клінічного стадіювання в прогнозуванні віддаленої летальності / О.О. Самохвалова, К.В. Копчак, С.В. Неспрядько, Н.П. Ціп, В.С. Свінціцький // Клін. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 3–4 (39–40). – С. 138–142.
34. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В.П. Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина [и др.] // Актуальные вопросы онкологии: Вестн. РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23–34.
35. Самохвалова О.О. Дослідження діагностичної інформативності якісного тесту циклооксигенази-2 при пухлинах зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Здоровье женщины. – 2019. – № 7 (143). – С. 90–94.
36. Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок, що проходили лікування в Національному інституті раку / О.О. Самохвалова, О.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 51–54.
37. Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань: матеріали наук.-практ. конф. (для молодих вчених), 22 березня 2019 р., Київ. – Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 1 (33). – С. 61.
38. Симачева С.А. Классификация, этиология, патогенез и диагностика предрака и начального рака вульвы / С.А. Симачева // Таврический медико-биол. вестн. – 2014. – Т. 16, № 2 (66). – С. 158–163.
39. Турчак А.В. Причины возникновения рецидивов рака вульвы и перспективы их лечения / А.В. Турчак // Онкология. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 158–160.
40. Турчак А.В. Рецидивы рака вульвы и результаты их терапии (20-летний опыт) / А.В. Турчак // Онкология. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 312.
41. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза / А.Ф. Урманчеева // Практик. онкология. – 2006. – № 4. – С. 189–196.

42. Факторы риска метастазирования рака вульвы в паховые лимфатические узлы / М.А. Худякова, А.В. Хаджимба, К.Г. Данелян [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2009. – Прилож. № 1. – С. 210–211.
43. Черенков В.Г. Качество жизни и подходы к оценке социально-психологических проблем больных раком вульвы, перенесших хирургическое лечение / В.Г. Черенков, И.В. Александрова // Вопр. онкологии. – 2011. – Т. 57, № 1. – С. 55–62.
44. Черенков В.Г. Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции / В.Г. Черенков, И.В. Александрова, А.А. Шпенкова // Опухоли женской репродукт. системы. – 2010. – № 4. – С. 78–82.
45. Шалбаева Р.Ш. Возраст как фактор риска при раке вульвы / Р.Ш. Шалбаева, М.Р. Кайрбаев, Э.К. Макимбетов // Вестник ТГУ. – 2017. – Т. 22, вып. 2. – С. 247–252.
46. Шалбаева Р.Ш. Дескриптивная эпидемиология рака вульвы в Северо–центральной области Республики Казахстан / Р.Ш. Шалбаева // Вестн. КРСУ. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 180–182.
47. Эпидемиологические аспекты рака вульвы (обзор литературы) / Р.Ш. Шалбаева, Г.К. Батырканова, З.П. Камарли, Э.К. Макимбетов // Вестн. КРСУ. – 2013. – Т. 13, № 12. – С. 189–193.
48. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker / V.A. Heinzelmann-Schwarz, S. Nixdorf, M. Valadan [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 784–794.
49. A population-based case-control study of genetic variation in cytokine genes associated with risk of cervical and vulvar cancers / S. Hardikar, L.G. Johnson, M. Malkki [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2015. – Vol. 139, №1. – P. 90–96.
50. A very misleading vulvar tumor / H. Haddad, C. Engohan-Aloghe, S. Belhaj [et al.] // Ann. Pathol. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 368–370.
51. Adjacent Lichen Sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma [Электронный ресурс] /

J. K. Yap, R. Fox, S. Leonard [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 830–837. – Режим доступа: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/7/1088>

52. Alligood-Percoco N.R. Breast cancer metastasis to the vulva 20 years remote from initial diagnosis: A case report and literature review / N.R. Alligood-Percoco, M.S. Kessler, G. Willis // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 13. – P. 33–35.

53. Ansink A. Surgical intervention for early squamous cell carcinoma of the vulva (Cockrane Review) / A. Ansink, J. van der Velden // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – Vol. 2000. – P. CD002036.

54. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer / D.W. Visscher, V.S. Pankratz, M. Santisteban [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100, № 6. – P. 421–427.

55. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease / E.A. Joura, K.A. Ault, F.X. Bosch [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2014. – Vol. 23, № 10. – P. 1997–2008.

56. Baker G.M. Vulvar Adnexal Lesions: A 32-Year, Single-Institution Review From Massachusetts General Hospital / G.M. Baker, M.A. Selim, M.P. Hoang // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 137. – P. 1237–1246.

57. Ball R. Epithelial vulvar neoplasms and their changing classification / R. Ball, K.M. Ball, J. Reutter // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 199–205.

58. Basta A. Diagnostic and therapeutic procedures in the vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and early invasive cancer of the vulva / A. Basta // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1989. – Vol. 10, № 1. – P. 55–59.

