

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНП «ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГРИЦАЙ ІРИНА РОМАНІВНА

УДК: 618.11-006.6-079.43-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ШЛЯХОМ
ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПІДТИПІВ ПУХЛИН ТА
МЕХАНІЗМІВ ГОМОЛОГІЧНОЇ РЕКОМБІНАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК
ЯЄЧНИКІВ**

Галузь знань: 22 – охорона здоров'я

Спеціальність: 222 – медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Грицай І.Р.

Науковий керівник:
Володько Наталія Антонівна,
доктор медичних наук, професор

АНОТАЦІЯ

Грицай І.Р. Оптимізація комбінованого лікування шляхом дослідження молекулярних підтипів пухлин та механізмів гомологічної рекомбінації у хворих на рак яєчників. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – медицина (галузь знань 22 – охорона здоров'я). – ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2026.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Епітеліальний рак яєчників залишається однією з провідних причин смертності серед злоякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, що зумовлено переважно пізньою діагностикою, високою частотою рецидивів та розвитком хіміорезистентності. Попри стандартизований підхід до комбінованого лікування з використанням хірургічного втручання та платиновмісної хіміотерапії, ефективність терапії у значної частини хворих залишається обмеженою, що обґрунтовує необхідність удосконалення лікувальних стратегій.

Сучасні уявлення про біологію епітеліального РЯ свідчать про його виражену молекулярно-генетичну гетерогенність. Різні гістологічні та молекулярні підтипи пухлини характеризуються відмінними механізмами канцерогенезу, гістогенезом, чутливістю до системної терапії та прогнозом перебігу захворювання. Відповідно імуногістохімічне та молекулярно-генетичне дослідження є важливими інструментами діагностики для стратифікації пацієток з метою вибору оптимальної індивідуальної тактики лікування для покращення показників загальної та безрецидивної виживаності у пацієток з РЯ. Тому метою нашого дослідження було вивчення генетичних

пошкоджень в системі, , що забезпечує репарацію ДНК шляхом гомологічної рекомбінації у хворих на РЯ, виявити їх порушення, оцінити їх клініко-прогностичне значення та вплив на вибір індивідуальної тактики лікування в умовах реальної клінічної практики.

Методи та матеріали. Об'єкт дослідження: 88 хворих на РЯ різних морфопатогенетичних типів. Предмет дослідження: імуногістохімічні та молекулярно-генетичні маркери в тканині пухлин яєчників, крові, захворюваність на РЯ, безрецидивна та загальна виживаність хворих на РЯ. Методи дослідження: епідеміологічні, клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Результати. У дослідженні взяли участь 88 пацієток, які дали згоду на дослідження зразків пухлинного матеріалу. Хворі були розділені на 2 групи у відповідності до проведених додаткових обстежень. Перша група «Пацієтки, яким проводилось молекулярне профілювання» – 44 жінки віком від 42 роки до 74 років (медіана віку 58 [50; 64,5] років), пройшла стандартні клініко-інструментальні обстеження і додатково було проведено імуногістохімічне та молекулярно-генетичне дослідження зі зразків пухлини. Відповідно до отриманої інформації було внесено зміни в стандартний план лікування. Зокрема , інформація про наявність мутацій генів *BRCA1/2* та інших, що належать до системи HRR, дозволяла більш активно ставити покази до повторних циторедукцій з наступною внутрішньочеревною гіпертермічною хемоперфузією (HIPEC) та розглядати підтримуючу терапію PARP-інгібіторами в плані протирецидивного лікування РЯ.

Друга група «Пацієтки, яким не проводилось молекулярне профілювання» – 44 жінки віком від 39 років до 78 років (медіана віку 61 [52; 66] рік), також пройшла стандартні обстеження без додаткових імуногістохімічних та молекулярних досліджень. Пацієткам другої групи було проведено стандартне комбіноване лікування.

Дві групи жінок не мали відмінностей розподілу за стадіями та видами РЯ ($p>0,05$). Зокрема ІІІ стадію РЯ мали 36 жінок групи 1 (81,82 %, 95 % довірчий інтервал (ДІ) був у межах від 69,21% до 91,67%) та 38 жінок групи 2 (86,36% (95%ДІ:74,79-94,78%), $p>0,05$). Відповідно ІV стадію мали 8 жінок групи 1 (18,18% (95%ДІ:8,33-30,79%)) та 6 жінок групи 2 (13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%), $p>0,05$).

За результатами первинного гістологічного дослідження пухлинного матеріалу у хворих були діагностовані такі морфологічні варіанти РЯ : серозний рак high grade – у 68,18% (95%ДІ:53,83-80,96%) жінок групи 1 ($n=30$) та у 70,45% (95%ДІ:56,28-82,85%) жінок групи 2 ($n=31$, $p>0,05$); ендометріоїдна карцинома – у 18,18% (95%ДІ:8,33-30,79%) жінок групи 1 ($n=8$) та у 15,91% (95%ДІ:6,74-28,04%) жінок групи 2 ($n=7$, $p>0,05$); світлоклітинна карцинома – однаково у двох групах, по 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%, $n=6$).

Дослідження частоти виникнення рецидиву РЯ у жінок різних досліджуваних груп показала достовірно меншу частоту появи рецидиву у жінок групи 1 (61,36% (95%ДІ:46,69-75,05%)), ніж у жінок групи 2 (84,09% (95%ДІ:71,96-93,26%), $p=0,02$). Відповідно на момент завершення дослідження 17 (38,64%(95%ДІ:24,95-53,31%)) жінок групи 1 не мали рецидиву хвороби, у групі 2 – 7 (15,91% (95%ДІ:6,74-28,04%)) жінок, $p=0,02$.

Комбіноване лікування в обох групах включало первинну або інтервальну циторедукцію з платиновмісною хіміотерапією. Проте слід зазначити, що хіміотерапія як платиновмісна, так і неплатиновмісна дещо частіше проводилась пацієнткам групи 2: 45,95% (95%ДІ:30,37-61,94%) та 24,32% (95%ДІ:12,06-39,23%) відповідно, ніж пацієнткам першої групи: 33,33% (95%ДІ:17,14-51,87%) та 18,52% (95%ДІ:6,42-35,04%) відповідно. Повторні циторедуктивні операції з платиновмісною хіміотерапією або з НІРЕС (гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія) та системною

хіміотерапією – частіше у групі 1: 33,33% (95%ДІ:17,14-51,87%) та 14,81% (95%ДІ:4,20-30,37%) відповідно, $p > 0,05$.

Через 3-6 місяців після лікування усім жінкам було проведено контрольну комп'ютерну томографію (КТ) з оцінкою ефекту лікування. Відсутні ознаки рецидиву суттєво частіше зустрічались у пацієток групи 1, яким проводилось молекулярне профілювання, порівняно з групою 2 - хворих, яким не проводилось молекулярне профілювання: 45,45% (95%ДІ:31,1560,15%) проти 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) відповідно, $p = 0,013$. Тоді як прогресування хвороби достовірно частіше мало місце у жінок групи 2 (27,27% (95%ДІ:15,29-41,23%)), ніж у жінок групи 1 (6,82% (95%ДІ:1,35-16,03%)), $p = 0,011$. Стабілізація процесу незначно частіше була наявна у жінок групи 2 (36,36% (95%ДІ:22,95-50,96%)), а часткова регресія процесу – у жінок групи 1 (22,73% (95%ДІ:11,71-36,11%)), $p > 0,05$.

З метою аналізу кумулятивного виживання пацієток з РЯ використали цензорований метод Каплана-Мейера. Кумулятивна частка тих, хто вижив протягом 5-тирирічного періоду (60 місяців) із моменту встановлення діагнозу (5-річна виживаність,) в групі 1 (жінки, яким проводилось молекулярне профілювання) становила 63 %, в контрольній групі 2 – 33 %. Встановлено, що медіана виживаності жінок групи 1 склала 95 місяців і була достовірно більшою ($p < 0,001$), ніж у жінок групи 2, де даний показник становив 36 місяців

Кумулятивна частка пацієток із рецидивом протягом 5-річного періоду спостереження в групі 1 ($n=27$) становила 60 %, в групі 2 ($n=37$) – 16 %. Медіана виживаності жінок із рецидивом РЯ у групі 1 склала 71 місяць, що є суттєво тривалішою, ніж у групі 2 – 30 місяців ($p < 0,001$).

Наступним етапом роботи було порівняння результатів лікування у 21 пацієтки (медіана віку 56 [48; 62] років) із дефіцитом гомологічної рекомбінації (HRD–підтверджений статус) та у 23 пацієток (медіана віку 59

[51,5; 66,5] років) без дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD-непідтверджений статус), які було виокремлено із 44 жінок групи 1.

Оцінка ефекту лікування за допомогою КТ, яка була проведена через 3 місяці, показала, що у жінок із HRD-підтвердженим статусом достовірно частіше був результат «Відсутні ознаки рецидиву»: у 61,90% (95%ДІ:40,69-80,98%) проти 30,43% (95%ДІ:13,76-50,33%) у жінок з HRD-непідтвердженим, $p=0,04$. Результат лікування «Стабілізація процесу» доведено частіше зустрічався у жінок із HRD-непідтвердженим, ніж із HRD-підтвердженим (39,13% (95%ДІ:20,63-59,42%, $p=0,02$).

На момент завершення дослідження 71,43% (95%ДІ:50,76-88,24%) жінок з HRD-підтвердженим статусом та 56,52% (95%ДІ:36,28-75,69%) жінок з HRD-непідтвердженим статусом залишались живими. Відповідно померли 28,57% (95%ДІ:11,76-49,24%) та 43,48% (95%ДІ:24,31-63,72%) жінок ($p>0,05$). Хворі з HRD-підтвердженим статусом, що використовували PARP-інгібітори як підтримуючу терапію мали кращу 5-річну виживаність порівняно із пацієнтками з HRD-підтвердженим статусом, яким підтримуюча терапія не проводилась – 61% та 40% відповідно.

Таким чином, молекулярне профілювання пацієток з епітеліальним РЯ дозволило вибрати більш персоналізований план лікування та покращити остаточні результати комбінованого лікування: жінки, яким проводили профілювання, мали нижчу частоту рецидивів та кращі показники виживаності порівняно з жінками, яким його не проводили (61,36 % vs 84,09 % рецидивів; 5-річна виживаність 63 % vs 33 %). Значна відмінність у тривалості виживаності між групами підкреслює потенціал персоналізованого підходу, зокрема у пацієток з HRD-позитивним статусом.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було проведено епідеміологічний аналіз динаміки захворюваності на РЯ відповідно до розподілу за морфопатогенетичними типами у Львівському регіоні.

На основі проведених імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень виявлено порушення генів системи HRR не тільки в серозній високозлоякісній карциномі, а також в ендометріоїдній та світлоклітинній карциномах, що має визначальне значення для планування хірургічного, хіміотерапевтичного лікування та призначення PARP-інгібіторів як підтримуючої терапії.

Співставлення результатів імуногістохімічних досліджень, молекулярного профілювання РЯ з результатами лікування хворих дозволило розробити алгоритм індивідуалізації обстеження та планування комбінованого лікування хворих на РЯ, що підвищить його ефективність та відповідно покращить прогноз даного захворювання.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблені та впроваджені в практичну діяльність рекомендації щодо комбінованого лікування пацієнток з РЯ з урахуванням патогенних варіантів в пухлинній тканині.

Доведено, що надійними критеріями при призначенні лікування можуть слугувати імуногістохімічний підтип злоякісної пухлини та наявність мутацій ключових генів системи HRR, виявлених при проведенні молекулярно-генетичного дослідження.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності патологоанатомів, клінічних онкологів, онкогінекологів та радіологів.

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 3 статей, 3 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus, 3 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Ключові слова: рак яєчників, злоякісні пухлини жіночої репродуктивної системи, імуногістохімія, неoad'ювантна хіміотерапія, ад'ювантна

хіміотерапія, PARP-інгібітори, таргетна терапія, молекулярно-генетичне дослідження, циторедукція, HIPEC, оперативне лікування, індекс перитонеального карциноматозу, патогенні варіанти *BRCA1/2*, молекулярні підтипи, механізми гомологічної рекомбінації, геномна нестабільність, підтримуюча терапія.

ABSTRACT

I.R.Hrytsai. Optimization of combination treatment by exploration molecular tumor subtypes and mechanisms of homological recombination in patients with ovarian cancer. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine (field of knowledge 22 – Health Care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, MOH of Ukraine, Lviv, 2026.

Justification for choosing the research topic. Epithelial ovarian cancer remains one of the leading causes of mortality among malignant neoplasms of the female reproductive system, mainly due to late diagnosis, high recurrence rates and the development of chemoresistance. Despite a standardised approach to combined treatment using surgery and platinum-based chemotherapy, the effectiveness of therapy in a significant proportion of patients remains limited, which justifies the need to improve treatment strategies.

Current understanding of the biology of epithelial OC indicates its marked molecular and genetic heterogeneity. Different histological and molecular subtypes of the tumour are characterised by distinct mechanisms of carcinogenesis, histogenesis, sensitivity to systemic therapy, and prognosis. Accordingly, immunohistochemical and molecular genetic studies are important diagnostic tools for stratifying patients in order to select the optimal individual treatment strategy to improve overall and recurrence-free survival rates in patients with OC. Therefore, the aim of our study was to investigate genetic damage in the system that ensures DNA repair by homologous recombination in patients with ovarian cancer, to identify their disorders, to assess their clinical and prognostic significance and their impact on the choice of individual treatment tactics in real clinical practice.

Methods and materials. Object of study: 88 patients with OC of various morphopathogenetic types. Subject of study: immunohistochemical and molecular genetic markers in ovarian tumour tissue, blood, incidence of OC, recurrence-free and overall survival of OC patients. Research methods: epidemiological, clinical, morphological, immunohistochemical, molecular genetic, statistical.

Results. The study involved 88 patients who consented to the examination of tumour samples. The patients were divided into two groups according to the additional examinations performed. The first group, 'Patients who underwent molecular profiling,' consisted of 44 women aged 42 to 74 years (median age 58 [50; 64.5] years old), underwent standard clinical and instrumental examinations, and additionally underwent immunohistochemical and molecular genetic testing of tumour samples.

Based on the information obtained, changes were made to the standard treatment plan. In particular, information about the presence of mutations in the *BRCA1/2* and other genes belonging to the HRR system allowed for more active indications for repeated cytoreductions followed by intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (HIPEC) and to consider supportive therapy with PARP inhibitors in the plan for anti-relapse treatment of OC.

The second group, 'Patients who did not undergo molecular profiling,' consisted of 44 women aged 39 to 78 years (median age 61 [52; 66] years), who also underwent standard examinations without additional immunohistochemical and molecular studies. Patients in the second group received standard combination therapy.

The two groups of women did not differ in terms of stage and type of OC ($p>0.05$). In particular, 36 women in group 1 (81.82%, 95% confidence interval (CI) ranged from 69.21% to 91.67%) and 38 women in group 2 (86.36% (95% CI: 74.79-94.78%), $p>0.05$). Accordingly, stage IV was present in 8 women in group 1

(18.18% (95% CI: 8.33-30.79%)) and 6 women in group 2 (13.64% (95% CI: 5.22-25.21%), $p>0.05$).

Based on the results of the initial histological examination of tumour material, the following morphological variants of OC were diagnosed in patients: high-grade serous carcinoma – in 68.18% (95% CI: 53.83-80.96%) of women in group 1 (n=30) and in 70.45% (95% CI: 56.28-82.85%) of women in group 2 (n=31, $p>0.05$); endometrioid carcinoma – in 18.18% (95% CI: 8.33-30.79%) of women in group 1 (n=8) and in 15.91% (95% CI: 6.74-28.04%) of women in group 2 (n=7, $p>0.05$); clear cell carcinoma – equally in both groups, 13.64% (95% CI: 5.22-25.21%, n=6).

A study of the frequency of recurrence of OC in women from different study groups showed a significantly lower frequency of recurrence in women in group 1 (61.36% (95% CI: 46.69-75.05%)), than in women in group 2 (84.09% (95% CI: 71.96-93.26%), $p=0.02$. Accordingly, at the end of the study, 17 (38.64% (95% CI: 24.95-53.31%)) women in group 1 had no recurrence of the disease, while in group 2, 7 (15.91% (95% CI: 6.74-28.04%)) women had a recurrence, $p=0.02$.

Combination therapy in both groups included primary or interval cytoreduction with platinum-based chemotherapy. However, it should be noted that both platinum-based and non-platinum-based chemotherapy was slightly more common in patients in group 2: 45.95% (95% CI: 30.37-61.94%) and 24.32% (95% CI: 12.06-39.23%) respectively, than patients in the first group: 33.33% (95% CI: 17.14-51.87%) and 18.52% (95% CI: 6.42-35.04%) respectively. Repeat cytoreductive surgery with platinum-based chemotherapy or HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) and systemic chemotherapy was more common in group 1: 33.33% (95% CI: 17.14-51.87%) and 14.81% (95% CI: 4.20-30.37%), respectively, $p>0.05$.

Three to six months after treatment, all women underwent a follow-up computed tomography (CT) scan to assess the effect of treatment. No signs of recurrence were significantly more common in patients in group 1 who underwent

molecular profiling compared to group 2 patients who did not undergo molecular profiling: 45.45% (95% CI: 31.15-60.15%) versus 20.45% (95% CI: 9.99-33.48%), respectively, $p=0.013$. Meanwhile, disease progression was significantly more common in women in group 2 (27.27% (95% CI: 15.29-41.23%)) than in women in group 1 (6.82% (95% CI: 1.35-16.03%)), $p=0.011$. Stabilisation of the process was slightly more common in women in group 2 (36.36% (95% CI: 22.95-50.96%)), and partial regression of the process was more common in women in group 1 (22.73% (95% CI: 11.71-36.11%)), $p>0.05$.

The Kaplan-Meier censored method was used to analyse the cumulative survival of patients with OC. The cumulative proportion of survivors over a 5-year period (60 months) from the time of diagnosis (5-year survival) in group 1 (women who underwent molecular profiling) was 63%, and in control group 2 – 33%. It was found that the median survival of women in group 1 was 95 months and was significantly higher ($p<0.001$) than in women in group 2, where this indicator was 36 months.

The cumulative proportion of patients with recurrence during the 5-year follow-up period in group 1 ($n=27$) was 60%, and in group 2 ($n=37$) – 16%. The median survival of women with recurrence of OC in group 1 was 71 months, which is significantly longer than in group 2 – 30 months ($p<0.001$).

The next stage of the study was to compare the treatment outcomes in 21 patients (median age 56 [48; 62] years) with homologous recombination deficiency (HRD–confirmed status) and in 23 patients (median age 59 [51.5; 66.5] years) without homologous recombination deficiency (HRD-unconfirmed status) , who were selected from 44 women in group 1

Assessment of the treatment effect by CT scan performed after 3 months showed that women with HRD-confirmed status were significantly more likely to have a ‘no evidence of recurrence’ result: in 61.90% (95% CI: 40.69-80.98%) versus 30.43% (95% CI: 13.76-50.33%) in women with HRD-unconfirmed status, $p=0.04$.

The treatment outcome ‘Stabilisation of the process’ was more common in women with HRD-unconfirmed than in those with HRD-confirmed (39.13% (95% CI: 20.63-59.42%, $p=0.02$).

At the end of the study, 71.43% (95% CI: 50.76-88.24%) of women with HRD-confirmed status and 56.52% (95% CI: 36.28-75.69%) of women with HRD-unconfirmed status were alive. Accordingly, 28.57% (95% CI: 11.76-49.24%) and 43.48% (95% CI: 24.31-63.72%) of women died ($p>0.05$). Patients with HRD-confirmed status who used PARP inhibitors as maintenance therapy had better 5-year survival compared to patients with HRD-confirmed status who did not receive maintenance therapy – 61% and 40%, respectively.

Thus, molecular profiling of patients with epithelial OC allowed for a more personalised treatment plan and improved the final results of combination therapy: women who underwent profiling had a lower recurrence rate and better survival rates compared to women who did not undergo profiling (61.36% vs. 84.09% recurrence; 5-year survival rate 63% vs. 33%). The significant difference in survival duration between the groups highlights the potential of a personalised approach, particularly in patients with HRD-positive status.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time, an epidemiological analysis of the dynamics of OC incidence according to the distribution by morphopathogenetic types in the Lviv region was conducted.

Based on immunohistochemical and molecular genetic studies, HRR gene abnormalities were found not only in serous highly malignant carcinoma, but also in endometrioid and clear cell carcinomas, which is crucial for planning surgical and chemotherapeutic treatment and prescribing PARP inhibitors as maintenance therapy.

Comparison of the results of immunohistochemical studies and molecular profiling of OC with the results of patient treatment has made it possible to develop an algorithm for individualising the examination and planning of combined

treatment for patients with OC, which will increase its effectiveness and, accordingly, improve the prognosis for this disease.

Practical significance of the results obtained.

Recommendations for the combined treatment of patients with OC, taking into account pathogenic variants in tumour tissue, have been developed and implemented in practical activities.

It has been proven that immunohistochemical subtypes of malignant tumours and the presence of mutations in key HRR genes detected during molecular genetic testing can serve as reliable criteria for prescribing treatment.

The results of the dissertation research can be used in the practical activities of pathologists, clinical oncologists, gynaecological oncologists and radiologists.

Publications. 6 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 3 articles, 3 of which are in journals indexed in the international scientific-metric databases Scopus, 3 abstracts are in collections of scientific papers, conference materials and abstracts.

Keywords: ovarian cancer, malignant tumours of the female reproductive system, immunohistochemistry, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, PARP inhibitors, targeted therapy, molecular genetic research, cytoreduction, HIPEC, surgical treatment, peritoneal carcinomatosis index, pathogenic variants of *BRCA1/2*, molecular subtypes, mechanisms of homologous recombination, genomic instability, maintenance therapy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus

1. Hrytsay I, Mazur Yu, Ferneza S, Sulaieva O, Volodko N. Implementation of Molecular Profiling in the Diagnosis and Treatment Planning of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;1(73):1-9. DOI: 10.25040/ntsh2024.01.13 (Особистий внесок: участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
2. Hrytsay IR, Petronchak OA, Volodko NA. Immunohistochemical and molecular genetic profiling in determining pathogenetic variants of malignant epithelial ovarian tumors. *Reproductive Endocrinology*. 2025;4(79):65-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.65-76> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
3. Hrytsay IR, Volodko NA, Beliak VO. Factors influencing the course of recurrent ovarian cancer. Presentation of a clinical case *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2025;33(4):509–519 DOI: [https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.509–519](https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.509-519) (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

4. Грицай ІР, Володько НА. Роль сімейного лікаря та гінеколога в ранній діагностиці раку яєчників. Міжнародна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень», 16-17 грудня 2025 р.: тези доп. - м.Ополе, Польща, 2025. <https://www.economy-confer.com.ua/full-article/6621/> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні).
5. Грицай ІР. Особливості лікування при різних патоморфологічних підтипах раку яєчників. Міжнародна науково-практична конференція

«Science at the frontier of civilizations: challenges and perspectives», 27-29 грудня 2025 р.: тези доп. - м. Гельсінкі, Фінляндія, 2025. С.109-113. <https://naukainfo.com/jurnaly/Conference86.pdf> (*Особистий внесок: аналіз та узагальнення літератури, написання тексту*).

6. Грицай ІР. Методика імуногістохімії та її роль при діагностиці раку яєчників. Світ наукових досліджень. Випуск 48: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції (м. Тернопіль, Україна, м. Ополе, Польща, 27-28 січня 2026 р.) / за ред. : О. Патряк та ін. ГО «Наукова спільнота», WSZIA w Opolu. Тернопіль: ФО- П Шпак В.Б. 2026. С.102-104. <https://www.economy-confer.com.ua/art/21/147/1938/0/> (*Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	28
1.1. Епідеміологія, патогенез, особливості перебігу раку яєчників.....	28
1.2.Діагностика раку яєчників та його молекулярних підтипів.....	36
1.3. Механізми гомологічної рекомбінації та їх роль у розвитку пухлин.....	45
1.4. Застосування методів дослідження гомологічної рекомбінації при раку яєчників.....	53
1.5. Сучасні підходи до комбінованої терапії раку яєчників.....	55
РОЗДІЛ 2.МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.	68
2.1. Дизайн дослідження та поділ пацієнток на групи	68
2.2. Методи дослідження	70
2.2.1. Клінічна характеристика пацієнток на рак яєчника III-IV стадії	70
2.2.2 Методи гістологічного та імуногістохімічного аналізу пухлин.....	74
2.2.3. Молекулярно-генетичне дослідження пухлини.....	78
2.2.4.Комп'ютерно-томографічний метод дослідження.....	80
2.2.5 Аналітично-статистичний аналіз результатів.....	82
РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА III-IV СТАДІЇ	84
3.1. Аналіз захворюваності на рак яєчників в Львівській області та Україні за 2018-2023 роки.....	84
3.2.Епідеміологічні особливості морфологічних типів раку яєчників в Львівському онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі за період 2018-2024 років.....	95
3.3. Оцінка ролі імуногістохімічного дослідження у діагностиці раку яєчників шляхом аналізу експресії маркерів WT-1, p53, прогестеронового рецептора (PR) та Napsin A.....	101

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ПРИ ІІІ-ІV СТАДІЇ.....	109
4.1 Клініко-анамнестична оцінка факторів що впливають на прогноз та результати лікування хворих на рак яєчників у досліджуваних групах.....	109
4.2 Оцінка результатів лікування хворих на рак яєчників у групах із HRD- підтвердженим та HRD-непідтвердженим статусом.....	129
4.3. Оцінка результатів лікування хворих на рак яєчників у групі із підтвердженим HRD та підтримуючою терапією vs із підтвердженим HRD та без підтримуючої терапії.....	138
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	144
ВИСНОВКИ.....	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	154
ДОДАТКИ.....	181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АХТ – ад’ювантна хіміотерапія

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я

ЗН – зляжкісне новоутворення

ІГХ – імуногістохімія

КНП ЛОР ЛОРЛДЦ – Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»

КТ – комп’ютерна томографія

НАХТ – неoad’ювантна хіміотерапія

ПХТ – платиновмісна поліхіміотерапія

РГЗ – рак грудної залози

РЯ – рак яєчників

УЗД – ультразвукова діагностика

СА-125 (Cancer Antigen 125)- онкомаркер яєчників

ССС– clear cell carcinoma (світлоклітинна карцинома)

ЕНОС– endometrioid carcinoma (ендометріюїдна карцинома)

ЕСОГ – Eastern Cooperative Oncology Group (Східна кооперативна онкологічна група)

ЕSMO – European Society For Medical Oncology (Європейське товариство медичної онкології)

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics, (Міжнародна федерація гінекології та акушерства).

HGSC– high-grade serous carcinoma (серозна високозляжкісна карцинома)

HRD – homologous recombination deficiency (дефіцит гомологічної рекомбінації)

HRR– homologous recombination system (система гомологічної рекомбінації)

ІНС–immunohistochemistry (імуногістохімія)

LGSC– low-grade serous carcinoma (серозна низькозляжкісна карцинома)

LOH – loss of heterozygosity (втрата гетерозиготності)

MC – mucinous carcinoma (муциозна карцинома)

NCCN–National Comprehensive Cancer Network(Національна комплексна мережа з питань раку)

NGS – next generation sequencing(секвенування наступного покоління)

PARP – poly(adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase
(полі(аденозиндифосфату [АДФ]-рибози) полімераза)

PCI – index of peritoneal carcinomatosis (індекс перитонеального карциноматозу)

PR– progesterone receptors (прогестеронові рецептори)

WT-1–Wilms Tumor Protein

ВСТУП

Рак яєчників (РЯ) займає друге місце серед основних причин смертності від злякисних новоутворень жіночої репродуктивної системи, незважаючи на значні досягнення у сфері діагностики, циторедуктивної хірургії та системної терапії. Біологічна особливість, гетерогенність, різноманітний гістогенез епітеліальних пухлин яєчників є визначальною особливістю РЯ, що, зокрема, пояснює складність у розробці ефективних методів лікування. Детальне вивчення морфологічних та молекулярних властивостей різних типів РЯ поглиблює розуміння пухлинної гетерогенності та відкриває нові перспективи для персоналізованої терапії [48, 63, 84].

В структурі захворюваності РЯ посідає 8-ме місце в світі серед усіх злякисних пухлин у жінок, що складає відповідно 3,7%. За даними ВООЗ у 2022 році РЯ був виявлений у 324 398 осіб, з них -у 206 839 жінок ця хвороба закінчилася летально. До початку 2000-х років захворюваність була вищою в Північній Європі та Північній Америці, хоча зараз ця тенденція змінюється і відмічається ріст захворюваності в деяких регіонах Східної Європи та Азії [207]. Щорічно у США РЯ діагностується в 21000 жінок і приблизно в 80% виявляється на пізній стадії [48, 188]. У Європейському регіоні спостерігаються відмінності між країнами Західної, Центральної та Східної Європи [69]. В Україні за 2023 рік діагностовано 3026 випадків РЯ, зокрема у 68% жінок в III-IV стадії; з них -1285 жінок померли, не проживши й року [15].

Так, 5-річна виживаність пацієнок із вперше встановленою поширеною стадією РЯ за даними австралійських лікарів становить лише близько 29,2% [207]. Окрім того, у 70%–90% пацієнок із РЯ на поширених стадії діагностують рецидив захворювання протягом 18 місяців після встановлення діагнозу [51, 166]. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні РЯ, зокрема впровадження сучасних хірургічних та системних терапевтичних підходів, рівень п'ятирічної виживаності пацієнок із РЯ залишається низьким, що підкреслює необхідність вдосконалення методів персоналізованого лікування цього злякисного новоутворення [68].

Гістологічна класифікація РЯ включає декілька морфологічно та біологічно відмінних підтипів, серед яких найпоширенішими є серозна карцинома високого ступеня злоякісності (HGSC), ендометріїдна карцинома (ENOC), світлоклітинна карцинома (CCC) та серозна карцинома низького ступеня злоякісності (LGSC), муциозна карцинома (MC) [84, 113, 181]. Кожен із цих підтипів має унікальні молекулярно-генетичні характеристики, що зумовлює їх біологічну поведінку, чутливість до терапії та прогноз перебігу захворювання [88].

Імуногістохімічні маркери, такі як WT-1, p53, papsin A, рецептори прогестерону (PR) [24, 35, 105], поряд із молекулярно-генетичними тестами, включаючи аналіз мутацій у генах *TP53*, *BRCA1/2*, *RAD51C*, *KRAS*, *CDK12*, *PIK3CA*, набувають все більшого значення у діагностиці, прогнозі ризику та виборі оптимальної терапевтичної тактики. Зокрема, визначення статусу *BRCA1/2* та інших порушень генів системи гомологічної рекомбінації (HRR-homologous recombination system) є важливим критерієм для призначення інгібіторів PARP та інших таргетних препаратів, що значно покращують ефективність лікування у відповідних підгрупах пацієток [29, 143]. Використання розширеного молекулярного профілювання у рутинній клінічній практиці дозволяє перейти до персоналізованої медицини, де план лікування формується індивідуально відповідно до біологічних особливостей пухлини [80, 110, 148].

Таким чином, інтеграція імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень у стандартні клінічні алгоритми є ключовим напрямком у вдосконаленні діагностики та лікування злоякісних пухлин яєчників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота проведена у Державному неприбутковому підприємстві «Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти цієї установи у 2022-2026рр. «Персоніфікація лікування первинних та рецидивних хворих з раком

травного тракту, дихальної, сечостатевої системи і грудних залоз різних вікових категорій на основі клініко-морфологічних та молекулярних факторів прогнозу», державний реєстраційний номер №0122U000167.

Тему дисертації було затверджено на засіданні Вченої ради медичного факультету №2 Львівського національного медичного університету імені ім. Данила Галицького (протокол №12-10 від 25.10.2022 р.). Проведення дисертаційного дослідження було схвалено комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №11 від 19.12.2022 р., протокол №12 від 15.12.2025 р.).

Мета дослідження: вивчити генетичні пошкодження в системі, що забезпечує репарацію ДНК шляхом гомологічної рекомбінації у хворих на рак яєчників, виявити їх порушення, оцінити їх клініко-прогностичне значення та вплив на вибір індивідуальної тактики лікування в умовах реальної клінічної практики.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз показників захворюваності на РЯ з урахуванням морфологічних підтипів у Львівській області в порівнянні з даними по Україні за період 2018 – 2024 рр. на основі даних Національного канцер-реєстру України та Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.
2. Визначити роль імуногістохімічного дослідження для встановлення морфопатогенетичного підтипу РЯ шляхом аналізу експресії маркерів гістогенезу, а саме WT-1, p53, PR та Napsin A.
3. Дослідити молекулярний профіль РЯ з урахуванням стану системи HRR, порівняти результати лікування хворих на РЯ у групах із HRR (Homologous recombination) – дослідженим статусом та групою хворих, яким подібні дослідження не проводились
4. Охарактеризувати зв'язок досліджених параметрів з вибором тактики лікування та чутливістю до хіміотерапії, шляхом оцінки тривалості безрецидивного та загального виживання хворих на РЯ.

5. Оцінити результати лікування хворих на РЯ у групі із підтвердженим HRD (Homologous recombination deficiency) та підтримуючою терапією vs із підтвердженим HRD (Homologous recombination deficiency) та без підтримуючої терапії
6. Розробити алгоритм планування комбінованого лікування пацієток з поширеними стадіями РЯ з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів.

Об'єкт дослідження: 88 хворих на рак яєчників різних морфопатогенетичних типів.

Предмет дослідження: імуногістохімічні та молекулярно-генетичні маркери в тканині пухлин яєчників, крові, безрецидивна та загальна виживаність.

Методи дослідження: клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше було проведено епідеміологічний аналіз динаміки захворюваності на РЯ відповідно до розподілу за морфопатогенетичними типами у Львівському регіоні.

На основі проведених імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень виявлено порушення генів системи HRR не тільки в серозній високозлоякісній карциномі, а також в ендометріоїдній та світлоклітинній карциномах, що має визначальне значення для планування хірургічного, хіміотерапевтичного лікування та призначення PARP-інгібіторів як підтримуючої терапії.

Співставлення результатів імуногістохімічних досліджень, молекулярного профілювання РЯ з результатами лікування хворих дозволило розробити алгоритм індивідуалізації обстеження та планування комбінованого лікування хворих на РЯ, що підвищить його ефективність та відповідно покращить прогноз даного захворювання.

Практичне значення одержаних результатів. Науково обґрунтовано необхідність підходу до пацієнок з РЯ, тобто, обстеження жінки повинно бути з обов'язковим врахуванням не лише патоморфологічних, але й імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів, що є основою для складання персоніфікованого мультимодального комплексу лікування. Розроблені та впроваджені в практичну діяльність рекомендації щодо комбінованого лікування пацієнок з РЯ з урахуванням патогенних варіантів в пухлинній тканині.

Доведено, що надійним критерієм при призначенні лікування може слугувати імуногістохімічний підтип злоякісної пухлини та наявність мутації при проведенні молекулярно-генетичного дослідження.

Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності патологоанатомів, онкологів, онкогінекологів та радіологів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» (додаток Г) та в навчальному процесі кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти, Держаного неприбуткового підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Комунального неприбуткового підприємства "Хмельницький обласний протипухлинний центр" Хмельницької обласної ради (додаток Г). Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані в практичній діяльності патологоанатомів, онкологів, онкогінекологів та радіологів.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником обрано тему дисертаційної роботи, визначено мету та завдання, сформульовано план дослідження. Автором самостійно здійснено аналіз вітчизняних та іноземних літературних джерел по тематиці дисертаційного дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук, розроблено дизайн дослідження. Здобувачем проведено дослідницьку частину роботи, в тому

числі здійснено лікування та спостереження 88 пацієнок з РЯ, інтерпретацію імуногістохімічних та молекулярних досліджень.

Дисертантом самостійно виконано опрацювання та узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку даних, написано розділи дисертації, сформульовано висновки та основні положення дисертаційного дослідження. При підготовці друкованих праць, написаних у співавторстві, здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз даних, статистичне опрацювання результатів та оформлення статей.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи було представлено та обговорено на вітчизняних та науково-практичних конференціях з міжнародною участю:

- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Гнатишаківські читання 2022. Мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку яєчників» (м. Львів), 24-25.11.2022 р. (стендова доповідь);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Лікування пухлин малого тазу» (м. Івано-Франківськ), 11-13.04.2024 р., усна доповідь на тему: «Практичне застосування молекулярного профілювання при поширених стадіях раку яєчника».
- Міжнародна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень» (м.Ополе, Польща), 16-17 грудня 2025 р. тези на тему: «Роль сімейного лікаря та гінеколога в ранній діагностиці раку яєчників»

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, з них 3 статей, 3 з яких у журналах, що індексуються в міжнародних науково-метричних базах Scopus (квартиль Q3-Q4); 3 тез у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень отриманих результатів, загальних висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Робота викладена українською мовою на 188 сторінках, з них основного тексту - 112 сторінок. Дисертація ілюстрована 34 рисунками, 23 таблицями та однією схемою. Список літератури складається з 226 джерел (26 кирилицею та 199 англomовних).

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО РАК ЯЄЧНИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія, патогенез, особливості перебігу раку яєчників

Рак яєчників залишається однією з провідних причин онкологічної смертності серед жінок у світі, незважаючи на відносно помірну частку серед усіх випадків злоякісних новоутворень [44]. За оцінками Всесвітньої організації раку (GLOBOCAN), у 2020–2022 рр. у світі спостерігалось близько 300–325 тис. нових випадків РЯ щорічно та приблизно 200–207 тис. смертей, залежно від країни й року оцінки [83]. Хоча абсолютна кількість випадків зростає внаслідок демографічних змін (старіння населення, зростання популяції), вікова стандартизована інтенсивність у деяких високодохідних регіонах має тенденцію до стабілізації або навіть незначного зниження, у той час як в середніх і низькодохідних регіонах — зростання. Ці висновки підтвержені останніми глобальними звітами та оглядами [44].

В структурі жіночої онкопатології РЯ посідає восьме місце по захворюваності в світі - 6,6 на 100 тис. жіночого населення та третє місце серед гінекологічної патології [46, 83], де РЯ є провідною причиною смерті у цих пацієнток. Захворюваність і смертність від РЯ має тенденцію до зростання, особливо в Європі, Північній Америці, Австралії та Новій Зеландії. Винятком є Японія, де рівень захворюваності та смерті від раку яєчників найнижчим в світі і становить 9.5 і 3.3 на 100 тис. жіночого населення відповідно [84]. Високий рівень захворюваності на РЯ спостерігається в індустріально розвинених країнах, що свідчить про вплив зовнішнього середовища [207].

У США рівень захворюваності та смерті від РЯ складає 8.5 і 4.1 на 100 тис. жіночого населення. При цьому РЯ найчастіше спостерігається серед світлошкірого дорослого населення, а його частота зростає в постменопаузальний період. У віковій групі 40-54 роки захворюваність становить 13-15 випадків на 100 000 населення. Водночас, у віковій групі 55-79 років захворюваність сягає до 30-35 випадків на 100 000 населення. Навпаки,

герміногенні пухлини яєчників частіше виникають у дітей та молодих жінок [83].

У Європейському регіоні спостерігаються відмінності між країнами Західної, Центральної та Східної Європи. Загалом у Європі РЯ належить до групи найбільш поширених гінекологічних злоякісних новоутворень та має значний вплив на систему охорони здоров'я через високу летальність і потребу в комплексному лікуванні. Останні європейські звіти (включно зі зведеннями ЄС/Єврокомісії та аналітичними звітами 2024–2025 рр.) вказують на зростання абсолютної кількості випадків (через демографію) та стійке навантаження на системи охорони здоров'я, зокрема в питаннях ранньої діагностики, доступу до таргетної терапії та якості онкологічної допомоги. Водночас деякі високоресурсні країни демонструють покращення виживаності завдяки доступності хірургічного стандарту й ад'ювантної терапії [47, 133]. Висока захворюваність на РЯ у Сербії 16.6, Польщі 14.7, Білорусі 15.4, Латвії 14.3, Угорщині 13.2; середня захворюваність у Японії - 9.5, Мексиці 6.8, Німеччині 7.1, Іспанії 7.5, Швеції 6.4. Низька захворюваність у багатьох країнах Африки та Азії Танзанії 2.2, Анголі 3.1, Узбекистані 3.5, В'єтнамі 2.7, Таджикистані 2.7, Нігерії 4.4, Іраку 3.9. в Україні - 15,8 на 100 000 жіночого населення [164].

Між 1999 і 2020 роками серед жінок в США віком від 25 до > 85 років було зафіксовано 337 619 смертей від РЯ. Показники смертності були найвищими серед білих жінок неіспаномовного походження, в не мегаполісах та серед пацієнок старшого віку (від 65 до > 85 років). Дослідження підкреслює значний прогрес у зниженні смертності від РЯ за віком, расою/етнічною приналежністю та географічними регіонами протягом цього періоду [162, 226]. В той же час, інші науковці зазначають, що найбільша смертність від РЯ спостерігається в країнах з високим рівнем доходу за даними Світового банку [135].