59. Biomarkers p16, Human Papillomavirus and p53 Predict Recurrence and Survival in Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Vulva / C.M. Hay, J.A. Lachance, F.L. Lucas [et al.] // *J. Low Genit. Tract. Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 252–256.

60. Breastlike vulvar lesion with concurrent breast cancer: a case report and critical literature review / G. Perrone, V. Altomare, M. Zagami [et al.] // *In Vivo.* – 2009. – Vol. 23. – P. 629–634.

61. Brown P.H. Combination chemoprevention of HER2-neu-induced breast cancer using a cyclooxygenase-2 inhibitor and a retinoid X receptor-selective retinoid / P.H. Brown, K. Subbaramaiah, A.P. Salmon // *Cancer Prev. Res. (Phila Pa)*. – 2008. – Vol. 1, № 3. – P. 208–214.
62. Cancer Incidence in Five Continents / D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay [et al.]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002. – Vol. 8, IARC Scientific Publications № 155.
63. Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients / B. Al. Kadah, G. Papaspyrou, M. Linxweiler [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2017. – Vol. 274, № 6. – P. 2557–2566.
64. Carter J.S. Vulvar and vaginal cancer / J.S. Carter // *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 39. – P. 213.
65. Cervical, Vaginal, and Vulvar Cancer Costs Incurred by the Medicaid Program in Publicly Insured Patients in Texas / S. Fu, J. Fokom Domgue, W. Chan [et al.] // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 102–109.
66. Changing Trends in Vulvar Cancer Incidence and Mortality Rates in Australia Since 1982 / E.L. Barlow, Y.J. Kang, N.F. Hacker [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2015. – Vol. 25, № 9. – P. 1683–1689.
67. Chhabra S. Trends of vulvar cancer / S. Chhabra, M. Bhavani, A. Deshpande // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 165–168.
68. Choi J. Prognostic clinicopathologic factors in carcinoma of unknown primary origin: a study of 106 consecutive cases / J. Choi, J.H. Nahm, S.K. Kim // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 37. – P. 62630–62640.
69. Clinicopathologic features, incidence, and survival trends of gynecologic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis / J. Gibbs, S. Mei, K. Economos [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 19. – P. 30431–30434.
70. Collision of Ductal Carcinoma In Situ of Anogenital Mammary-like Glands and Vulvar Sarcomatoid Squamous Cell Carcinoma / T.A. Tran, M.T. Deavers, J.A. Carlson [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 487–494.

71. Cooper S. M. Reduced Risk of Squamous Cell Carcinoma With Adequate Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus / S.M. Cooper, N. Madhani, L. Margesson // JAMA. Dermatol. – 2015. – Vol. 151, № 10. – P. 1059–1060.
72. COX-2 expression does not correlate with microvessel density in breast cancer / M.A. Thorat, S. Mehrotra, A. Morimiya [et al.] // Pathobiology. – 2009. – Vol. 76, № 1. – P. 39–44.
73. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival / G.E. Lavalle, A.C. Bertagnolli, W.L. Tavares, G.D. Cassali // Vet. Pathol. – 2009. – Vol. 46, № 6. – P. 1275–1280.
74. Cyclooxygenase-2 mRNA expression correlates with aromatase expression in human breast cancer / M. Salhab, G. Singh-Ranger, R. Mokbel [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 96, № 5. – P. 424–428.
75. Cyclooxygenase-2 predicts adverse effects of tamoxifen: a possible mechanism of role for nuclear HER2 in breast cancer patients / M.F. Dillon, A.T. Stafford, G. Kelly [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 745–753.
76. Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 via EP2/EP4 receptor signaling pathways to enhance lymphatic invasion of breast cancer cells / M.R. Pan, M.F. Hou, H.C. Chang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, № 17. – P. 11155–11163.
77. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 stimulates Id-1 transcription / K. Subbaramaiah, R. Benezra, C. Hudis, A.J. Dannenberg // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, № 49. – P. 33955–33968.
78. Decreased TGFbeta signaling and increased COX2 expression in high risk women with increased mammographic breast density / W.T. Yang, M.T. Lewis, K. Hess [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 119, № 2. – P. 305–314.
79. Desouki M.M. The role of immunohistochemistry in the evaluation of gynecologic pathology part 2: a comparative study between two academic institutes / M.M. Desouki, B.K. Chamberlain, Z. Li // Ann. Diagn. Pathol. – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 296–300.

80. Dietary components and uterine leiomyomas: a review of published data / F. Parazzini, M. Di Martino, M. Candiani [et al.] // *Nutr. Cancer.* – 2015. – Vol. 67, № 4. – P. 569–579.
81. Disparities in Vulvar Cancer Reported by the National Cancer Database: Influence of Sociodemographic Factors / D.M. Chase, C.C. Lin, C.D. Craig [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 126, № 4. – P. 792–802.
82. Ductal breast carcinoma metastatic to the vulva: a case report / G. Porzio, C. Ficorella, G. Calvisi [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 147–148.
83. Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA): A Trial Protocol / H.C. Stankiewicz Karita, K. Hauge, A. Magaret [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2, № 4. – P. e190819.
84. EP2 and EP4 receptors regulate aromatase expression in human adipocytes and breast cancer cells. Evidence of a BRCA1 and p300 exchange / K. Subbaramaiah, C. Hudis, S.H. Chang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 6. – P. 3433–3444.
85. Epidemiologic data on vulvar cancer: Comparison of hospital with population-based data / J. Van der Velden, A.C. van Lindert, C.H. Gimbrere [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62, № 3. – P. 379–383.
86. Epidemiology of genitourinary melanoma in the United States: 1992 through 2012 / R. Vyas, C. L. Thompson, H. Zargar [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 144–150.
87. Establishment of a rat model of dimethylbenzanthracene-induced vulvar squamous intraepithelial lesions / Y. Fan, H. Tang, Y. Liu, C. Li // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2018. – Vol. 38, № 11. – P. 1318–1324.
88. Evaluation of the Vulvar Cancer Histology Code Reported by Central Cancer Registries: Importance in Epidemiology / D.A. Siegel, R. Wilson, E.J. Wilkinson [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 141, № 1. – P. 139–143.
89. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF- C and D, VEGFR-3, and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40

antibodies as a prognostic factors in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer / R. Jach, G. Dyduch, M. Radon-Pokracka [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2011. – Vol. 32, № 4. – 530–539.

90. External genital tumors in women: role of differentiation, localization and histological types for predicting long-term survival value / O.O. Samokhvalova, K.V. Kopchak, Y.G. Tkalia, V.S. Svintsitsky // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2020. – № 6(56). – P. 35–37.

91. Folkman J. Angiogenesis / J. Folkman // *Annu. Rev. Med.* – 2006. – Vol. 57. – P. 1–18.

92. Fuh K.C. Current management of vulvar cancer / K.C. Fuh // *Hematology – Oncology Clinics of North America.* – 2012. – Vol. 26. – P. 45.

93. Genital Cancers in Women: Vulvar Cancer / J. Hill-Daniel, M.A. Roett // *FP Essent.* – 2015. – Vol. 438. – P. 31–43.

94. Gincheva D. The expression of p16 (INK4a) and Ki-67 in atrophichyperplastic and dysdysplastic lesions of the vulva / D. Gincheva, C. Tomov, G. Gorchev // *Akush. Gynecol. (Sofia).* – 2009. – Vol. 48, № 2. – P. 16–20.

95. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer / A. Goodman // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. 2372.

96. Grading of gynecological tumors: Current aspects / L.C. Horn, D. Mayr, C. E. Brambs [et al.] // *Pathologe.* – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 337–351.

97. Groenen S. M. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance / S. M. Groenen, P. J. Timmers, C. W. Burger // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 869–873.

98. Groupe transversal sein-gynécologie AP-HP. Update regarding the management of vulvar cancer: The guidelines of the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris / H. Azaïs, V. Pauphilet, J. Belghiti [et al.] // *Bull. Cancer.* – 2019. – Vol. 106, № 4. – P. 371–378.

99. Guo G.L. The effect of cyclooxygenase-2 on lymphangiogenesis in breast cancer / G.L. Guo, G.L. Yang // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 132–135.

100. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors) / P. Harter, D. Gershenson, C. Lhomme [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2014. – Vol. 24, № 9. – P. 5–8.
101. Gynecologic cancer outcomes in the elderly poor: A population-based study / K.M. Doll, K. Meng, E.M. Basch [et al.] // *Cancer.* – 2015. – Vol. 121, № 20. – P. 3591–3599.
102. Hacker N.F. Cancer of the vulva / N.F. Hacker, P.J. Eifel, J. van der Velden // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 131, suppl. 2. – P. 76–83.
103. Hacker N.F. Cancer Vulvar / N.F. Hacker // *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology* / J.S. Berek, N.F. Hacker. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2015. – P. 560–607.
104. Hacker N.F. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva / N.F. Hacker // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 105, № 2. – P. 105–106.
105. Hacker N.F. Staging for vulvar cancer / N.F. Hacker, E.L. Barlow // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 802–811.
106. Haffty B.G. Estrogen-dependent prognostic significance of cyclooxygenase-2 expression in early-stage invasive breast cancers treated with breast-conserving surgery and radiation / B.G. Haffty, Q. Yang, M.S. Moran // *Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71, № 4. – P. 1006–1013.
107. Hardy D.B. Progesterone receptor inhibits aromatase and inflammatory response pathways in breast cancer cells via ligand-dependent and ligand-independent mechanisms / D.B. Hardy, B.A. Janowski, C.C. Chen // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, № 8. – P. 1812–1824.
108. Heller D. S. Benign Tumors and Tumor-like Lesions of the Vulva / D. S. Heller // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 58, № 3. – P. 526–535.
109. Hidradenomapapilliferum with mixed histopathologic features of syringocystadenomapapillerum and anogenital mammary – like glands: report of a case and review of the literature / A. Parks, K. D. Branch, J. Metcalf [et al.] // *A.J. Dermatopathol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 104–109.