Окремі дослідження також відзначають ролі метаболічних факторів (ожиріння), впливу гормональної терапії та екологічних експозицій [28, 65, 181, 193, 205]. Сучасні систематичні огляди та аналізи (GBD, GLOBOCAN, численні

рецензії 2020–2025) показують, що глобальні тенденції в захворюваності на РЯ відображають одночасно вплив репродуктивних факторів (зниження народжуваності підвищує ризик на популяційному рівні), росту середнього віку населення та впливу змін способу життя (ожиріння, пізніші пологи). На епідеміологічному рівні своє значення мають і генетичні фактори — поширеність мутацій *BRCA1/2* та інших спадкових синдромів — які визначають підгрупи з надзвичайно високим ризиком. Останні клініко-епідеміологічні праці підкреслюють також, що доступ до контрацептивів (особливо оральних) пов'язаний зі зниженням ризику РЯ і може пояснювати деякі регіональні відмінності [177, 225].

Оскільки РЯ має значну спадкову складову, особливо пов'язану з мутаціями в генах *BRCA1/2*, які значно підвищують ризик, а також синдром Лінча; якщо в родині були випадки РЯ чи РГЗ, то таким жінкам рекомендовано проходити генетичне тестування та регулярні профогляди, оскільки наявність мутації не гарантує хвороби, але значно збільшує її ймовірність. Крім того, генетичне консультування та тестування рекомендуються та пропонуються в кількох країнах для покращення раннього виявлення у осіб із сімейним анамнезом раку. Нещодавні дані свідчать про те, що цільове генетичне тестування *BRCA* може бути економічно ефективним для лікування РГЗ і РЯ зі зростаючим коефіцієнтом економічної ефективності у 21 700 доларів США на рік життя з урахуванням якості порівняно з відсутністю генетичного тестування [109]. В Італії очікується, що всі регіони зроблять оцінку генетичного ризику доступною до кінця 2025 року. В Австрії генетичне тестування пропонується в 6 медичних центрах для осіб та рекомендується тим, хто має сімейний анамнез раку, множинні пухлини або рак, що виник у молодому віці. Прогностичне тестування є безкоштовним для пацієнтів з підозрою на спадкові синдроми РГЗ та РЯ [69].

Національні дані України (Національний канцер-реєстр України) дають більш детальну картину РЯ щодо захворюваності, смертності та динаміки за регіонами. Офіційні бюлетені за 2020–2022 роки повідомляють про зростання

абсолютної кількості випадків у певний період (частково пов'язане з поліпшенням реєстрації) та збереженням високої загальної онкологічної смертності. При РЯ у національному масштабі відзначаються коливання показників діагностики й смертності в залежності від віку та області, що за останні 4 роки обумовлено не тільки не вчасною реєстрацією випадків злоякісних пухлин, але й переміщенням населення через війну з країною-агресором росією. Відповідно до цієї ситуації часто діагностують РЯ в занедбаній стадії [12-14]. Наявні дані демонструють потребу в підвищенні якості діагностики, перенаправленні пацієнток до спеціалізованих центрів та посиленні генетичного консультування.

Деякі вчені вказують на чинники, які суттєво у їхніх дослідженнях були пов'язані зі збільшенням ризику РЯ. Найчастіше повідомлялося про споживання кави (ВШ=1,106; 95% ДІ (1,009; 1,211); $p=0,030$), гормональну терапію (ВШ=1,057; 95% ДІ (1,030; 1,400); $p<0,001$), гістеректомію (ВШ=0,863; 95% ДІ (0,745; 0,999); $p=0,049$). Так, серед харчових продуктів, споживання кави, яєць та жирів значно підвищує ризик РЯ [191]. Існують суперечки щодо зв'язку між споживанням певних харчових продуктів, зокрема жирних кислот та ризиком РЯ. Китайські вчені спостерігали незначний зв'язок між загальним споживанням жирних кислот та ризиком розвитку РЯ ($p=0,060$) [118]. І навпаки, споживання яєчних жирів, фруктових і рослинних жирів продемонструвало зворотний зв'язок зі смертністю від раку [207].

Результати науковців з США свідчать про те, що активне куріння тютюну пов'язане з гіршими наслідками РЯ, особливо після рецидиву. Серед 519 жінок з РЯ порівняно з тими, хто ніколи не кував, тривалість куріння ≥ 20 років (ВР = 1,38; 95% ДІ: 0,94-2,03) та ≥ 20 пачко-років (ВР = 1,35; 95% ДІ: 0,92-1,99) були переконливо пов'язані з гіршими результатами виживання [206].

Фармакологічні препарати з вмістом естрогену та прогестерону також пов'язані з вищою захворюваністю на РЯ. Деякі захворювання, такі як діабет, ендометріоз та синдром полікістозних яєчників, а також наявність мутацій в певних генах спричиняють значне збільшення випадків цієї патології. Крім

того, ожиріння, надмірна вага, куріння та використання промежинного тальку, значно підвищують ризик раку яєчників [65, 108, 118, 191].

Результати наукових досліджень свідчать, що в останні роки спостерігається зменшення впливу на репродуктивні органи жінки екзогенних факторів ризику і значне збільшення впливу деяких ендогенних факторів. Це зумовлено зниженням рівня народжуваності, збільшенням позашлюбних зв'язків, наявністю однодітних сімей, застосуванням протизаплідних засобів, нераціональним харчуванням, збільшенням питомої частки жінок із надмірною масою тіла і порушенням обміну речовин [33, 118, 128].

У жінок у постменопаузі спостерігалось більше зниження рівня захворюваності на РЯ порівняно з жінками у пременопаузі, у яких спостерігалось невелике зниження [28, 31, 33, 156].

На основі проведеного епідеміологічного дослідження, яке включало 123 жінки з РЯ у Тернопільській області за період 2014–2016 рр., визначено фактори ризику розвитку онкогінекологічної патології. Встановлено фактори ризику, серед яких найбільш інформативними є вік, відсутність шлюбу, пізня та рання менопаузи, нерегулярне або перерване статеве життя, штучні аборти, ендокринно-обмінні захворювання. Серед осіб з РЯ онкопатологію у матері було діагностовано в 3,3 % випадків. Окрім цього, онкологічні захворювання встановлено у 3,8 % дідусів і в 2,7 % – бабусь [17].

Встановлено, що незаміжні жінки в 1,65 рази частіше хворіли на РЯ. Серед жінок, які залишилися вдовами, кількість осіб, які захворіли на цю патологію збільшувалася в 1,2 рази. Гінекологічне здоров'я розлучених жінок та жінок, які перебувають у шлюбі, значно відрізнялося. Так, серед розлучених жінок захворюваність на РЯ збільшувалася в 1,62 рази. Припинення статевого життя у віці від 40 років у 3,7 рази збільшує ймовірність щодо захворювання на РЯ. У жінок, які захворіли на РЯ у 52,1% були діагностовані ендокринно-обмінні порушення. Серед жінок, які були хворі на РЯ, питома частка осіб із надмірною масою тіла була більшою від контрольних величин у 2,5 рази, а осіб з підвищеним артеріальним тиском – у 2,4 рази [17].

Спосіб життя має визначальне значення як фактор ризику розвитку РЯ. Основні біологічні механізми, за допомогою яких фізична активність, малорухливий спосіб життя та ожиріння пов'язані з захворюваністю на РЯ, включають вплив на ендогенні статеві стероїди та метаболічні гормони, чутливість до інсуліну та хронічне запалення. Представлено кілька нових шляхів, пов'язаних з оксидативним стресом, метилюванням ДНК, довжиною теломер, імунною функцією та кишковим мікробіомом. Також наведено ключові рекомендації для майбутніх досліджень як в епідеміології, так і в біології зв'язків між фізичною активністю, малорухливим способом життя, ожирінням та ризиком РЯ [28, 33, 78, 117].

Епідеміологічні дослідження показують, що включення цільнозернових продуктів, клітковини, фруктів та овочів до раціону пов'язане зі зниженням ризику РЯ, причому раціон у ранньому віці (вік <8 років) має найсильніший очевидний зв'язок із захворюваністю на РЯ. Однак рандомізовані контрольовані дослідження факторів, пов'язаних з харчуванням, ще не виявили жодних переконливих зв'язків між харчуванням та захворюваністю на РЯ(табл.1.1)[24, 104].

Таблиця 1.1

Вплив факторів ризику на виникнення раку яєчників

Фактори ризику	Категорія	Вплив на ризик виникнення РЯ
Спосіб життя та супутні стани	✓ Ожиріння	• 32% [33]
	✓ Куріння	• на 31% підвищений [ВШ=1,31 (95% ДІ:1,03–1,65)][64]
	✓ Ендометриоз	• 24%
	✓ Незбалансоване харчування (надлишок	• ризик раку яєчників зростав більш ніж у шість разів

	жирів і холестерину)	[ВШ=6,286 (95%ДІ:0,779–50,701)] порівняно з жінками, які дотримуються вегетаріанської дієти
Вік	понад 50 років	понад 67% випадків раку яєчників діагностуються після 50 років
Гормональні	✓ Тривала замісна гормональна терапія	У жінок, які постійно застосовували замісну терапію естрогенами без протидії, спостерігалось 43% збільшення ризику епітеліального РЯ [ВШ = 1,43 (95% ДІ: 1,02–2,00)]
Генетичні та спадкові	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Сімейна історія (РЯ, РГЗ, рак кишечника тощо) ✓ <i>BRCA1</i>, ✓ <i>BRCA2</i> ✓ Синдром Лінча 	<ul style="list-style-type: none"> • Ризик збільшується в 2.4-10.4 рази при обтяженому сімейному анамнезі • <i>BRCA1</i>: ризик до 70 років ≈ 39% • <i>BRCA2</i>: ризик до 70 років ≈ 11% <p>24-32%</p>
Репродуктивні	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Відсутність вагітностей і пологів ✓ Рання менархе (до 12 років) ✓ Пізня менопауза (після 52 років) 	<ul style="list-style-type: none"> • 60% збільшення ризику раку яєчників у когорті безплідних жінок [ВШ== 1,6 (95% ДІ: 0,8–2,9)] • 12% • 15%

Американські вчені встановили що у жінок темношкірої раси неіспаномовного походження ($n = 4261$) зафіксовано вищу загальну смертність ($BP = 1,28$; ДІ 95%: 1,23–1,33) порівняно з білими жінками неіспаномовного походження ($n = 47\ 475$), причому найбільша різниця спостерігалася серед пацієнок, яким діагноз було встановлено у віці до 50 років. Серед жінок латиноамериканського походження ($n=7052$) показники виживаності не відрізнялися від таких у білих жінок неіспаномовного походження ($BP = 1,03$; ДІ 95%: 0,99–1,07). Натомість у жінок азійського та індіанського походження неіспаномовної групи ($n = 5008$) відзначено помірно нижчий ризик смертності ($BP = 0,95$; ДІ 95%: 0,91–0,99) порівняно з референтною групою [185].

Водночас імовірність невиконання хірургічного лікування залишалася суттєво вищою серед темношкірих та латиноамериканських жінок неіспаномовного походження, ніж серед білих жінок тієї ж мовної групи. Крім того, темношкірі жінки неіспаномовного походження, а також жінки азійського/індіанського та латиноамериканського походження мали достовірно підвищений ризик летального наслідку протягом перших 12 місяців після встановлення діагнозу раку порівняно з білими жінками неіспаномовного походження [157, 185].

Систематичний, співставний аналіз епідеміологічних даних про РЯ дозволяє уточнити сучасні тренди і виявити пріоритети для покращення ранньої діагностики й контролю захворюваності як на глобальному, так і на національному рівнях. Особливо важливими є заходи для зменшення регіональних нерівностей в доступі до високоякісної онкологічної допомоги та розробка національно адаптованих стратегій скринінгу/паспортів ризику для груп підвищеного ризику.

Дослідники з багатьох країн зазначають, що окрім *BRCA1* та *BRCA2*, було виявлено кілька інших спадкових мутацій (*PALB2*, *RAD51*, *ATM*, *BRIP1*, *MRE11*, *NBN*, *RAD50*), які підвищують ризик РЯ. Хірургічне видалення фаллопієвих труб та яєчників знижує ризик РЯ, але для деяких спадкових мутацій, не пов'язаних з *BRCA1/2*, користь від цього втручання неясна. Фаллопієві труби

жінок зі спадковими мутаціями РЯ дають багато інформації про ранній канцерогенез та процес злоякісного переродження [38, 173, 211].

Виникнення РЯ може бути пов'язане з ендометріозом. Ендометріоз – це гормонозалежне хронічне запальне захворювання, яке вражає 5-10% жінок репродуктивного віку. Це складне захворювання, що характеризується розростанням тканини, подібної до ендометрію, поза маткою, що може спричинити хронічний тазовий біль та безпліддя. Незважаючи на його поширеність, основні молекулярні механізми цього захворювання залишаються погано вивченими. Сучасні варіанти лікування обмежені та зосереджені переважно на пригніченні активності уражень, а не на їх повному усуненні. Хоча ендометріоз загалом вважається доброякісним станом, вагомі докази свідчать про те, що він підвищує ризик розвитку певних підтипів раку яєчників [32].

Біологічною особливістю РЯ є переважно інтраперитонеальний шлях метастазування, що зумовлює його несприятливий перебіг і високу летальність. Пухлинні клітини легко дисемінують по очеревині з утворенням імплантаційних метастазів, що супроводжується розвитком асцити [48, 58].

1.2 Діагностика раку яєчників та його молекулярних підтипів

На діагностичному етапі для встановлення діагнозу РЯ використовуються клінічні дані (скарги, анамнез, спадковий анамнез, об'єктивний стан пацієнтки), лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, біохімічний, СА-125), огляд онкогінеколога, інструментальні дослідження (ультразвукова діагностика, магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням), хірургічні (діагностична лапароскопія, трепан-біопсія пухлини) та гістологічні дослідження [10, 34, 79, 108].

При РЯ характерні неспецифічні симптоми та скарги. Пацієнтки з РЯ найчастіше скаржаться на збільшення живота, ниючі болі в тазу, закрепи,

дизурію, похудання, загальну слабкість. Рідше спостерігається збільшення надключичних або пахових лімфатичних вузлів, особливо на пізніх стадіях хвороби [182, 187].

На первинному етапі проводиться огляд лікарем гінекологом. При наявності скарг або підозрі на пухлинний процес пацієнтці проводиться трансвагінальне УЗД органів малого таза. Ультразвукова діагностика (УЗД) є першим і основним методом візуалізації при підозрі на РЯ завдяки своїй широкій доступності, безпеці, відсутності іонізуючого випромінювання та можливості в режимі реального часу оцінювати морфологічні та васкулярні характеристики органів малого таза [19, 53, 152, 216]. УЗД дозволяє оцінювати розміри, форму, структуру, ехогенність та наявність додаткових ехографічних ознак, що є ключовими для диференційної діагностики доброякісних і злоякісних процесів у яєчниках [81, 112, 156].

У контексті скринінгу та ранньої діагностики УЗД застосовували в дослідженнях, спрямованих на виявлення ранніх стадій епітеліального РЯ, проте її ефективність як самостійного скринінгового тесту у загальній популяції залишається обмеженою через низьку чутливість і неспецифічність у виявленні ранніх змін [81, 131].

У практиці моніторингу після лікування УЗД також може бути використано для виявлення рецидивів у малому тазу та локальних повторних захворювань, хоча стандартизовані алгоритми щодо рутинного застосування при спостереженні за пацієнтками після первинного лікування наразі дискусійні й потребують подальшого вивчення [75, 81, 112, 170].

Сучасні модифікації УЗД, включаючи кольорове доплерівське картування і доплерометрію, розширюють інформативність методу, дозволяючи оцінювати васкуляризацію пухлини, що є вагомою диференціальною ознакою злоякісності, та підвищувати діагностичну точність при аднексальних новоутвореннях. Нарешті, розвиток штучного інтелекту та автоматизованих алгоритмів аналізу ультразвукових зображень може значно підвищити точність діагностики та зменшити залежність від експертності

оператора. Попередні дослідження свідчать про потенціал штучного інтелекту у класифікації та сегментації аднексальних пухлин, що може полегшити розмежування злоякісних та доброякісних утворень у майбутньому [131, 142].

Після проведення клінічного та інструментального обстеження пацієнткам виконують забір венозної крові з метою лабораторної оцінки пухлинної активності. У сироватці крові визначають рівень онкомаркера СА-125, який є одним із найбільш широко застосовуваних біохімічних маркерів епітеліального РЯ. Дослідження проводять з використанням стандартизованих імунологічних методів відповідно до інструкцій виробника, що забезпечує відтворюваність і порівнюваність отриманих результатів.

Визначення концентрації СА-125 має важливе діагностичне та прогностичне значення, зокрема для оцінки поширеності захворювання, моніторингу відповіді на проведену терапію та раннього виявлення рецидивів [144, 224]. Відомо, що підвищення рівня СА-125 найчастіше спостерігається при серозному підтипі епітеліального РЯ, тоді як при інших гістологічних варіантах чутливість маркера може бути нижчою. Разом із тим слід враховувати, що рівень СА-125 може підвищуватися і при низці доброякісних гінекологічних та негінекологічних станів, що обмежує його специфічність [144, 222].

У зв'язку з цим показники СА-125 інтерпретують виключно у комплексі з даними ультразвукового дослідження, морфологічної верифікації та клінічної картини захворювання. Такий мультидисциплінарний підхід дозволяє підвищити точність діагностики, оптимізувати стратифікацію пацієток та забезпечити обґрунтований вибір подальшої лікувальної тактики [12].

Оцінка поширеності захворювання при постановці діагнозу РЯ повинна проводитися за допомогою комп'ютерної томографії. Комп'ютерна томографія (КТ) із внутрішньовенним контрастним підсиленням, є одним із основних методів променевої візуалізації при РЯ, що широко використовується на етапі передопераційного стадіювання та оцінки розповсюдження пухлинного процесу у черевній порожнині та тазу [22, 167, 168].

У систематичному огляді , присвяченому виявленню перитонеальних метастаз у пацієток з РЯ, наголошується, що КТ відіграє важливу роль у кардинальному картуванні перитонеального карциноматозу та оцінці його поширеності, що є критичним для прогнозу та вибору терапевтичної стратегії. Хоча деякі сучасні методи, такі як МРТ або ПЕТ/КТ, можуть мати вищу чутливість у певних випадках, саме КТ часто залишається першим і найбільш доступним методом для оцінки локального та регіонарного розповсюдження процесу [139, 168, 171, 176].

Як підкреслено в іншому оглядовому дослідженні, КТ черевної порожнини і тазу забезпечує важливі дані про розподіл патологічних змін, ступінь залучення органів та структур, а також служить основою для стадіювання згідно FIGO у хворих на рак яєчників. При цьому автори відзначають, що незважаючи на відсутність єдиних міжнародних стандартів щодо інтерпретації КТ-зображень у цій клінічній ситуації, метод дозволяє виявляти зміни, що можуть вплинути на оперативну тактику, зокрема передбачати можливість та обсяг циторедуктивної операції. Водночас у літературі звертають увагу і на обмеження КТ, зокрема на знижену чутливість щодо дрібних перитонеальних імплантів (<5 мм) та низьку контрастну роздільну здатність у складних ділянках малого таза, що інколи призводить до недооцінки ступеня поширення карциноматозу. Ці обмеження є підставою для комбінованого застосування методів візуалізації, таких як МРТ із DWI та ПЕТ/КТ, особливо у складних клінічних випадках або при оцінці відповіді на терапію [167, 171, 200].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) та позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ) може проводитись додатково, але не є рутинними методами обстеження при злоякісних новоутворень яєчників. Основними показаннями до проведення МРТ у пацієток із РЯ є підозра на локальний тазовий рецидив і перитонеальний карциноматоз [139, 167]. Завдяки високій контрастності м'яких тканин МРТ дозволяє диференціювати рецидив пухлини із запальними змінами в малому тазу, виявляти перитонеальні

імпланти, ураження серозної оболонки кишечника та асцит [40, 72, 122]. Динамічна багатофазна контрастна МРТ є високоефективною у виявленні перитонеальних метастазів (чутливість до 95%, специфічність близько 80%), а застосування ДЗЗ підвищує точність діагностики дрібних імплантів [168].

Від стадії захворювання залежать лікування та прогноз РЯ. Стадія РЯ встановлюється онкогінекологом на основі лабораторних аналізів, інструментальних методів та гістологічного заключення [113, 172]. Для РЯ рекомендації щодо стадіювання визначаються FIGO (Міжнародною федерацією гінекології та акушерства) [84, 147, 152].

Класифікація карциноми яєчників включає 5 різних зляжисних новоутворень: серозну карциному високого ступеня зляжисності (HGSC - high-grade serous carcinoma), серозну карциному низького ступеня зляжисності (LGSC - low-grade serous carcinoma), ендометріюїдну карциному (ENOC - endometrioid carcinoma), муцинозну карциному (MC - mucinous carcinoma) та світлоклітинну карциному (CCC - clear cell carcinoma) [174, 210]. Ці 5 патоморфологічних підтипів відрізняються за клітинним походженням, молекулярною біологією, клінічною поведінкою та лікуванням.

Більшість типів серозної карциноми високого ступеня зляжисності пухлин діагностується на пізній клінічній стадії і виявляються в пацієнок старшого віку, а загальна 5-річна виживаність є поганою, коливається від 10 до 40% [220]. Серозна високозляжисна карцинома демонструє високу чутливість до хіміотерапії та таргентної терапії (застосування PARP-інгібіторів) [37, 145, 153, 192]. Виділяють 2 гістологічних підтипи серозної високозляжисної карциноми:

1. Класичний гістотип, який морфологічно складається з в'їчастих стовпчастих клітин, що утворюють сосочки, тверді маси або щілиноподібні простори з високою ядерною атипією >12 мітозів/10 HPF (High Power Field $\times 400$);
2. Варіант «SET» (солідно-псевдоендометріюїдний і перехідний: характеризується домішкою твердих, залозисто-ендометріюїдних і

перехідних/злюкисних клітин, вищим мітотичним індексом та великою кількістю лімфоцитів, що інфільтрують пухлину [119, 174].

Серозна низькозлюкисна карцинома (LGSC – low-grade serous carcinoma) яєчників є рідкісним епітеліальним новоутворенням і становить 5% РЯ. Їх діагностують в пацієток молодого віку, це повільно прогресуючі пухлини з 10-річною виживаністю >50%. На відміну від HGSC відповідь на хіміотерапію є низькою при LGSC. Морфологічною будовою схожі на HGSC, але не мають атипії та з низькою кількістю мітозів.

Ендометріїдна карцинома (ENOC – endometrioid carcinoma) - це гетерогенна група новоутворень за морфологічними та молекулярними ознаками, яка становить 10% випадків РЯ, зазвичай пов'язані з сприятливим прогнозом. Гістологічно демонструють крибриформну, лабіринтову або залозисту архітектуру з частою плоскоклітинною диференціацією. Гістологічний клас пухлини базується на відсотковому вмісті солідного неплоскоклітинного компонента пухлини, як і для її ендометріального аналога, відповідно до оцінки FIGO.

Світлоклітинні карциноми (ССС – clear cell carcinoma) становлять 10% серед усіх РЯ і, зазвичай, діагностуються на ранніх стадіях. Гістологічно ССС характеризуються сумішшю тубуло-кістозних і папілярних епітеліальних структур, пов'язаних із характерною гіаліновою безклітинною стромою, з низьким числом мітозів та відсутністю інвазії

Первинна муцинозна карцинома (МС) зустрічається вкрай рідко, зазвичай первинна пухлина виявляється в шийці матки або шлунково-кишковому тракці.

Вчені з Нідерландів зазначають, що у жінок з РЯ відмічено суттєву різницю серед пацієток з різними гістологічними підтипами, де найвища частка спостерігалася при високодиференційованому серозному раку (22,2%, 95%ДІ 19,6–25,0), а найнижча - при світлоклітинному (3%, 95%ДІ 1,6–5,6) та муцинозному (2,5%, 95%ДІ 0,6–9,6) раку [106, 213].

Чітке підтвердження гістотипу базується на використанні додаткової діагностичної імуногістохімічної (ІГХ) панелі з включенням маркерів: WT-1 (Wilms Tumor Protein), p53, papsin A та рецепторів прогестерону (PR) [18, 41, 222]. Нижче подано характеристики патоморфологічних підтипів РЯ відповідно до імуногістохімічного дослідження [82, 113].

Серозна карцинома високого ступеня злоякості є найбільш поширеним підтипом РЯ, яка характеризується агресивним перебігом та високою смертністю [55]. Основними імуногістохімічними маркерами є високий рівень експресії маркерів WT-1 та аномальна експресія білка p53, що відіграє ключову роль у контролі клітинного циклу та апоптозу [39, 68, 84, 174]. Використання бінарної системи оцінки імуногістохімічної експресії p53 продемонструвало високу відтворюваність та майже ідеальну кореляцію між характером фарбування p53 та біологічною поведінкою пухлини. Такий підхід дозволяє чітко диференціювати патологічні та нефункціональні варіанти експресії p53 від варіантів, що відповідають збереженій регуляції білка [49, 124, 127].

«Аномальний» тип експресії p53 (p53abn) характеризується одним із трьох варіантів: інтенсивним дифузним ядерним фарбуванням більш ніж у 80% пухлинних клітин (варіант надекспресії), повною відсутністю ядерного фарбування у пухлинних клітинах за наявності позитивного внутрішнього контролю (нульовий тип), або переважною цитоплазматичною експресією p53 без ядерного фарбування. Усі зазначені варіанти розцінювали як патологічні та інтерпретували як ознаку порушеної регуляції білка p53.

Гетерогенний характер експресії p53 з варіабельним ядерним фарбуванням різної інтенсивності та частки позитивних клітин оцінювали як «дикий тип» (p53wt). Такий тип відображає збережений фізіологічний контроль експресії p53 та вважається типовим для пухлин із менш вираженими порушеннями клітинного циклу [174, 198].

➤ Ендометріодна карцинома частіше зустрічається у пацієнтів з ендометріозом і має кращий прогноз, ніж серозна карцинома високого ступеня

злякисності. Цей підтип має інший профіль маркерів, а саме: WT-1-негативний, нормальна експресія p53 і позитивний статус прогестеронових рецепторів [41, 92].

➤ Світлоклітинна карцинома зустрічається рідше, але здебільшого у молодших жінок і має унікальну імуногістохімічну картину: позитивну експресію papsin A, WT1-, PR- та нормальну експресію p53 [61, 174].

➤ Серозна карцинома низького ступеня злякисності є не така агресивна, як серозна карцинома високого ступеня злякисності, і часто розвивається повільніше. Для цього підтипу притаманна така імуногістохімічна картина: WT-1(+), PR(+), p53 – нормальна експресія та papsin A(-) [174].

➤ Муциозна карцинома зустрічається вкрай рідко. Ця пухлина є негативною на WT-1, p53, papsin A та PR.

Гістологічні підтипи РЯ значно варіюються за своїми характеристиками та терапевтичними підходами. Відповідно, варто впровадити в рутинну клінічну практику визначення імуногістохімічних маркерів у всіх морфологічних підтипах РЯ.

Разом із тим, імуногістохімічна характеристика не в повній мірі відображає молекулярну гетерогенність пухлинного процесу, що обумовлює необхідність поглибленого молекулярно-генетичного аналізу.

В подальшому використовується характеристика підтипу з використанням молекулярних досліджень та визначенням порушень в системі HRR (Homologous Recombination Repair) та HRD (homologous recombination deficiency) -статусу пухлини [62, 129, 165].

Серозна карцинома високого ступеня злякисності характеризується майже універсальними мутаціями гена *TP53*, що зумовлює втрату контролю клітинного циклу та геномну нестабільність [39]. У значної частки пацієнток виявляються порушення генів, задіяних у механізмах гомологічної рекомбінації, зокрема *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, що формує фенотип HRD [91, 113]. Такі генетичні зміни асоціюються з підвищеною чутливістю пухлин до платиновмісної хіміотерапії та PARP-

інгібіторів. Також описані ампліфікації *CCNE1*, *MYC* та *PIK3CA*, які пов'язані з агресивним перебігом та хіміорезистентністю.

Ендометріодна карцинома яєчників демонструє часті мутації генів сигнального шляху *PI3K/AKT/mTOR*, зокрема *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1*, що сприяє проліферації та виживанню пухлинних клітин. Типовими є також мутації *ARID1A*, які призводять до порушення хроматинової ремоделювання. У частині випадків виявляються дефекти системи mismatch repair (MMR) — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, що обумовлює мікросателітну нестабільність. Мутації *TP53* трапляються рідше та зазвичай асоційовані з високим ступенем злоякісності [174, 211].

Світлоклітинна карцинома характеризується високою частотою мутацій *ARID1A*, які є причиною канцерогенезу, особливо у пухлинах, асоційованих з ендометріозом. Часто виявляються активуючі мутації *PIK3CA*, що стимулюють сигнальний шлях *PI3K/AKT*. Для цього морфотипу характерна відсутність мутацій *TP53*, що корелює з «диким типом» експресії *p53*. Генетичні особливості світлоклітинної карциноми пояснюють її відносну резистентність до стандартної хіміотерапії та можливість застосування таргетної терапії [113, 174].

Серозна карцинома низького ступеня злоякісності характеризується зовсім іншим мутаційним профілем-мутації в *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *ERBB2* були виявлені майже в 50% LGSC, тоді як *TP53* був дикого типу в усіх зареєстрованих випадках. Ці пухлини часто еволюціонують із серозних пухлин низького злоякісного потенціалу та демонструють обмежену чутливість до цитостатичної терапії, але можуть бути чутливими до інгібіторів *MAPK*-шляху [113, 137, 174].

Муцинозна карцинома яєчників характеризується високою частотою мутацій *KRAS*, які виявляються на ранніх етапах пухлинної трансформації. У частині випадків описані мутації *TP53*, переважно при високому ступені злоякісності. Також можуть спостерігатися порушення генів, асоційованих із диференціацією епітелію та муцинопродукцією. Молекулярний профіль

муцинозних карцином наближається до пухлин шлунково-кишкового тракту, що має важливе значення для диференційної діагностики первинних і метастатичних уражень яєчника [59, 138].

1.3. Механізми гомологічної рекомбінації та їх роль у розвитку пухлин

Дволанцюгові розриви ДНК – це цитотоксичні ураження, які загрожують цілісності геному та життєздатності клітин [25]. Як правило, клітини відновлюють ДНК шляхом негомологічного з'єднання кінців або гомологічної рекомбінації. Гомологічна рекомбінація (HR - Homologous recombination) дозволяє відновлювати ДНК без помилок, що є ключовим фактором для збереження цілісності геному. Відносно використання цих двох шляхів залежить від багатьох факторів, включаючи стадію клітинного циклу та природу кінців ДНК. Критичним фактором вибору шляху репарації є ініціація 5'→3' нуклеолітичної деградації кінців ДНК, процес, який називають резекцією кінців ДНК. Резекція кінців є важливою для створення одноланцюгових виступаючих ділянок ДНК, які служать субстратом для рекомбінази Rad51 для ініціації гомологічної рекомбінації та є стійкими до репарації негомологічного з'єднання кінців [50]. Останні дані привертають увагу до оцінки порушень механізмів системи гомологічної рекомбінаційної репарації ДНК (HRR) в пухлинній тканині. [29, 103, 143, 151]

Гомологічна рекомбінація є життєво важливим процесом для відновлення розривів дволанцюгової ДНК. Варіанти зародкової лінії в шляху HR, що складаються щонайменше з 10 генів, таких як *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C* та *RAD51D*, призводять до спадкової схильності до певних видів раку, включаючи РЯ, РГЗ, простати та підшлункової залози. Проникність патогенних варіантів зародкової лінії кожного гена варіюється, тоді як всі пов'язані з ними білкові продукти є незамінними для підтримання високої точності системи відновлення ДНК за допомогою HR [165, 218].

Гени *BRCA1* та *BRCA2* кодують білки, які є супресорами пухлин і в нормі експресуються в клітинах грудної залози та інших тканинах, де вони беруть участь у репарації ушкоджень ДНК (у тому числі дволанцюгових розривів). Ці гени є настільки важливими у підтримці геномної стабільності, що виникнення мутацій у генах *BRCA1/2* асоціюють з 50-80% ймовірністю розвитку онкологічних захворювань протягом життя [86, 90, 114, 124].

Гени *ATM*, *ATR*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *FANCL* - кодують білки, які за функціями належать до трансфераз, кіназ, серин/треонінових протеїнкіназ, фосфопротеїнів. Дані білки задіяні у таких біологічних процесах, як клітинний цикл, пошкодження ДНК, репарація ДНК та альтернативний сплайсинг, клітинна адгезія [89, 194, 197, 214, 217].

Ген *AR*-кодує андрогеновий рецептор - фактор транскрипції, який регулює експресію генів шляхом взаємодії з ДНК, також виконує інші функції, не пов'язані із взаємодією з ДНК [189].

Ген *BARD1*- цей ген кодує білок, який взаємодіє з N-кінцевою областю *BRCA1*. На додаток до його здатності зв'язувати *BRCA1* *in vivo* та *in vitro*, він має гомологію з 2 найбільш збереженими ділянками *BRCA1*: N-кінцевим мотивом RING і C-кінцевим доменом BRCT. Мотив RING - це багата цистеїном послідовність, яка міститься в різноманітних білках, які регулюють ріст клітин, включаючи продукти генів-супресорів пухлин і доміантних протоонкогенів [116, 197].

Ген *BRIP1*-кодує білок, який є членом родини геліказ RecQ DEAN і взаємодіє з *BRCA1*. Зв'язаний комплекс важливий для нормальної функції відновлення дволанцюгового розриву *BRCA1*. Цей ген може бути мішенню зародкових мутацій, що викликають рак [197].

Ген *NBN*- кодує білок, який за функцією належить до фосфопротеїнів. Задіяний у таких біологічних процесах, як клітинний цикл, пошкодження ДНК, репарація ДНК, мейоз [197].

Ген *PALB2* (Partner and localizer of BRCA2)-кодує білок, який за функцією належить до фосфопротеїнів. Задіяний у таких біологічних процесах,

як пошкодження ДНК, репарація ДНК, рекомбінація ДНК. Білок має сайт для зв'язування з ДНК [132, 197, 214].

Ген *PTEN*-кодує білок, який являє собою ліпідну фосфатазу, яка відповідає за регуляцію сигнального шляху РІЗК. За рахунок цього стає можливим блокування клітинного циклу в фазі G1 та апоптоз. Цей ген був ідентифікований як пухлинний супресор, який мутує у великій кількості видів раку з високою частотою [93].

RAD51B, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*- сімейство генів, які кодують одноіменні білки необхідні для відновлення пошкодженої ДНК та беруть участь у гомологічній рекомбінації. Білок, створений геном *BRCA2*, зв'язується з білком RAD51 і регулює його, щоб виправити розриви в ДНК. Ці розриви можуть бути викликані природним або медичним випромінюванням. Вони також відбуваються, коли хромосоми обмінюються генетичним матеріалом (коли частини хромосом міняються місцями) під час підготовки до поділу клітини. Білок *BRCA2* транспортує білок RAD51 до місць пошкодження ДНК у клітинному ядрі. Потім RAD51 зв'язується з пошкодженою ДНК і охоплює її білковою оболонкою, що є важливим першим кроком у процесі відновлення. На додаток до асоціації з *BRCA2*, білок RAD51 також взаємодіє з білком, створеним геном *BRCA1*. Відновлюючи ДНК, ці три білки відіграють певну роль у підтримці стабільності геному людини [90, 132, 197].

Ген *STK11*- кодує білок, який кодується цим геном, є серин/треонінкіназою, яка регулює полярність клітин і енергетичний метаболізм і функціонує як супресор пухлин. Мутації в цьому гені пов'язані з аутосомно-домінантним синдромом Пейтца-Єгерса, а також з раком шкіри, кишечника, грудної залози, підшлункової залози [102].

TP53- це ген, який кодує білок-супресор p53. Його функція полягає у контролі клітинного поділу. При виникненні будь-якої мутації ДНК ген *TP53* запускає механізми відновлення. Внаслідок цього процесу пошкоджена генетична ділянка відновлюється – репарується – або клітина з пошкодженою ДНК піддається запрограмованій загибелі – апоптозу. Таким чином, ген *TP53*,

спільно з іншими генами-супресорами, перешкоджає зростанню та розвитку потенційної пухлини. За цю захисну властивість його часто називають «вартовим геному». Перебудова (мутація, аномалія) в локусі хромосоми 17p веде до втрати активності гена *TP53*, що призводить до неконтрольного розмноження пухлинних клітин [62, 93, 189, 198].

Гени *KRAS*, *NRAS*-кодують білки, які є протоонкогенами які часто мутують в ракових пухлинах людини. Ці білки це ГТФ (гуанозинтрифосфатази), які функціонують як молекулярні перемикачі, що регулюють шляхи відповідальні за проліферацію та виживання клітин. Ras (Rat sarcoma proteins) задіяні в різних каскадах передачі сигналу, з яких найбільше вивчений MAP-кіназний каскад. До злоякісної трансформації клітин можуть призводити як точкові мутації Ras, що викликають постійну активацію білка через порушення його здатності гідролізувати ГТФ(гуанозинтрифосфат), так і мутації багатьох генів, що беруть участь у тому ж шляху передачі сигналу [199].

Згідно досліджень нідерландських вчених, мутації в генах *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* та *ATM* були присутні приблизно в 3% випадків РЯ [106, 213].

Основні етапи гомологічної рекомбінації включають:

- Розпізнавання та обробка дволанцюгового розриву ДНК — білковий комплекс MRN (MRE11–RAD50–NBS1) здійснює детекцію дволанцюгових розривів ДНК (DSB) та ініціює 5'→3' резекцію кінців, у результаті чого формуються одониткові 3'-хвости.
- Зв'язування та координація RAD51 — білок RAD51 формує нуклеопротейновий філамент на одонитковій ДНК, що забезпечує пошук гомологічної послідовності та ініціює процес гомологічного спарювання.
- Синтез ДНК за матрицею — ДНК-полімерази здійснюють синтез відсутньої ділянки ДНК, використовуючи сестринську хроматиду як матрицю.

- Розрив та лігування — відновлений фрагмент ДНК інкорпорується в структуру хромосоми з подальшим лігуванням ланцюгів, що забезпечує повне відновлення цілісності генетичного матеріалу без втрати нуклеотидної послідовності.

Цей процес критично важливий для стабільності геному, особливо під час реплікації клітин та поділу хромосом.

Ключові білки та регулятори гомологічної рекомбінації:

- BRCA1 та BRCA2 — ключові фасилітатори білка RAD51, які забезпечують його рекрутування, точну локалізацію та стабілізацію нуклеопротейнових комплексів у зоні дволанцюгового розриву ДНК.
- RAD51 — центральний ефекторний білок гомологічної рекомбінації, відповідальний за пошук гомологічної ділянки ДНК та ініціацію процесу інвазії нитки.
- PALB2, FANCD2, ATM/ATR — регуляторні білки, що координують ініціацію репарації, сигнальну відповідь на ушкодження ДНК та контроль точності відновлення геному.

Порушення механізмів гомологічної рекомбінації (HR) призводить до генетичної нестабільності, що є однією з ключових характеристик канцерогенезу. Недостатня або дефектна HR сприяє накопиченню мутацій, хромосомних делецій і транслокацій, що має фундаментальне значення для злоякісної трансформації клітин [94, 103].

Інша важлива терапевтична концепція — синтетична летальність — реалізується при використанні інгібіторів PARP у пацієнток із дефектами HR. PARP-інгібітори блокують репарацію одностранных розривів, що призводить до перетворення їх у дволанцюгові розриви під час реплікації [192]. У клітинах із дефіцитом гомологічної рекомбінації це призводить до накопичення невідновлюваних ушкоджень ДНК та індукції апоптозу, тоді як клітини зі збереженою функцією HR спроможні ефективно репарувати такі пошкодження. Такий механізм лежить в основі використання PARP-інгібіторів

у лікуванні пацієток з мутаціями в генах *BRCA1/2* та HRD-позитивних пухлин [67, 121, 124].