110. HIF1 α induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion / R. Du [et al.] // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 206–220.

111. High-grade squamous intraepithelial lesion arising adjacent to vulvar lymphangioma circumscriptum: a tertiary institutional experience [Электронный ресурс] / B. Go-Eun, G. Yoon, S. Yong-Jung [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Режим доступа: [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=10158&pubmed-linkout=1](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=10158&pubmed-linkout=1).

112. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer? / G. Baiocchi, H. Mantoan, L. de Brot [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 1653–1658.

113. Human papillomavirus as prognostic marker with rising prevalence in neck squamous cell carcinoma of unknown primary: A retrospective multicentre study / L. Schroeder, P. Boscolo-Rizzo, E. Dal Cin [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2017. – Vol. 74. – P. 73–81.

114. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions / B. Serrano, S. de Sanjosé, S. Tous [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2015. – Vol. 51, № 13. – P. 1732–1741.

115. Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem [Электронный ресурс] / A. Bansal, M.P. Singh, B. Rai [et al.] // Int. J. Appl. Basic Med. Res. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 84–89. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830161/>

116. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review / C.J. de Witte, A.J. van de Sande, H.J. van Beekhuizen [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2015. – Vol. 139, № 2. – P. 377–384.

117. Investigation and management of the unknown primary with metastatic neck disease: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines / K. Mackenzie, M. Watson, P. Jankowska [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2016. – Vol. 130, suppl. 2. – P. 170–175.

118. Investigation of the clinicopathological features of squamous cell carcinoma of the vulva: a retrospective survey of the Tohoku Gynecologic Cancer

Unit / M. Futagami, Y. Yokoyama, K. Iino [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 1005–1011.

119. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? / C. Bodelon, M.M. Madeleine, L.F. Voigt, N. S. Weiss. // *Cancer Causes Control.* – 2009. – Vol. 20, № 9. – P. 1779–1782.

120. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy / R.K. Jain // *Science.* – 2005. – Vol. 307, № 5706. – P. 58–62.

121. Karam A. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease / A. Karam, O. Dorigo // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, № 2. – P. 346–351.

122. Labia minora hypertrophy: causes, impact on women's health, and treatment options / C. Gulia, A. Zangari, V. Briganti [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* – 2017. – Vol. 28, № 10. – P. 1453–1461.

123. Lee A. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women / A. Lee, J. Bradford, G. Fischer // *JAMA. Dermatol.* – 2015. – Vol. 151, № 10. – P. 1061–1067.

124. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma / M.C. Bleeker, P.J. Visser, L.I. Overbeek [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2016. – Vol. 25, № 8. – P. 1224–1230.

125. Lokich E. Gynecologic Cancer Survivorship / E. Lokich // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 165–178.

126. MALDI Mass Spectrometry Imaging Reveals Decreased CK5 Levels in Vulvar Squamous Cell Carcinomas Compared to the Precursor Lesion Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia / C. Zhang, G. Arentz, L. Winderbaum [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 1088.

127. Malignant Melanoma of Vulva and Vagina: A Histomorphological Review and Mutation Analysis – A Single-Center Study / M. Rouzbahman, S. Kamel-Reid, A. Al Habeeb [et al.] // *J. Low Genit. Tract. Dis.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 350–353.

128. Management delays in patients with squamous cell cancer of neck node(s) and unknown primary site: a retrospective cohort study / K. Martell,

J. Mackenzie, W. Kerney, H.Y. Lau // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2017. – Vol. 46, № 1. – P. 39.

129. Margins for cervical and vulvar cancer / N. Khanna, L.A. Rauh, M.P. Lachiewicz [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 113, № 3. – P. 304–309.

130. Mathiesen O. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: A randomised, double-blinded study / O. Mathiesen, S.K. Buus, M. Cramers // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 107, № 2. – P. 219–222.

131. Metastatic lobular carcinoma of the breast to the vulva: a case report and review of the literature / N. Papaioannou, S. Zervoudis, I. Grammatikakis [et al.] // J. Egypt. Natl. Canc. Ins. – 2010. – Vol. 22. – P. 57–60.

132. Metastatic tumors of the vulva: a clinicopathologic study of 66 cases / A.G. Neto, M.T. Deavers, E.G. Silva [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 799–804.

133. Miller B.E. Vulvar intraepithelial neoplasia treated with cavitation ultrasonic surgical aspiration / B.E. Miller // Gynecol. Oncol. – 2002. – Vol. 85, № 1. – P. 114–118.

134. Nelson E.L. Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) and Condylomata / E.L. Nelson, F. Bogliatto, C.K. Stockdale // Clin. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 58, № 3. – P. 512–525.

135. Novel sulfonanilide analogs decrease aromatase activity in breast cancer cells: synthesis, biological evaluation, and ligand-based pharmacophore identification / B. Su, R. Tian, M.V. Darby [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 1126–1135.

136. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety / V. Di Donato, M.C. Schiavi, V. Iacobelli [et al.] // Maturitas. – 2019. – Vol. 121. – P. 93–100.

137. Patient, tumor, and health system factors affecting groin node dissection rates in vulvar carcinoma: A population-based cohort study / L.T. Gien, R. Sutradhar, G. Thomas [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2015. – Vol. 139, № 3. – P. 465–470.

138. Pavlidis N. Cancer of unknown primary site: 20 questions to be answered / N. Pavlidis, G. Pentheroudakis // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, suppl. 7. – P. vii303–307.

139. Pilot of an International Collaboration to Build Capacity to Provide Gynecologic Oncology Surgery in Botswana / R. Lockett, K. Kalenga, F. Liu [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 1807–1811.

140. Prevalence of high-grade anal dysplasia among women with high-grade lower genital tract dysplasia or cancer: Results of a pilot study / J. Fokom Domgue, C. Messick, A. Milbourne [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 153, № 2. – P. 266–270.

141. Primary tumor vascularity, HIF-1 α and VEGF expression in vulvar squamous cell carcinomas: their relationships with clinicopathological characteristics and prognostic impact / H.P. Dhakal, J.M. Nesland, M. Førsund [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 506.

142. Prognostic factors for head and neck cancer of unknown primary including the impact of human papilloma virus infection / L. Axelsson, J. Nyman, H. Haugen-Cange [et al.] // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2017. – Vol. 46, № 1. – P. 45.

143. Prognostic Value of the Number of Removed Lymph Nodes in Vulvar Squamous Cell Carcinoma Patients With Node-Positive Disease: A Population-Based Study / S.G. Wu, W.W. Zhang, J.Y. Sun [et al.] // *Front. Oncol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 184.

144. Programmed cell death 4 inhibits breast cancer cell invasion by increasing tissue inhibitor of metalloproteinases-2 expression / R. Nieves-Alicea, N.H. Colburn, A.M. Simeone, A.M. Tari // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 114, № 2. – P. 203–209.

145. Protein markers of malignant potential in penile and vulvar lichen sclerosis / B.C. Carlson, M.D. Hofer, N. Ballek [et al.] // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190, № 2. – P. 399–406.

146. Racial and ethnic disparities over time in the treatment and mortality of women with gynecological malignancies / J.A. Rauh-Hain, A. Melamed, D. Schaps [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2018. – Vol. 149, № 1. – P. 4–11.

147. Rajaram S. Management of Vulvar Cancer / S. Rajaram, B. Gupta // *Rev. Recent. Clin. Trials.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 282–288.
148. Ramakrishnan S. Over view of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention / S. Ramakrishnan, S. Partricia, G. Mathan // *Biomed Pharmacother.* – 2015. – Vol. 70. – P. 103–110.
149. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands / N. Pleunis, M.S. Schuurman, M.M. Van Rossum [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 153–156.
150. Relationship between vulvar symptoms and incidence of vulvar cancer in women referred to a rapid access clinic / A. Wiggans, S. Coleridge, A. Bryant [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145, № 3. – P. 283–286.
151. Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: A population-based study / F. Neumann, J. Jégu, C. Mougin [et al.] // *Prev. Med.* – 2016. – Vol. 90. – P. 52–58.
152. Rogers L.J. Cancer of the vulva / L.J. Rogers, M.A. Cuello // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 143, suppl. 2. – P. 4–13.
153. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast / M. Hu, G. Peluffo, H. Chen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2009. – Vol. 106, № 9. – P. 3372–3377.
154. Rosen L.S. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers / L.S. Rosen // *Cancer Control.* – 2002. – Vol. 9. – P. 36–44.
155. Rosenthal A.N. Immunohistochemical analysis of p53 in vulval intraepithelial neoplasia and vulval squamous cell carcinoma / A.N. Rosenthal, D. Hopster, A. Ryan // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 88. – P. 251–256.
156. Sentinel lymph nodes in vulvar cancer: Management dilemmas in patients with positive nodes and larger tumors / A. Nica, A. Covens, D. Vicus [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 152, № 1. – P. 94–100.
157. Silibinin prevents TPA-induced MMP-9 expression by downregulation of COX-2 in human breast cancer cells / S. Kim, S.H. Kim, S.M. Hur [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2009. – Vol. 126, № 2. – P. 252–257.

158. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Subclassification of 97 Cases by Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features (p16, p53, and EGFR) / F. Dong, S. Kojiro, D.R. Borger [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2015 – Vol. 39, № 8. – P. 1045–1053.

159. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee / M. Sideri, R.W. Jones, E.J. Wilkinson [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2005. – Vol. 50, № 11. – P. 807–810.