У сучасній онкогінекології визначення дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD) розглядається як один із ключових молекулярних предикторів чутливості РЯ до платиновмісної хіміотерапії та PARP-інгібіторів. У зв'язку з цим було розроблено та впроваджено низку молекулярно-діагностичних платформ, що дозволяють оцінювати рівень геномної нестабільності пухлинного матеріалу на основі комплексного аналізу структурних порушень геному. Найбільш клінічно валідованими серед них є тести myChoice CDx (Myriad Genetics) та FoundationOne CDx (Foundation Medicine), які широко застосовуються у великих рандомізованих клінічних дослідженнях та рекомендовані для стратифікації пацієток із РЯ [130, 140]. На рисунку 1.1 подано ліву панель: myChoice CDx (Myriad Genetics), яка використовує запатентовану формулу для розрахунку показника геномної нестабільності на основі трьох геномних елементів: LOH (Loss of Heterozygosity — втрата гетерозиготності), TAI (Telomeric Allelic Imbalance — теломерний алельний дисбаланс) та LST (Large-Scale State Transitions — великомасштабні хромосомні перебудови). GIS (Genomic Instability Score — показник геномної нестабільності) ≥ 42 та/або статус мутації *BRCA1/2* і визначається як дефіцит гомологічної рекомбінації (HRD). У дослідженні PRIMA (NCT02655016), в якому вивчалася первинна підтримуюча терапія нірапарибом у пацієнтів з прогресуючим РЯ, які мали повну або часткову відповідь на первинну хіміотерапію, представлено частку зареєстрованих пацієнтів, в яких статус пухлинного матеріалу був позначений як HRD-позитивний та HRD-негативний [85, 145]. Права панель: FoundationOne CDx (Foundation Medicine) включає показник %LOH, що вимірює відсоток геномного LOH як маркера позитивного результату HRD, %LOH ≥ 16 позначається як %LOH-high. У дослідженні ARIEL3 (NCT01968213), в якому вивчалася підтримуюча терапія рукапарибом у пацієнтів з рецидивом РЯ, чутливим до платини, які мали повну або часткову

відповідь на останній курс хіміотерапії на основі платини, представлена частка пацієнтів, які були позначені як *BRCA1/2*-позитивні [120, 161].

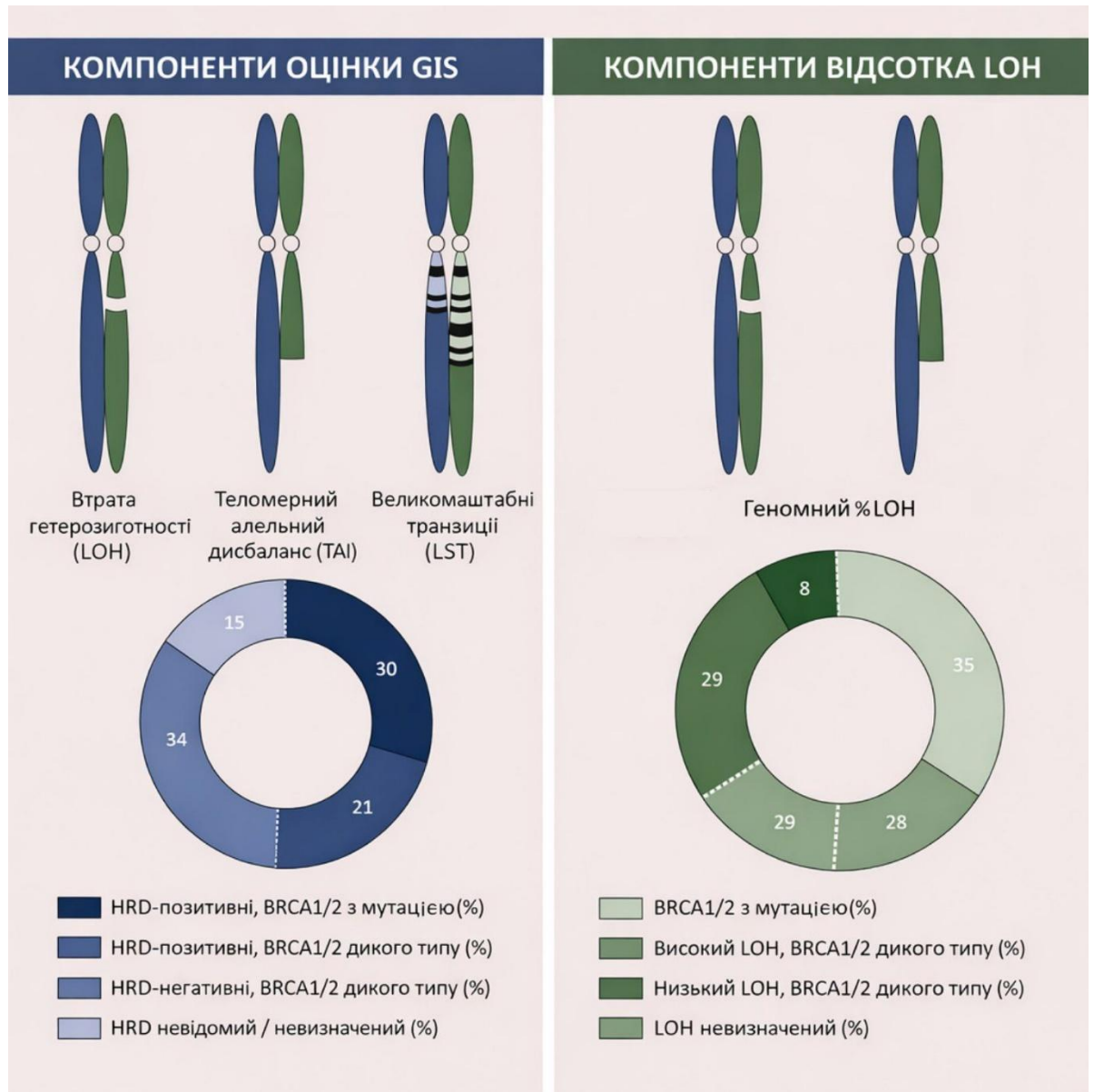


Рис. 1.1 Сучасні клінічні геномні аналізи для визначення позитивності HRD. Ліва панель: myChoice CDx (Myriad Genetics) з використанням геномних елементів: LOH, TAI та LST. Права панель: FoundationOne CDx (Foundation Medicine) включає показник %LOH [151]

Примітки* -LOH, Loss of Heterozygosity — втрата гетерозиготності

TAI, Telomeric Allelic Imbalance — теломерний алельний дисбаланс)

LST, Large-Scale State Transitions — великомасштабні хромосомні перебудови

У своєму дослідженні китайські вчені вивчали зв'язок між дефіцитом гомологічної рекомбінації (HRD) та варіаціями генів репарації гомологічної рекомбінації (HRR), відмінних від *BRCA1/2*. 27,3% (132/483) пацієток з РЯ, РГЗ, раком ендометрію, передміхурової залози та підшлункової залози, які мали варіації HRR, відмінні від *BRCA1/2*, були HRD-позитивні. Мутації зародкової лінії були пов'язані зі значно вищими показниками HRD, ніж соматичні мутації, тоді як біалельні зміни не виявляли сильнішого зв'язку з HRD порівняно з моноалельними змінами. Високі показники HRD (66,7-100,0%) були пов'язані з варіаціями *PALB2*, *RAD51C/D* та *RAD54L*, тоді як низькі показники HRD+ (0-37,5%) відповідали варіаціям *PTEN*, *ATM*, *BRIP1*, *CDK12* та *NBN*, на які може впливати ступінь варіації та тканинне походження [124].

Визнання дефіциту гомологічної рекомбінації як частоті особливості високодиференційованого серозного раку яєчників (HGSOС) змінило парадигми лікування. Інгібітори полі(АДФ-рибози) полімерази (PARP) передбачають протипухлинну ефективність у пацієток з РЯ [151]. Такі клінічні аналізи як myChoice CDx та FoundationOne CDx, є дороговартісними додатковими діагностичними засобами, які дозволяють ідентифікувати пацієнтів з HRD-позитивним РЯ [151].

Таким чином, порушення механізмів гомологічної рекомбінації має значний вплив на виникнення, розвиток, інвазію і метастазування пухлинних клітин, а також на чутливість пухлин до радіотерапії та хіміотерапії.

1.4 Сучасні методи дослідження гомологічної рекомбінації при раку яєчників

На сьогодні розроблено низку сучасних методів для оцінки стану гомологічної рекомбінації як у клінічних дослідженнях, так і в рутинній практиці.

1. Аналіз мутацій генів HRR (Next-Generation Sequencing)

Провідним методом молекулярного профілювання є секвенування нового покоління (NGS) із широкими панелями генів, пов'язаних із шляхом гомологічної рекомбінації та іншими репаративними механізмами. За допомогою NGS досліджують як спадкові (гермінальні), так і соматичні мутації у ключових генах — *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *BRIP1* та ін. Перевага цього підходу полягає у здатності одночасно виявляти точкові мутації, делеції, інсерції та структурні перебудови в межах великої кількості генів із високою чутливістю та специфічністю [52, 106, 134,].

NGS-панелі також включають оцінку «гарячих точок» (hotspots) у генах *BRAF*, *ERBB2*, *KRAS*, *NRAS*, *PIK3CA*, що дозволяє охопити зміни, релевантні до механізмів канцерогенезу та терапевтичної чутливості. У клінічній практиці результати NGS дослідження використовують для стратифікації пацієток, прогнозування відповіді на PARP-інгібітори та прийняття рішення про включення до цільових терапевтичних протоколів [76, 97, 115].

2. Оцінка геномної нестабільності (Genomic Instability Score)

Методи оцінки геномних «шрамів», що виникають внаслідок дефіциту гомологічної рекомбінації, дозволяють охарактеризувати функціональну неспроможність системи репарації на рівні всього геному [121, 149, 215].

. До таких шрамів належать:

- LOH (Loss of Heterozygosity) — втрата гетерозиготності, що виникає при втраті одного з алелів;
- TAI (Telomeric Allelic Imbalance) — порушення рівноваги алелів у теломерних ділянках;

- LST (Large-Scale State Transitions) — великомасштабні хромосомні перебудови.

На основі цих показників обчислюється Genomic Instability Score (GIS), який широко використовується, зокрема, в комерційних тестах myChoice CDx (Myriad Genetics)[130, 151]. $GIS \geq 42$ у поєднанні з наявністю/відсутністю мутацій *BRCA1/2* вважається маркером HRD-позитивного статусу, що асоціюється з підвищеною чутливістю до PARP-інгібіторів [37, 160].

3. %LOH-аналіз у FoundationOne CDx

Інший підхід до оцінки геномної нестабільності реалізовано в платформі FoundationOne CDx (Foundation Medicine), де аналізується %LOH — відсоток геномного LOH, що є маркером широкомасштабних порушень [140, 190]. Значення $\%LOH \geq 16\%$ розглядається як LOH-high і використовується для класифікації HRD-позитивних випадків у межах комплексного профілювання.

4. Імуногістохімічні маркери репарації ДНК

Хоча імуногістохімія не дає прямої інформації про функціональний стан гомологічної рекомбінації, вона дозволяє ідентифікувати певні порушення, характерні для HRD-позитивних пухлин [18, 192].

- «Аномальна» експресія p53 (дифузна надекспресія або повна відсутність) часто корелює з порушенням репарації ДНК;
- Зміни в експресії маркерів *RAD51* можуть відображати дефіцит гомологічної рекомбінації у пухлинних клітин.

Ці маркери застосовуються комплексно з молекулярними тестами для уточнення підтипу пухлини та прогнозу відповіді на терапію [42].

5. Цитогенетичні та молекулярно-геномні підходи

Деякі дослідження використовують методи масивного секвенування (WES, WGS) або оцінку структурних варіацій ДНК для виявлення складніших порушень геному, що неможливо ідентифікувати лише за панельними дослідженнями. Попри високу вартість і трудомісткість, ці підходи продовжують розширювати наше розуміння механізмів HRD і можуть стати частиною майбутніх стандартів [203].

1.5 Сучасні підходи до комбінованої терапії раку яєчників

Лікування РЯ є складним завданням, оскільки майже 75% випадків діагностуються на пізніх стадіях. Лікування першої лінії з агресивною циторедукцією та ад'ювантною терапією визначає результат. Незважаючи на повну відповідь на первинне лікування, більшість пацієнтів рецидивує. Варіанти лікування рецидиву захворювання залежать від інтервалу без платини. Системна терапія є основою лікування, а вторинна циторедукція може бути корисною для окремих пацієнтів. Нові терапевтичні засоби додаються до лікування першої лінії та при рецидиві для покращення результату [26, 84].

Протягом десятиліть терапевтичні можливості лікування раку яєчників значно покращилися завдяки вдосконаленню хірургічних методів, а також наявності нових ефективних препаратів, здатних продовжити тривалість життя пацієнтів [107]. Однак, через свою клінічну, біологічну та молекулярну складність, РЯ все ще вважається однією з найскладніших для лікування пухлин. У цьому контексті кілька досліджень підкреслили, як міждисциплінарний підхід до цієї патології покращує прогноз та виживання пацієнтів з раком яєчників. Виходячи з цього, метою цього огляду є представлення останніх переваг у діагностиці, стадіюванні та лікуванні РЯ, підкреслюючи переваги орієнтованого на пацієнта підходу та важливість міждисциплінарної команди для лікування РЯ [11, 12, 70].

У додатку В наведено стадіювання РЯ відповідно до міжнародно визнаних класифікацій TNM та FIGO (8-ма редакція), які є базовими інструментами для оцінки поширеності пухлинного процесу. Класифікація ґрунтується на аналізі локального поширення первинної пухлини (T), ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N) та наявності віддалених метастазів (M), що дозволяє стандартизувати діагноз, визначити стадію захворювання та забезпечити порівнюваність клінічних і наукових даних. Використання системи FIGO в поєднанні з TNM забезпечує уніфікований підхід до

стратифікації пацієток, вибору оптимальної тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання.

На початкових стадіях РЯ стандартом хірургічного лікування є виконання двобічної сальпінгофоректомії, гістеректомії та хірургічного стадіювання. Обов'язково проводиться візуальне обстеження черевної порожнини і тазу з метою виключення поширення імплантанційних метастазів. Проводиться хірургічне стадіювання, яке включає взяття перитонеальних змивів, біопсію очеревини (очеревина тазу, латеральних каналів черевної порожнини та діафрагми (4–6 зразків), оментектомію, тазову та парааортальну лімфодисекцію на рівні лівої ниркової вени, а також апендектомію при муцинозному РЯ. Відкрите хірургічне втручання залишається стандартним підходом, незважаючи на стрімкий розвиток малоінвазивних методик. Вибір даної тактики ґрунтується на можливості оцінити поширеність процесу та знизити ризик розриву капсули первинної пухлини під час її видалення. Зазвичай малоінвазивні методики, а саме: діагностична лапароскопія може застосовуватись з метою отримання біопсійного матеріалу при поширених стадіях РЯ та повторного стадіювання, якщо до цього був видалений уражений яєчник. Стадіювання лімфатичних вузлів є «умовно необхідною» процедурою при початкових формах РЯ і включає двобічну тазову і парааортальну лімфаденектомію до рівня нижнього краю лівої ниркової вени. Ураження лімфатичних вузлів становить 10-15 % при початкових стадіях РЯ [7, 19]. Відповідно, рекомендовано видаляти візуально збільшені лімфатичні вузли та всі видимі метастази пухлини. Не існує даних, які підтверджують, що виконання лімфодисекції підвищує загальну виживаність у пацієток з початковими стадіями РЯ.

Пацієтки в яких не було адекватного оперативного лікування та хірургічного стадіювання підлягають діагностичні лапароскопії для вирішення подальшої тактики лікування.

Органозберігаюче хірургічне лікування може бути проведено в молодих пацієток при ІА стадії захворювання. Об'єм- однобічна сальпінгофоректомія

та повне хірургічне стадіювання. Цей підхід є безпечним у пацієток з такими гістологічними підтипами РЯ серозний, ендометріоїдний та муцинозний рак з експансивним ростом. Також можна виконувати хірургічне лікування зі збереженням репродуктивної функції у хворих зі стадією IC1 та ступенем диференціації пухлини G1 [8, 100].

Стандартна ад'ювантна хіміотерапія складається з шести циклів на основі платини. Дослідження Gynecologic Oncology Group (GOG), яке порівнювало три з шістьма циклами ад'ювантної хіміотерапії паклітакселом-карбоплатином, не виявило значного зниження ризику рецидиву при тривалішому лікуванні, але спостерігалася додаткова токсичність. Пацієтки з серозною карциномою отримують користь від тривалішої ад'ювантної хіміотерапії порівняно з несерозними пухлинами. Доведено при початкових стадіях РЯ ад'ювантна хіміотерапія (АХТ) на основі препаратів платини після хірургічного лікування підвищує загальну (ЗВ) та безрецидивну виживаність (БРВ). «Золотим стандартом» вважається схема карбоплатин + паклітаксел. Режим введення 1раз на 21 день [79, 84].

Карбоплатин є синтетичний лікарський засіб, який за своєю хімічною структурою є комплексною сполукою платини. Механізм дії препарату подібний до алкілюючих протипухлинних засобів, та полягає у дії препарату на ДНК злоякісних клітин. Карбоплатин призводить до зшивки ниток ДНК, що порушує її структуру, унаслідок чого відбувається зупинка мітозу пухлинних клітин, гальмування росту, а в кінцевому підсумку — апоптоз злоякісної клітини. Карбоплатин також впливає на пухлину та її метастази шляхом впливу на імунну систему організму (шляхом так званої «платинізації» імунної системи). Паклітаксел є антимітотичним агентом, який діє на мікротрубочковий апарат клітини. Він стимулює складання мікротрубочок з димерів тубуліну і стабілізує їх, запобігаючи деполімеризації. Внаслідок цього порушується нормальний процес динамічної реорганізації мікротрубочкових мереж, важливий для клітинних функцій на етапах інтерфази і мітозу. Окрім того, паклітаксел спричиняє утворення аномальних скупчень або «зв'язок»

мікротрубочок протягом клітинного циклу, а також множинних «зірок» з мікротрубочок під час мітозу.

При III-IV стадіях РЯ на початковому етапі здійснюється діагностична лапароскопія з метою отримання біопсійного матеріалу та хірургічного стадіювання. При встановленні діагнозу за класифікацією FIGO III-IV стадія РЯ використовується поєднання неoad'ювантної хіміотерапії з наступною первинною циторедукцією +/- HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) та після ад'ювантної хіміотерапії [9, 45, 68, 180, 219].

Хірургічне втручання при РЯ спрямоване на досягнення повної або оптимальної циторедукції, що визначається як повне макроскопічне видалення пухлини без візуальної залишкової хвороби, оскільки було показано, що це значно збільшує загальну виживаність та виживаність без прогресування. Це вимагає максимальних хірургічних зусиль і може вимагати резекції кишечника, діафрагмального та перитонеального стріпінгу, спленектомії та видалення об'ємних парааортальних лімфатичних вузлів. Вища кількість доказів свідчить про те, що хірургічний досвід та спеціалізована підготовка призводять до покращення показників повної циторедукції. Таким чином, пацієнтам з поширеними стадіями РЯ рекомендується проводити оперативне лікування в спеціалізованих центрах з відповідною інфраструктурою та кваліфікованою мультидисциплінарною командою. Пацієнти з макроскопічною повною резекцією та клінічно негативними лімфатичними вузлами не отримують користі від системної лімфаденектомії, що безпідставно збільшує частоту післяопераційних ускладнень та смертності.

Час проведення хірургічної циторедукції досі є предметом дискусій. Золотим стандартом у пацієнтів із захворюванням III-IV стадії є первинна циторедуктивна хірургія, якщо загальний стан пацієнта дозволяє здійснити операцію та повна резекція видається можливою, з подальшим системним лікуванням. Первинна циторедукція також рекомендується пацієнтам з менш хіміочутливими підтипами РЯ (муцинозним та низькозлоякісним серозним).

У випадку неможливості проведення повної циторедукції пацієнткам проводять неoad'ювантну хіміотерапію (НАХТ). Відповідно до результатів трайлів EORTC55971 та CHORUS, показники загальної виживаності та виживаності без прогресування у пацієнок з III–IV стадіями РЯ, яким було проведено НАХТ та первинну відтерміновану циторедуктивну операцію, були однакові з показниками групи пацієнок, яким здійснено первинну циторедукцію [201]. Клінічне дослідження TRUST встановило, що пацієнтки які отримала 3 цикли НАХТ з наступною інтервальною циторедукцією мали вищі показники повної циторедукції і менший відсоток післяопераційних ускладнень [56, 195]. Протипоказом до проведення первинного хірургічного лікування у пацієнок з поширеним РЯ III–IV стадії є глибока інфільтрації у брижі тонкого кишечника; дифузного канцероматозу тонкого кишечника, інвазія шлунка, дванадцятипалої кишки, головки або тіла підшлункової залози; ураження сонячного сплетіння, печінкових артерій або лівої шлункової артерії; також при наявності відділених метастазів в печінку, легені та головний мозок [180].

Внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія не є стандартними методами лікування при РЯ [5, 36, 209]. Однак американські вчені довели, що при первинному РЯ комбінація НІРЕС з інтервальною циторедуктивною хірургією та НАХТ значно покращила 5-річну виживаність (393 пацієнтки, ВШ=0,77; 95%ДІ:0,67–0,90; $p=0,001$) та виживаність без прогресування (ВШ=0,60; 95%ДІ:0,41–0,87; $p=0,008$) порівняно зі стандартним лікуванням. За відсутності неoad'ювантної хіміотерапії використання НІРЕС +первинна циторедукція не було пов'язане з жодною перевагою виживання (126 пацієнок, 4-річна загальна виживаність ВШ=0,93; 95% ДІ 0,57–1,53; значення $p=0,781$). При первинному поширеному РЯ комбінація НІРЕС з інтервальною CRS та неoad'ювантною хіміотерапією є безпечним варіантом, який значно покращив 5-річну загальну виживаність та виживаність без прогресування. Його використання в інших клінічних випадках слід продовжувати розглядати як експериментальне [74, 125, 163].

Курс АХТ показаний усім пацієнткам із II–IV стадіями РЯ. Стандартною є схема паклітаксел + карбоплатин (препарати вводять внутрішньовенно кожні 3 тижні, тривалість 6 курсів). У разі виникнення небажаних явищ паклітаксел може бути замінений на доцетаксел або ліпосомальний доксорубіцин [84, 126].

При гістологічних підтипах РЯ, а саме: високодиференційованому серозному, муцинозному та світлоклітинному стандартом лікування є оптимальне хірургічне лікування. Це пов'язано з низькою чутливістю даних гістологічних варіантів РЯ до хіміотерапевтичного лікування [48, 169].

У разі розвитку рецидиву РЯ доцільним є проведення циторедуктивного хірургічного втручання у ретельно відібраних пацієнток, яке має виконуватися в умовах спеціалізованих центрів [1, 2]. До цієї когорти належать хворі, у яких існує можливість досягнення повної циторедукції. Основними чинниками, що прогнозують успішне виконання повної циторедуктивної операції, є позитивний показник AGO, інтервал після завершення платиновмісної хіміотерапії понад 6 місяців, задовільний функціональний стан пацієнтки, повне видалення пухлинної тканини під час первинного хірургічного лікування, відсутність значного асцити (менше 500 мл), відсутність нерезектабельних вогнищ за даними візуалізаційних методів дослідження, а також відсутність протипоказань до оперативного втручання, зокрема тяжкої супутньої патології чи серйозних ускладнень після попередніх операцій [30, 183].

Доцільним є застосування бевацизумабу у поєднанні з хіміотерапією другої лінії (платиновмісні режими у комбінації з гемцитабіном або паклітакселом) із подальшим переходом на підтримуючу терапію бевацизумабом до моменту прогресування захворювання або появи токсичних ускладнень. Зазначена тактика розглядається як рекомендований варіант першої лінії лікування платиночутливого рецидивного РЯ. Використання такої схеми дозволяє продовжити виживання без прогресування пацієнток, однак не супроводжується достовірним впливом на показники загальної виживаності [158, 223].

Застосування бевацизумабу у поєднанні з неплатиновими хіміотерапевтичними препаратами другої та третьої лінії (щотижневий паклітаксел, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, топотекан) використовується у пацієток із рецидивним РЯ, резистентним до платиновмісної терапії. Дані клінічних досліджень свідчать, що використання зазначеної комбінації супроводжується підвищенням частоти об'єктивної відповіді, покращенням показників якості життя та подовженням періоду виживаності без прогресування захворювання, водночас без впливу на загальну виживаність [146]. У разі рефрактерного перебігу (прогресування під час лікування або протягом 4 тижнів після останнього курсу) чи платинорезистентного захворювання (прогресування в межах 6 місяців після завершення терапії) хіміотерапевтичне лікування має бути орієнтоване насамперед на симптоматичний контроль та збереження або покращення якості життя пацієток. Вибір режиму хіміотерапії повинен ґрунтуватися на оцінці токсичності лікарських засобів, загального клінічного стану хворої та зручності способу їх введення.

Монохіміотерапія вважається стандартом лікування цієї категорії пацієток, оскільки використання комбінованих схем асоціюється з вищою частотою небажаних токсичних реакцій. До рекомендованих препаратів належать паклітаксел (у щотижневому режимі або з інтервалом 3 тижні), топотекан, пегільований ліпосомальний доксорубіцин та гемцитабін. За окремими показаннями можливе застосування платиновмісних режимів зі зменшеними інтервалами між курсами [158].

Для лікування пізнього рецидиву РЯ (прогресування після 6 місяців, а особливо після 12 місяців від завершення останнього курсу хіміотерапії) оптимальним підходом є двокомпонентна хіміотерапія на основі карбоплатину. У складі таких схем використовують паклітаксел, гемцитабін або пегільований ліпосомальний доксорубіцин. Поняття чутливості або резистентності до препаратів платини при рецидивному РЯ мають виключно терапевтичне значення. Пацієткам із підтвердженою або прогнозованою резистентністю до

платиновмісної терапії (ранній симптоматичний рецидив із низькою ймовірністю відповіді) доцільно призначати неплатинові хімотерапевтичні препарати у комбінації з бевацизумабом.

Оптимальною вважається тривалість платиновмісної хімотерапії у межах 6 курсів, оскільки ефективність меншої або більшої кількості циклів не має переконливого клінічного підтвердження. Лікування неплатиновими препаратами може продовжуватися доти, доки зберігається клінічна користь та прийнятний профіль переносимості. Щодо бевацизумабу, на сьогодні відсутні чітко визначені рекомендації стосовно тривалості його застосування; терапію цим препаратом зазвичай продовжують до появи ознак прогресування захворювання. Подальше використання бевацизумабу після підтвердженого прогресування не було предметом оцінки у клінічних дослідженнях [146, 223].

У пацієток із частковою чутливістю до платинових препаратів (прогресування в інтервалі від 6 до 12 місяців після останнього курсу) вищі показники загальної виживаності спостерігаються при застосуванні комбінації трабектедину з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або монотерапії PLD. Такий підхід ґрунтується на гіпотезі, підтвердженій результатами двох проспективних рандомізованих досліджень, згідно з якою штучне подовження періоду без застосування платинових препаратів може сприяти відновленню чутливості пухлини до цієї групи лікарських засобів [150].

Після хірургічного лікування та курсу АХТ у пацієток з III-IV стадіями РЯ із мутаціями в генах *BRCA1/2* затверджене використання підтримуючої терапії PARP-інгібіторами. Олапариб — це пероральний інгібітор полі(АДФ-рибозо) полімерази (PARP), ферменту, що відіграє критичну роль у репарації однострункових розривів ДНК. Інгібіція PARP призводить до накопичення пошкоджень у ДНК і клітинної загибелі, особливо в пухлинах із дефектами у механізмах репарації подвійних розривів (зокрема при мутаціях *BRCA1/2*). Цей ефект обумовлює синтетичну летальність у *BRCA*-мутованих пухлинах, що лежить в основі терапевтичної ефективності препарату.

Олапариб (торгова назва Лінпарза) зареєстрований для підтримуючої терапії дорослих пацієнтів з поширеним епітеліальним раком яєчників III/IV стадій після відповіді на платинову хіміотерапію, а також у пацієнтів із платиновичувливим рецидивом. PARP-інгібітор зв'язується з ферментом PARP і блокує його активність, що призводить до порушення репарації одониткових розривів ДНК. У нормальних клітинах це частково компенсується іншими шляхами (зокрема, гомологічною рекомбінацією). Проте в пухлинах із мутаціями *BRCA1/2* та іншими дефектами гомологічної рекомбінації компенсаторні механізми не працюють, що призводить до накопичення ДНК-пошкоджень і загибелі клітин [37, 77].

Класична схема лікування поширеного РЯ включає циторедуктивну операцію та платиновмісну хіміотерапію. У пацієток з *BRCA1/2*-мутаціями, що досягли повної або часткової відповіді на платину, застосування олапарибу у режимі підтримуючої терапії значно подовжує виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS) [154].

Дослідження SOLO1 (фаза III, рандомізоване, плацебо-контрольоване) включало пацієток із поширеним (III/IV) високотозлоякісним серозним або ендометріюїдним РЯ, що мали *BRCA1/2*-мутацію і відповіли на платиновмісну хіміотерапію. Після рандомізації олапариб значно подовжував медіану виживання порівняно з плацебо [37, 57]. У групі олапарибу медіана виживання була суттєво довшою (не досягнута або значно перевищувала плацебо), при цьому ризик прогресування або смерті знизився на ~70 %. Препарат мав керований профіль токсичності — найчастішими побічними явищами були анемія, нейтропенія, нудота та втома, які здебільшого потребували корекції дози, але не призводили до високої частоти відміни. Результати SOLO1 підтвердили ефективність олапарибу як підтримуючої терапії першої лінії у *BRCA*-асоційованому поширеному РЯ та закріпили його місце у стандарті лікування [38, 66].

Дослідження SOLO2 (фаза III) оцінювало ефективність олапарибу як підтримуючої терапії після відповіді на платинову хіміотерапію у пацієток з

платиночутливим рецидивом та мутаціями *BRCA1/2*. Результати показали значне покращення PFS в групі олапарибу порівняно з плацебо (приблизно 19,1 міс проти 5,5 міс). Перевага терапії спостерігалася у жінок із високозлоякісним серозним раком, що знову підкреслює роль *BRCA*-мутацій як предиктора ефективності. Ці дані обґрунтували застосування олапарибу як підтримуючої терапії у рецидиві платиночутливого РЯ у пацієток з *BRCA*-мутаціями [159].

Хоча клінічні дослідження *ARIEL3* та *ARIEL4* були фокусовані на *PARP*-інгібіторі рукапаріб, вони є корисними для порівняння ефектів цієї групи препаратів.

ARIEL3 — це рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, в якому рукапаріб використовувався як підтримуюча терапія у пацієнтів з платиночутливим рецидивом РЯ після відповіді на платинову хіміотерапію. Рукапаріб значно подовжив PFS порівняно з плацебо в усіх підгрупах, включно з *BRCA*-мутаційними, *HRD*-позитивними та загальною популяцією. Медіана PFS становила ~10,8 міс проти 5,4 міс у плацебо; найбільший ефект спостерігався у *BRCA*-мутаційних пацієнтів [120].

ARIEL4 порівнювало рукапаріб зі стандартною хіміотерапією у пацієнтів із рецидивом *BRCA*-мутаційного РЯ, які отримали ≥ 2 попередніх ліній терапії. Хоча медіана виживання в цьому дослідженні поліпшилась з рукапарібом порівняно з хіміотерапією, вплив на загальну виживаність був неоднозначний. Ці результати *ARIEL*-серії підтверджують, що *PARP*-інгібітори ефективні у підтримуючому режимі після відповіді на платину навіть у широкій популяції з рецидивом РЯ, але оптимальна стратегія застосування (особливо після кількох ліній терапії) потребує подальшого уточнення [114, 153].

Гормонозалежність раку яєчників (РЯ) залишається дискутабельним питанням сучасної онкогінекології, що зумовлено біологічною гетерогенністю пухлин і варіабельною експресією гормональних рецепторів. Більшість епітеліальних пухлин яєчників, зокрема високозлоякісний серозний рак, експресують рецептори естрогену, прогестерону та андрогену, однак їхня прогностична та предиктивна роль є неоднозначною. Низка досліджень

демонструє асоціацію PR-позитивності з кращою виживаністю, тоді як значення ER як маркера відповіді на терапію залишається суперечливим, що частково пояснюється різною біологічною роллю підтипів ER- α та ER- β [95, 179].

З патогенетичної точки зору стероїдні гормони можуть впливати на проліферацію, інвазію та апоптоз пухлинних клітин через активацію ядерних гормональних рецепторів і взаємодію з ключовими сигнальними шляхами (PI3K/АКТ, MAPK). Додаткову роль відіграють гонадотропіни та локальне гормональне мікрооточення, що може стимулювати ріст гормонально чутливих клонів клітин пухлини. Водночас відсутність єдиного рецепторного профілю для різних гістологічних підтипів РЯ значно ускладнює інтерпретацію результатів та екстраполяцію даних на широку клінічну практику [43, 111].

Клінічне застосування гормональної терапії при РЯ наразі не має чітко стандартизованих показань, однак розглядається як потенційний компонент комплексного лікування, переважно у разі рецидивного або хіміорезистентного РЯ. Антиестрогени (тамоксифен), інгібітори ароматази та аналог гонадотропін-рилізинг гормону продемонстрували помірну ефективність у вибраних підгрупах пацієнток з ER/PR-позитивними пухлинами, забезпечуючи стабілізацію хвороби у частини випадків. Таким чином, подальше вивчення гормонозалежності РЯ може не лише поглибити розуміння патогенезу та прогнозу захворювання, а й обґрунтувати персоналізоване використання гормональної терапії як малотоксичного доповнення до стандартних схем лікування [87, 123, 196].

У кількох дослідженнях було зроблено спробу поліпшити стандарт лікування платиночутливого РЯ та пухлин з рідкісними гістологічними типами (карциносаркома), але не вдалося продемонструвати клінічно або статистично значущої переваги. Це залишає відкритим питання про те, як ще більше оптимізувати системну терапію прогресуючого РЯ для поліпшення довгострокової виживаності та показників виліковності [4, 6, 202].

Оскільки РЯ характеризується високою смертністю, що пов'язано з пізнім виявленням і частими рецидивами, тому важливим є аналіз якості життя пацієнток залежно від варіанту лікування [21]. У дослідженні одеських лікарів (Україна) оцінено фізичний і психологічний компоненти здоров'я 74 пацієнток на первинний поширений РЯ III–IV стадій, які отримували різні схеми персоналізованої терапії. До початку лікування істотних відмінностей у показниках якості життя між групами не виявлено, проте в ранній післяопераційний період спостерігалось значне зниження як фізичного, так і психологічного здоров'я. Найбільш виражене зниження фізичного компонента якості життя відзначено у пацієнток після застосування НІРЕС, особливо в ранньому післяопераційному періоді [9, 30, 74, 180].

Жінки з РЯ можуть відчувати неприємні фізичні та психологічні наслідки в результаті лікування раку, саме тому під час та після лікування пацієнтки можуть вести малорухливий спосіб життя, що може погіршити якість життя. Саме тому фізична активність може забезпечити покращення серцево-легеневої системи, м'язової сили, здатності до рухливості, енергійності та якості життя жінок з РЯ [16, 20].

Дані сучасної літератури підкреслюють переваги фізичних вправ для багатьох результатів, орієнтованих на пацієнта, включаючи фізичне функціонування, рівні фізичної активності, втому, втрату ваги та виживання у кого були діагностовані злоякісні пухлини репродуктивної системи [117, 186]. Це має вирішальне значення для медичних працівників, включаючи хірургів, онкологів, онкологічних медсестер і фізичних терапевтів, щоб визначити періоди низького рівня фізичної активності впродовж всього захворювання, щоб направити до програми фізичної терапії або забезпечити відповідні втручання, адаптовані до характеристик, можливостей, потреб і переваг окремих пацієнтів. Крім того, під час встановлення діагнозу медичні працівники повинні наголошувати на необхідності постійних регулярних фізичних вправ протягом усього життя, оскільки малорухливий спосіб життя значною мірою пов'язаний з погіршенням якості життя [20, 184].

Лікарі з Харкова (Україна) вказують на те, що фізична терапія сприяє підвищенню виживання жінок з РЯ. Фізичні вправи знижують втому, підвищують якість сну та зменшують симптоми депресії. Потрібні подальші дослідження для більш детальних та індивідуальних рекомендацій стосовно виконання вправ, кількості часу фізичного навантаження та місця проведення (вдома чи в спеціалізованому центрі). Також потрібно враховувати у дослідженнях, який спеціаліст проводить лікувальне тренування хворих жінок [20].

Таким чином, проведений огляд літератури підтверджує доцільність включення молекулярно-генетичних маркерів, зокрема показників дефіциту гомологічної рекомбінації, до сучасних алгоритмів ведення пацієток з РЯ. Наявні дані обґрунтовують необхідність подальшого вивчення ролі HRD у прогнозуванні результатів лікування та визначають наукову і практичну значущість проведення власного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та поділ пацієнток на групи

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2022-2026 рр. в рамках науково-дослідної роботи кафедри онкології та радіології факультету післядипломної освіти Державного неприбуткового підприємства «Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького»: «Персоніфікація лікування первинних та рецидивних хворих з раком травного тракту, дихальної, сечостатевої системи і грудних залоз різних вікових категорій на основі клініко-морфологічних та молекулярних факторів прогнозу №0122U000167) на базі хіміотерапевтичного відділення Комунального неприбуткового підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» (м. Львів, вул. Гашека, 2а), а також на базі лабораторії генетичних досліджень «Західноукраїнська гістологічна лабораторія» (м. Львів, вул. Героїв УПА, 73) та медичної лабораторії CSD (м. Київ, вул. Жмеринська, 22Б).

Клінічне дослідження було виконане з дотриманням вимог щодо безпеки пацієнток, збереженням морально-етичних норм, прав та гідності людини відповідно до основних положень GCP (Good Clinical Practice - Належна клінічна практика 1996 року), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 року) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень з участю людей (1964-2000 рр.). Хворі підписували інформовані згоди щодо участі в дослідженні, схваленому комісією з питань етики наукових досліджень Державного неприбуткового підприємства «Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького» (протокол №11 від 19.12.2022, протокол №12 від 15.12.2025).

Критеріями включення в дослідження були:

- Пацієнтки з патогістологічно підтвердженим діагнозом РЯ в ІІІ-ІV стадії;
- Вік жінок понад 18 років;
- Загальний стан пацієнтки за ECOG в межах 0-1;
- Інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- ✓ Пацієнтки з патогістологічно підтвердженим діагнозом РЯ в І-ІІ стадії та муцинозною карциномою;
- ✓ Загальний стан пацієнтки за ECOG >1;
- ✓ Наявність важких супутніх серцево-судинних захворювань;
- ✓ Анемія важкого ступеня;
- ✓ Гепатити В та С;
- ✓ Відмова пацієнтки підписувати інформовану згоду.

З метою дослідження впливу даних про молекулярний профіль злоякісних субтипів пухлин яєчників на формування плану лікування, визначення ризику рецидиву та прогноз захворювання було проведено проспективне когортне дослідження яке включало 88 пацієнток з ІІІ-ІV стадіями РЯ. Діагноз РЯ було встановлено у відповідності до діагностичних критеріїв FIGO, NCCN та Наказу МОЗ України від 31.08.2023 № 1564 "Про внесення змін до Персонального складу мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Рак яєчників» [12, 126, 147].

Серед 88 пацієнток серозний високозлоякісна карцинома була виявлена у 61 (69,3%; 95%ДІ:59,0–78,0%) випадку. Ендоетріодна карцинома діагностована у 15 (17,0%; 95%ДІ:10,6–26,2%) пацієнток, тоді як світлоклітинна карцинома — у 12 (13,6%; 95%ДІ 8,0–22,3%) випадках.

Всіх пацієнток було поділено на 2 групи: хворим 1-ї групи вирішено було провести додатково до стандартних обстежень молекулярне профілювання, тоді як хворим 2-ї групи для визначення тактики лікування проводились стандартні клініко-морфологічні обстеження. Група 1 (пацієнтки, яким

проводилось молекулярне профілювання) – 44 жінки віком від 42 роки до 74 років (медіана віку 58 [50; 64,5] років), яким проводили молекулярні та імуногістохімічні дослідження з метою корегування схеми лікування, та група 2 (пацієнтки, яким не проводилось молекулярне профілювання) – 44 жінки віком від 39 років до 78 років (медіана віку 61 [52; 66] рік), яким лікування здійснювали за традиційною схемою та вищенаведених досліджень не робили.

2.2 Методи дослідження

При проведенні дисертаційної роботи було використано такі методи: епідеміологічні, клінічні, гістологічний, імуногістохімічний, молекулярно-генетичні дослідження та статистичне опрацювання отриманих результатів.