160. Surgical Treatment of Paget Disease of the Vulva: Prognostic Significance of Stromal Invasion and Surgical Margin Status / A. Ciavattini, F. Sopracordevole, J. Di Giuseppe J. Low // *Genit. Tract Dis.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 53–54.

161. Survival Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in Node-positive Vulvar Cancer / E.P. Xanthopoulos, S. Grover, P.M. Puri [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 41. – P. 845–850.

162. Sznurkowski J. J. Рак вульвы: современные подходы к лечению / J. J. Sznurkowski, A. Zawrocki, J. Emerich // *Мед. аспекты здоровья женщины.* – 2011. – № 5. – С. 65–70.

163. Tailoring the treatment of locally advanced carcinoma of the vulva: Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: Results from a multicenter study / A.M. Aragona, N. Cuneo, A.H. Soderini [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2012. – Vol. 22, № 7. – P. 1258–1263.

164. Tetrahydrofurandiol stimulation of phospholipase A2, lipoxygenase, and cyclooxygenase gene expression and MCF-7 human breast cancer cell proliferation / B.M. Markaverich, J. Crowley, M. Rodriquez [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115, № 12. – P. 1727–1731.

165. The immune microenvironment in vulvar (pre)cancer: review of literature and implications for immunotherapy / Z. Abdulrahman, K.E. Kortekaas, P.J. De Vos Van Steenwijk [et al.] // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 1223–1233.

166. The Investigations Required Before Referring a Patient to a Gynaecologic Oncologist. Executive of the Society of Gynecologic Oncology of

Canada / R. Kupets, K.C. Giede, P. Power [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 164–167.

167. The relationship between lymphatic metastasis and serum vascular endothelial growth factor C and cyclooxygenase 2 expression in breast cancer / E.X. Li, F. Shi, Y.Y. Wu [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 88–91.

168. The study of the number of tumor-infiltrating FOXP3 positive lymphocytes in endometrial carcinomas in dependence on the mismatch repair status in patients with a family history of cancer / N.P. Iurchenko, O.V. Bryeyeva, O.O. Samohvalova, L.G. Buchynska // Integrated clinical and pathogenetic approaches in diagnosis and therapy of cancer: materials of International scientific conference, June 13–15, 2016, Kyiv. – Exp. Oncol. – Vol. 38, № 2. – P. 133–134.

169. The usefulness of MRI and PET imaging for the Detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer / W. Park, Y.J. Park, S.J. Huh [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 35. – P. 260–264.

170. TNM classification of gynecologic malignancies : What remains to be done beyond 2017? / L.C. Horn, C.E. Brambs, S. Opitz [et al.] // Pathologe. – 2019. – Vol. 40, № 1. – P. 73–79.

171. TNM classification of malignant tumours / L.H. Sobin [et al.]. – NY: Springer-Verlag, 2010. – 7th ed. – 200 p.

172. Tortolero-Luna G. Epidemiology of Cervical, Vulvar and Vaginal Cancers / G. Tortolero-Luna, E.L. Franco // Gynecol. Cancer: Controversies in Management / D.M. Gershenson, W.P. McGuire, M. Gore [et al.]. – ELSEVIER: Churchill Livingstone, 2004. – P. 3–30.

173. Tpl-2/Cot and COX-2 in breast cancer / Z. Krcova, J. Ehrmann, V. Krejci [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. – 2008. – Vol. 152, № 1. – P. 21–25.

174. Treatment for retropharyngeal metastatic undifferentiated squamous cell carcinoma from an unknown primary site: results of a prospective study with irradiation to nasopharyngeal mucosa plus bilateral neck / C. Du, H. Ying, Y. Zhang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 26. – P. 42372–42381.

175. Triple flap technique for vulvar reconstruction / R. Mercut, R. Sinna, R. Vaucher [et al.] // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* – 2018. – Vol. 63, № 4. – P. 343–348.
176. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva / Y. Ueda, T. Enomoto, T. Kimura [et al.] // *J. Skin Cancer.* – 2011. – № 1. – P. 34–41.
177. Ultrasound plays a key role in imaging and management of genital angiofibroma: a case report / B. Wolf, L.C. Horn, R. Handzel [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2015. – Vol. 9. – P. 248.
178. Vascular endothelial growth factor modulates the transendothelial migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through regulation of brain microvascular endothelial cell permeability / T.H. Lee, H.K. Avraham, S. Jiang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 7. – P. 5277–5284.
179. Vulvar cancer recurrence - an analysis of prognostic factors in tumour-free pathological margins patients group / L. Minar, M. Felsinger, M. Cihlova [et al.] // *Ginek. Pol.* – 2018. – Vol. 89, № 8. – P. 424–431.
180. Vulvar cancer treatment options: experience in the Oncology Center in Oujda / Z. Dahbi, F. Elmejjati, F. Naciri [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* – 2018. – Vol. 31. – P. 182.
181. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions / S. Mitra, M.K. Sharma, I. Kaur [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2018. – Vol. 9, № 10. – P. 61–68.
182. Vulvar field resection based on ontogenetic cancer field theory for surgical treatment of vulvar carcinoma: a single-centre, single-group, prospective trial / M. Höckel, S. Trott, N. Dornhöfer [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 537–548.
183. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence / J.J. Wallbillich, H.E. Rhodes, A.M. Milbourne [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 127, № 2. – P. 312–315.
184. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) – diagnostic and therapeutic challenges / A. Rodolakis, E. Diakomanolis, G. Vlachos [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 317–322.

185. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence / W. Satmary, C.H. Holschneider, L.L. Brunette, S. Natarajan // *Gynecol. Oncol.* – 2018. – Vol. 148, № 1. – P. 126–131.
186. Vulvar sarcomas: short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 1 / A.A. Chokoeva, G. Tchemev, J.C. Cardoso [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 168–177.
187. Vulvar/vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review. Comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities / I. Mert, A. Semaan, I. Winer [et al.] // *Int. J. Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 1118–1125.
188. Weinberg D. Vulvar Cancer / D. Weinberg, R.A. Gomez-Martinez // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 125–135.
189. Zhang J. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis / J. Zhang, Y. Zhang, Z. Zhang // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. e0204162.
190. Zhang X.H. Coexpression of VEGF-C and COX-2 and its association with lymphangiogenesis in human breast cancer / X.H. Zhang, D.P. Huang, G.L. Guo // *BMC Cancer.* – 2008. – Vol. 13, № 8. – P. 4.

ДОДАТОК А
СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. External genital tumors in women: role of differentiation, localization and histological types for predicting long-term survival value / O.O. Samokhvalova, K.V. Kopchak, Y.G. Tkalia, V.S. Svintsitsky // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 6(56). – Р. 35–37. *(Особистий внесок: аналіз історій хвороби, статистична обробка даних, підготовка статті до публікації.)*
2. Рівень летальності хворих з пухлинами зовнішніх статевих органів при ретроспективному 25-річному спостереженні, роль клінічного стадіювання в прогнозуванні віддаленої летальності / О.О. Самохвалова, К.В. Копчак, С.В. Неспрядько, Н.П. Ціп, В.С. Свінціцький // Клін. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 3–4 (39–40). – С. 138–142. *(Особистий внесок: аналіз історій хвороби, статистична обробка даних, підготовка статті.)*
3. Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок, що проходили лікування в Національному інституті раку / О.О. Самохвалова, О.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 51–54. *(Особистий внесок: відбір матеріалу та організація проведення імуногістохімічних досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка статті.)*
4. Самохвалова О.О. Дослідження діагностичної інформативності якісного тесту циклооксигенази-2 при пухлинах зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Здоровье женщины. – 2019. – № 7 (143). – С. 90–94.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Самохвалова О.О. Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок / О.О. Самохвалова // Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань: матеріали наук.-практ. конф. (для молодих вчених), 22 березня 2019 р., Київ. – Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 1 (33). – С. 61.

6. Комбинированные операции у больных местно-распространенным раком вульвы / Е.А. Колесник, А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Ю.Г. Ткаля // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., Київ. – Клин. онкология. – 2016. – № 2 (22). – С. 71.

7. The study of the number of tumor-infiltrating FOXP3 positive lymphocytes in endometrial carcinomas in dependence on the mismatch repair status in patients with a family history of cancer / N.P. Iurchenko, O.V. Bryeyeva, O.O. Samohvalova, L.G. Buchynska // Integrated clinical and pathogenetic approaches in diagnosis and therapy of cancer: materials of International scientific conference, June 13–15, 2016, Kyiv, Ukraine. – Exp. Oncol. – Vol. 38, № 2. – P. 133–134.

8. Применение комбинированных операций у больных местно-распространенным раком вульвы / А.А. Самохвалова, А.В. Турчак, Е.А. Колесник, Ю.Г. Ткаля // XIII з'їзд онкологів та радіологів України (матеріали з'їзду), 26–28 травня, 2016 р., м Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 133.

ДОДАТОК Б
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Усні доповіді:

– Клінічні та морфологічні особливості пухлин зовнішніх статевих органів у жінок. «Сучасні підходи до діагностики та лікування злоякісних захворювань» – наук.-практ. конф. (для молодих вчених), 22 березня 2019 р., м. Київ.

– Комбинированные операции у больных местно-распространенным раком вульвы. «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології» – наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., м. Київ.

– Применение комбинированных операций у больных местно-распространенным раком вульвы. XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 26–28 травня, 2016 р., м Київ.

ДОДАТОК В

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Керувач установи з питань впровадження пропозицій¹

Крушель Степан Іванович 12.05. 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Шкала оцінки ризику виникнення рецидиву після оперативного втручання з приводу раку вульви

найменування пропозиції для впровадження

2. Національний інститут раку; 03022 м. Київ, Ломоносова 33/43; тел. (067) 5077829; Самохвалова О.О.