2.2.1 Клінічна характеристика пацієток на рак яєчника III-IV стадії

Зокрема ІІІС стадію РЯ мали 36 пацієток групи 1 (81,82 %, 95 % довірчий інтервал (ДІ) був у межах від 69,21% до 91,67%) та 38 пацієток групи 2 (86,36% (95%ДІ:74,79-94,78%)), $p>0,05$). Медіана віку пацієток першої групи із ІІІС стадією РЯ була співставлена з віком пацієток 2-ої групи: 57 [50; 66,3] років проти 61 [52,3; 66] року ($p>0,05$). Відповідно ІV стадію мали 8 хворих групи 1 (18,18% (95%ДІ:8,33-30,79%)) та 6 хворих групи 2 (13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%)), де $p>0,05$. Медіана віку пацієток із ІV стадією також достовірно не відрізнялась поміж групами: 59 [54; 60,8] років у першій та 64,5 [54; 67,5] роки у другій групі, де $p>0,05$ (рис. 2.1).

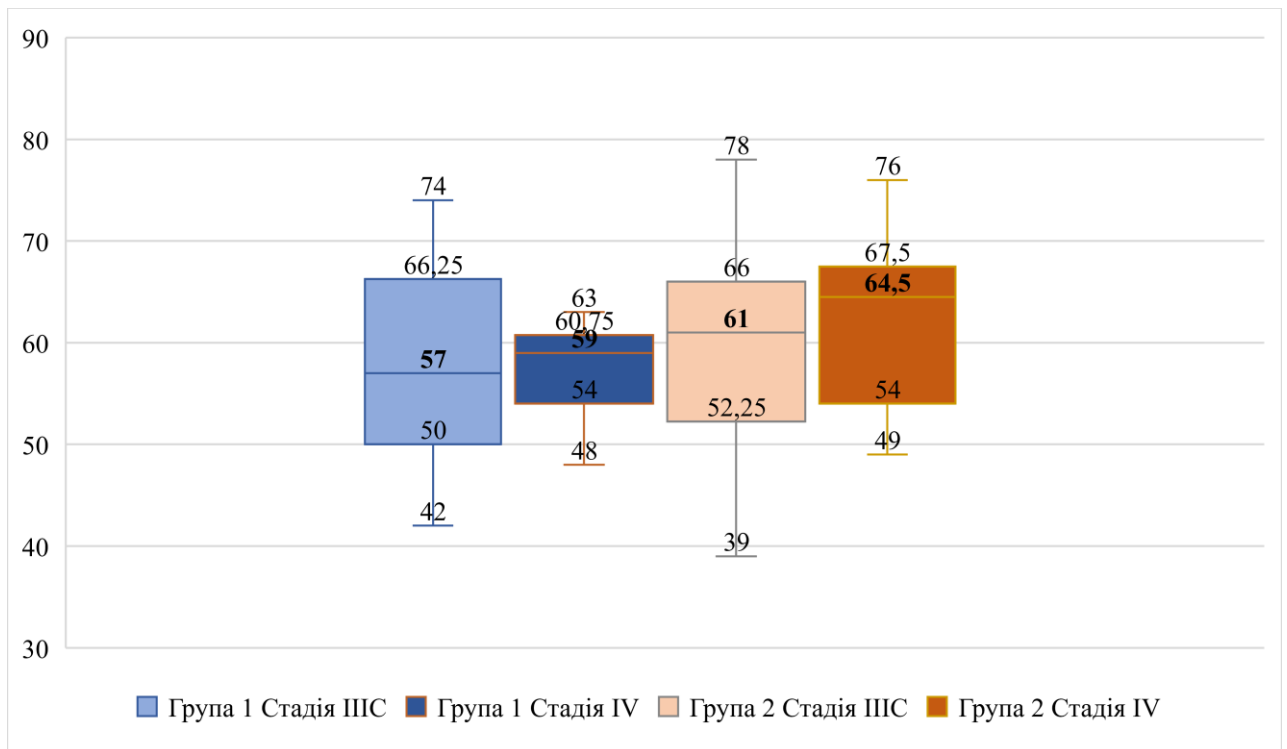


Рис. 2.1. Медіанні значення віку у жінок з різними стадіями раку досліджуваних груп, років

За результатами гістологічного та імуногістохімічного дослідження матеріалу пухлин у пацієток були діагностовані такі морфологічні типи : серозний рак high grade – у 68,18% (95%ДІ:53,83-80,96%) хворих групи 1 (n=30) та у 70,45%(95%ДІ:56,28-82,85%) хворих групи 2 (n=31, p>0,05); ендометріодна карцинома – у 18,18% (95%ДІ:8,33-30,79%) пацієток групи 1 (n=8) та у 15,91% (95%ДІ:6,74-28,04%) пацієток групи 2 (n=7, p>0,05); світлоклітинна карцинома – однаково у двох групах, по 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21 %, n=6) (рис. 2.2).

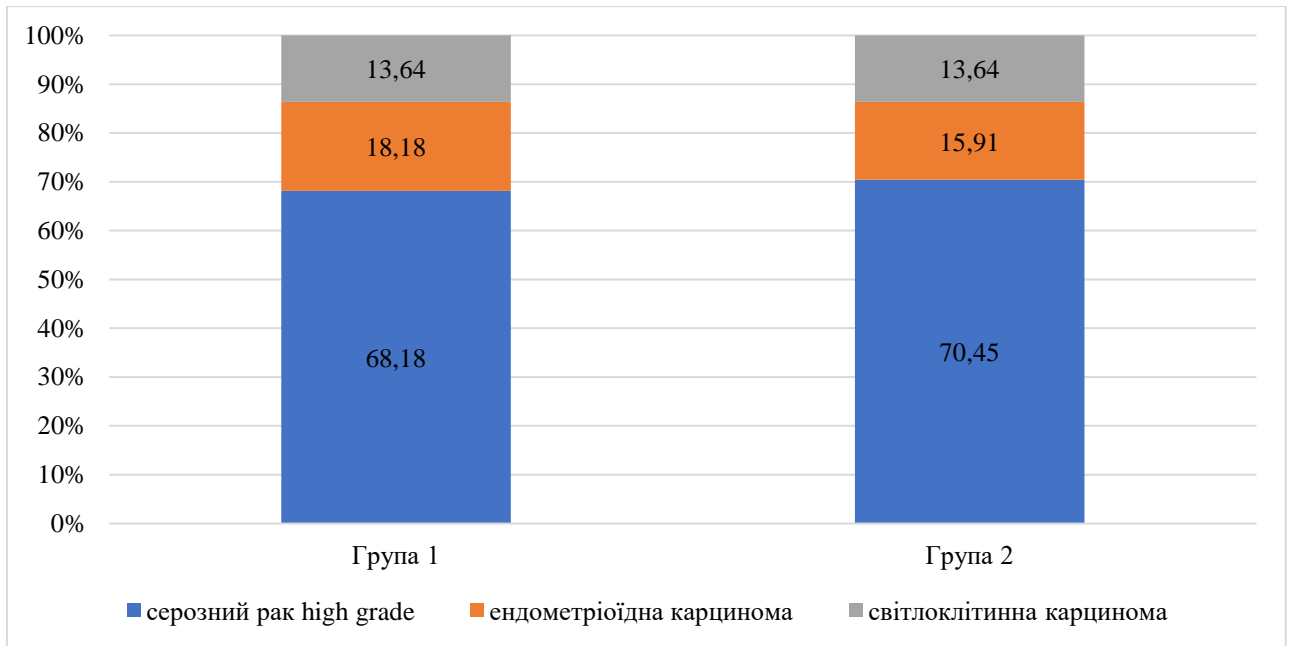


Рис. 2.2. Розподіл гістологічних форм раку у жінок досліджуваних груп (%)

Клінічні методи обстеження пацієток при поступленні в хіміотерапевтичне відділення включали збір та аналіз скарг, анамнез хвороби та життя, об'єктивний статус з визначенням ECOG (табл.2.1), онкологічний анамнез серед родичів I-III ступеня спорідненості з особливим акцентом на РЯ та РГЗ. До уваги бралися результати гістологічного дослідження пухлинного матеріалу та консультативне заключення онкогінеколога про встановлення РЯ.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієток з раком яєчників відповідно до ECOG статусу

Бал	Статус пацієнта
0	Пацієнтка повністю активна, здатна виконувати таку ж роботу, як і до захворювання
1	Пацієнтка не здатна виконувати важку працю, але може виконувати легку або сидячу роботу
2	Пацієнтка лікується амбулаторно, здатна до самообслуговування, але не може тривало працювати. Понад 50% денного часу проводить активно – у вертикальному положенні
3	Пацієнтка здатна лише до обмеженого самообслуговування, проводить в кріслі або ліжку понад 50 % часу вдень
4	Пацієнтка з обмеженими можливостями, якій важко себе обслуговувати, прикута до крісла або ліжка

Понад половина пацієток двох груп мали 1 бал за шкалою ECOG, що відповідає рівню «Обмежений у фізичній активності» (хворий не здатний виконувати важку, але може виконувати легку або сидячу роботу): 61,36% (95%ДІ:46,69-75,05%) хворих групи 1 та 52,27% (95%ДІ:37,63-66,72%) хворих групи 2 ($p>0,05$). Нуль балів за шкалою ECOG «Повністю активний» (хворий здатний виконувати все, як і до захворювання) отримали 38,64% (95%ДІ:24,95-53,31%) пацієток групи 1 та 47,73% (95%ДІ:33,28-62,37%) пацієток групи 2 ($p>0,05$, рис.2.3).

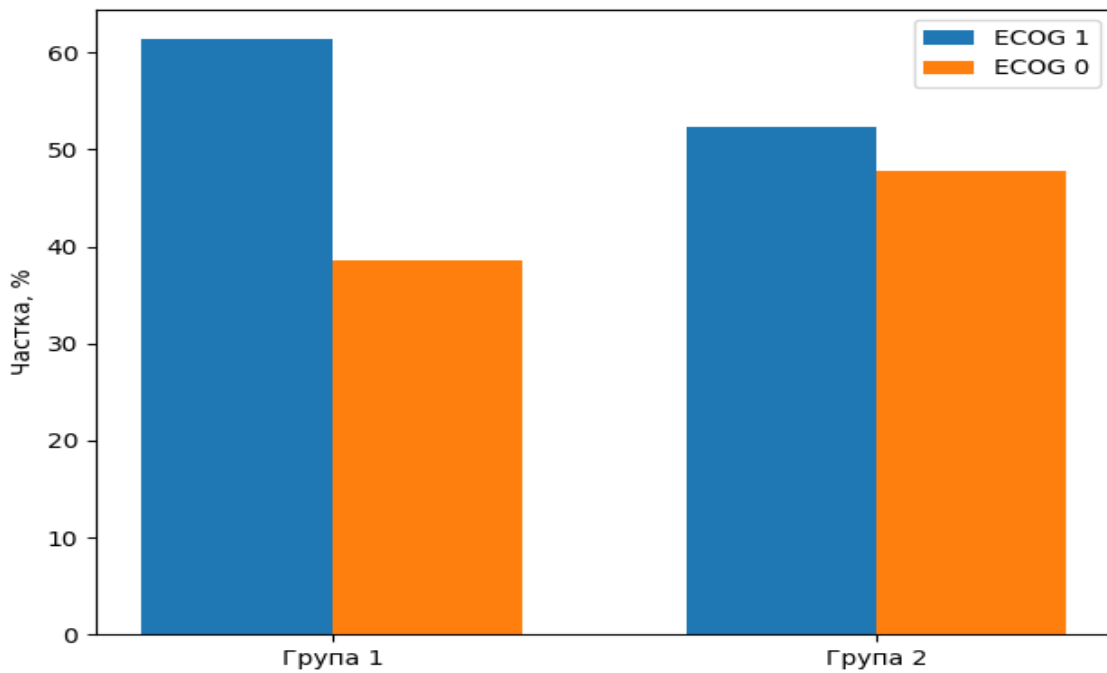


Рис.2.3. Розподіл пацієток з раком яєчників відповідно до ECOG статусу.

Лікування пацієток проводилась з врахуванням рекомендацій провідних міжнародних організацій, що займаються вивченням актуальних питань в онкології, а саме: Європейського товариства медичної онкології (European Society For Medical Oncology, ESMO), Національної комплексної мережі з питань раку (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) та FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) [63, 126, 147].

2.2.2 Методи гістологічного та імуногістохімічного аналізу пухлин

Первинне гістологічне дослідження пухлинних зразків було проведено за стандартною методикою в гістологічній лабораторії КНП ЛОР ЛОРЛДЦ. Забір біопсійного матеріалу для гістологічного дослідження РЯ виконували під час діагностичної лапароскопії, первинного циторедуктивного втручання або трепан-біопсії віддалених метастазів. При діагностичній лапароскопії використовували зразки первинної пухлини яєчника, метастатичні ураження

сальника або ділянки перитонеального карциноматозу (фрагменти ураженої парієтальної очеревини з метастатичними вогнищами).

Патоморфологічне дослідження отриманих зразків пухлинної тканини проводили відповідно до загальноприйнятих стандартів гістопатологічної діагностики із застосуванням світлової мікроскопії. Біопсійний та операційний матеріал одразу після забору фіксували у 10% нейтральному забуференому формаліні протягом не менше 24 годин для забезпечення належної консервації тканинних структур та запобігання аутолізу. Після завершення фіксації зразки піддавали стандартній гістологічній обробці, яка включала зневоднення у спиртах зростаючої концентрації, просвітлення у ксилолі та заливання у парафін із формуванням парафінових блоків.

З отриманих парафінових блоків виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3–4 мкм із використанням ротаційного мікротома. Зрізи переносили на предметні скельця, висушували та піддавали стандартному фарбуванню гематоксиліном та еозином з метою оцінки загальної архітектоніки тканини, цитологічних характеристик пухлинних клітин та особливостей стромального компонента. Після фарбування препарати дегідратували, просвітлювали та монтували під покривні скельця із застосуванням синтетичного монтажного середовища.

Морфологічну оцінку здійснювали шляхом аналізу гістологічних препаратів під світловим мікроскопом при різних збільшеннях. Визначали гістологічний тип пухлини, ступінь диференціювання, характер росту, наявність некрозів, мітотичну активність та інші морфологічні ознаки, необхідні для встановлення остаточного патоморфологічного діагнозу відповідно до класифікації WHO Classification of Tumours of Female Genital Tumours (5-те видання, 2020) [136, 210].

Для серозних карцином застосовували двоступеневу систему градації, виділяючи серозна низькозлоякісна low-grade (LGSC) та серозна високозлоякісна high-grade (HGSC), що ґрунтується на оцінці ядерної атипії та мітотичної активності [174, 210].

Для несерозних гістологічних підтипів (ендометріоїдний, муцинозний, світлоклітинний рак) ступінь диференціювання визначали на основі відповідних морфологічних критеріїв, рекомендованих WHO (World Health Organization — Всесвітня організація охорони здоров'я) та FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics — Міжнародна федерація гінекології та акушерства), з урахуванням архітектурних особливостей пухлини, ядерного поліморфізму та мітотичної активності. Класифікацію ступеня диференціювання позначали як високий, помірний або низький відповідно до прийнятих міжнародних стандартів для кожного гістологічного підтипу [113,210].

З метою імуногістохімічного дослідження пухлинні зразки, отримані під час хірургічного втручання (первинна циторедукція або лапароскопічне оперативне втручання) чи трепан-біопсії віддаленого метастатичного вогнища, були скеровані до Західноукраїнської гістологічної лабораторії (вул. Герої УПА 74, м. Львів, Україна). При отриманні тканинних зразків у Західноукраїнській гістологічній лабораторії патоморфолог провів оцінку якості зразків, після чого було виконано додаткові зрізи парафінових блоків для мікроскопічного перегляду та підтвердження морфологічного типу РЯ.

Імуногістохімічне дослідження проводилось на системі Vitro Master Diagnostica. Для імуногістохімічного дослідження відбирали репрезентативні парафінові блоки пухлинної тканини. З парафінових блоків виготовляли серійні зрізи товщиною 3–4 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Депарафінізацію здійснювали у ксилолі з подальшою дегідратацією у спиртах спадної концентрації. Відновлення антигенів проводили методом термічної індукції епітопів із використанням цитратного буфера (pH 6,0) або EDTA-буфера (pH 9,0) відповідно до рекомендацій виробника антитіл. Для блокування ендогенної пероксидазної активності зрізи інкубували у 3% розчині пероксиду водню протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. З метою зменшення неспецифічного фону перед нанесенням первинних антитіл застосовували блокуючий білковий розчин.

Для даного дослідження було використано первинну панель моноклональних антитіл, адаптовану до гістологічних підтипів РЯ (табл.2.2) [174]. Вибір антитіл базувався на необхідності визначення специфічних біомаркерів, що мають значення для діагностики, прогнозування та вибору терапевтичної стратегії.

Таблиця 2.2

Первинні антитіла, використані для імуногістохімічного дослідження

Маркер	Клон	Тип антитіл	Виробник	Локалізація експресії	Діагностичне значення
WT-1	6F-H2	Моноклональне, мишаче	Master Diagnostica (Іспанія)	Ядерна	Маркер серозного підтипу РЯ
p53	SP5	Моноклональне, кроляче	Master Diagnostica (Іспанія)	Ядерна	Оцінка мутаційного статусу <i>TP53</i>
PR	16	Моноклональне, мишаче (BOND™)	Leica Biosystems (Німеччина)	Ядерна	Прогностичний маркер
Napsin A	IP64	Моноклональне, мишаче	Leica Biosystems (Німеччина)	Цитоплазматична	Диференціація світлоклітинної карциноми

Інкубацію з первинними антитілами проводили протягом 30–60 хвилин при кімнатній температурі. Візуалізацію імунної реакції здійснювали із застосуванням полімерної системи детекції з діамінобензидином (DAB) як хромогеном. Контрастне забарвлення ядер клітин виконували гематоксиліном Майєра, після чого препарати дегідрували та монтували. У кожній серії фарбування використовували позитивні та негативні контрольні зразки.

Негативний контроль здійснювали шляхом виключення первинного антитіла з реакції.

Оцінку імуногістохімічних реакцій проводили напівкількісним методом у не менше ніж 10 полях зору мікроскопа в тому числі при збільшенні $\times 400$. Позитивною реакцією вважали наявність коричневого забарвлення у пухлинних клітин з вираженою або помірно вираженою специфічною реакцією для кожного маркера.

Експресію p53 оцінювали за характером ядерного забарвлення та класифікували як патологічну (дифузне інтенсивне забарвлення $>80\%$ пухлинних клітин або повна відсутність експресії) чи «дикий тип» (гетерогенне ядерне забарвлення). Експресію PR визначали за наявністю ядерного забарвлення та вважали позитивною за умови експресії у $\geq 1\%$ пухлинних клітин. Позитивною експресією WT-1 вважали чітке ядерне забарвлення пухлинних клітин. Експресію Napsin A оцінювали за наявністю цитоплазматичного забарвлення та реєстрували як позитивну або негативну. Діагноз встановлювали два незалежних досвідчених морфологи, які проводили аналіз відповідно до сучасних класифікацій BOO3 [58, 98].

2.2.3 Молекулярно-генетичне дослідження пухлини

З метою молекулярного профілювання пухлинні зразки, отримані під час оперативного втручання (лапароскопія або циторедукція), було скеровано в генетичну лабораторію CSD (м. Київ). Із використанням методу NGS на платформі Illumina (США) проведено дослідження розширеної NGS панелі для визначення соматичних і спадкових мутацій в генах системи HRR та інших генах. Генетичну панель мутацій в 32 генах (NGS) використовували для визначення мутацій кодуючих послідовностей *AR*, *ATM*, *ATR*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *ESR1*, *FANCA*, *FANCL*, *HDAC2*, *HOXB13*, *MRE11*, *NBN*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *PTEN*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*,

RAD54L, STK11 i TP53 (в кодуючих екзонах і межах «екзон-інтрон») та в зонах «гарячих точок» генів *BRAF, ERBB2, KRAS, NRAS, PIK3CA*.

Перед виконанням дослідження NGS гістологічний матеріал пройшов попередню реєстрацію та контроль відповідності згідно рекомендацій NCCN, ESMO. Кожен зразок був промаркований специфічним Q-кодом, що дало змогу відстежувати матеріал пацієнтки на усіх етапах дослідження. На початковому етапі лікар-патолог провів оцінку гістологічних препаратів. Наступний етап дослідження – виділення нуклеїнових кислот. Виділення нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) відбулось в окремих робочих зонах у спеціально облаштованих боксах.

Етапи виділення нуклеїнових кислот.

1. Депарафінізація дозволяє виділити зі зрізів блоку парафін та отримати суто тканинний матеріал для подальшої обробки.
2. Лізис – цей процес спрямований на руйнування оболонки клітин.
3. Відмивка, що дає гарантію отримання чистої нуклеїнової кислоти без домішок та інгібіторів.
4. Елюція – передбачає виділення ДНК або РНК з фільтру колонки.
5. Контроль якості – вимірювання концентрації ДНК чи РНК на спектрофотометрі.

Після отримання виділених нуклеїнових кислот проведено процес підготовки бібліотек – це ланцюг з послідовних модифікацій нуклеїнової кислоти спрямований на формування порівняно коротких фрагментів ДНК з індивідуальними ідентифікаторами. До кінців кожного фрагмента приєднують специфічні мітки в складі адаптерів. Кожна така мітка має унікальний молекулярний штрих-код, що допомагає ідентифікувати зразки різних пацієнтів, а адаптери дають змогу цим фрагментам зв'язатися з поверхнею аналізатора, на якій відбувається реакція. Наступний етап – секвенування.

В основі методу секвенування Illumina NGS є такі інноваційні технології як «секвенування методом синтезу» з міченими нуклеотидами, брідж-ампліфікація, та технологія кластеризації молекул ДНК. В апарат NGS генетик

завантажив картридж з реагентами для секвенування та чіп, на якому відбувається детекція. Повний процес секвенування тривав від 20 до 32 годин. Показники реакції відображались на екрані монітора і це дало змогу аналізувати послідовність нуклеотидів у складі нуклеїнових кислот як є насправді. Інтерпретація виявлених генетичних порушень відбувалась відповідно до рекомендацій ACMG, ENIGMA Consortium та ACGS [66, 141,155]. Результати молекулярного профілювання були розглянуті та обговорені під час мультидисциплінарних засідань за участі лікаря гінеколога-онколога, хіміотерапевта, променевого терапевта, патоморфолога та медичного генетика.

2.2.4 Комп'ютерно-томографічний метод дослідження

Для діагностики, підготовки до первинних та повторних циторедуктивних втручань усім пацієнткам виконували комп'ютерну томографію органів черевної порожнини та малого таза з використанням однозрізового спірального томографа «Somatom Emotion» (Siemens, Німеччина) у режимі аксіального спірального сканування. Дослідження проводили за стандартними технічними налаштуваннями: напруга рентгенівської трубки — 130 кВ, сила струму — 110 мА, товщина зрізу — 5,0 мм, час обертання трубки — 1,0 секунди. Для підвищення інформативності обстеження застосовували комбіноване контрастне підсилення — внутрішньовенне.

Внутрішньовенно вводили водорозчинні низькоосмолярні йодовмісні контрастні препарати (йогексол, томогексол) у дозі 1,4 мл на кілограм маси тіла пацієнтки. Для контрастування шлунково-кишкового тракту використовували негативне контрастування за допомогою води. У разі виявлення ознак перитонеального карциноматозу здійснювали детальну оцінку локалізації та розмірів перитонеальних імплантів. Результати лікування оцінювались на

основі результатів комп'ютерної томографії з використанням RECIST 1.1 (табл.2.3.)[99].

Таблиця 2.3

Результати відповіді на лікування раку яєчників за допомогою комп'ютерної томографії (RECIST 1.1)

Відповідь на лікування	Критерії оцінки
Повна відповідь CR (Complete Response)	Зникнення всіх таргетних уражень. Патологічні лімфовузли мають коротку вісь < 10 мм
Часткова відповідь PR (Partial Response)	Зменшення суми найбільших діаметрів таргетних уражень $\geq 30\%$ від вихідного значення
Стабілізація хвороби SD (Stable Disease)	Недостатнє зменшення для PR і недостатнє збільшення для PD
Прогресія хвороби PD (Progressive Disease)	Збільшення суми діаметрів $\geq 20\%$ від мінімального зафіксованого значення та абсолютне збільшення ≥ 5 мм або поява нових вогнищ

Комп'ютерну томографію з контрастним підсиленням проводили на етапі первинної діагностики з метою оцінки поширеності пухлинного процесу, стадіювання захворювання та визначення індексу перитонеального канцероматозу (PCI). Повторне КТ-обстеження виконували після завершення неoad'ювантної хіміотерапії для оцінки відповіді на лікування та планування подальшої хірургічної тактики, а також після завершення курсу ад'ювантної хіміотерапії.

У процесі динамічного спостереження КТ проводили кожні 3 місяці протягом перших двох років, надалі — кожні 6 місяців з метою раннього виявлення рецидиву захворювання. Позапланове КТ-обстеження виконували за

наявності клінічних симптомів, лабораторних ознак прогресування або підозри на рецидив [167].

2.2.5 Аналітично-статистичний аналіз результатів

При проведенні статистичної обробки первинних даних нами було застосовано наступні методи:

- описова статистика;
- аналіз вірогідності різниці поміж групами;
- аналіз динамічних рядів;
- кореляційний аналіз;
- аналіз виживаності згідно методу Каплана-Мейера.

Кількісні показники, для яких був характерний гаусівський характер розподілення були представлені у вигляді $M \pm SD$ (середнє значення та стандартне відхилення). Натомість кількісні дані із негаусівським розподіленням були представлені у вигляді медіани і процентилів Me [25%; 75%]. Якісні показники наведено у вигляді відносної їхньої кількості у відсотках та 95 % довірчого інтервалу, який розраховувався методами Вальда або Фішера.

Оцінку вірогідності різниці поміж двома групами ми проводили за допомогою t-критерію для груп із гаусівським розподілом, або U-критерій Манна-Уїтні для груп із негаусівським розподілом. При порівнянні відсоткових показників використовували критерій χ^2 -квадрат Пірсона або точний критерій Фішера. Різниця вибірок вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Аналіз динамічних рядів здійснювали шляхом розрахунку показників абсолютного приросту та темпу приросту / спаду. Кореляційний зв'язок досліджували із використанням критеріїв Пірсона та Спірмена.

При дослідженні кумулятивного виживання пацієток з РЯ нами використано цензорований метод Каплана-Мейера. Достовірність відмінності

різниці рівнів виживання в досліджуваних групах оцінювали за допомогою логарифмічного рангового коефіцієнту та його похибки.

Статистичні розрахунки виконувалися з використанням програмного забезпечення RStudio версії 1.1.442.

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА III-IV СТАДІЇ

3.1 Аналіз захворюваності на рак яєчників в Львівській області за 2018-2023 роки

При дослідженні динаміки основних епідеміологічних показників у хворих на рак яєчників (РЯ) серед жіночого населення в Львівській області за 2018-2023 роки в порівнянні з аналогічними показниками в Україні було проаналізовано дані Національного канцерреєстру [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm].

У ході дослідження первинний аналітичний матеріал включав абсолютні показники кількості зареєстрованих випадків РЯ, числа летальних випадків та показники рівнів захворюваності та смертності з причини РЯ, частку злоякісних новоутворів (ЗН) яєчників виявлених під час профілактичних оглядів, розподіл випадків РЯ за стадіями патологічного процесу згідно класифікації TNM, показники однорічної виживаності хворих на РЯ, тощо. Первинні дані підлягали статистичній обробці шляхом розрахунку показників абсолютного приросту та темпу приросту / спаду.

Показники досліджуваного періоду (2018-2023 роки) вирішено було також піддати аналізу щодо впливу пандемії COVID-19 (2020-2021 роки) та повномасштабної збройної агресії РФ (2022-2023 роки).

Статистичні розрахунки виконувалися з використанням програмного забезпечення RStudio версії 1.1.442.

Дослідженням встановлено, що рівні захворюваності жіночого населення на РЯ за період 2018-2021 років (динаміку рівнів захворюваності та смертності як в Україні, так і у Львівській області було здійснено лише за період 2018 – 2021 років, що спричинено відсутністю даних про чисельність та статевий розподіл населення від початку повномасштабної війни) в Україні мали тенденцію до незначного зростання (+1,09%) у 2019 та (+4,29%) у 2021 роках,

тоді як у 2020 році було зафіксовано різке зниження (-12,37%) даної патології. Феномен зниження рівнів виявлення РЯ серед жіночого населення України у 2020 році можна пов'язати з впливом пандемії COVID-19: концентрація сил і засобів медичної системи були спрямовані на запобігання захворюванням органів дихання, пріоритетність обслуговування закладами охорони здоров'я надавалась пацієнтів у невідкладних станах, а також психологічний аспект – страх населення відвідувати клініки в період розпалу пандемії.

Тенденції захворюваності на РЯ у Львівській області були більш негативними. Попри зниження (-16,82%) рівня встановленого РЯ серед жіночого населення Львівщини у 2020 році (що також може бути обґрунтовано впливом пандемії COVID-19), у 2019 та 2021 роках зафіксовано зростання поширеності даної патології на +9,74% та +14,61% відповідно (табл.3.1)

Таблиця 3.1

Показники динаміки рівнів захворюваності на рак яєчників (випадків на 100 000 населення жіночої статі) серед жіночого населення України та Львівської області за період 2018-2021 рр

Захворюваність	Рівні захворюваності на РЯ (випадків захворювань на 100 000 жіночого населення)				Темп приросту/спаду показників(у %) у порівнянні з попереднім роком			Відношення 2021 року до 2018 року
	2018 рік	2019 рік	2020 рік	2021 рік	2019 рік	2020 рік	2021 рік	
Україна	18,4	18,6	16,30	17,00	1,09	-12,37	4,29	-7,61
Львівська область	19,5	21,4	17,8	20,4	9,74	-16,82	14,61	4,62

Показники співвідношення рівнів захворюваності на РЯ у 2021 році по відношенню до 2018 року в Україні засвідчили зниження даної патології на -7,61%, тоді як у Львівській області відбулося зростання захворюваності на РЯ у 2021 році на +4,62% порівняно з 2018 роком, що засвідчує про епідеміологічне погіршення ситуації щодо даної патології та свідчить про потребу у розробці заходів для покращення профілактичних технологій.

Аналіз показників рівня смертності жіночого населення України з причини РЯ (випадків на 100 тис. жіночого населення) засвідчив динаміку спадання у кожному році аналізованого періоду -4,26% у 2019, -4,44% у 2020 та -3,49% у 2021 роках.

Рівні смертності від РЯ у Львівській області знизилися на -15,15% у 2019 році. Проте, попри загальнодержавну тенденцію до зниження, у 2020 та 2021 роках на Львівщині було зафіксовано зростання смертності від РЯ на +5,95% та +3,37% відповідно.

Рівні смертності з причини РЯ у 2021 році порівняно з 2018 роком в Україні знизилися на -11,70%, а у Львівській області на -7,07% (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Показники динаміки рівнів смертності з причини раку яєчників
(випадків на 100 000 населення жіночої статі) серед жіночого населення
України та Львівської області за період 2018-2021 рр.**

Смертність	Рівні смертності з причини РЯ (випадків на 100 000 жіночого населення)				Темп приросту/спаду показників(у %) у порівнянні з попереднім роком			Відношення 2021 року до 2018 року
	2018 рік	2019 рік	2020 рік	2021 рік	2019 рік	2020 рік	2021 рік	
Україна	9,4	9,0	8,6	8,3	-4,26	-4,44	-3,49	-11,70
Львівська область	9,9	8,4	8,9	9,2	-15,15	5,95	3,37	-7,07

Для аналізу показників захворюваності та смертності від РЯ протягом всього досліджуваного періоду (2018-2023 роки) було використано абсолютні дані канцерреєстру щодо кількості щорічно зареєстрованих нових випадків РЯ та випадків смертей з причини РЯ.

Оцінка динаміки абсолютних показників кількості захворілих на РЯ в Україні дозволила встановити їх спадання в 2020 (період розпаду пандемії COVID-19 в Україні) та 2022 (перший рік повномасштабного вторгнення рф в Україну) роках на -12,50% та -11,54% відповідно.

Абсолютна кількість захворілих на РЯ у Львівській області аналогічно із загальнодержавною тенденцією мала спад у 2020 та 2022 роках на -19,03% та -7,51% відповідно. Проте у 2019, 2021 та 2023 роках було відмічене зростання числа зареєстрованих випадків РЯ. Варто зазначити, що показники темпу приросту захворювань у Львівській області у 2019 та 2021 роках +8,06% та +16,59% були значно вищі за загальнодержавні +0,17% та + 2,26%, що є свідчення гіршої епідеміологічної ситуації в регіоні порівняно із показниками по Україні (табл.3.3)

Таблиця 3.3

Динаміка кількості захворілих на рак яєчників серед жіночого населення України та Львівської області за період 2018-2023 рр.

Роки	Україна			Львівська область		
	Кількість зареєстрованих захворювань на РЯ (абс. дані)	Абсолютний приріс/спад у порівнянні з попереднім роком	Темп приросту / спаду показників (у %) у порівнянні з попереднім роком	Кількість зареєстрованих захворювань на РЯ (абс. дані)	Абсолютний приріс/спад у порівнянні з попереднім роком	Темп приросту / спаду показників (у %) у порівнянні з попереднім роком
2018	3539	-	-	248	-	-
2019	3545	6	0,17	268	20	8,06
2020	3102	-443	-12,50	217	-51	-19,03
2021	3172	70	2,26	253	36	16,59
2022	2806	-366	-11,54	234	-19	-7,51
2023	3026	220	7,84	238	4	1,71
Відношення 2023 року до 2018 року	-	-513	-14,50	-	-10	-4,03

Загалом у 2023 році абсолютна кількість захворілих на РЯ в Україні була нижчою за показники 2018 року на -14,50%, тоді як у Львівській області показник спадання за даний період часу був у 3,59 разів нижчим за загальнодержавний і складав лише -4,03%.

Абсолютна кількість померлих з причини РЯ в Україні мала тенденцію до спаду з 2018 по 2022 роки, з незначним зростанням у 2023 році на +4,05%.

Свідченням погіршення епідеміологічної ситуації щодо РЯ у Львівській області є також показники смертності з причини РЯ. Попри загальнодержавну тенденцію до її зниження у 2018-2022 роках, у Львівській області було встановлено зростання кількості померлих з причини РЯ у 2021 та 2023 роках на +5,41% та +12,64% відповідно (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Динаміка кількості померлих з причини раку яєчників серед жіночого населення України та Львівської області за період 2018-2023 рр.

Роки	Україна					
	Україна			Львівська область		
	Кількість зареєстрованих випадків смертей з причини РЯ (абс. дані)	Абсолютний приріс/спад у порівнянні з попереднім роком	Темп приросту / спаду показників (у %) у порівнянні з попереднім роком	Кількість зареєстрованих випадків смертей з причини РЯ (абс. дані)	Абсолютний приріс/спад у порівнянні з попереднім роком	Темп приросту / спаду показників (у %) у порівнянні з попереднім роком
2018	1808	-	-	124	-	-
2019	1713	-95	-5,25	111	-13	-10,48
2020	1625	-88	-5,14	111	0	0,00
2021	1555	-70	-4,31	117	6	5,41
2022	1235	-320	-20,58	87	-30	-25,64
2023	1285	50	4,05	98	11	12,64
Відношення 2023 року до 2018 року	-	-523	-28,93	-	-26	-20,97

Кількість померлих у 2023 році в Україні була нижчою за показники 2018 року на -28,93%, тоді як у Львівській області спадання у 2023 році відбулося на -20,97% порівняно з 2018 роком.

Обґрунтування впливу пандемії COVID-19 на число зареєстрованих випадків захворювань та випадків смертей з причини РЯ у 2020 році полягає в зміні фокусу системи медичної допомоги на профілактику та лікування хвороб органів дихання (в особливості пацієнтів інфікованих вірусом SARS-CoV-2 з акцентом на боротьбу з пандемією), а також надання пріоритетності медичної допомоги в медичних закладах пацієнтам у невідкладних станах.

Вплив війни на епідемічні показники РЯ можна аргументувати декількома групами чинників:

- медичні (повне або часткове руйнування закладів охорони здоров'я та обладнання, міграція медичних працівників, проблеми постачання медичних засобів та матеріалів тощо);
- міграційні (механічний рух в основному жіночого та дитячого населення за межі держави задля безпеки, виїзд за кордон хворих з встановленими онкологічними патологіями (в тому числі РЯ) і їх тимчасове або тривале перебування в лікувальних закладах Європейських держав та/або інших країн-партнерів, тощо);
- соціальні (страх звертатися до лікаря в умовах наближених бойових дій, концентрація уваги не на своєму здоров'ї, а на збереженні життя, зубожіння населення, втрата довіри до медичних працівників/закладів охорони здоров'я, тощо).

Аналіз питомої ваги РЯ встановлених під час профілактичних оглядів з числа усіх діагностованих випадків в Україні засвідчив щорічну негативну тенденцію з 2018 по 2022 роки, зі зниженням (за показником темпу приросту) в середньому на -17,97% на рік. Найбільші показники спаду в Україні були зафіксовані у 2020 (-23,93%) та 2022 (-32,74) роках, що також обґрунтовує негативний вплив пандемії та військової агресії на повноту та якість проведення профілактичних заходів, в тому числі щодо попередження та вчасного виявлення РЯ. У 2023 році в Україні встановлено зростання на +2% (з 7,6% у 2022 році до 9,6% у 2023 році) частки виявлених РЯ при проведенні профілактичних оглядів (що за показником темпу приросту складало +26,32%).

Щодо ефективності превентивних заходів у Львівській області варто зазначити, що у 2019 та 2021 роках абсолютний приріст частки виявлених РЯ на момент профілактичних оглядів у порівнянні з попередніми роками мав позитивні значення і складав +2,10% та +0,30% (що за показником темпу приросту відповідало +15,91% та +2,80%). Але тимчасові зростання не змінили загальної ситуації в області і у 2020, 2022 та 2023 роках встановлено зниження питомої ваги РЯ встановлених на профілактичних оглядах до 10,7%, 8,8% та 6,4% відповідно (темп приросту у наведені роки складав -30,07%, -20,00% та -27,27% відповідно). Загалом за аналізований період частка РЯ встановлених на профілактичних оглядах з числа усіх діагностованих випадків РЯ в Україні у 2023 році знизилася на -7,8% (темп приросту -44,83%), а у Львівській області на -6,8% (темп приросту -51,52%) у порівнянні з 2018 роком (рис.3.1).

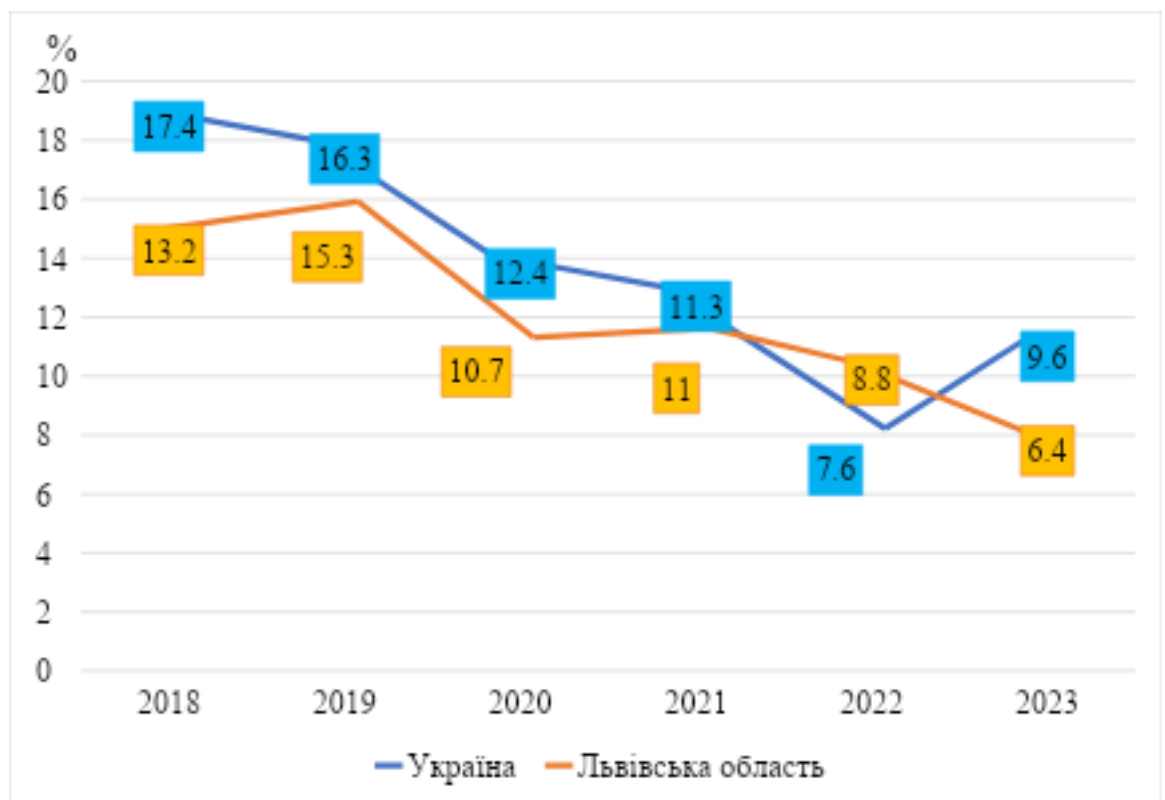


Рис.3.1. Показники частки встановлених РЯ (%) на профілактичних оглядах з числа усіх діагностованих РЯ в Україні та Львівській області за період 2018-2023 роки

Варто зазначити, що показники виявлення РЯ в момент профілактичних медичних оглядів по Львівській області щорічно були нижчими за загальнодержавні показники (за виключенням 2022 року) в середньому на 15,99% щорічно, що свідчить про потребу в покращенні профілактичних технологій в області.

Зниження ефективності профілактичних заходів може призвести до зростання запущеності патологічних процесів, в тому числі РЯ. Тому нами було вирішено провести аналіз динаміки показників стадійності згідно TNM вперше виявлених РЯ за період 2018-2023 років.

Дослідженням встановлено зростання запущеності вперше виявлених випадків РЯ в Україні. Відтак частка встановлення даної патології на I стадії мала значне зниження у 2020 році (-3,7%) та у 2022 році (-2,4%) що за показником темпу приросту складало -14,86% та -10,53% відповідно. Що підтверджує нашу попередню гіпотезу про негативний вплив пандемії COVID-19 та війни на якість та ефективність роботи служби профілактичної медичної допомоги.

Аналіз показників стадійності вперше діагностованих випадків РЯ у Львівській області також засвідчив вплив пандемії COVID-19 та військової агресії, що підтверджується зниженням частки встановлених РЯ на I стадії у 2020 та 2022 роках на -3,8% та -3,5% (що за показником темпу приросту складало -10,89% та -11,15% відповідно), та зростання часток III (2020, 2022, 2023 роки) та IV (2021, 2022 та 2023 роки) стадій вперше виявлених РЯ (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Показники розподілу (у %) вперше діагностованих випадків РЯ за стадією патологічного процесу та їх динаміки серед жіночого населення України та Львівської області за період 2018-2023 рр.

Україна												Відношення 2023 року до 2018 року
Стадія/роки	З числа вперше захворілих мали стадію згідно TNM, %						Темп приросту/спаду показників(у %) у порівнянні з попереднім роком					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2019	2020	2021	2022	2023	
I	33,9	24,9	21,2	22,8	20,4	24,6	2,95	-14,86	7,55	-10,53	20,59	-3,54
II		10	8,4	8,5	7,8	8,1		-16,00	1,19	-8,24	3,85	
III	43,4	41,2	43,3	40,9	43,4	41,1	-5,07	5,10	-5,54	6,11	-5,30	-5,30
IV	15,5	15,7	18,7	18,9	20,4	18	1,29	19,11	1,07	7,94	-11,76	16,13
Не визначена	5,8	6,6	6,5	6,7	6,8	6,4	13,79	-1,52	3,08	1,49	-5,88	10,34
Львівська область												
Стадія/роки	З числа вперше захворілих мали стадію згідно TNM, %						Темп приросту/спаду показників(у %) у порівнянні з попереднім роком					Відношення 2023 року до 2018 року
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2019	2020	2021	2022	2023	
I	30,3	34,9	31,1	31,4	27,9	29,4	37,62	-10,89	0,96	-11,15	5,38	18,15
II		6,8	6,3	5,9	5,9	6,4		-7,35	-6,35	0,00	8,47	
III	45,7	39,8	43,2	39,4	44,6	45	-12,91	8,54	-8,80	13,20	0,90	-1,53
IV	13,7	8,8	8,7	10,2	10,3	11,5	-35,77	-1,14	17,24	0,98	11,65	-16,06
Не визначена	7,7	8,4	8,3	10,6	9,3	6	9,09	-1,19	27,71	-12,26	-35,48	-22,08

Загалом за досліджуваний період в Україні показники частки первинного встановлення РЯ на I-II стадії патологічного процесу у 2023 році знизилися на -1,2% (темп приросту -3,54%) у порівнянні з 2018 роком, а показники питомої ваги IV стадії РЯ зросли на +2,5% (темп приросту +16,13%). У Львівській області показники частки I-II стадії вперше виявлених РЯ у 2023 році на +5,5% були вищими за показники 2018 року (що за показником темпу приросту

складало +18,15%), а частка IV стадії знизилася на -2,2% (темп приросту - 16,06%) відповідно, проте, попри нижчі значення показника 2023 року по відношенню до 2018 року, за період 2021-2023 років на Львівщині було відмічене зростання (за додатними значеннями показників темпу приросту) IV стадії, а у 2022-2023 роках і III стадії РЯ.

Варто зазначити, що частки встановлених випадків РЯ на пізніх (III -IV) стадіях щорічно майже вдвічі переважали над частками РЯ з раннім виявленням (I-II) стадії в Україні, та переважали в середньому на 48,36% на рік у Львівській області (рис.3.2).

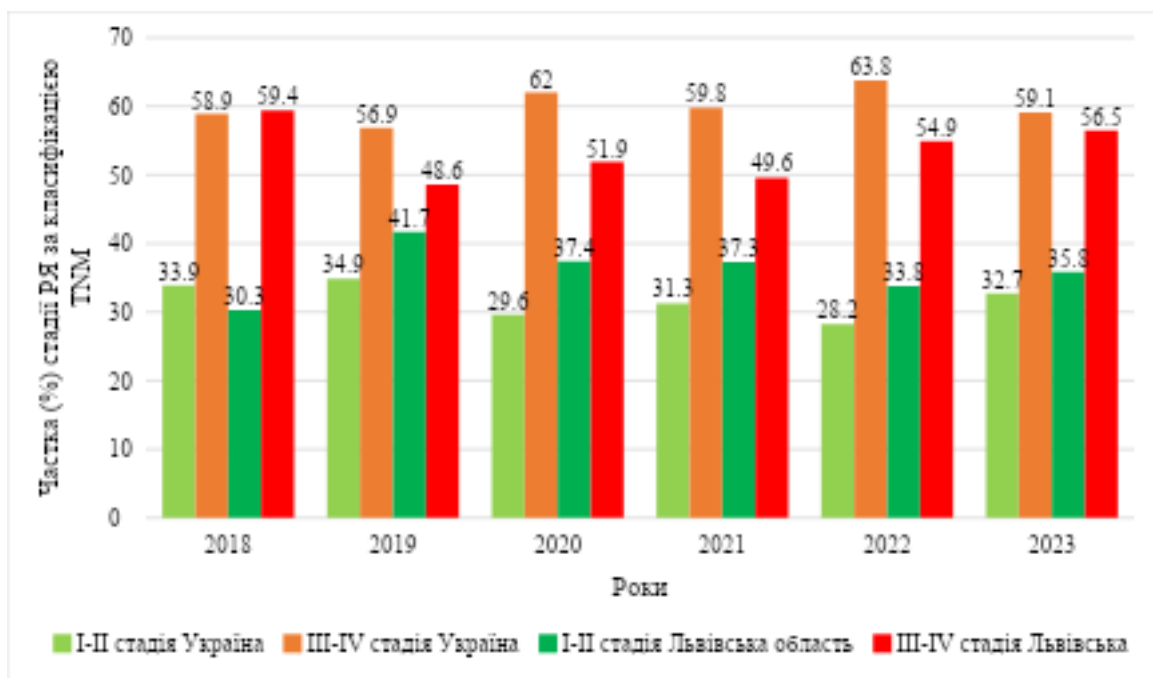


Рис.3.2. Показники частки (%) вперше встановлених випадків РЯ за стадіями патологічного процесу згідно класифікації TNM в Україні та Львівській області за період 2018-2023 рр.

Дослідження показників однорічної виживаності пацієнтів з встановленим РЯ встановило, що попри негативні епідеміологічні тенденції загальної захворюваності та смертності, смертність пацієнтів протягом першого року з моменту встановлення діагнозу РЯ за період 2018-2023 років мала загальну тенденцію до зниження як в Україні, так і у Львівській області. Варто зазначити, що в Україні у 2020 році було встановлено незначне зростання

на 0,5% (темп приросту +2,20%) смертності в перший рік діагностованих у пацієнтів РЯ, а у Львівській області був зафіксований підйом даного показника на +4,5% (темп приросту +25,57%) у 2021 році (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Показники динаміки однорічної виживаності пацієнтів з РЯ серед жіночого населення України та Львівської області за період 2018-2023 рр.

Роки	Україна			Львівська область		
	Частка померлих протягом першого року з моменту встановлення РЯ (%)	Абсолютний приріс/спад у порівнянні з попереднім роком	Темп приросту/спаду показників(у %) у порівнянні з попереднім роком	Частка померлих протягом першого року з моменту встановлення РЯ (%)	Абсолютний приріс/спад у порівнянні з попереднім роком	Темп приросту/спаду показників(у %) у порівнянні з попереднім роком
2018	24,60	-	-	24,40	-	-
2019	22,70	-1,90	-7,72	21,60	-2,80	-11,48
2020	23,20	0,50	2,20	17,60	-4,00	-18,52
2021	21,20	-2,00	-8,62	22,10	4,50	25,57
2022	19,80	-1,40	-6,60	18,20	-3,90	-17,65
2023	18,50	-1,30	-6,57	16,10	-2,10	-11,54
Відношення 2023 року до 2018 року	-	-6,10	-24,80	-	-8,30	-34,02

Загалом в Україні показники смертності протягом першого року від моменту діагностування РЯ у 2023 році на -6,10% були нижчими за показники 2018 року (темп приросту складав -24,80%), тоді як у Львівській області встановлено зниження даного показника у 2023 році на -8,3% порівняно з 2018 роком(темп приросту -34,02%). Даний феномен можна трактувати як позитивну прогностичну тенденцію епідеміологічної ситуації щодо РЯ, але також можна пов'язати з механічним рухом населення (виїзд онкологічних хворих для отримання медичної допомоги за межі України, що зумовлює втрату інформації про показники їх виживаності).

Дослідження показників виживаності пацієнтів з встановленим РЯ встановило, що попри негативні епідеміологічні тенденції загальної

захворюваності та смертності, смертність пацієнтів протягом першого року з моменту встановлення діагнозу РЯ за період 2018-2023 років мала загальну тенденцію до зниження як в Україні, так і у Львівській області.

3.2 Епідеміологічні особливості морфологічних типів раку яєчників в Львівському онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі за період 2018-2024 рр.

Додатково проведено ретроспективний аналіз даних захворюваності РЯ серед пацієнок КНП ЛОР Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру за період 2018-2024 рр. (табл.3.7). В аналіз було включено 783 пацієнок з РЯ, яким було підтверджено такі морфологічні типи пухлин: ендометріюїдна аденокарцинома, світлоклітинна карцинома, муцинозна аденокарцинома, серозна високозлоякісна карцинома high-grade та серозна низькозлоякісна карцинома low-grade

Таблиця 3.7

Абсолютні показники морфологічних типів раку яєчників серед пацієнок КНП ЛОР ЛОРЛДЦ за період 2018-2024 рр.

Морфологічний тип	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Серозна високозлоякісна карцинома high-grade	68	98	75	78	84	94	96
Ендометріюїдна аденокарцинома	12	14	12	18	12	10	10
Муцинозна аденокарцинома	5	3	5	5	3	4	5
Світлоклітинна карцинома	7	5	6	10	6	8	7
Серозна низькозлоякісна карцинома low-grade	4	3	4	5	3	2	2
Всього	96	123	102	116	108	118	120

У процесі аналізу часток кожного морфологічного типу РЯ в структурі всіх вперше діагностованих РЯ визначено, що безумовним лідером за морфологічним типом пухлин з 2018 по 2022 рік була серозна високозлоякісна карцинома high-grade, тоді як друге місце займав РЯ по типу ендометріюїдної

карциноми (табл.3.7). Варто зазначити, що за аналізований період частка серозних високозлоякісних карцином high-grade (як і їх абсолютні дані) мала тенденцію до зростання і уже в 2024 році складала 80,0% з усіх діагностованих РЯ. Середньорічна частка високозлоякісних карцином high-grade складала 75,53%, ендометріїдних аденокарцином - 11,30%, світлоклітинних карцином - 6,29%, муцинозних аденокарцином - 3,88% та серозних низькозлоякісних карцином low-grade - 3,0% з усіх діагностованих РЯ щорічно (рис 3.3).

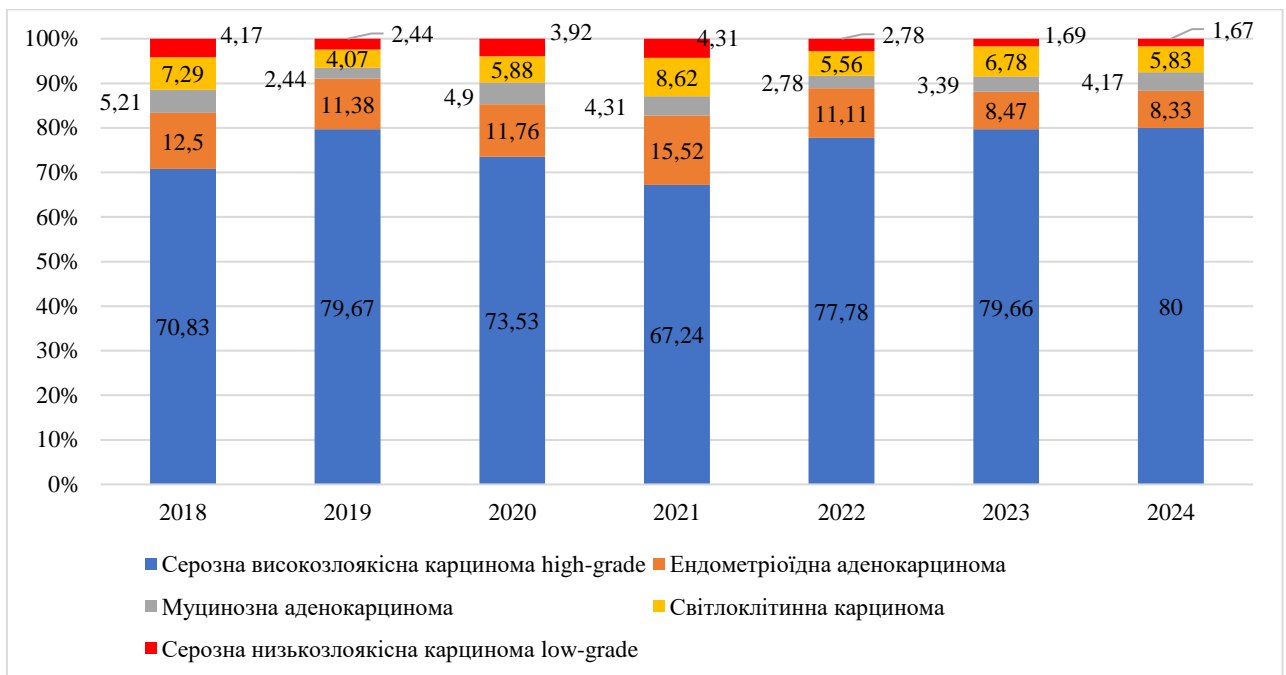


Рис.3.3. Розподіл первинного раку яєчників (%) за морфологічним типом серед пацієток КНП ЛОР ЛОРЛДЦ за період 2018-2024 рр.

За аналізований період дослідженням встановлено тенденцію до зміни морфологічних типів раку яєчника серед пацієток КНП ЛОР ЛОРЛДЦ залежно від стадії процесу (табл. 3.8).

З'ясовано, що на всіх стадіях РЯ лідувала серозна високозлякісна карцинома high-grade. Відтак, на I стадії РЯ середньорічна частка серозної високозлякісної карциноми складала 53,0%, друге рангове місце займала ендометріодна аденокарцинома з середньорічною часткою 33,84%, а третя позиція належала муцинозній аденокарциномі з середньою часткою 10,95% на рік.

Для II стадії РЯ за аналізований період (2018-2024 роки) був характерним наступний розподіл питомої ваги різних морфологічних типів РЯ: в середньому 81,87% щорічно займала серозна високозлякісна карцинома high-grade, 8,87% складала середньорічна питома вага світлоклітинної карциноми, а питома вага ендометріодної аденокарциноми в середньому складала 7,68% на рік з числа усіх РЯ діагностованих на II стадії.

Досліджено, що при встановленні РЯ III стадії з 2018 по 2024 роки лідируючим морфологічним типом була серозна високозлякісна карцинома (в середньому за цей період її частка складала 83,84% на рік). Середньорічна питома вага світлоклітинної карциноми складала 6,32%, частки ендометріодної аденокарциноми та серозної низькозлякісної карциноми low-grade складали відповідно 3,69% та 3,53% в середньому на рік, тоді як щорічно близько 2,62% припадали на муцинозну аденокарциному з числа усіх вперше виявлених РЯ III стадії серед пацієнтів КНП ЛОР ЛОРЛДЦ.

На IV стадії патологічного процесу у 68,0% в середньому щорічно морфологічно підтверджувалася серозна високозлякісна карцинома high-grade, при чому за період 2018-2021 роки її середньорічна частка складала 62,33%, а у період 2022-2024 роки - 75,56% в середньому за рік. На світлоклітинну карциному припадало 14,75%, а на ендометріодну аденокарциному 10,92% середньорічної питомої ваги з усіх РЯ IV стадії

Із не визначеною стадією патологічного процесу РЯ за аналізований період залишалася серозна високозлякісна карцинома high-grade.

Під час аналізу вибору методів лікування РЯ в залежності від морфологічного типу пухлини оцінювалися такі види лікування: хірургічне

втручання (хір), хіміотерапія (хім), а також різні варіанти їх поєднання між собою (з можливим включенням до схем лікування також гормональної терапії та/або імунотерапії). З'ясовано, що для лікування серозної високозлоякісної карциноми в більшості випадків (в середньому у 68,49%) використовували поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного методів, у 11,69% було застосовано лише хірургічне лікування, а у 9,06% - хіміотерапія, також для лікування даного виду пухлин було характерним поєднання вищевказаних методів лікування.

Для лікування ендометріоїдної аденокарциноми у близько 59,37% випадках щорічно використовували поєднання хірургічного втручання з хіміотерапією, в середньому у 35,41% щорічно використовувався лише хірургічний метод. В середньому 2,22% пролікованих отримали лише хіміотерапію, а 1,81% поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного лікування.

Схеми лікування муцинозної аденокарциноми майже в однакових частках щорічно містили елементи поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного лікування (в середньому 49,29%) або лише хірургічного втручання (в середньому 42,38%).

Методом вибору лікування світлоклітинної карциноми був хірургічний метод у поєднанні з хіміотерапевтичним, частка даної схеми лікування складала в середньому 57,14% на рік. Встановлено, що 20,41% пацієнтів з світлоклітинною карциномою були проліковані шляхом поєднання хірургічного та хіміотерапевтичного лікування, а 16,33% хворих з даним видом пухлин були проліковані методом радикального хірургічного втручання.

У зв'язку з високим ступенем хіміорезистентності серозної низькозлоякісної карциноми low-grade кожен третій пацієнт (в середньому 30,43% щорічно) отримав лише хірургічне лікування, тоді як 56,52% пацієнтів в середньому кожного року отримували поєднання хірургічного з іншими методами лікування (рис.3.4)

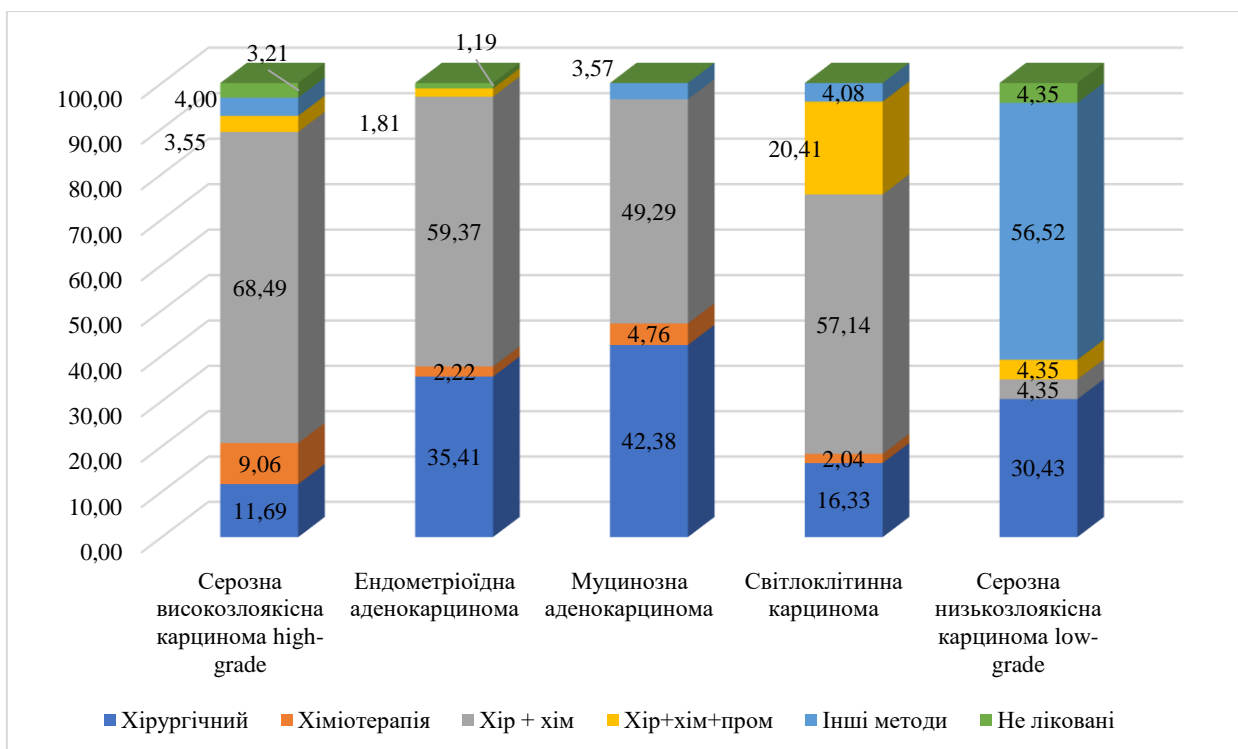


Рис. 3.4. Показники питомої ваги (%) вибору методу лікування залежно від морфологічного типу РЯ серед пацієток КНП ЛОР ЛОРЛДЦ за період 2018-2024 роки

Варто зазначити, що не пролікованими в середньому щорічно залишалися 4,35% жінок з серозною низькозлякісною карциномою, 3,21% жінок із серозною високозлякісною карциномою та 1,19% пацієток з ендометріюїдною аденокарциномою.

З'ясовано, що на всіх стадіях РЯ лідувала серозна високозлякісна карцинома high-grade. Відтак, серед РЯ діагностованих на I стадії середньорічна частка серозної високозлякісної карциноми складала 53,0%, для ендометріюїдної аденокарцинома - 33,84%, а для муцинозної аденокарциноми - 10,95% на рік. Розподіл питомої ваги різних морфологічних типів пухлин для II стадії РЯ мав наступний вигляд: в середньому 81,87% щорічно займала серозна високозлякісна карцинома high-grade, 8,87% - світлоклітинна карцинома та 7,68% - ендометріюїдна аденокарцинома. При встановленні РЯ III стадії з 2018 по 2024 роки лідируючим морфологічним типом була серозна високозлякісна карцинома (в середньому 83,84% на рік).

На IV стадії патологічного процесу у 68,0% в середньому щорічно морфологічно підтверджувалася серозна високозлоякісна карцинома high-grade, при чому за період 2018-2021 роки її середньорічна частка складала 62,33%, а у період 2022-2024 роки її величина зросла до 75,56% середньорічних. На світлоклітинну карциному припадало 14,75%, а на ендометріюїдну аденокарциному 10,92% середньорічної питомої ваги з усіх РЯ IV стадії. Із не визначеною стадією патологічного процесу РЯ за аналізований період залишалася серозна високозлоякісна карцинома high-grade.

3.3 Оцінка ролі імуногістохімічного дослідження у діагностиці раку яєчників шляхом аналізу експресії різних маркерів

В групі 1 було здійснено імуногістохімічне дослідження для чіткого підтвердження морфотипу РЯ шляхом аналізу експресії маркерів WT-1, p53, PR та Napsin A.

На серії мікроскопічних зображень імуногістохімічних реакцій на зразках пухлин з використанням досліджуваної панелі маркерів можна чітко віддиференціювати різні морфопатогенетичні типи РЯ відповідно до оцінки інтенсивності фарбування або його відсутність (рис. 3.5-3.6).

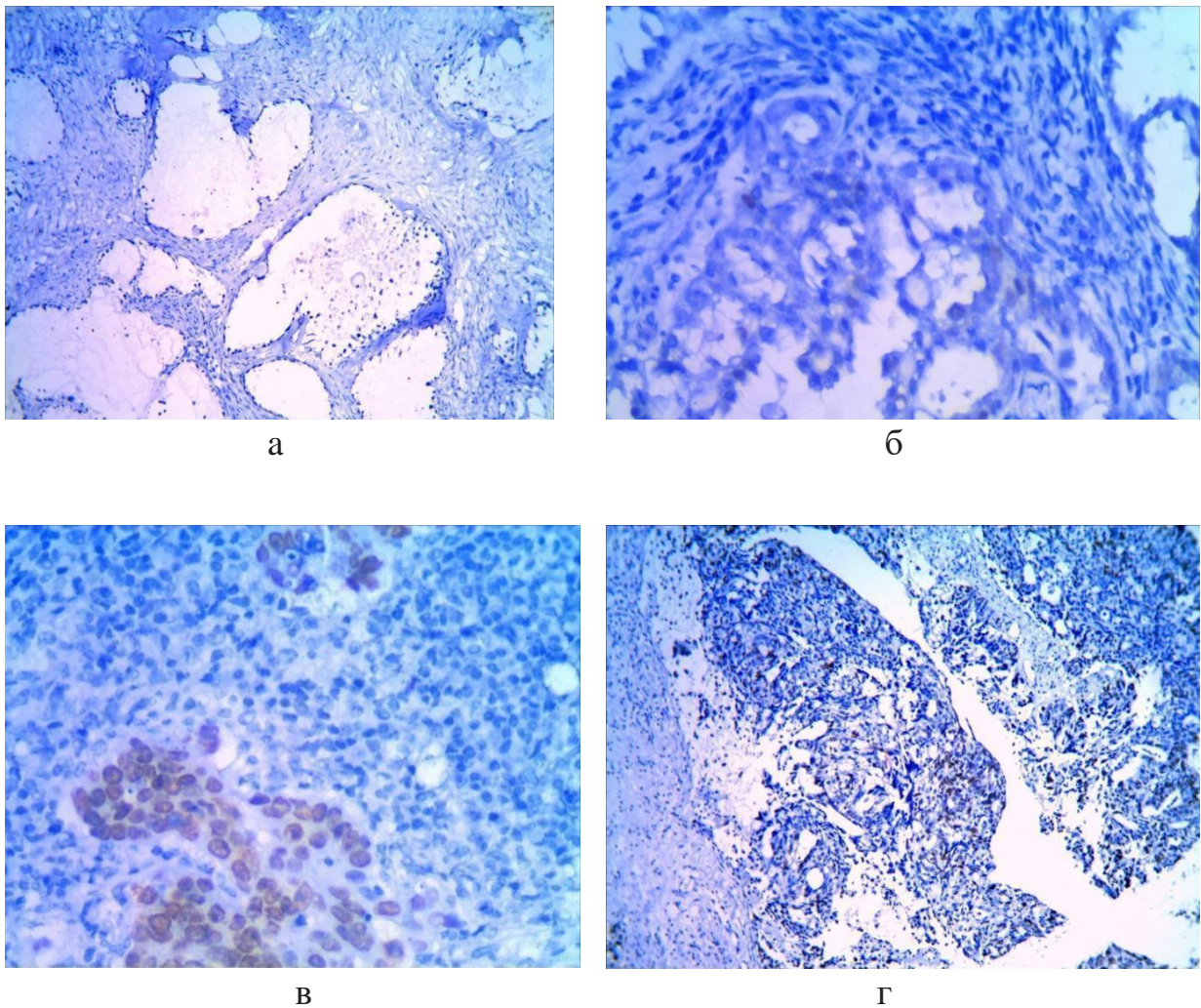


Рис.3.5.Імуногістохімічні варіанти експресії білка p53 у різних морфопатогенетичних підтипах РЯ

- (а) Серозна високозлоякісна карцинома: повна відсутність експресії p53 (нульовий/«zero» варіант) (збільшення $\times 10$);
- (б) Світлоклітинна карцинома: варіант експресії p53 дикого типу (збільшення $\times 10$ та $\times 40$);
- (в) Серозна високозлоякісна карцинома: гіперекспресія p53 з інтенсивним ядерним забарвленням у $>80\%$ пухлинних клітин (збільшення $\times 40$);
- (г) Ендометриїдна карцинома: варіант експресії p53 дикого типу (збільшення $\times 10$ та $\times 40$).

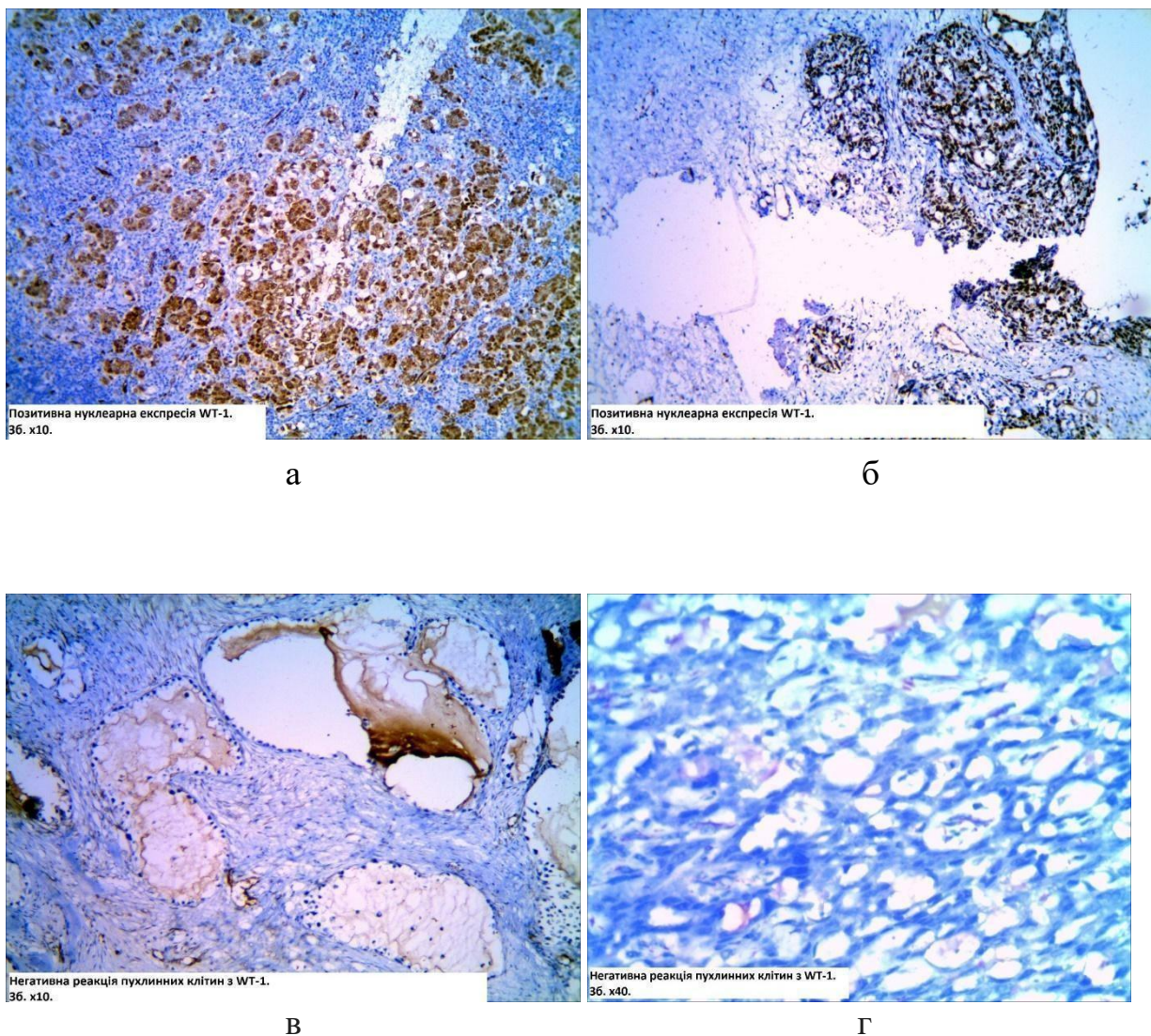


Рис.3.6.Імуногістохімічні варіанти експресії WT-1 у різних морфопатогенетичних підтипах РЯ

(а) Серозна низькозлоякісна карцинома : позитивна ядерна експресія WT-1 (збільшення $\times 10$);

(б) Серозна високозлоякісна карцинома: позитивна ядерна експресія WT-1 (збільшення $\times 10$);

(в, г) Світлоклітинна карцинома: негативна експресія WT-1 у пухлинних клітинах (збільшення $\times 10$ та $\times 40$).

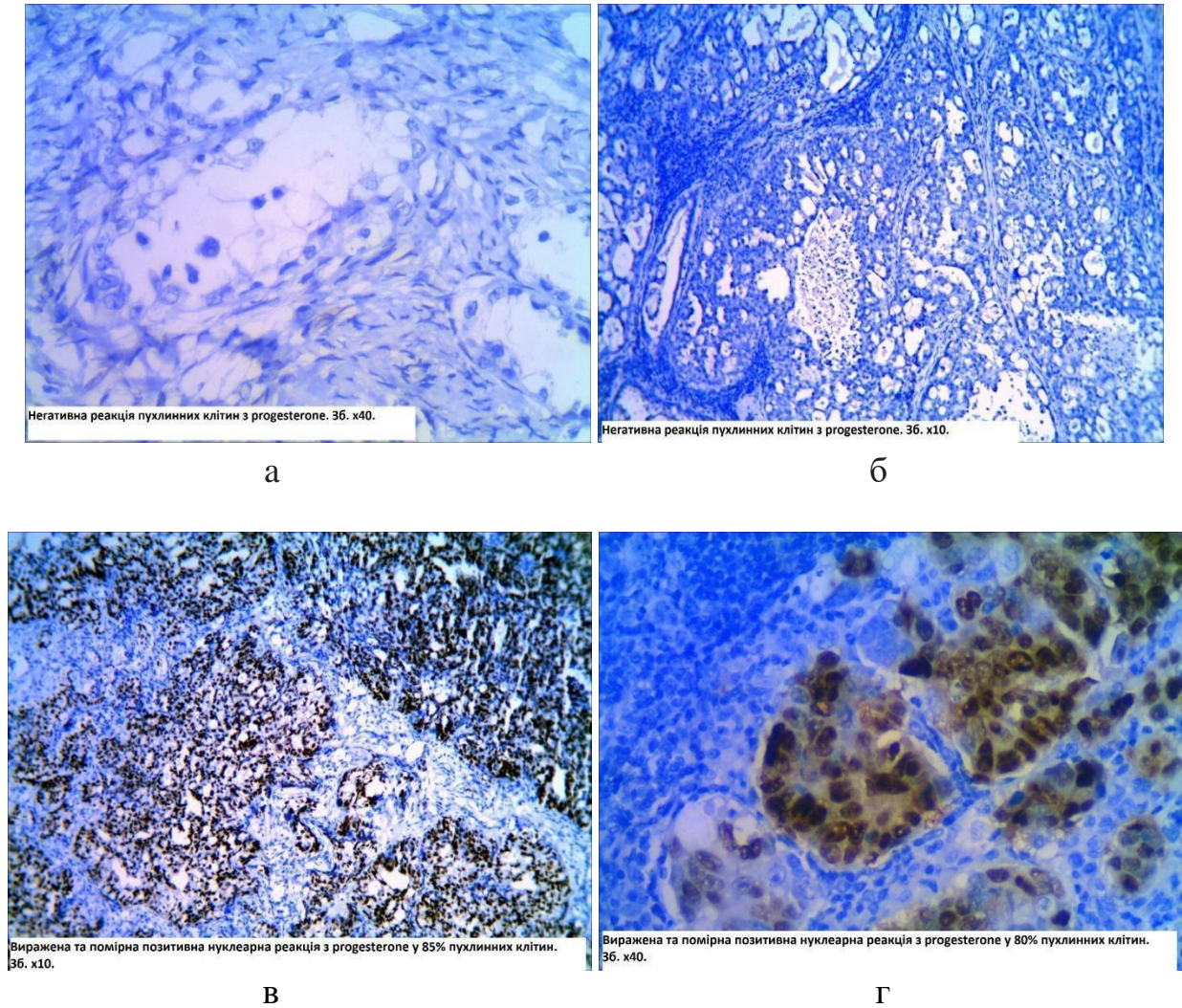


Рис. 3.7. Імуногістохімічна експресія прогестеронових рецепторів (PR) у різних морфопатогенетичних підтипах РЯ

(а) Світлоклітинна карцинома: негативна експресія PR (збільшення $\times 40$);

(б) Серозна високозлоякісна карцинома: негативна експресія PR (збільшення $\times 10$);

(в) Ендоетріюїдна карцинома: виражена або помірна ядерна експресія PR приблизно у 85% пухлинних клітин (збільшення $\times 10$);

(г) Серозна низькозлоякісна карцинома : виражена або помірна ядерна експресія PR приблизно у 80% пухлинних клітин (збільшення $\times 40$).

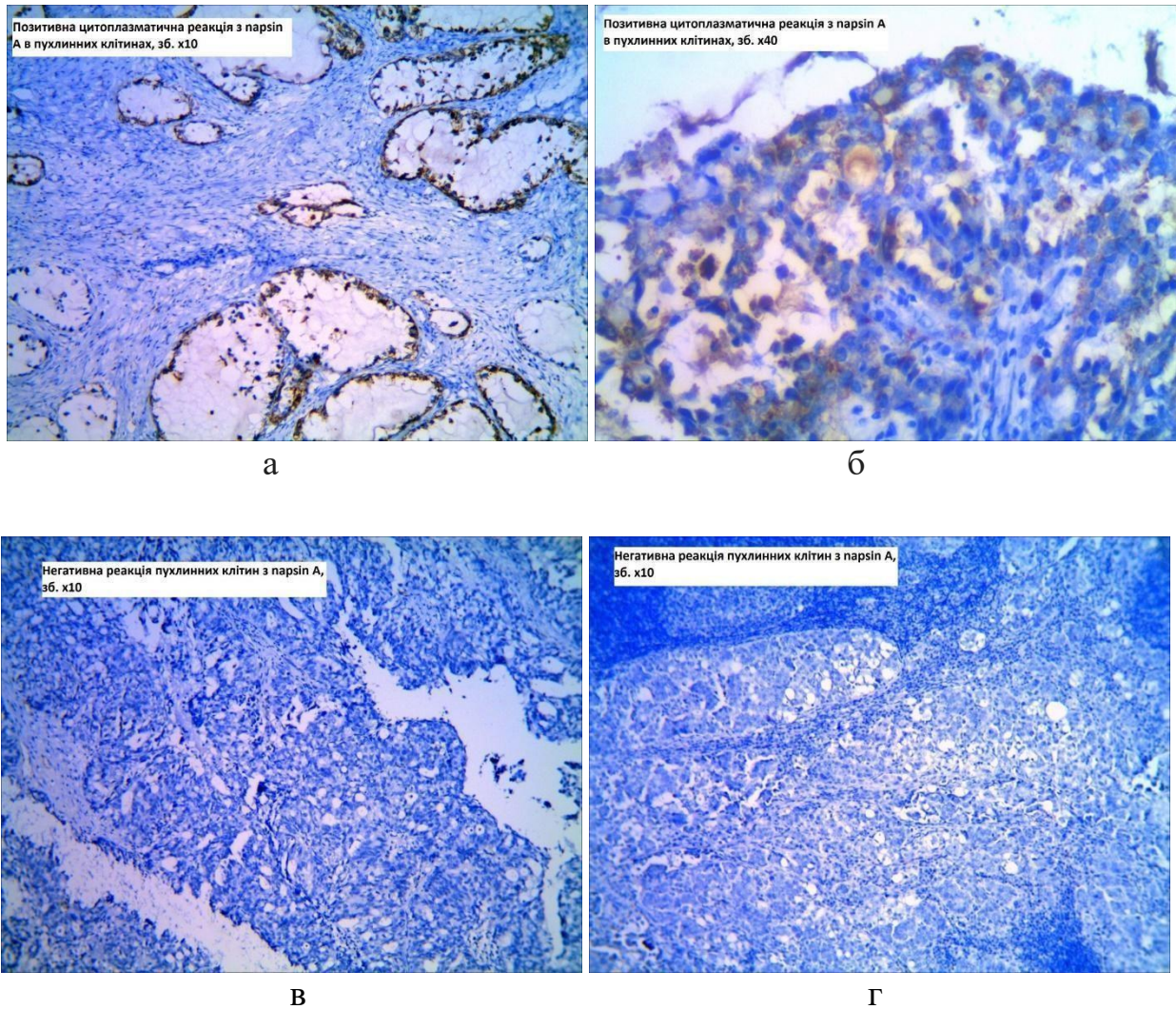


Рис.3.8.Імуногістохімічна експресія Napsin A у різних морфопатогенетичних підтипах РЯ

(а, б) Світлоклітинна карцинома: позитивне цитоплазматичне фарбування на Napsin A у пухлинних клітинах (збільшення $\times 10$ та $\times 40$);

(в) Ендоетріюїдна карцинома: негативна експресія Napsin A у пухлинних клітинах (збільшення $\times 10$);

(г) Серозна високозлоякісна карцинома: негативна експресія Napsin A у пухлинних клітинах (збільшення $\times 10$).