установа, що розробила і поштова адреса, прізвище, ім'я, та батькові авторів

3. Джерело інформації: External genital tumors in women: role of differentiation, localization and histological types for predicting long-term survival value.-Samokhvalova O.O et al.- Reproductive endocrinology.- Vol 56.- p35-37

назва, рік виплати, жовтничок з автороматий, інформаційного листа, якісні дані, статті, № а.с. і т.д.

4. Впроваджено в ТОВ "Український центр томотерапії"

найменування установи або підприємства, що впроваджує

5. Термін впровадження² з листопада 2020 по травень 2021 року

6. Загальна кількість спостережень 4 осіб

7. Ефективність впровадження у відношенні до критеріїв, викладених у джерелі інформації

(п.3) покращити ефективність прогнозування рецидиву раку вульви

Показник ³	За даними	
	авторів як пропонують впровадження	Організації, що впроваджує ⁴
Достовірність прогнозування місця виникнення рецидиву протягом 1 року	87%	100%

8. Зауваження, пропозиції⁵; немає

«2» 05 2021 р.

Лисенко, підписав за установу, прізвище

Відповідальний за впровадження:

Соколенко Олександр Миколайович

¹ Установи, яка впроваджує затверджені листи, відповідного відділу охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впроваджує розробку.

⁴ В акт вносяться тільки ті показники, яким відповідає дана розробка м. Київ ВАТ "Біомед" з 507 т. 1000 98 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Начальник лікувально-
профілактичного закладу
ТОВ "Медичний центр «Верум»
Чепурна Г.І.

06.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 Шкала оцінки ризику виникнення рецидиву після оперативного втручання з приводу раку вульви

найменування пропозиції для впровадження

2 Національний інститут раку, 03022 м. Київ, Ломоносова 33/43; тел. (067) 5077829; Самохвалова О.О.

установа, що розробила і поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3 Джерело інформації: External genital tumors in women: role of differentiation, localization and histological types for predicting long-term survival value.-Samokhvalova OO et al.- Reproductive endocrinology.- Vol 56.- p35-37

назва, рік видання, методичних рекомендацій, інформаційного листів, вітнієї дні статті, № зб. і т.п.

4 Впроваджено в ТОВ "Медичний центр «Верум»

найменування лікувально-профілактичного закладу*

5 Термін впровадження: з травня 2019 по травень 2021 року

6 Загальна кількість спостережень: 4 осіб

7 Ефективність впровадження у відповідності з критеріями висланими у джерелі інформації

(в.3) покращити ефективність прогнозування рецидиву раку вульви

Показники ¹	За даними	
	активів які проходили впровадження ²	Організації, що впровадили ³
Достовірність прогнозування місцевого рецидиву протягом 1 року	87%	100%

8. Зауваження, пропозиції⁴: немає

«05» травня 2024 р.

посада, прізвище, ім'я, по батькові, прізвище

Відповідальний за впровадження:

Дунівська Н.В.

¹ Удосконалення акти впровадження затверджують згідно з вимогами відділом контролю якості.

² Записи розробки.

³ Записи організації, яка впровадила розробку.

⁴ В акт впровадження вносять тільки ті пропозиції, які відповідають акту розробки. Додаток В.А.Т "Біблія" з. 767 з. 1000 98 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Керівник установи, в якій впроваджується
протокол¹

Крушель Світлана Іванівна 12.05. 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Шкала оцінки ризику виникнення рецидиву після оперативного втручання з приводу раку вульви

найменування пропозиції для впровадження

2. Національний інститут раку: 03022 м. Київ, Ломоносова 33/43; тел. (067) 5077829; Самохвалова О.О.

установа, що розробила і поштовою адресою, прізвищем, ім'ям, по батькові авторів

3. Джерело інформації: External genital tumors in women: role of differentiation, localization and histological types for predicting long-term survival value.-Samokhvalova O.O et al.- Reproductive endocrinology.- Vol 56.- p35-37

назва, рік видання, методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № д.с. і т.п.

4. Впроваджено в ТОВ "Український центр томотерапії"

найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження² з листопада 2020 по травень 2021 року

6. Загальна кількість спостережень 4 осіб

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелі інформації

(п.3) покращити ефективність прогнозування рецидиву раку вульви

Показник ³	За даними	
	авторів які пропонують впровадження	Організації, що впровадила ⁴
Достовірність прогнозування місцевого рецидиву протягом I року	87%	100%

8. Зауваження, пропозиції⁵: немає

«12» 05 2021 р.


підпис, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

Відповідальний за впровадження:

Соколенко Олександр Миколайович

¹ У зазначеній акті впровадження затверджує заст. зазначеного відділом охорони здоров'я.

² Заповнюється розробником.

³ Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

⁴ В акт вносяться тільки ті показники, яким відповідає дана розробка м. Львів НАТ "Біомед" з 767 у 1988 08 р.