Оцінка результатів імуногістохімічного аналізу в досліджуваній групі пацієнток виявила невідповідність між патоморфологічним та імуногістохімічним діагнозом у 21,6% випадків. Водночас, у 97,3% випадків імуногістохімічне дослідження дозволило чітко підтвердити морфологічний підтип РЯ(табл.3.9).

Таблиця 3.9

Порівняльна характеристика морфологічних та імуногістохімічних особливостей пухлин пацієнток групи 1

Метод діагностики/ Морфотип раку яєчників	Гістологічне дослідження (кількість та частка випадків)% (95 % ДІ)	Імуногістохімічне дослідження (кількість та частка випадків) % (95 % ДІ)
Серозна високозляжисна карцинома	25 (56.82(42,2–70,3))	28 (63,64(48,9–76,2))
Ендометріюїдна карцинома	7 (15.91(7,9–29,3))	8 (18,18(9,6–31,4))
Світлоклітинна карцинома	7 (15.91(7,9–29,3))	6 (13,64(6,4–26,1))
Серозна низькозляжисна карцинома	0(0(0–8,0))	2 (4.54(1,3–15,1))
Муцинозна карцинома	0(0(0–8,0))	0(0(0–8,0))
Некласифіковані пухлини	5 (11.36(5,0–23,6))	0(0(0–8,0))

Встановлено наступний гістологічний розподіл пухлин: серозна

високозлоякісна карцинома (HGSC) – 25 випадків 56.82%(95%ДІ:42,2–70,3%), ендометріюїдна карцинома (ENOC) – 7 випадків 15.91%(95%ДІ:7,9–29,3%), світлоклітинна карцинома (CCC) – 7 випадків 15.91%(95%ДІ:7,9–29,3%), некласифіковані пухлини – 5 випадки 11.36%(95%ДІ:5,0–23,6%). Після імуногістохімічного аналізу встановлено наступний розподіл морфотипів пухлин: серозна високозлоякісна карцинома (HGSC) – 28 випадків 63,64%(95%ДІ:48,9–76,2%), ендометріюїдна карцинома (ENOC) – 8 випадків 18,18%(95%ДІ :9,6–31,4%), світлоклітинна карцинома (CCC) – 6 випадків 13,64%(95%ДІ:6,4–26,1%), серозна низькозлоякісна карцинома (LGSC) – 2 випадки 4.54%(95%ДІ:1,3–15,1%).

Враховуючи результати імуногістохімічного дослідження в групі 1 було відкориговано діагноз та чітко встановлено морфологічні типи РЯ. Особливо високою виявлена діагностична цінність імуногістохімічного дослідження у випадках некласифікованих пухлин без встановленого первинного вогнища попередньо діагноз в цій підгрупі було встановлено лише на основі гістологічного дослідження. Первинно гістогенез цих дисемінованих пухлин не було встановлено, проте при використанні імуногістохімічної панелі у 100% випадків вдалося чітко визначити клінічний та патоморфологічний тип РЯ .

Отже імуногістохімічне дослідження є необхідним діагностичним інструментом для встановлення певного морфопатогенетичного типу злоякісних епітеліальних пухлин яєчників.

Висновки

1. Оцінка показників динаміки рівнів захворюваності на РЯ серед жіночого населення України та Львівської області засвідчує тенденцію до спадання у 2020 році, що можна пов'язати з впливом пандемії COVID-19. Показники співвідношення рівнів 2021 року до рівнів 2018 року вказують на зниження захворюваності на загальнодержавному рівні (-7,61% в Україні) та її зростання у Львівській області (+4,62%).
2. Спад показників захворюваності та смертності у 2022 році в Україні та у Львівській області, на нашу думку, варто пов'язати з впливом повномасштабного

вторгнення та військової агресії РФ (зниження доступності медичної допомоги, механічний рух населення всередині держави та поза її межами, психологічні бар'єри, тощо).

3. Частки встановлених випадків РЯ на пізніх (III -IV) стадіях щорічно майже вдвічі переважали над частками РЯ з раннім виявленням (I-II) стадії в Україні, та щорічно переважали в середньому на 48,36% у Львівській області.

4. Найбільш поширеними морфологічними типами РЯ серед пацієнток ЛОРДЦ за період 2018-2024 роки була серозна високозлоякісна карцинома high-grade (середня частка складала 75,53% щорічно). При встановленні РЯ III стадії з 2018 по 2024 роки лідируючим морфологічним типом була серозна високозлоякісна карцинома (в середньому 83,84% на рік).

5. Оцінка результатів імуногістохімічного аналізу в досліджуваній групі пацієнток виявила невідповідність між патоморфологічним та імуногістохімічним діагнозом у 21,6% випадків. Водночас, у 97,3% випадків імуногістохімічне дослідження дозволило чітко підтвердити морфологічний підтип РЯ.

Результати цього розділу опубліковані в таких статтях:

1. Hrytsay IR, Petronchak OA, Volodko NA. Immunohistochemical and molecular genetic profiling in determining pathogenetic variants of malignant epithelial ovarian tumors. *Reproductive Endocrinology*. 2025;4(79):65-69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.65-76>

2. Hrytsay IR, Volodko NA, Beliak VO. Factors influencing the course of recurrent ovarian cancer. Presentation of a clinical case *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2025;33(4):509–519

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.509-519>

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ ПРИ III-IV СТАДІЇ

4.1 Клініко-анамнестична оцінка факторів що впливають на прогноз та результати лікування хворих на рак яєчників у досліджуваних групах

Усім пацієнткам з РЯ проведено аналіз факторів, які могли впливати на прогноз, а саме наявність супутньої патології (ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, наявність супутньої гінекологічної патології, ендометріоз, доброякісні новоутворення, вік, наявність шкідливих звичок тощо).

Вивчення анамнестичних даних хворих досліджуваних груп не виявило достовірних відмінностей між ними ($p > 0,05$). Переважна більшість жінок обох груп були мешканцями міст: 81,82% (95%ДІ:69,21-91,67%) жінок групи 1 та 75,00% (95%ДІ:61,31-86,53%) жінок групи 2, $p > 0,05$.

Чверть жінок 25,00% (95%ДІ:13,47-38,69%) групи 1 та 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) жінок групи 2 мали обтяжений спадковий анамнез, з яких найчастіше це були РЯ або рак грудної залози (РГЗ) у близьких родичів (матері, сестри, тітки, бабусі): у 22,73% (95%ДІ:11,71-36,11%) жінок групи 1 та у 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) жінок групи 2 ($p > 0,05$). Інші злоякісні пухлини (гортані, кишківника, підшлункової залози, простати) у родичів мали 6,82% (95%ДІ:1,35-16,03%) жінок групи 1 та 4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%) жінок групи 2 ($p > 0,05$). Дослідження кореляційних зв'язків між даними обтяженого анамнезу та стадією РЯ показало прямий середньої сили достовірний зв'язок між IV стадією РЯ у жінок групи 1 та наявністю інших раків у їхніх родичів: $r = +0,34$, $p < 0,05$. Тоді як із III стадією цей зв'язок був зворотнім ($r = -0,34$, $p < 0,05$). У жінок 2 групи доведених взаємозв'язків між обтяженим анамнезом та стадією раку не було встановлено.

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що середній вік менархе був однаковий в обох групах – у 13 [12; 13,3] років, так само як і початок менопаузи – у 50 років (група 1 – 50 [49; 52] років, група 2 – 50 [48,8; 51,3] років). На момент

завершення дослідження менопауза була у 79,55% (95%ДІ:66,52-90,01%) жінок групи 1 та у 90,91% (95%ДІ:80,76-97,51%) жінок групи 2 ($p>0,05$) (рис. 4.1).

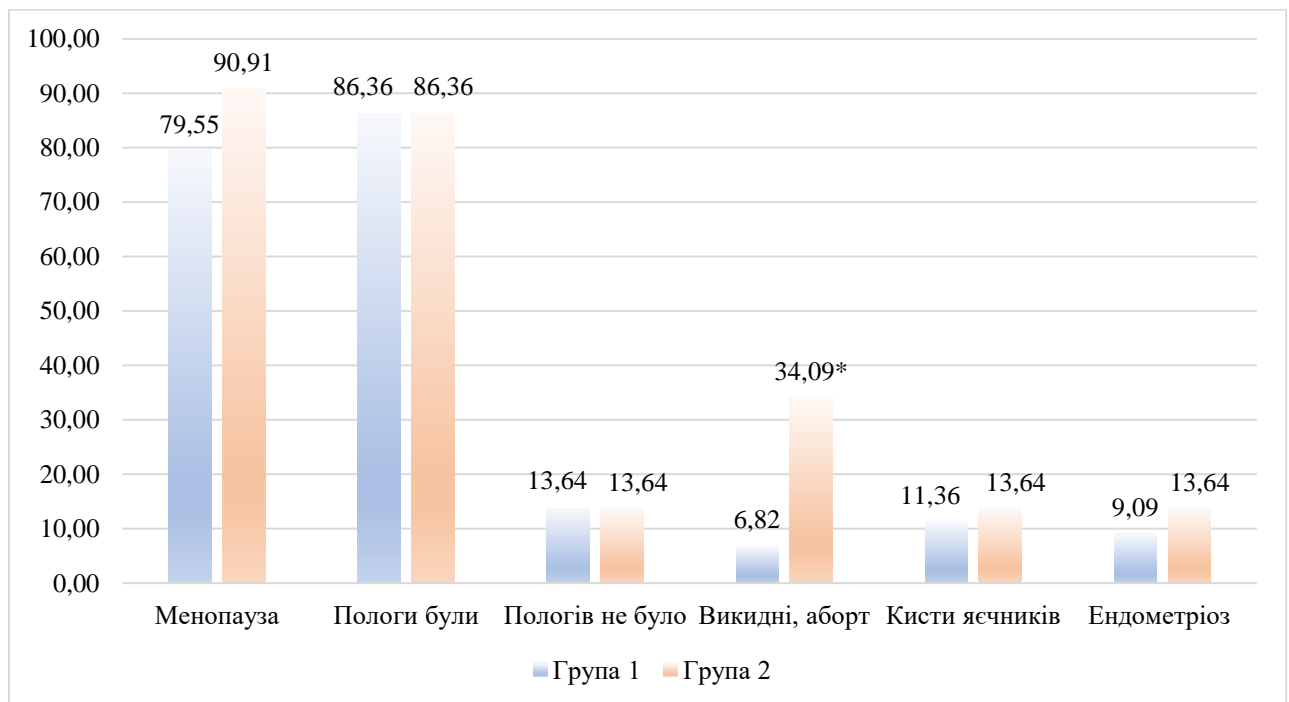


Рис. 4.1. Дані гінекологічного анамнезу у жінок досліджуваних груп (%)

Примітка. * - достовірна різниця ($p<0,05$) із показниками групи 1

Переважає більшість жінок в анамнезі мали пологи (по 86,36% (95%ДІ:74,79-94,78%) в обох групах), з них одні пологи були у 22,73% (95%ДІ:11,71-36,11%) жінок групи 1 та у 27,27% (95%ДІ:15,29-41,23%) жінок групи 2, відповідно двоє пологів – у 59,09% (95%ДІ:44,38-73,01%) та у 54,55% (95%ДІ:39,85-68,85%), троє – у 4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%) та 6,82% (95%ДІ:1,35-16,03%), $p>0,05$. У 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%) жінок кожної групи в анамнезі пологів не було. Викидні або аборти суттєво частіше зустрічались у жінок групи 2 – 34,09% (95%ДІ:20,98-48,58%), ніж у жінок групи 1 – 6,82% (95%ДІ:1,35-16,03%), $p=0,002$.

Дослідження ймовірних чинників ризику виникнення РЯ у жінок не показало суттєвих відмінностей у групах ($p>0,05$). Серед досліджуваних чинників найбільш часто зустрічалась гіпертонічна хвороба. Її мали понад третина 34,09% (95%ДІ:20,98-48,58%) жінок групи 1 та більше половини 54,55%

(95%ДІ:39,85-68,85%) жінок групи 2, $p > 0,05$ (табл. 4.1). У групі 2 гіпертонічна хвороба прямо поєднувалась із світлоклітинною карциномою ($r = +0,36$, $p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Частота поширеності чинників ризику виникнення раку яєчників у пацієток досліджуваних груп, %

Чинники ризику	Група 1	Група 2	p
	% (95 % ДІ)	% (95 % ДІ)	
Куріння	9,09 (2,49-19,24)	9,09 (2,49-19,24)	1,00
Вживання алкоголю	4,55 (0,45-12,58)	6,82 (1,35-16,03)	0,65
Ожиріння	25,00 (13,47-38,69)	13,64 (5,22-25,21)	0,18
Гіпертонія	34,09 (20,98-48,58)	54,55 (39,85-68,85)	0,053
Цукровий діабет	9,09 (2,49-19,24)	22,73 (11,71-36,11)	0,08
Ендометріоз	9,09 (2,49-19,24)	13,64 (5,22-25,21)	0,50
Кисти яєчників	11,36 (3,80-22,28)	13,64 (5,22-25,21)	0,75

На ожиріння страждало 25,00% (95%ДІ:13,47-38,69%) жінок групи 1 та 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%) жінок групи 2, $p > 0,05$. Цукровий діабет мали 9,09% (95%ДІ:2,49-19,24%) жінок групи 1 та 22,73% (95%ДІ:11,71-36,11%) жінок групи 2. Кореляційний аналіз довів наявність прямих зв'язків між ожирінням та гіпертонічною хворобою у жінок групи 1 ($r = +0,69$, $p < 0,05$) та між ожирінням і цукровим діабетом у жінок групи 2 ($r = +0,42$, $p < 0,05$).

Гінекологічні патології, такі як як ендометріоз та кисти яєчників, незначно частіше зустрічались у пацієток групи 2. Причому ендометріоз у пацієток групи 2 достовірно напряму асоціювався із світлоклітинною карциномою ($r = +0,42$, $p < 0,05$) та ендометріюдною карциномою ($r = +0,37$, $p < 0,05$). Тоді як у групі 1 ендометріоз мав доведений прямий зв'язок із викиднями чи абортами ($r = +0,54$, $p < 0,05$). Також було встановлено доведений прямий зв'язок між ендометріюдною карциномою та вживанням алкоголю пацієток групи 2 ($r =$

+0,38, $p < 0,05$).

Слід зазначити, що вік хворих також асоціювався з деякими чинниками ризику РЯ. Так у жінок групи 1 вік напряму пов'язаний із курінням ($r = +0,35$, $p < 0,05$) та гіпертонічною хворобою ($r = +0,53$, $p < 0,05$), у жінок групи 2 – із цукровим діабетом ($r = +0,46$, $p < 0,05$). Куріння у жінок групи 1 мало достовірні прямі зв'язки із вживанням алкоголю ($r = +0,69$, $p < 0,05$), віком менопаузи ($r = +0,39$, $p < 0,05$) та кістами яєчників ($r = +0,38$, $p < 0,05$).

Більшість пацієток обох груп скаржились на асцит, який незначно частіше зустрічався у жінок групи 2: 75,00% (95%ДІ:61,31-86,53%), ніж у жінок групи 1 61,36% (95%ДІ:46,69-75,05%), $p > 0,05$) (рис. 4.2).

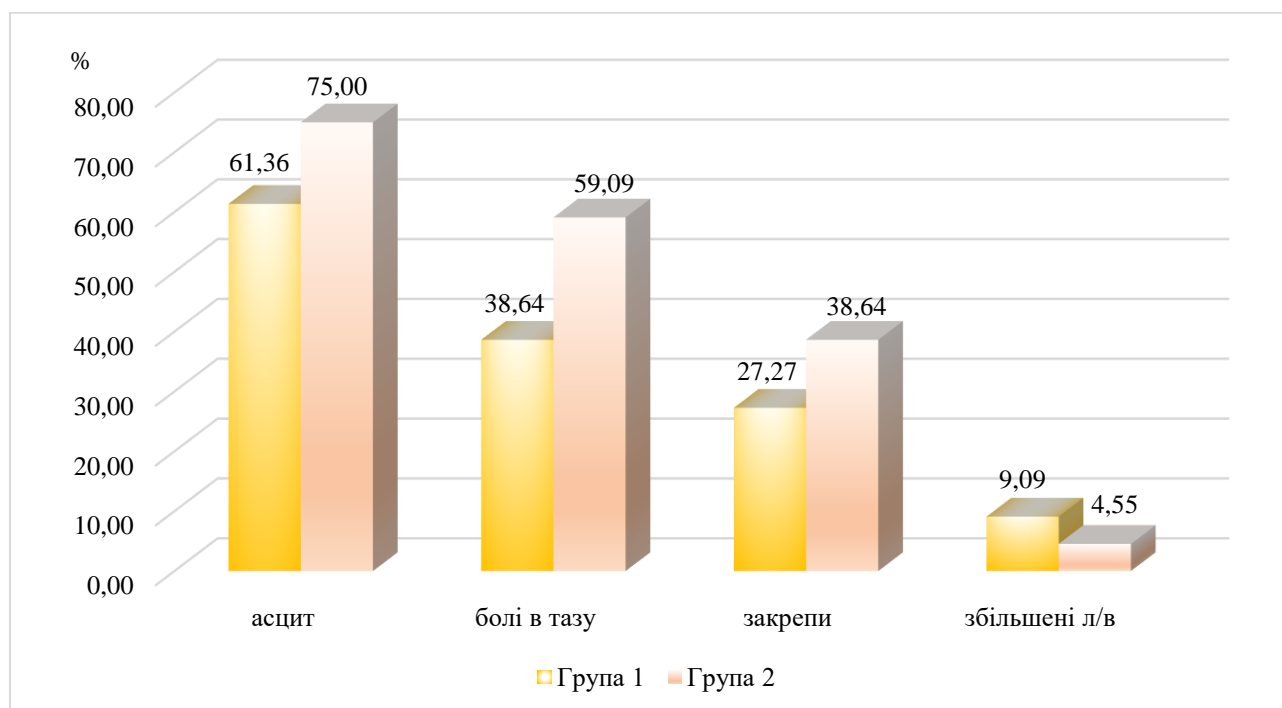


Рис. 4.2. Частота поширення скарг у досліджуваних групах жінок з РЯ, %

Такі скарги як болі в тазу та закрепи мали місце у пацієток групи 1: 59,09% (95%ДІ:44,38-73,01%) та 38,64% (95%ДІ:24,95-53,31%) відповідно ($p > 0,05$). Збільшені лімфовузли вдвічі частіше зустрічались у хворих групи 1 (9,09% (95%ДІ:2,49-19,24%)), ніж у хворих групи 2 (4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%)), проте ця різниця не була суттєвою ($p > 0,05$).

Більшості пацієток обох груп проводили діагностичну лапароскопію:

70,45% (95%ДІ:56,28-82,85%) хворим групи 1 та 65,91% (95%ДІ:51,42-79,02%) хворим групи 2, тоді як біопсію лімфатичних вузлів робили значно менше: 9,09% (95%ДІ:2,49-19,24%) пацієток групи 1 та 4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%) пацієток групи 2 ($p>0,05$).

З метою покращення результатів подальшого хірургічного лікування переважна більшість пацієток із РЯ пройшли курс неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ): 72,73% (95%ДІ:58,77-84,71%) хворих групи 1 та 68,18% (95%ДІ:53,83-80,96%) хворих групи 2 ($p>0,05$). Причому, у пацієток групи 1 курс НАХТ тривав достовірно довше: 4 [3; 4] місяці (мінімум 2,5 місяці, максимум 5 місяців), тоді як у групі 2 – 3 [2; 3,5] місяці (мінімум 1 місяць, максимум 4 місяці), $p=0,005$.

Усім пацієткам обох груп було проведено хірургічне лікування. У більш як половині випадків діагноз РЯ виставлено ще до хірургічного втручання: 56,82% (95%ДІ:42,1-70,95%) хворих в кожній групі, в середньому за 3 місяці до операції (3,4 [2,3; 4,4] місяці в групі 1 та 3,0 [2,6; 4,3] місяці в групі 2). У 43,18% (95%ДІ:29,05-57,9%) випадків діагноз РЯ встановлено вже після оперативного втручання, в середньому через 6,0 [3,5; 9,0] днів у групі 1 та 7 [6; 10] днів у групі 2 ($p>0,05$).

Пацієткам із РЯ було проведено 2 види операцій: первинна циторедукція та інтервальна циторедукція. Первинну циторедукцію виконано 29,55% (95%ДІ:17,15-43,72%) пацієткам групи 1 та 34,09% (95%ДІ:20,98-48,58%) хворим групи 2 ($p>0,05$) (рис. 4.3). Інтервальну циторедукцію провели 70,45% (95%ДІ:56,28-82,85%) пацієткам групи 1 та 65,91% (95%ДІ:51,42-79,02%) пацієткам групи 2 ($p>0,05$).

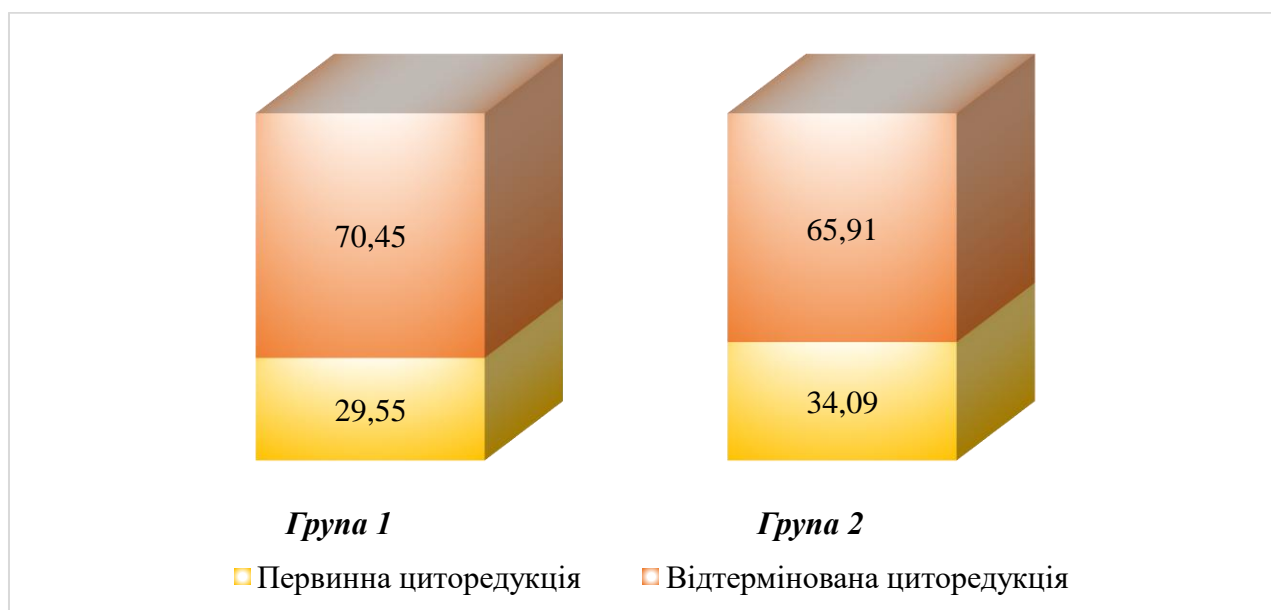


Рис. 4.3. Види оперативних втручань у досліджуваних групах жінок з РЯ, %

Після проведеного хірургічного лікування усі (100%) пацієнтки отримали курс ад'ювантної хіміотерапії (АХТ). В середньому такий курс АХТ розпочинався після 1-1,5 місяців від проведеної операції та тривав 4 [1,9; 4,7] місяці у жінок групи 1 та 4,1 [2,2; 4,7] місяці у жінок групи 2. Незначній частині жінок було призначено гормонотерапію (летрозол або тамоксифен), причому суттєво більше – у групі 1: 18,18% (95%ДІ:8,33-30,79%) проти 2,27% (95%ДІ:0-8,68%) у групі 2 ($p=0,014$). Окрім того, практично третина жінок групи 1 (31,82% (95%ДІ:19,04-46,17%)) мала ще підтримуючу терапію (олапариб), яку було проведено, враховуючи отримані дані молекулярних досліджень. Порівняння результатів лікування у підгрупах основної групи із наявною підтримуючою терапією та без неї описано у наступному підрозділі 4.3.

З метою вибору оптимальної терапевтичної тактики в 1-ій групі усім жінкам було проведено молекулярне профілювання, що дозволило виявити генетичні мутації. Тільки у 6 жінок (13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%)) не було виявлено генетичних пошкоджень, тоді як у 38 (86,36% (95%ДІ:74,79-94,78%)) - наявні. Найбільш часто зустрічалась мутація гену *TP53* – у 40,91% (95%ДІ:26,99-55,62%) випадків (рис. 4.4), що є характерною ознакою серозного

високозлаякісного морфопатогенетичного типу.

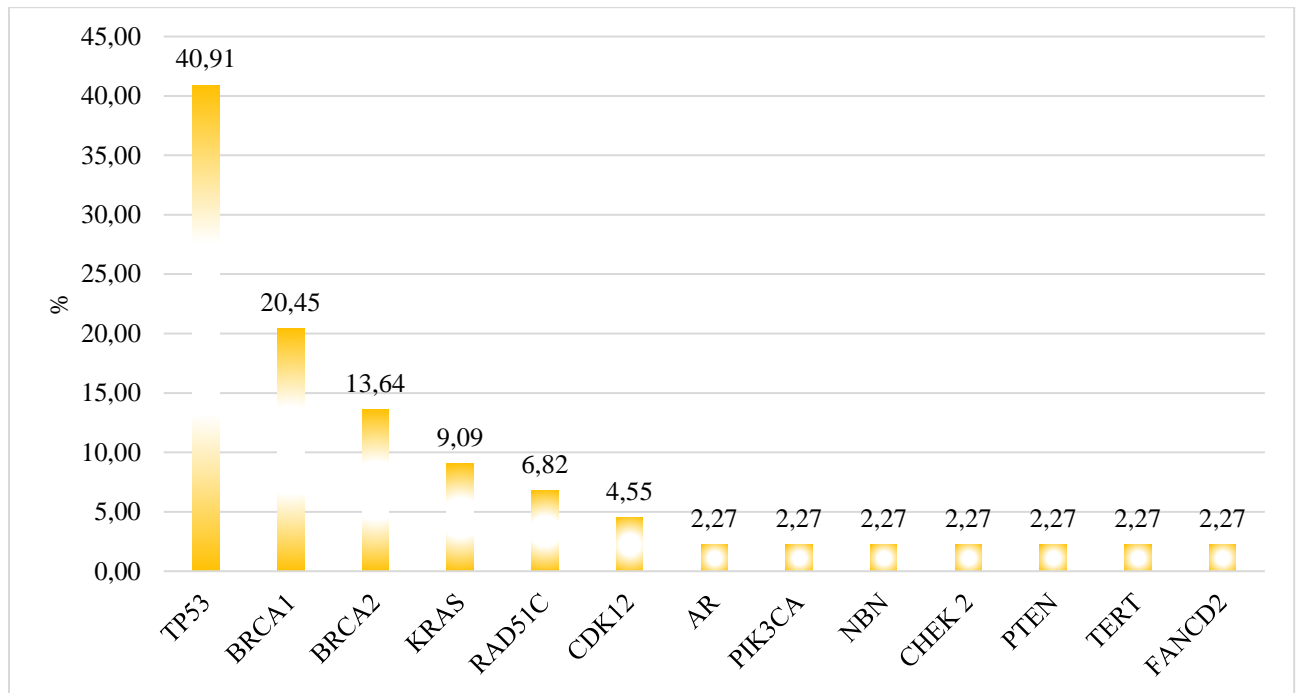


Рис. 4.4. Поширеність мутацій у генах в групі пацієток з молекулярним профілюванням з РЯ, %

Окремої уваги заслуговують мутації генів що свідчать про дефіцит гомологічної рекомбінації (HRD), а саме мутації у генах-супресорах пухлин *BRCA1* та *BRCA2* зустрічались у 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) випадків та у 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%) випадків відповідно. Кореляційний аналіз показав наявність достовірних зв'язків для *BRCA1*, який прямо був пов'язаний із обтяженим спадковим анамнезом у хворих ($r=+0,49$, $p<0,05$) та зворотно із віком ($r=-0,44$, $p<0,05$), що свідчить про частішу наявність *BRCA1* у молодших пацієток аналізованої групи.

Мутації гена *RAD51C* – їх мали 6,82% (95%ДІ:1,35-16,03%) хворих– також пов'язані зі значно підвищеним ризиком розвитку РЯ та потребують персоналізованої терапії. Кореляційний аналіз довів наявність прямих зв'язків цієї мутації із віком ($r=+0,39$), з ендометріозом ($r=+0,54$) та з світлоклітинною карциномою ($r=+0,42$), $p<0,05$.

Інгібування або втрата функції *CDK12* (cyclin-dependent kinase 12)

призводить до порушення механізмів репарації ДНК, що зумовлює підвищену чутливість пухлинних клітин до інгібіторів PARP (зокрема олапарибу) та хіміотерапевтичних препаратів із ДНК-пошкоджувальним механізмом дії. У двох пацієток 4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%) була виявлена мутація гена *CDK12*.

Мутації в генах *KRAS* роблять цей білок гіперактивним, що призводить до безперервного стимулювання росту та часто робить клітини резистентними до стандартного лікування. Такі мутації мали 9,09% (95%ДІ:2,49-19,24%) хворих дослідної групи.

Решта мутацій генів *NBN*, *AR*, *PIK3CA*, *CHEK 2*, *PTEN*, *TERT*, *FANCD2* зустрічались тільки по 1 разу (2,27% (95%ДІ:0-8,68%)), проте всі вони є також важливими, оскільки можуть викликати резистентність до гормональної терапії чи бути чутливими до ДНК-пошкоджувальної хіміотерапії, і тому пацієнти з наявністю мутації цих генів потребували персоналізованої терапії. Причому у 6 жінок (13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%)) зустрічались різні комбінації мутації цих генів, що ще більше ускладнювало вибір тактики лікування. Спостерігались такі поєднання генів: *TP53+PTEN+TERT+FANCD2*, *TP53+BRCA1+CHEK2*, *TP53+BRCA1+KRAS*, *TP53+PIK3CA+CDK12*, *TP53+RAD51C*, *TP53+AR*.

За даними імуногістохімічного дослідження у пацієток групи з молекулярним профілюванням було діагностовано 5 маркерів, з яких найбільш поширеним був ядерний транскрипційний фактор WT-1 (Wilms Tumor 1), що є ключовим маркером серозних пухлин яєчника. Він зустрічався у 68,18% (95%ДІ:53,83-80,96%) пацієток дослідної групи з РЯ (рис. 4.5) та мав прямий сильний зв'язок із серозним високозлоякісним раком ($r=+0,79$, $p<0,05$).

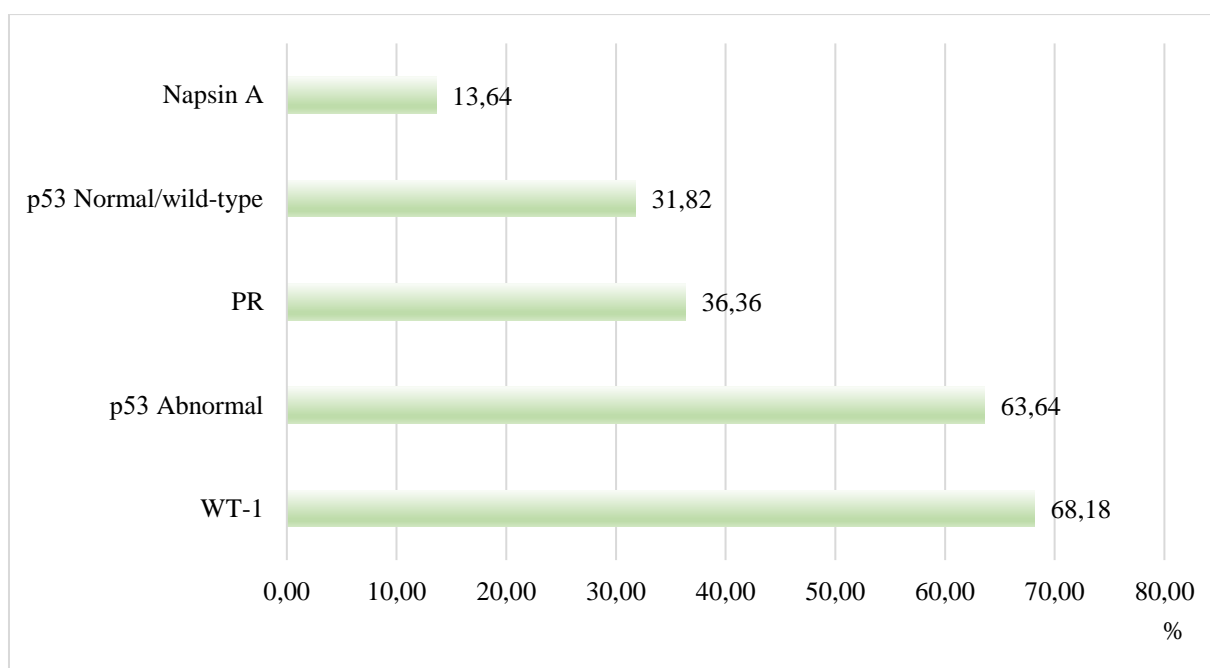


Рис. 4.5. Поширеність імуногістохімічних маркерів у основній групі жінок з РЯ, %

Також значно поширеним був маркер p53 Abnormal – у 63,64% (95%ДІ:49,04-77,05%) пацієнток. Цей маркер має високий ступінь злоякісності, геномну нестабільність та несприятливий прогноз і також асоціювався з наявністю у пацієнток серозного високозлоякісного раку ($r=+0,40$, $p<0,05$).

У понад третини хворих 36,36% (95%ДІ:22,95-50,96%) був присутній PR (Progesterone Receptor, рецептор прогестерону), наявність якого асоціюється з кращим прогнозом і чутливістю до гормонотерапії.

Маркер p53 Normal / wild-type був діагностований у 31,82% (95%ДІ:19,04-46,17%) пацієнток. Його присутність свідчить про відсутність патогенної мутації *TP53* та менш агресивний перебіг пухлини. Кореляційний аналіз довів його зворотній зв'язок із мутацією гену *BRCA2* ($r = -0,33$, $p<0,05$).

Найменш поширеним був цитоплазматичний фермент (аспартат-протеаза) Napsin A – у 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%) пацієнток групи 1.

У переважній більшості у 90,91% (95%ДІ:80,76-97,51%) наведені імуногістохімічні маркери зустрічались у хворих в асоціаціях, лише у 4 пацієнток (9,09% (95%ДІ:2,49-19,24%)) – ці маркери були по 1 (у 2 пацієнток –

p53 Normal, у 1 – p53 Abnormal та у 1 – Napsin A). В середньому, найчастіше це було по 2 [2; 3] асоціації маркерів в кожній хворій.

Усі пацієнтки групи 1 були обстежені на наявність HRD (Homologous Recombination Deficiency). У 21 пацієнтки (47,73% (95%ДІ:33,28-62,37%)) було діагностовано HRD(+), що свідчить про дефіцит гомологічної рекомбінації, а саме порушення одного з ключових механізмів репарації двониткових розривів ДНК. Проте, такі пацієнти мають в цілому більш сприятливий прогноз порівняно з HRD(-) пухлинами. За даними кореляційного аналізу HRD(+) достовірно прямо корелював зі збільшеними лімфовузлами ($r=+0,33$), обтяженим спадковим анамнезом ($r=+0,39$), наявністю мутації генів *BRCA1* ($r=+0,53$) та *BRCA2* ($r=+0,42$), $p<0,05$.

Більше половини (52,27% (95%ДІ:37,63-66,72%), $n=23$) жінок мали HRD(-), що передбачає низький рівень геномної нестабільності, загалом гірший прогноз та такі пацієнтки частіше потребують комбінованих схем лікування і антиангіогенної терапії. HRD(-) достовірно прямо корелював із наявністю маркера p53 ($r=+0,33$, $p<0,05$).

На основі молекулярного профілювання встановлено наявність мутацій системи HRR не тільки в серозній високозлоякісній карциномі, а також в ендометріодній та світлоклітинній карциномі (табл.4.2).

Таблиця 4.2.

Розподіл виявлених генетичних мутацій при різних морфологічних типах у пацієток з РЯ (група 1)

Морфологічний тип РЯ	Виявлені мутації генів
Серозна високозлоякісна карцинома	<i>BRCA1, BRCA2, RAD51C, CDK12, KRAS, PIK3CA, AR, PTEN, TERT, FANCD2 TP53,</i>
Ендометріодна карцинома	<i>BRCA1, BRCA2, RAD51C, CHEK 2, KRAS TP53</i>
Світлоклітинна карцинома	<i>RAD51C, BRCA2, TP53, NBN</i>

Оцінка порівняння виникнення рецидиву РЯ у хворих різних досліджуваних груп показала достовірно меншу частоту появи рецидиву у хворих групи 1 (61,36% (95%ДІ:46,69-75,05%) n=27), ніж у хворих групи 2 (84,09% (95%ДІ:71,96-93,26%), n=37), p=0,02 (рис. 4.6).

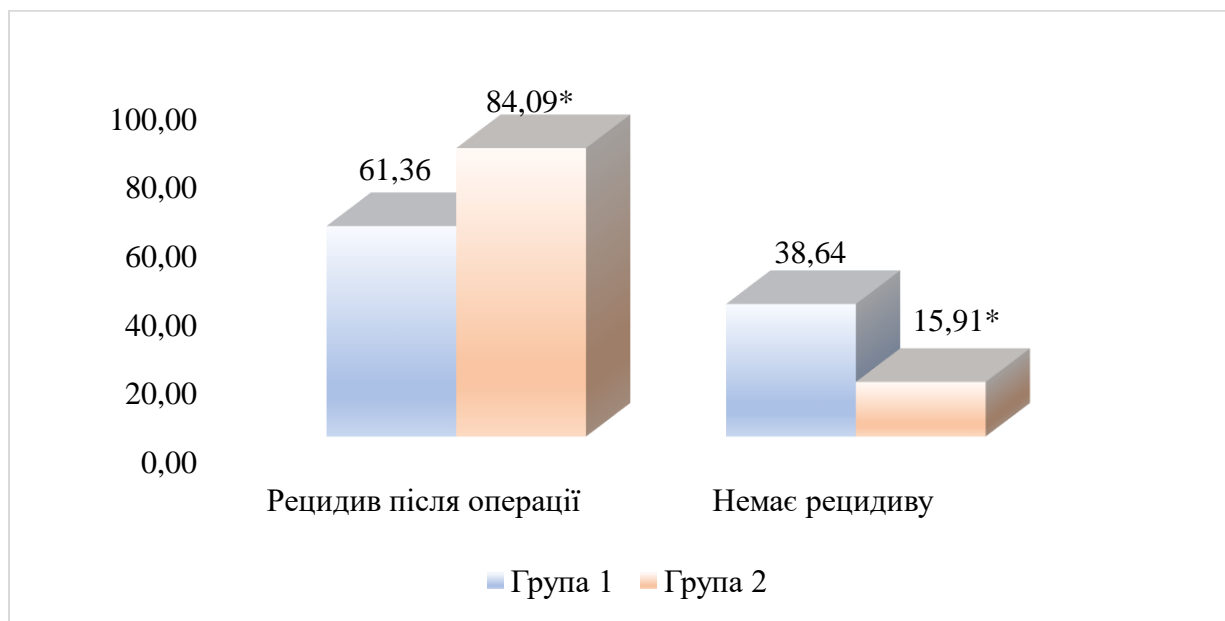


Рис.4.6. Порівняння виникнення рецидиву РЯ у жінок досліджуваних груп, %

Примітка. * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із показниками групи 1

Відповідно на момент завершення дослідження 17 (38,64% (95%ДІ:24,95-53,31%)) пацієнток групи 1 не мали рецидиву хвороби, у групі 2 – 7 (15,91% (95%ДІ:6,74-28,04%)) пацієнток, p=0,02.

Дані часу виникнення рецидиву у пацієнток обох груп наведено у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Час виникнення рецидиву РЯ у жінок досліджуваних груп, міс.

Рецидив	Група 1 (n=27)			Група 2 (n=37)			p
	Me [Q1;Q3]	мін	макс	Me [Q1;Q3]	мін	макс	
після вст. д-зу, міс	20,6 [12,8; 26,8]	6,9	105,6	15,8 [11,0; 18,9]	3,1	42,2	0,06
після операції, міс	18,2 [10,9; 26,0]	4,5	105,9	14,1 [8,0; 18,1]	3,3	42,4	0,048
після АХТ, міс	15,4 [7,8; 22,8]	2,5	101,5	10,5 [4,5; 13,7]	1,9	37,9	0,051

У пацієток групи 1 рецидив після оперативного втручання виникав суттєво пізніше (18,2 [10,9; 26,0] місяців) порівняно з групою 2 (14,1 [8; 18,1] місяців), $p=0,048$.

За даними кореляційного аналізу виникнення рецидиву прямо асоціювалось із асцитом ($r=+0,42$) та HRD(-) ($r=+0,36$), $p<0,05$, відсутність рецидиву – з HRD(+) ($r=+0,36$), $p<0,05$. Пізній рецидив виникав у пацієнтів із ендометріюїдною карциномою ($r=+0,42$), і навпаки на раннє виникнення рецидиву впливав маркер WT-1 ($r=+0,55$), $p<0,05$, який експресувався у пацієток з високозлоякісним серозним раком.

Відповідно до результатів кореляційного аналізу виникнення рецидиву прямо асоціювалось із асцитом ($r=+0,42$) та HRD(-) ($r=+0,36$), $p<0,05$, відсутність рецидиву – з HRD(+) ($r=+0,36$), $p<0,05$. Пізній рецидив виникав у пацієнтів із ендометріюїдною карциномою ($r=+0,42$), і навпаки на раннє виникнення рецидиву впливав маркер WT-1 ($r=+0,55$), $p<0,05$, який експресувався у пацієток з високозлоякісним серозним раком.

Чутливість – ключовий фактор вибору лікувальної тактики при рецидивному РЯ. Саме тому, важливою частиною роботи стала диференціація рецидивів пацієнтів на платиначутливий (platinum-sensitive), при якому рецидив захворювання виникав через більш, ніж 6 місяців після завершення

платиновмісної хіміотерапії та платинорезистентним – рецидив виникав менше, ніж через 6 місяців після завершення платиновмісної хіміотерапії або навіть прогресував під час неї (платинорефрактерний рецидив). Платиночутливі рецидиви РЯ склали більшість як в групі де проводилось молекулярне профілювання 81,48% (95%ДІ:64,96-93,58%) так і в групі без нього 70,27% (95%ДІ:54,75-83,70%).

Частота платиночутливих рецидивів достовірно прямо корелювала з наявністю асцити ($r=+0,45$) та зворотно – зі збільшеними лімфовузлами ($r = -0,33$) та з мутацією гена *TP53* ($r=-0,37$), $p<0,05$. Платинорезистентні (platinum-resistant/refractory) рецидиви мали агресивніший перебіг та гірший прогноз. Серед досліджуваних пацієток із рецидивом він зустрічався рідше і вдвічі частіше у хворих групи 2 (29,73% (95%ДІ:16,30-45,25%)) порівняно з хворими групи 1 (18,52% (95%ДІ:6,42-35,04%)), проте ця різниця була недостовірна ($p>0,05$).

Серед 88 пацієток із РЯ у 64 (72,73%) виник рецидив хвороби. Залежно від виду рецидиву та інформації про HRR первинної пухлини пацієткам із РЯ було вибрано різні комбінації протирецидивного лікування (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Методи лікування пацієток з рецидивом раку яєчників, %

Лікування	Група 1 (n=27)	Група 2 (n=37)	<i>p</i>
	% (95%ДІ)	% (95%ДІ)	
Повторна циторедукція з АХТ з платиною	33,33 (17,14-51,87)	18,92 (8,12-32,92)	0,19
Повторна циторедукція з НІРЕС та АХТ з платиною	14,81 (4,20-30,37)	10,81 (2,99-22,66)	0,63
Хіміотерапія платиновмісна	33,33 (17,14-51,87)	45,95 (30,37-61,94)	0,22
Хіміотерапія неплатиновмісна	18,52 (6,42-35,04)	24,32 (12,06-39,23)	0,76

Доведених відмінностей різних методів лікування у групах не встановлено ($p > 0,05$). Проте слід зазначити, що хіміотерапія платиновмісна та хіміотерапія неплатиновмісна дещо частіше проводилась пацієнткам групи 2: 45,95% (95%ДІ:30,37-61,94%) та 24,32% (95%ДІ:12,06-39,23%) відповідно, ніж пацієнткам першої групи: 33,33% (95%ДІ:17,14-51,87%) та 18,52% (95%ДІ:6,42-35,04%) відповідно. А повторні циторедуктивні операції з платиновмісною хіміотерапією або з НІРЕС (гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія) та системною хіміотерапією – частіше у групі 1: 33,33% (95%ДІ:17,14-51,87%) та 14,81% (95%ДІ:4,20-30,37%) відповідно, $p > 0,05$.

Через 3 місяці після лікування рецидиву РЯ усім пацієнткам було проведено контрольну комп'ютерну томографію (КТ) для оцінки ефекту лікування (рис. 4.7).

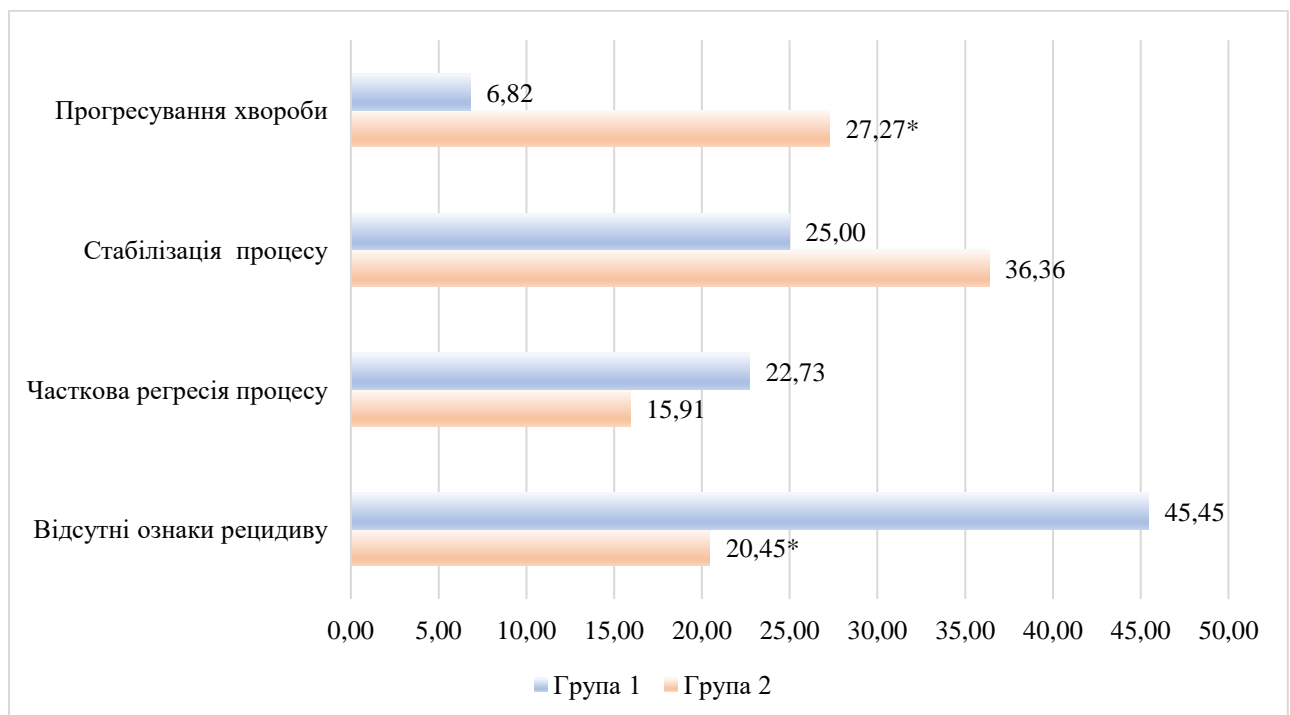


Рис. 4.7. Оцінка ефекту лікування через 3 місяці у жінок досліджуваних груп, %
Примітка. * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із показниками групи 1

Відсутні ознаки рецидиву суттєво частіше зустрічались у пацієток групи 1 порівняно з групою 2: 45,45% (95%ДІ:31,15-60,15%) проти 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) відповідно, $p = 0,013$. Стабілізація процесу незначно

частіше була наявна у пацієток групи 2 (36,36% (95%ДІ:22,95-50,96%)), а часткова регресія процесу – у хворих групи 1 (22,73% (95%ДІ:11,71-36,11%)), $p > 0,05$. Тоді як прогресування хвороби достовірно частіше мало місце у хворих групи 2 (27,27% (95%ДІ:15,29-41,23%)), ніж у пацієток групи 1 (6,82% (95%ДІ:1,35-16,03%)), $p = 0,011$.

Проведений підгруповий кореляційний аналіз виявив кореляційний зв'язок з відсутністю ознак рецидиву та HRD(+)($r=+0,32$) та зворотній зв'язок з HRD(-), проведення АХТ після операції, будь-якого рецидиву чи проведення хіміотерапії (r від $-0,32$ до $-0,67$, $p < 0,05$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційні зв'язки (r) між оцінкою ефекту лікування та чинниками ризику у пацієток групи 1

Показники	Відсутні ознаки рецидиву	Часткова регресія процесу	Стабілізація процесу	Прогресування хвороби
HRD позитивний статус	0,32*	0,02	-0,34*	-0,08
HRD негативний статус	-0,32*	-0,02	0,34*	0,08
Платиначутлива рецидивна пухлини	-0,67*	0,50*	0,25	0,08
Платинорезистентна рецидивна пухлини	-0,33*	-0,02	0,29	0,19
Хіміотерапія платиновмісна	-0,46*	-0,14	0,49*	0,31*
Хіміотерапія не платиновмісна	-0,33*	0,15	0,12	0,19
Повторна циторедуктивна операція з НІРЕС та АХТ	-0,13	0,39*	-0,18	-0,09

Примітка. * - достовірний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок

«Часткова регресія процесу» у хворих групи 1 після проведеного лікування на пряму асоціювалась із платиначутливістю та повторною циторедукцією з НІРЕС та ад'ювантною платиновмісною хіміотерапією (r від +0,32 до +0,50, $p < 0,05$).

Результат лікування «Стабілізація процесу» на пряму залежав від HRD(-), проведення АХТ після операції та хіміотерапії платиновмісної (r від +0,34 до +0,49, $p < 0,05$).

У пацієнок групи 2 результати кореляційного аналізу показали пряму залежність між «Відсутніми ознаками рецидиву» після лікування та наявністю ендометріїдної карциноми ($r = +0,40$) і зворотну – із чутливістю до платини, хіміотерапією платиновмісною, хіміотерапією неплатиновмісною (r від -0,31 до -0,44, $p < 0,05$) (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Кореляційні зв'язки (r) між оцінкою ефекту лікування та чинниками ризику у пацієнок групи 2

Показники	Відсутні ознаки рецидиву	Часткова регресія процесу	Стабілізація процесу	Прогресування хвороби
Ендометріїдна карцинома	0,40*	-0,02	-0,07	-0,27
Платиначутлива рецидивна пухлини	-0,38*	0,36*	0,15	-0,11
Платинорезистентна рецидивна пухлини	-0,29	-0,25	0,11	0,35*
Хіміотерапія платиновмісна	-0,44*	0,37*	0,10	-0,02
Хіміотерапія не платиновмісна	-0,31*	-0,27	0,07	0,43*

Примітка. * - достовірний ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок

«Часткова регресія процесу» була прямо пов'язана із платиначутливим рецидивом ($r = +0,36$) та хіміотерапією платиновмісною ($r = +0,37$), $p < 0,05$.

«Прогресування хвороби» після проведеного лікування у пацієток групи 2 прямо корелювало з платинорезистентним рецидивом ($r = +0,35$) та хіміотерапією неплатиновмісною ($r = +0,43$), $p < 0,05$.

Станом на кінець періоду спостереження (31.12.2025 р.) серед хворих на РЯ досліджуваної групи 1 було 28 живих пацієток (63,64% (95%ДІ:49,04-77,05%)), у групі 2 – 19 пацієток (43,18% (95%ДІ:29,05-57,9%)), $p > 0,05$.

Близько третини хворих в кожній групі 29,55% (95%ДІ:17,15-43,72%) на кінець дослідження були живими після проведено протирецидивного лікування (рис. 4.8).

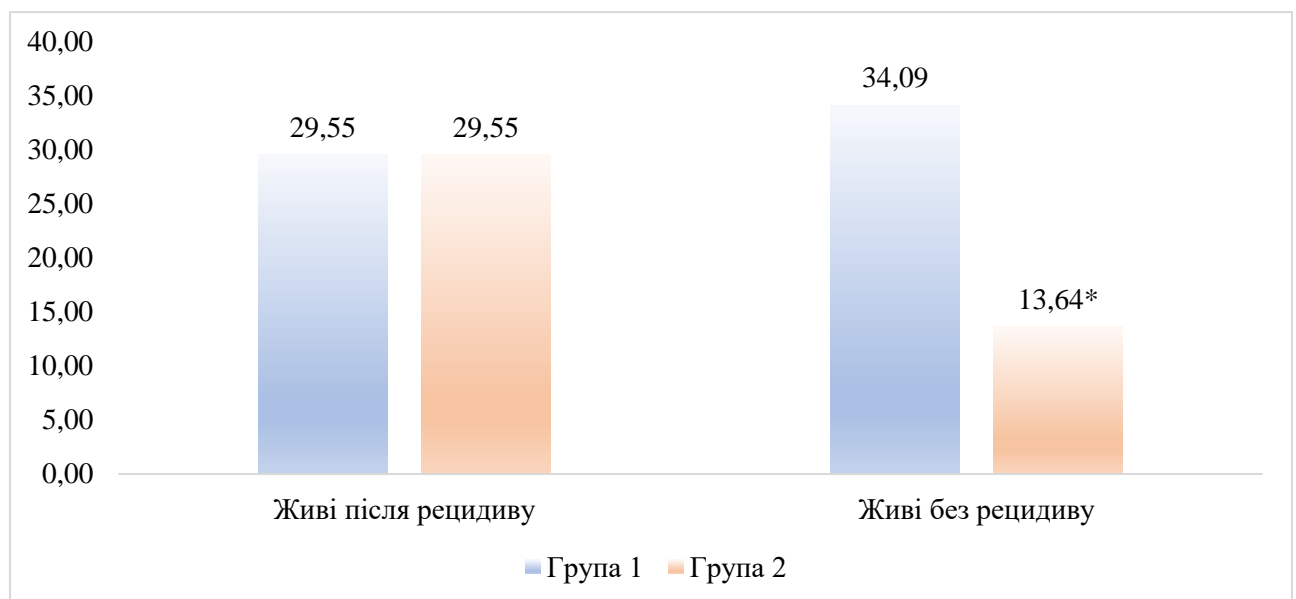


Рис. 4.8. Порівняння розподілу часток пацієток із рецидивом РЯ та без нього, які залишились живими на кінець дослідження, %

Примітка. * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із показниками групи 1

У групі 1 на кінець дослідження залишилось живими достовірно більше пацієток без рецидиву РЯ (34,095 (95%ДІ:20,98-48,58%), $n = 15$), ніж у групі 2 (13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%), $n = 6$), $p = 0,02$.

Серед досліджуваних хворих із РЯ померло 16 пацієток групи 1 (36,36% (95%ДІ:22,95-50,96%)) та 25 пацієток групи 2 (56,82% (95%ДІ:42,10-70,95%)), $p > 0,05$. Смерть після рецидиву зустрічалась значно частіше у пацієток групи 2 (54,55% (95%ДІ:39,85-68,85%), $n=24$), ніж у пацієток групи 1 (31,82% (95%ДІ:19,04-46,17%), $n=14$), $p=0,03$. До завершення терміну спостереження померли без рецидиву 2 хворих групи 1 (4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%)) та 1 хвора групи 2 (2,27% (95%ДІ:0-8,68%)), $p > 0,05$.

Медіана загальної виживаності (Overall Survival, OS) пацієток групи 1 була достовірно більшою порівняно з групою 2 і становила 46,1 місяця (95% ДІ: 34,6–65,6) проти 23,2 місяця (95% ДІ: 19,2–29,8) відповідно.

Так само достовірно довше хворі групи 1 прожили після проведеної операції (42,1 [30,5; 64,7] місяці проти 20,5 [17,8; 29,5] місяців у пацієток групи 2, $p=0,002$) та після проведеної АХТ (40,5 [27,7; 62,2] місяців проти 18,5 [14,4; 25,6] місяців у пацієток групи 2, $p=0,002$).

З метою аналізу кумулятивного виживання пацієток з РЯ використали цензорований метод Каплана-Мейера [204]. Достовірні відмінності різниці рівнів виживання в досліджуваних групах оцінювали за допомогою логарифмічного рангового коефіцієнту та його похибки. Цензурованими пацієнтами були ті, хто на момент завершення дослідження залишались живими.

Кумулятивна частка тих, хто вижив протягом 5-тирічного періоду (60 місяців) із моменту встановлення діагнозу (5-річна виживаність,) в групі 1 (пацієтки, яким проводилось молекулярне профілювання) становила 63%, в групі 2 – 33%. Встановлено, що медіана виживаності хворих групи 1 склала 95 місяців і була достовірно більшою ($p < 0,001$), ніж у жінок групи 2, де даний показник становив 36 місяців (рис. 4.9).

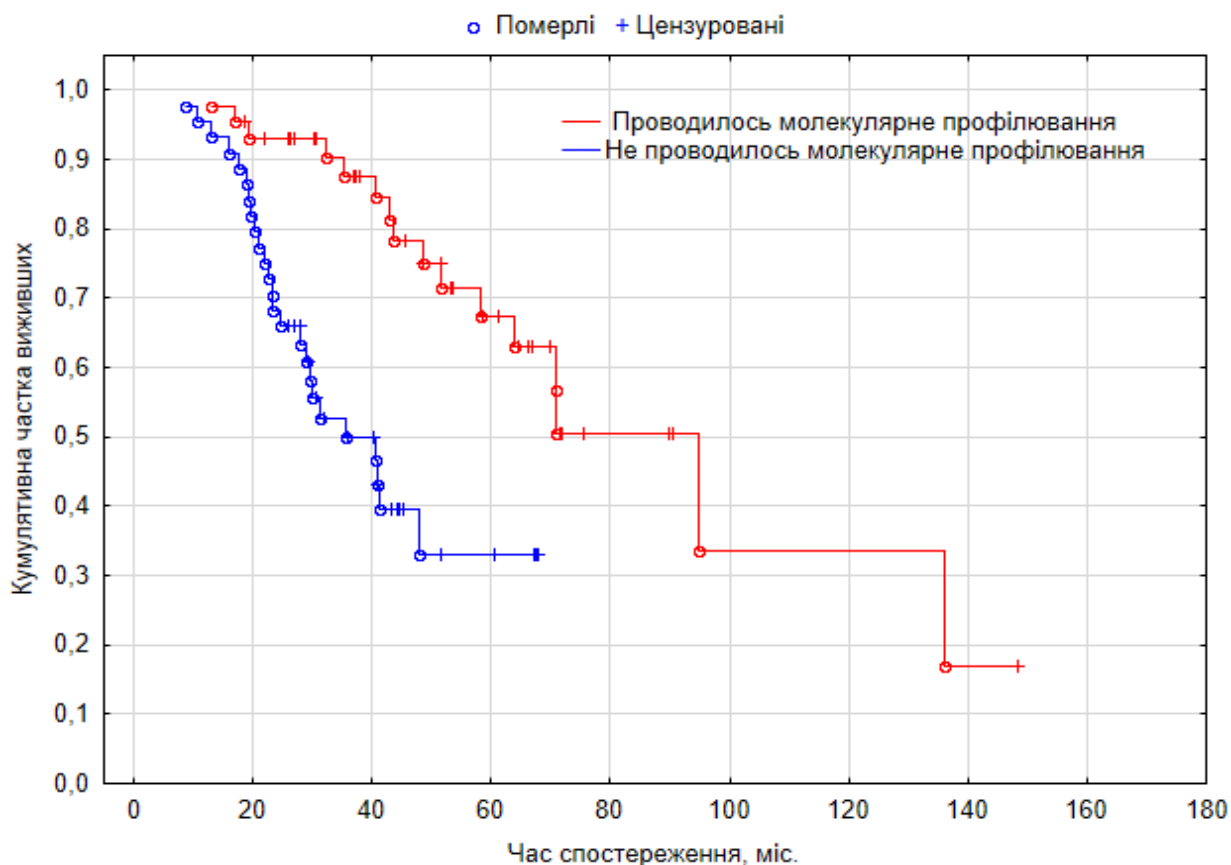


Рис. 4.9. Загальна виживаність пацієток досліджуваних груп, міс.

Аналіз безрецидивної виживаності пацієток із РЯ досліджуваних груп встановив достовірну різницю між часом безрецидивної виживаності ($p=0,003$) у пацієток цих груп (рис. 4.10).

Кумулятивна частка тих, хто прожив без рецидиву протягом 5-річного періоду спостереження в групі 1 склала 39%, в групі 2 – 12%. Доведено, що медіана безрецидивної виживаності жінок групи 1 була більшою (27 місяців), ніж у жінок групи 2 (17 місяців), $p=0,003$.

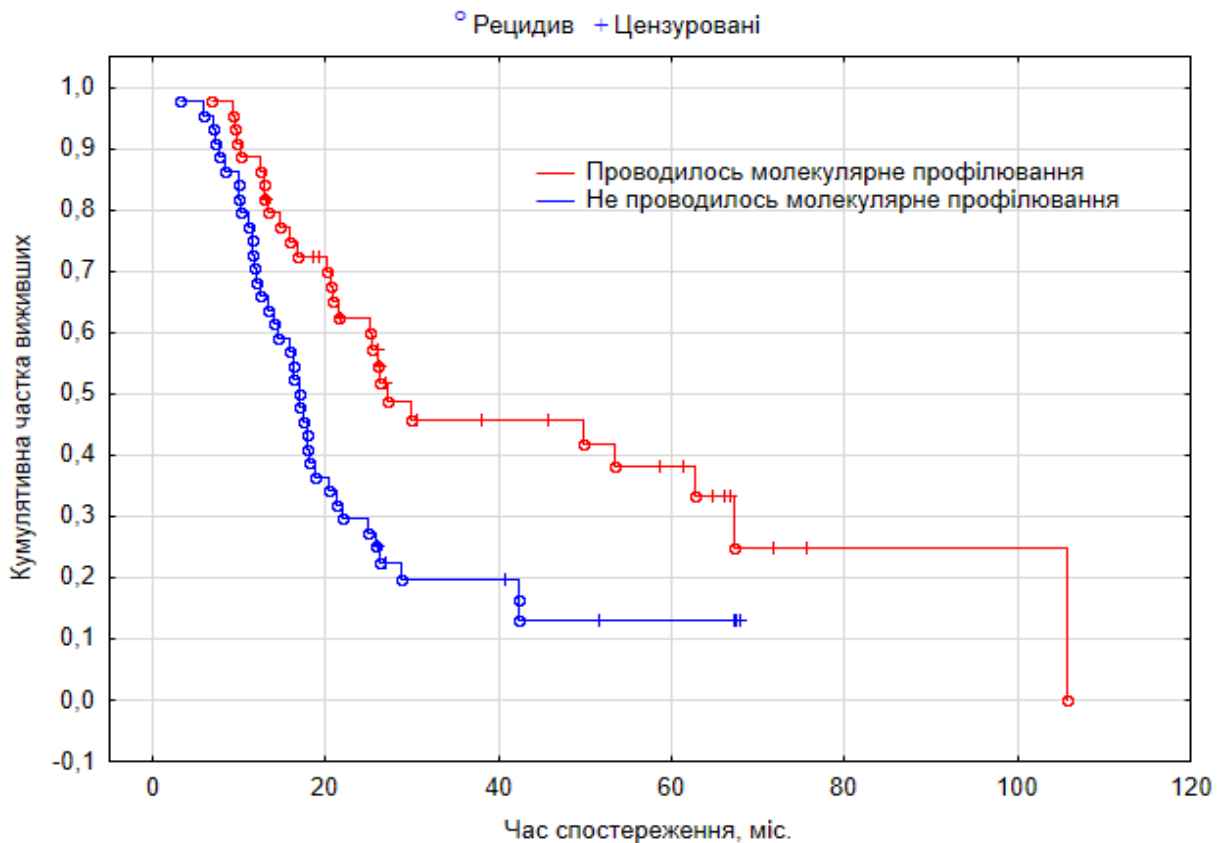


Рис. 4.10. Безрецидивна виживаність пацієток досліджуваних груп, міс^o

Порівняння виживаності хворих із рецидивом РЯ досліджуваних груп 1 та 2 показало суттєво більші показники у пацієток групи 1, ніж групи 2 ($p < 0,001$) (рис. 4.11).

Кумулятивна частка пацієток, які прожили із рецидивом протягом 5-річного періоду спостереження в групі 1 ($n=27$) становила 60%, в групі 2 ($n=37$) – 16%. Медіана виживаності жінок з рецидивом РЯ у групі 1 склала 71 місяць, що є суттєво більше, ніж у групі 2 – 30 місяців ($p < 0,001$).

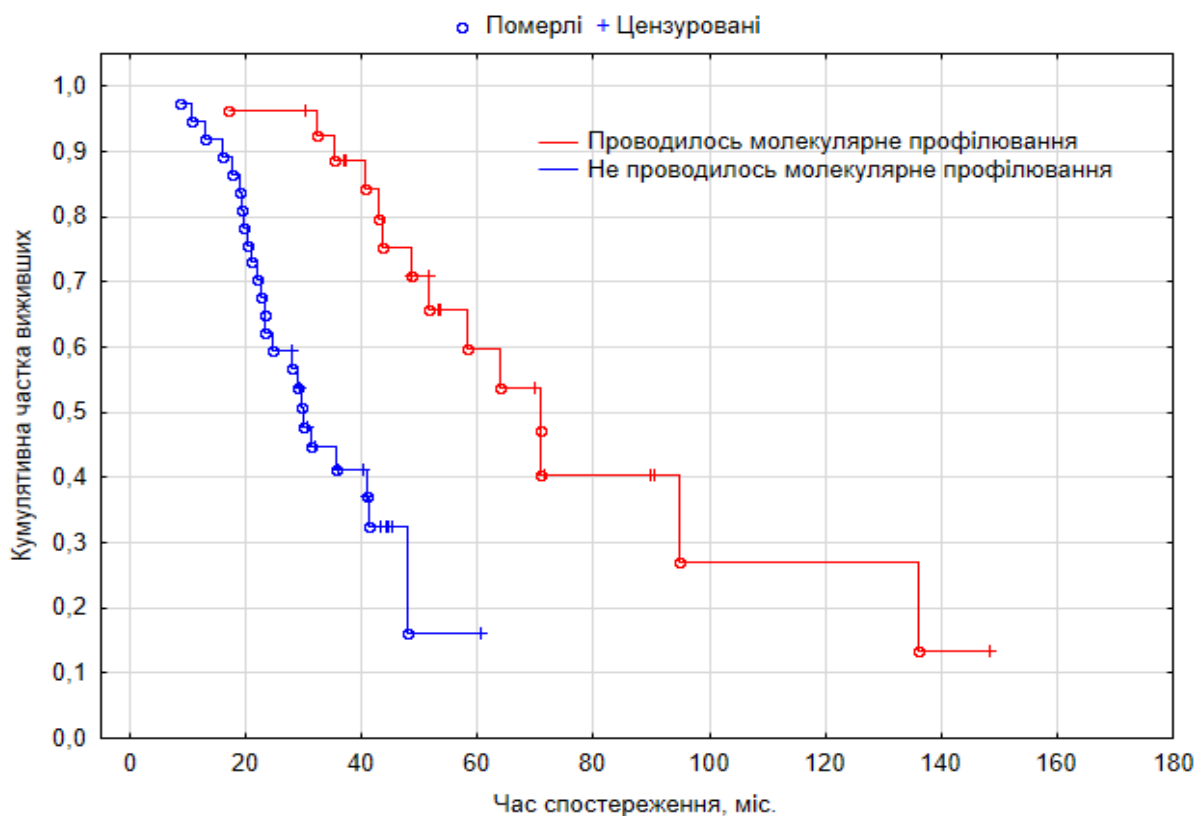


Рис. 4.11. Загальна виживаність хворих із рецидивом досліджуваних груп, міс.

4.2 Оцінка результатів лікування хворих на рак яєчників у групах із HRD-підтвердженням та HRD-непідтвердженням статусом

З огляду на провідну роль дефіциту гомологічної рекомбінації у формуванні чутливості пухлин до препаратів платини та PARP-інгібіторів, наступним етапом дослідження стало порівняння клінічних, молекулярних характеристик, особливостей лікування та виживаності пацієток з РЯ залежно від HRD-статусу. Розроблено алгоритм планування комбінованого лікування пацієток з поширеними стадіями РЯ з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів (схема 1).

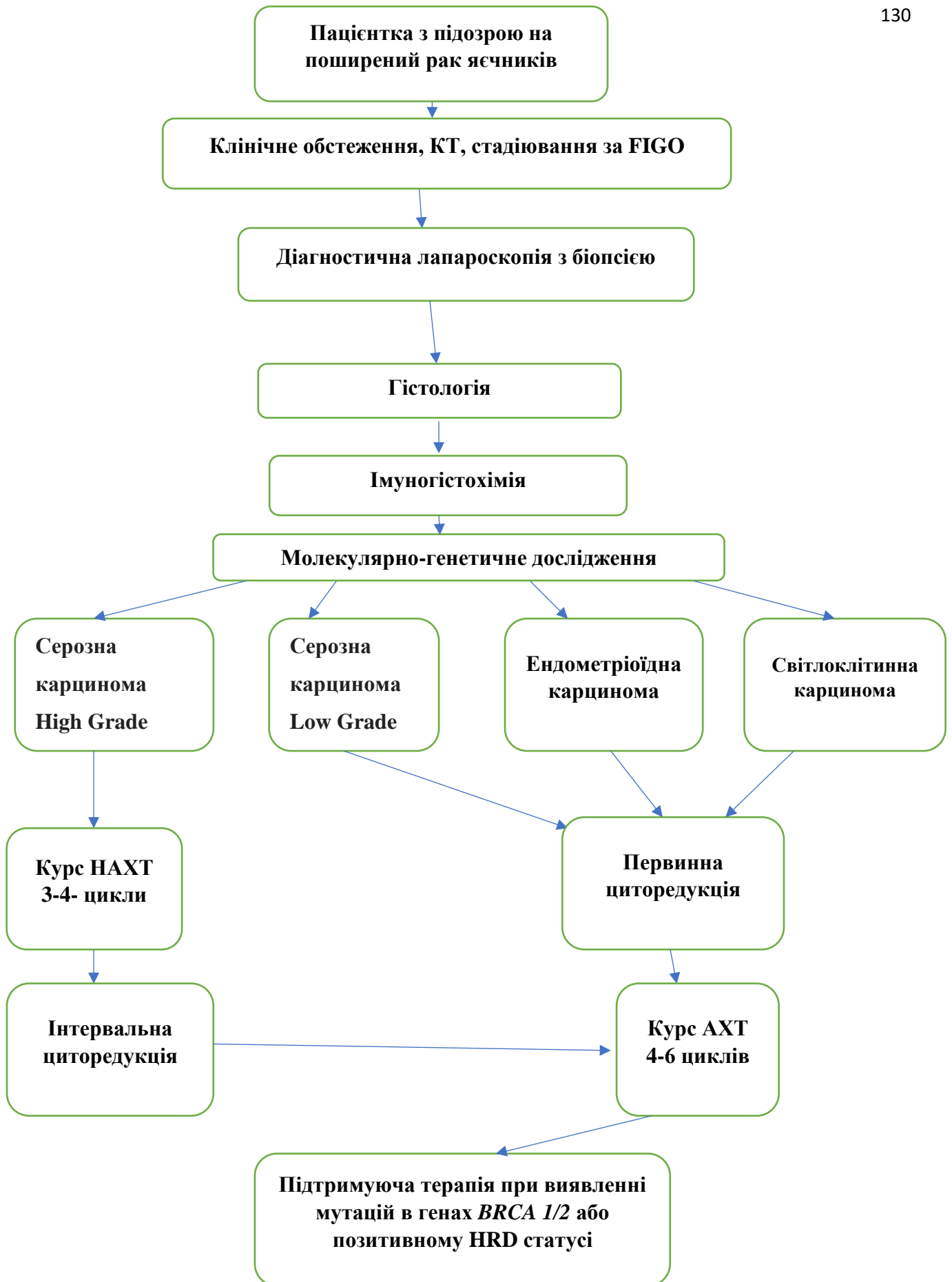


Схема 1. Алгоритм планування комбінованого лікування при раку яєчників

Наступним етапом роботи було порівняння методів та результатів лікування у 21 пацієнтки (медіана віку 56 [48; 62] років) із дефіцитом гомологічної рекомбінації (HRD–підтверджений статус) та у 23 пацієнток (медіана віку 59 [51,5; 66,5] років) без дефіциту гомологічної рекомбінації (HRD–непідтверджений статус), які було виокремлено із 44 хворих основної групи 1.

Значущих відмінностей у чинниках ризику, стадіях та видах раку між цими групами не було ($p>0,05$).

Порівняння результатів молекулярних досліджень щодо виявлення мутацій генів показали достовірно частішу наявність мутацій гену TP53 у пацієнток з HRD–непідтвердженим статусом: 56,52% (95%ДІ:36,28-75,69%), ніж у жінок з HRD–підтвердженим статусом (23,81% (95%ДІ:8,50-43,84%), $p=0,03$) (табл. 4.7).

Тоді як мутації генів *BRCA1* та *BRCA2* зустрічались тільки у групі з HRD–підтвердженим статусом: 42,86% (95%ДІ:22,97-64,03%) та 28,57% (95%ДІ:11,76-49,24%) ($p<0,01$).

Поширеність імуногістохімічних маркерів у цих групах суттєво не відрізнялась ($p>0,05$).

Серед проведених оперативних втручань значущих відмінностей у групах не було, проте, слід відмітити, що оперативне втручання «Первинна циторедукція» була проведена незначно більшій кількості жінок з HRD–непідтвердженим (56,52% (95%ДІ:36,28-75,69%)), ніж з HRD–підтвердженим (47,62% (95%ДІ:27,12-68,55%), $p>0,05$). І навпаки, відтермінована циторедукція дещо частіше проводилась жінкам з HRD–підтвердженим 52,38% (95%ДІ:31,45-72,88%), ніж з HRD–непідтвердженим 43,48% (95%ДІ:24,31-63,72%), $p>0,05$).

Таблиця 4.7

Молекулярні дослідження у групах жінок з різним HRD статусом, %

Гени	HRD-підтверджений (n=21)		HRD-непідтверджений (n=23)		p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
<i>TP53</i>	5	23,81 (8,50-43,84)	13	56,52 (36,28-75,69)	0,03
<i>BRCA1</i>	9	42,86 (22,97-64,03)	0	0	<0,001
<i>BRCA2</i>	6	28,57 (11,76-49,24)	0	0	0,006
<i>RAD51C</i>	3	14,29 (2,99-32,02)	0	0	0,06
<i>NBN</i>	0	0	1	4,35 (0-16,21)	0,33
<i>KRAS</i>	1	4,76 (0-17,67)	3	13,04 (2,70-29,47)	0,34
<i>AR</i>	1	4,76 (0-17,67)	0	0	0,29
<i>PIK3CA</i>	1	4,76 (0-17,67)	0	0	0,29
<i>CDK12</i>	2	9,52 (0,99-25,35)	0	0	0,13
<i>CHEK 2</i>	1	4,76 (0-17,67)	0	0	0,29
<i>PTEN</i>	0	0	1	4,35 (0-16,21)	0,33
<i>TERT</i>	0	0	1	4,35 (0-16,21)	0,33
<i>FANCD2</i>	0	0	1	4,35 (0-16,21)	0,33
не виявлено мутацій	0	0	6	26,09 (10,61-45,51)	0,012

Таким чином, HRD-підтверджений статус асоціювався з наявністю мутацій у генах репарації ДНК, насамперед *BRCA1/2*, тоді як HRD-непідтверджений статус частіше поєднувався з мутаціями *TP53* або відсутністю виявлених патогенних молекулярних змін.

Підтримуюча терапія проводилась в пацієток з HRD-підтвердженим статусом 52,38% (95%ДІ:31,45-72,88%).

Рецидив РЯ мали достовірно більше хворих з HRD-непідтвердженим статусом (78,26% (95%ДІ:59,54-92,33%)), ніж з HRD-підтвердженим (42,86% (95%ДІ:22,97-64,03%), $p=0,02$). Проте у пацієток з HRD-підтвердженим

статусом рецидив наступав дещо пізніше: в середньому через 25,4 [20,6; 49,8] місяців, тоді як у хворих з HRD-непідтвердженим статусом – через 16,3 [12,8; 25,8] місяців ($p>0,05$).

Платиначутливий рецидив мали 60,87% (95%ДІ:40,58-79,37%) жінок з HRD-непідтвердженим та 38,10% (95%ДІ:19,02-59,31%) жінок з HRD-підтвердженим статусом ($p>0,05$). Платинорезистентний рецидив: 17,39% (95%ДІ:5,01-35,14%) та 4,76% (95%ДІ:0-17,67%) відповідно ($p>0,05$).

Достовірних відмінностей у методах лікування між досліджуваними групами не виявлено ($p>0,05$), хоча повторна циторедуктивна операція з НІРЕС та системною хіміотерапією незначно частіше застосовувалась при лікуванні пацієток з HRD-підтвердженим статусом (14,29% (95%ДІ:2,99-32,02%)), а інші методи – для лікування жінок з HRD-непідтвердженим статусом (рис. 4.12).

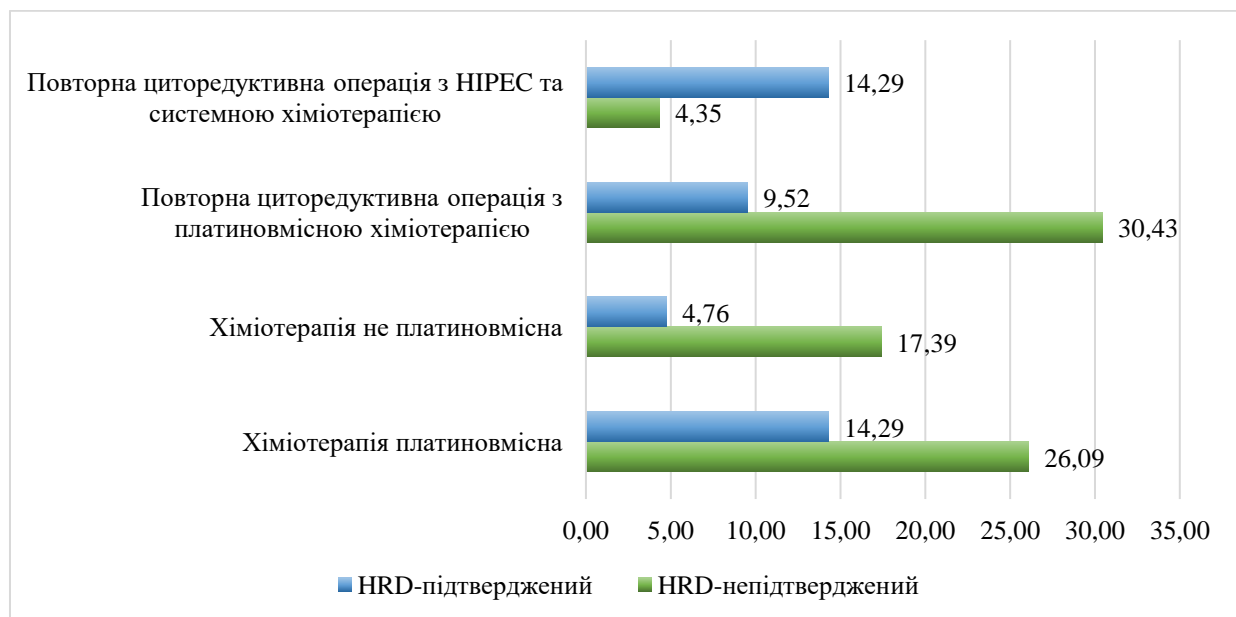


Рис. 4.12. Методи лікування пацієток досліджуваних груп, %

Оцінка ефекту протирецидивного лікування за допомогою КТ, яка була проведена через 3 місяці, показала, що у пацієток із HRD-підтвердженим статусом достовірно частіше був результат «Відсутні ознаки рецидиву»: у 61,90% (95%ДІ:40,69-80,98%) проти 30,43% (95%ДІ:13,76-50,33%) у хворих з HRD-непідтвердженим, $p=0,04$ (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Результати лікування жінок досліджуваних груп, %

Результати лікування	HRD-підтверджений (n=21)		HRD- непідтверджений (n=23)		p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
Відсутні ознаки рецидиву	13	61,90 (40,69-80,98)	7	30,43 (13,76-50,33)	0,04
Часткова регресія процесу	5	23,81 (8,50-43,84)	5	21,74 (7,67-40,46)	0,87
Стабілізація процесу	2	9,52 (0,99-25,35)	9	39,13 (20,63-59,42)	0,02
Прогресування хвороби	1	4,76 (0-17,67)	2	8,70 (0,90-23,30)	0,61

Результат лікування «Стабілізація процесу» доведено частіше зустрічався у жінок із HRD-непідтвердженим, ніж із HRD-підтвердженим (39,13% (95%ДІ:20,63-59,42%), $p=0,02$).

На момент завершення дослідження 71,43% (95%ДІ:50,76-88,24%) пацієнок з HRD-підтвердженим статусом та 56,52% (95%ДІ:36,28-75,69%) пацієнок з HRD-непідтвердженим статусом залишались живими. Відповідно померли 28,57% (95%ДІ:11,76-49,24%) та 43,48% (95%ДІ:24,31-63,72%) хворих ($p>0,05$). Достовірних відмінностей у тривалості життя пацієнок цих груп не виявлено ($p>0,05$).

Аналіз порівняння загальної виживаності жінок з РЯ у групах із HRD-підтвердженим та HRD-непідтвердженим статусом не довів наявності суттєвих відмінностей ($p>0,05$) (рис. 4.13).

Кумулятивна частка виживших протягом 5-річного періоду від початку хвороби в групі з HRD-підтвердженим (n=21) була незначно вищою і становила 81%, тоді як у групі з HRD-непідтвердженим (n=23) – 56%, $p>0,05$. Медіана виживаності у пацієнок з підтвердженим HRD була недосягнута, у жінок з HRD-непідтвердженим статусом вона становила 64 місяці.

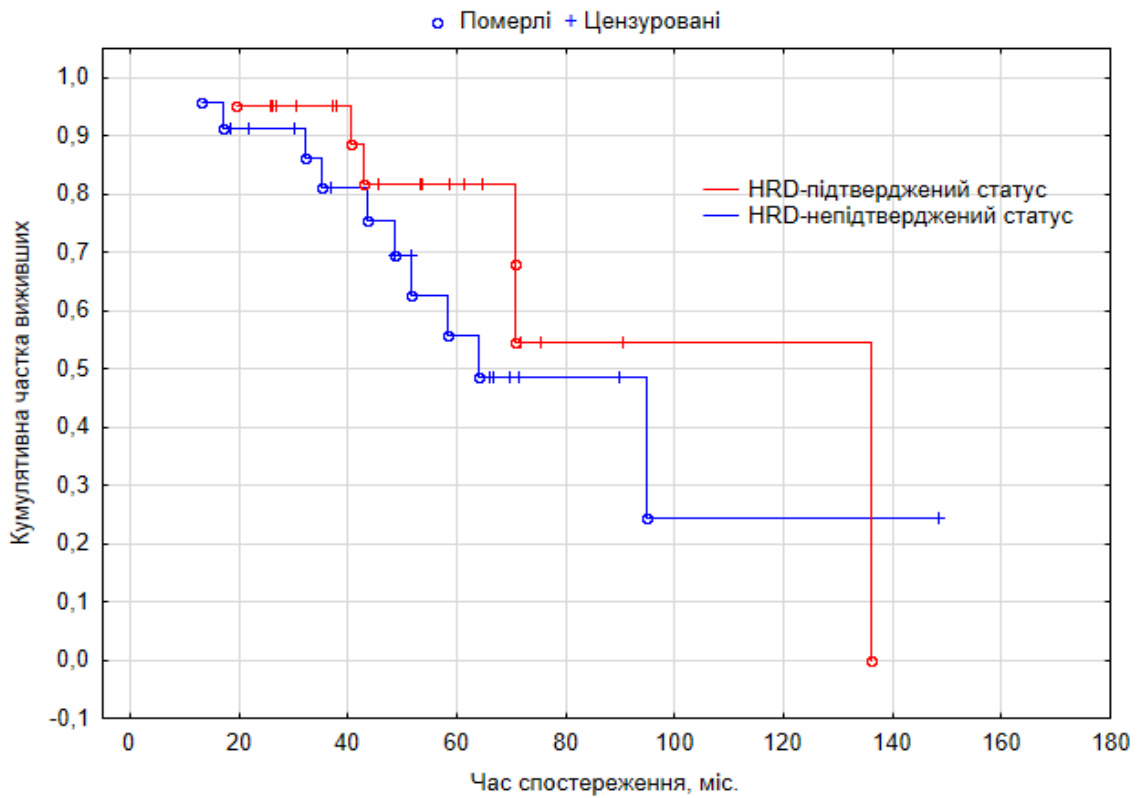


Рис. 4.13. Загальна виживаність жінок з РЯ у групах із HRD-підтвердженим та HRD-непідтвердженим статусом, міс.

Оцінка безрецидивної виживаності пацієток з РЯ у групах із HRD-підтвердженим та HRD-непідтвердженим статусом показала достовірні відмінності ($p=0,011$) (рис. 4.14).

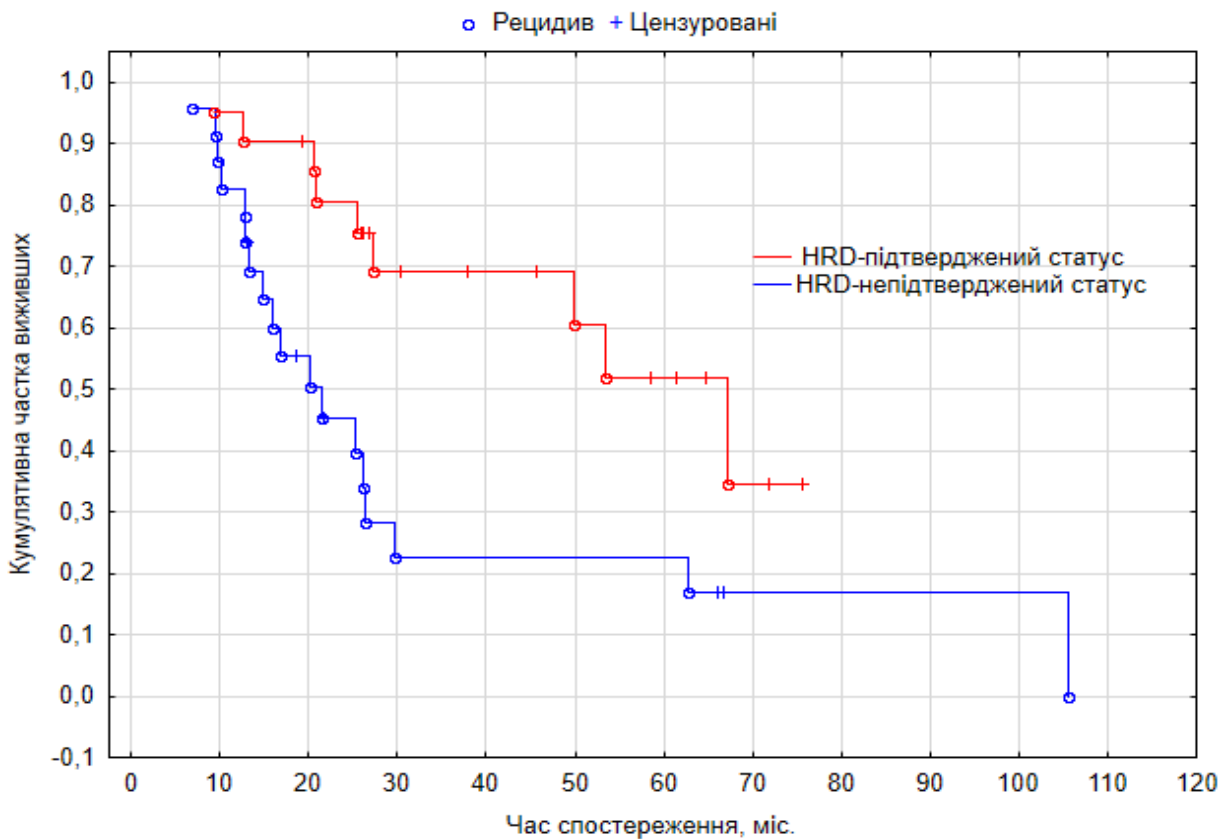


Рис.4.14. Безрецидивна виживаність пацієток з РЯ у групах із HRD-підтвердженим та HRD-непідтвердженим статусом, міс.

Кумулятивна частка 5-річної безрецидивної виживаності в групі з підтвердженим HRD була суттєво більшою і складала 51%, тоді як у групі з HRD-непідтвердженим – значно нижчою 22%. Медіана безрецидивної виживаності пацієток з підтвердженим HRD склала 67 місяців, у жінок з HRD-непідтвердженим статусом – 21 місяць, ($p=0,011$).

Результати порівняння загальної виживаності хворих із рецидивом РЯ у групах із HRD-підтвердженим та HRD-непідтвердженим статусом не показали достовірної різниці у цих групах ($p>0,05$) (рис. 4.15).

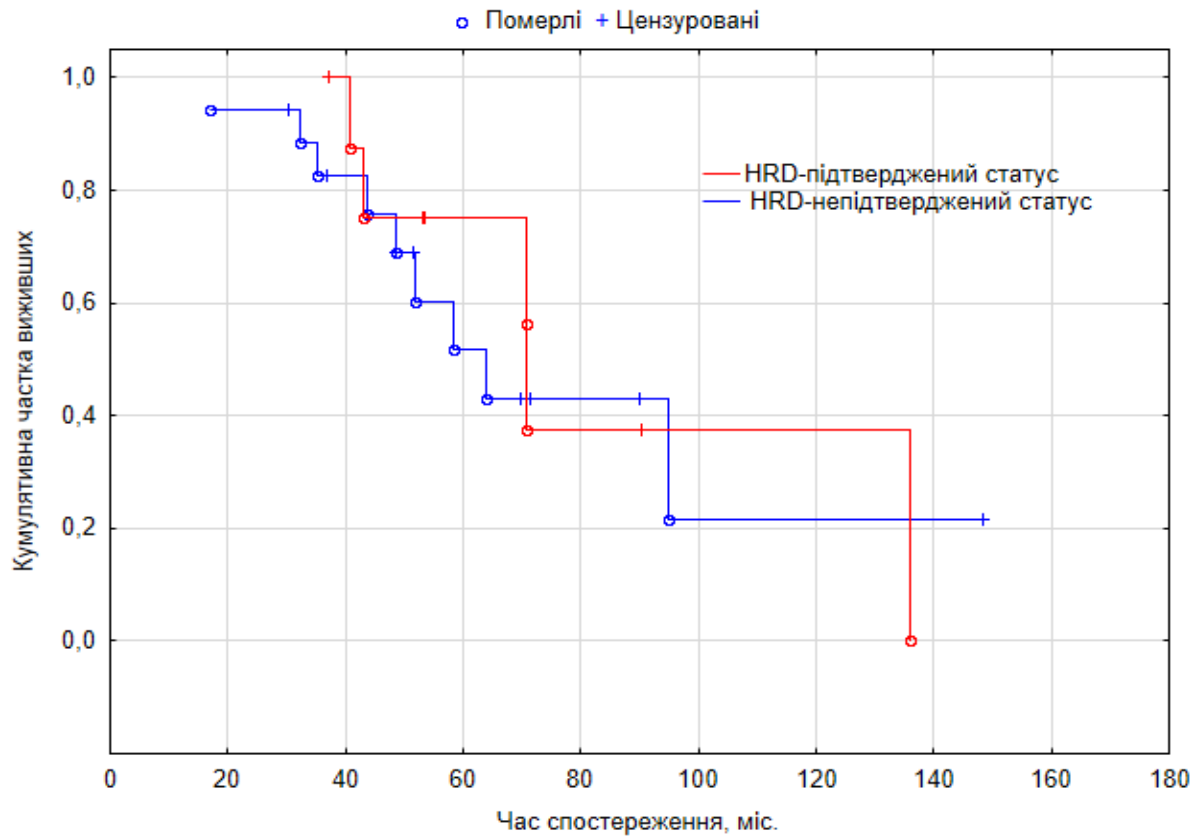


Рис. 4.15. Загальна виживаність хворих з рецидивом РЯ в групах з підтвердженим HRD та не підтвердженим HRD, міс.

Кумулятивна частка пацієнок з рецидивом виживших протягом 5-річного періоду від моменту встановлення діагнозу в групі з підтвердженим HRD (n=9) була дещо вищою і становила 75%, у групі з HRD-непідтвердженим (n=18) – 52%. Медіана виживаності хворих з рецидивом РЯ з підтвердженим HRD склала 71 місяць, у пацієнок з HRD-непідтвердженим статусом – недостовірно нижче (64 місяці), ($p>0,05$).

Отримані результати свідчать, що HRD-підтверджений статус у пацієнок з РЯ асоціюється з більш сприятливим перебігом захворювання, що проявляється достовірно нижчою частотою рецидивів, вищою часткою безрецидивної виживаності та кращою відповіддю на протирецидивне лікування за даними комп'ютерної томографії.

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у загальній виживаності, у групі з HRD-підтвердженим статусом відзначалась тенденція до її підвищення, що, ймовірно, пов'язано з більшою чутливістю

пухлин до системної терапії та можливістю застосування підтримуючого лікування.

Виявлені відмінності у безрецидивній виживаності підтверджують прогностичну цінність HRD-статусу та доцільність його визначення для стратифікації ризику та індивідуалізації лікувальної тактики у пацієток з РЯ.

4.3 Оцінка результатів лікування хворих на рак яєчників у групі із підтвердженим HRD та підтримуючою терапією vs із підтвердженим HRD та без підтримуючої терапії

З метою порівняння наслідків лікування, пацієток групи 1 із підтвердженим HRD (n=21) було поділено на 2 підгрупи: 11 хворих, яким проводили підтримуючу терапію (медіана віку 49 [47,5; 60,5] років) та 10 хворих, яким не проводили підтримуючу терапію (медіана віку 57,5 [54,5; 65,3] років, $p>0,05$).

У процесі аналізу не було виявлено суттєвих відмінностей між цими групами у розподілі чинників ризику, стадії чи виду раку ($p>0,05$).

Результати оцінки молекулярного дослідження також не показали достовірних відмінностей між показниками груп. Дещо частіше мутації генів *BRCA1* та *BRCA2* зустрічались у групі пацієток із підтримуючою терапією 54,55% (95%ДІ:26,03-81,52%) та 36,36% (95%ДІ:11,87-65,48%) відповідно, тоді як у пацієток без підтримуючої терапії частота поширеності мутацій цих генів була незначно меншою 30,00% (95%ДІ:7,10-60,34%) та 20,00% (95%ДІ:2,35-48,82%) відповідно, $p<0,05$). У групі хворих без підтримуючої терапії дещо частіше зустрічались мутації генів *TP53* (40,00% (95%ДІ:13,4-70,32%)), *RAD51C* (20,00% (95%ДІ:2,35-48,82%)) та *CDK12* (20,00% (95%ДІ:2,35-48,82%)), тоді як у групі хворих із підтримуючою терапією частота цих мутацій була незначно меншою (9,09% (95%ДІ:0,01-32,05%), 9,09% (95%ДІ:0,01-32,05%) та 0 % відповідно), $p>0,05$.

Рецидив РЯ мали 27,27% (95%ДІ:6,31-55,94%) пацієток із підтримуючою терапією та 60,00% (95%ДІ:29,68-86,60%) без неї ($p>0,05$), що свідчить про

потенційний клінічний ефект підтримуючої терапії у хворих з HRD-підтвердженим статусом.

Платиначутливий рецидив суттєво частіше зустрічався у хворих без підтримуючої терапії у 60,00% (95%ДІ:29,68-86,60%), ніж у хворих із нею (у 18,18% (95%ДІ:2,09-45,07%), $p=0,049$). Платинорезистентний рецидив: у 0 % та у 9,09% (95%ДІ:0,01-32,05%) пацієток відповідно ($p>0,05$). Встановлено, що у групі без підтримуючої терапії достовірно частіше реєструвався платиначутливий рецидив, що може відображати більш інтенсивне використання платиновмісних схем у подальших лініях лікування, тоді як у групі з підтримуючою терапією частота платинорезистентного рецидиву залишалась низькою.

Достовірних відмінностей у методах лікування між досліджуваними групами не виявлено ($p>0,05$), проте слід відмітити, що хіміотерапія неплатиновмісна використовувалась тільки для пацієток із підтримуючою терапією 9,09% (95%ДІ:0,01-32,05%), а повторна циторедуктивна операція з платиновмісною хіміотерапією – тільки для жінок без підтримуючої терапії 20,00% (95%ДІ:2,35-48,82%) (рис. 4.16).

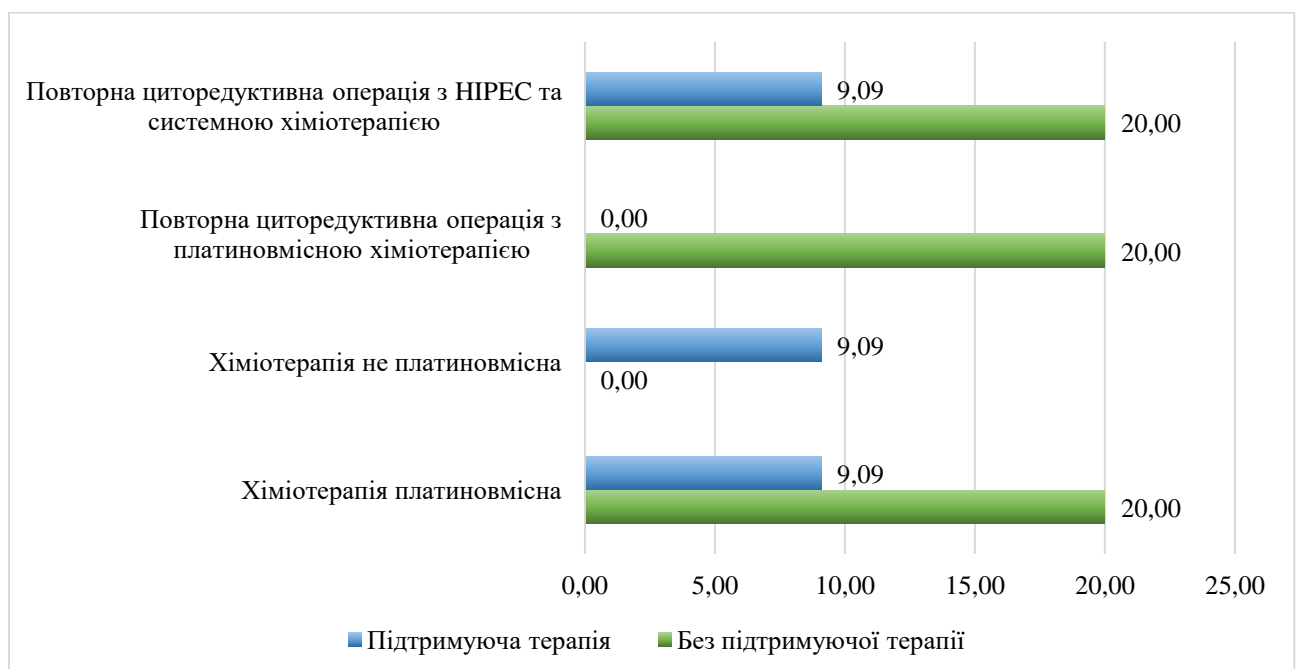


Рис. 4.16. Методи лікування пацієток досліджуваних груп, %

За результатами проведеної через 3 місяці оцінки ефекту лікування за допомогою КТ не доведено значущих відмінностей у групах ($p > 0,05$), проте встановлено, що переважна більшість жінок із підтримуючою терапією мала результат «Відсутні ознаки рецидиву»: у 72,73% (95%ДІ:44,06-93,69%) проти 50,00% (95%ДІ:20,96-79,04%) у жінок без підтримуючої терапії, $p = 0,28$ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Результати лікування жінок досліджуваних груп, %

Результати лікування	Підтримуюча терапія (n=11)		Без підтримуючої терапії (n=10)		p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
Відсутні ознаки рецидиву	8	72,73 (44,06-93,69)	5	50,00 (20,96-79,04)	0,28
Часткова регресія процесу	2	18,18 (2,09-45,07)	3	30,00 (7,10-60,34)	0,53
Стабілізація процесу	0	0	2	20,00 (2,35-48,82)	0,12
Прогресія хвороби	1	9,09 (0,01-32,05)	0	0	0,33

Близько третини (30,00% (95%ДІ:7,10-60,34%)) пацієнок без підтримуючої терапії мали «Часткову регресію процесу», тоді як серед пацієнок із підтримуючою терапією – 18,18% (95%ДІ:2,09-45,07%), $p > 0,05$. Решта результатів лікування було без особливостей у групах ($p > 0,05$).

На момент завершення дослідження 81,82% (95%ДІ:54,93-97,91%) хворих із підтримуючою терапією та 60,00% (95%ДІ:29,68-86,60%) пацієнок без підтримуючої терапії були живими. Відповідно померли 18,18% (95%ДІ:2,09-45,07%) та 40,00% (95%ДІ:13,40-70,32%) жінок ($p > 0,05$). Достовірних відмінностей у тривалості життя жінок цих груп не виявлено ($p > 0,05$).

Аналіз порівняння загальної виживаності жінок з РЯ із підтвердженим HRD у групах із підтримуючою терапією та без неї не довів наявності суттєвих відмінностей показників у цих групах ($p > 0,05$) (рис.4.17).

Кумулятивна частка виживших протягом 5-річного періоду спостереження в жінок із підтримуючою терапією (n=11) становила 86%, що було суттєво вище, ніж у жінок, яким підтримуюча терапія не проводилась (n=10) – 77%, $p>0,05$.

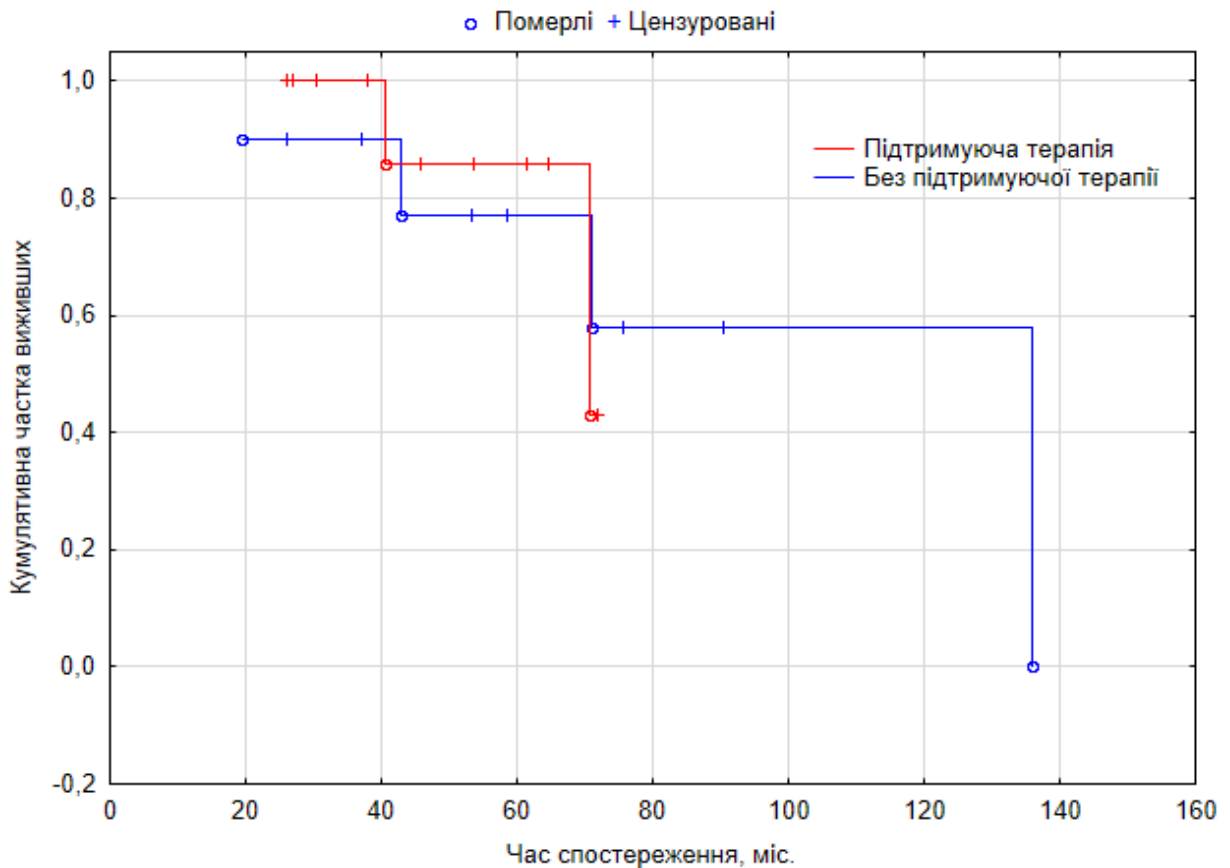


Рис. 4.17. Загальна виживаність жінок з РЯ із підтвердженим HRD у групах із підтримуючою терапією та без неї, міс.

Результати оцінювання безрецидивної виживаності жінок з РЯ із підтвердженим HRD у групах із підтримуючою терапією та без неї також не показали доведених відмінностей показників у цих групах ($p>0,05$) (рис.4.18).

Кумулятивна частка безрецидивної виживаності за 5-річний період у жінок із підтримуючою терапією (n=11) була на рівні 61%, що було суттєво вище, ніж у жінок, яким підтримуюча терапія не проводилась (n=10) – 40,0%, $p>0,05$. Медіана безрецидивної виживаності у жінок із підтримуючою терапією не була досягнута, у жінок без підтримуючої терапії медіана виживаності склала 50 місяців.

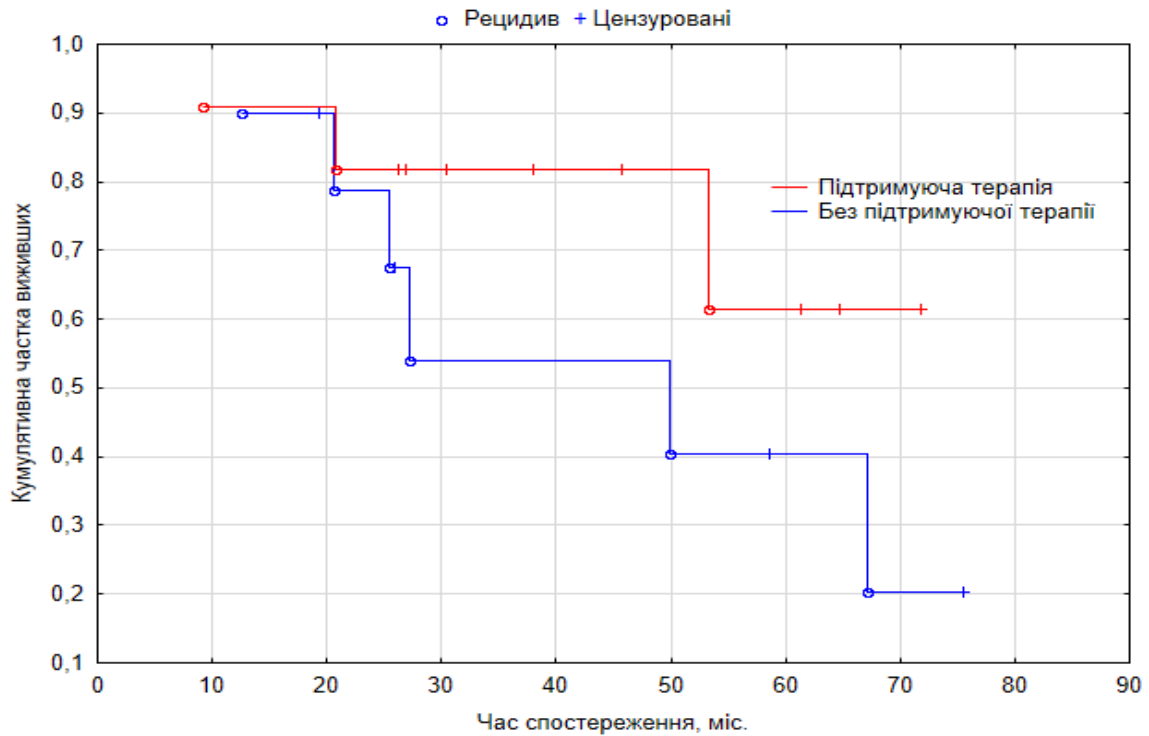


Рис. 4.18. Безрецидивна виживаність жінок з РЯ із підтвердженим HRD у групах із підтримуючою терапією та без неї, міс.

Отримані результати підтверджують доцільність включення підтримуючої терапії до комплексного лікування пацієток із РЯ та підтвердженим HRD-статусом, а також обґрунтовують необхідність подальших проспективних досліджень із більшим обсягом вибірки для уточнення впливу підтримуючої терапії на показники виживаності.

Висновки

1. На основі молекулярного профілювання встановлено наявність мутацій системи HRR не тільки в серозній високозлоякісній карциномі, а також в ендометриодній та світлоклітинній карциномі
2. Найбільш часто зустрічалась мутація гену *TP53* – у 40,91% (95%ДІ:26,99-55,62%) випадків. *BRCA1* та *BRCA2* зустрічались у 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) випадків та у 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%) випадків відповідно
3. Оцінка порівняння виникнення рецидиву РЯ у хворих різних досліджуваних груп показала достовірно меншу частоту появи рецидиву у

хворих групи 1 (61,36% (95%ДІ:46,69-75,05%) n=27), ніж у хворих групи 2 (84,09% (95%ДІ:71,96-93,26%), n=37), p=0,02

4. Кумулятивна частка тих, хто вижив протягом 5-тирічного періоду (60 місяців) із моменту встановлення діагнозу (5-річна виживаність,) в групі 1 (пацієнтки, яким проводилось молекулярне профілювання) становила 63%, в групі 2 – 33%.
5. Кумулятивна частка пацієток, які вижили протягом 5-річного періоду від початку хвороби в групі з HRD-підтвердженням (n=21) була незначно вищою і становила 81%, тоді як у групі з HRD-непідтвердженням (n=23) – 56%, p>0,05.
6. Кумулятивна частка безрецидивної виживаності за 5-річний період у жінок із підтримуючою терапією (n=11) була на рівні 61%, що було суттєво вище, ніж у жінок, яким підтримуюча терапія не проводилась (n=10) – 40,0%, p>0,05.

Результати цього розділу опубліковані в таких статтях:

1. Hrytsay I, Mazur Yu, Ferneza S, Sulaieva O, Volodko N. Implementation of Molecular Profiling in the Diagnosis and Treatment Planning of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;1(73):1-9. DOI: 10.25040/ntsh2024.01.13
2. Hrytsay IR, Petronchak OA, Volodko NA. Immunohistochemical and molecular genetic profiling in determining pathogenetic variants of malignant epithelial ovarian tumors. *Reproductive Endocrinology*. 2025;4(79):65-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.65-76>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Узагальнення даних сучасної наукової літератури свідчить, що РЯ залишається складною медико-біологічною проблемою, що поєднує високу смертність, пізню діагностику та значну біологічну гетерогенність. Перебіг захворювання, клінічні прояви та ефективність лікування значною мірою визначаються морфологічним варіантом пухлини та її молекулярно-генетичними особливостями, що зумовлює необхідність комплексного підходу до діагностики та терапії [6, 28, 54, 85, 135].

Оскільки, РЯ залишається однією з провідних причин онкологічної смертності серед жінок у світі, то ключові фактори, що пояснюють географічні відмінності, включають варіації в репродуктивних патернах (вік першої менструації, народжуваність, тривалість лактації), поширеність спадкових мутацій (*BRCA1/2*), доступ до діагностики та якості лікування, а також рівень фертильності та використання оральних контрацептивів — останні з яких асоціюються з профілактичним ефектом щодо ризику РЯ [96, 212].

Оцінка абсолютних показників динаміки рівнів захворюваності на РЯ серед жіночого населення України та Львівської області засвідчує тенденцію до спадання у 2020 році, що можна пов'язати з впливом пандемії COVID-19. Показники співвідношення рівнів 2021 року до рівнів 2018 року вказують на зниження захворюваності на загальнодержавному рівні (-7,61% в Україні) та її зростання у Львівській області (+4,62%).

Згідно даних Національного канцер-реєстру в 2022 та 2023 роках в Україні було зафіксовано 2806 та 2742 випадки РЯ. Зменшення абсолютної кількості випадків РЯ у 2023 році можливо зумовлене переміщенням жінок за межі держави через війну, яку розпочала країна агресор-росія. У Львівській області у 2022 та 2023 роках майже не було різниці щодо виявлення випадків РЯ в абсолютних числах – 234 (8,33%) та 232 (8,46%) випадки відповідно; смертність становила 87 та 94 випадки відповідно. З числа вперше виявлених серед рейтингу

25 областей по Україні, I стадію хвороби серед жінок у Львівській області мали 29,4% пацієнок (8-ме місце), II стадію – 6,4% (16-те місце), III стадію – 45% (5-те місце), IV стадію - 11,5% (4-те місце) [13].

Подальші спостереження та дослідження ендогенних та екзогенних факторів впливу на розвиток РЯ в Україні та світі дозволить сформуванати профілактичні заходи для жінок. Через пізню діагностику, різноманіття гістологічних підтипів і обмежені можливості для ефективного скринінгу, виживаність при РЯ суттєво гірша, ніж для багатьох інших злоякісних пухлин, що зустрічаються у жінок [54, 71, 175, 178]. За останні роки онкологічна спільнота відзначає як стабільні, так і регіонально неоднорідні зміни в показниках захворюваності й смертності, що зумовлює необхідність оновленого епідеміологічного аналізу на глобальному, європейському та національному (українському) рівнях.

Імуногістохімічне дослідження є необхідним діагностичним інструментом для встановлення певного морфопатогенетичного типу злоякісних епітеліальних пухлин яєчників [174, 178]. Оцінка результатів імуногістохімічного аналізу в групі 1 виявила невідповідність між патоморфологічним та імуногістохімічним діагнозом у 21,6% випадків. Водночас, у 97,3% випадків імуногістохімічне дослідження дозволило чітко підтвердити морфологічний підтип РЯ.

Враховуючи результати імуногістохімічного дослідження в групі 1 було відкориговано діагноз та чітко встановлено морфологічні типи РЯ. Особливо високою виявлена діагностична цінність імуногістохімічного дослідження у випадках некласифікованих пухлин без встановленого первинного вогнища попередньо діагноз в цій підгрупі було встановлено лише на основі гістологічного дослідження. Первинно гістогенез цих дисемінованих пухлин не було встановлено, проте при використанні імуногістохімічної панелі у 100% випадків вдалося чітко визначити клінічний та патоморфологічний тип РЯ.

Вчені дослідили, що порушення механізмів репарації ДНК, зокрема шляхом гомологічної рекомбінації, відіграють ключову роль у канцерогенезі РЯ. Тому дефіцит гомологічної рекомбінації, який може виникати внаслідок

спадкових або соматичних мутацій у генах репарації, призводить до накопичення геномних ушкоджень і формує окремий біологічний фенотип пухлини з характерними клінічними та терапевтичними особливостями [38, 57, 86, 114, 132].

Сучасні методи молекулярної діагностики, зокрема високопродуктивні технології секвенування, дозволяють детально охарактеризувати молекулярний ландшафт пухлин РЯ та ідентифікувати HRD-статус. Визначення цих змін має не лише діагностичне, але й важливе прогностичне та предиктивне значення, оскільки дає змогу прогнозувати чутливість до платиновмісної хіміотерапії та таргетних препаратів [91, 94, 103, 130, 165].

Оскільки, РЯ може виникати з усіх структурних компонентів яєчника, включаючи епітелій, строму або статеві клітини. Відповідно вони стають джерелом епітеліальних, стромальних та герміногенних пухлин. З них найпоширенішим типом є високозлоякісна серозна карцинома. На початкових стадіях РЯ розвивається з епітелію маткових труб з поступовим поширенням пухлини. Проводились гістологічні дослідження у пацієток, що підлягали профілактичній оваріотубектомії і було виявлено передракові стани та серозну трубну внутрішньоепітеліальну карциному. Значний вплив у подальшому розвитку раку і його поширенню на яєчник відіграє мутація гена *TP53*. Вважається, що від розвитку соматичної мутації *TP53* до виникнення серозної трубної внутрішньоепітеліальної карциноми минає тривалий час. Генетична схильність (мутації в генах *BRCA1/2*) прискорює розвиток РЯ [3, 86].

Американські вчені вважають, що окрім *BRCA1* та *BRCA2*, було виявлено кілька інших спадкових мутацій (*PALB2*, *RAD51*, *ATM*, *BRIP1*, *MRE11*, *NBN*, *RAD50*), які підвищують ризик РЯ [38, 173, 211]. В нашому дослідженні найчастіше зустрічалась мутація гену *TP53* – у 40,91% (95%ДІ:26,99-55,62%) випадків, що є характерною ознакою серозного високозлоякісного морфопатогенетичного типу. *BRCA1* та *BRCA2* зустрічались у 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) випадків та у 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%) випадків відповідно.

Однією з ключових рис РЯ є безсимптомний або малосимптомний початок захворювання. На ранніх стадіях клінічні прояви є неспецифічними (диспепсія, здуття живота, відчуття швидкого насичення, слабкість), що призводить до пізнього звернення пацієток за медичною допомогою. У результаті понад 60–70 % випадків діагностуються вже на III–IV стадіях, коли пухлинний процес має поширений характер [26, 44]. У нашому дослідженні більшість пацієток обох груп скаржились на асцит, який незначно частіше зустрічався у жінок групи 2: 75,00% (95%ДІ:61,31-86,53%), ніж у жінок групи 1 61,36% (95%ДІ:46,69-75,05%), $p>0,05$).

Лімфогенне поширення з ураженням тазових і парааортальних лімфатичних вузлів також є типовим, тоді як гематогенні метастази зазвичай виникають на пізніх стадіях. Важливу роль у прогресуванні захворювання відіграє мікрооточення пухлини, включно з асцитичною рідиною, яка містить цитокіни, фактори росту та пухлинні клітини з високим метастатичним потенціалом [48, 58]. У нашому дослідженні ураження лімфатичних вузлів було діагностовано в 9,09% (95%ДІ:2,49-19,24%) пацієток групи 1 та 4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%) пацієток групи 2 ($p>0,05$).

Перебіг РЯ відзначається вираженою гістологічною та молекулярною гетерогенністю, що впливає на прогноз і відповідь на лікування. Високозлоякісний серозний рак характеризується агресивним перебігом, високою чутливістю до платиновмісної хіміотерапії, але частими рецидивами. Навпаки, низькозлоякісні та деякі несерозні підтипи ростуть повільніше, проте демонструють відносну хіміорезистентність. Характерною рисою захворювання є висока частота рецидивів, навіть після досягнення повної клінічної ремісії, що зумовлює необхідність багатоетапного лікування та тривалого динамічного спостереження [84,172]. Частота платиночутливих рецидивів серед наших пацієток з РЯ достовірно прямо корелювала з наявністю асциту ($r=+0,45$) та зворотно – зі збільшеними лімфовузлами ($r=-0,33$) та з мутацією гена *TP53* ($r=-0,37$), $p<0,05$. Платинорезистентні (platinum-resistant/refractory) рецидиви мали агресивніший перебіг та гірший прогноз. Серед досліджуваних пацієток із

рецидивом він зустрічався рідше і вдвічі частіше у хворих групи 2 (29,73% (95%ДІ:16,30-45,25%)) порівняно з хворими групи 1 (18,52% (95%ДІ:6,42-35,04%)), проте ця різниця була недостовірною ($p>0,05$).

За даними огляду літератури, КТ дозволяє візуалізувати не лише первинну пухлину, а й перитонеальні метастази, асцит та ознаки імплантації пухлин, що мають вирішальне значення при плануванні циторедуктивного втручання і визначенні можливості оптимального хірургічного видалення пухлини [23, 167]. Серед наших пацієнок з РЯ за результатами проведеної через 3 місяці оцінки ефекту лікування за допомогою КТ не доведено значущих відмінностей у групах ($p>0,05$), проте встановлено, що переважна більшість жінок із підтримуючою терапією мала результат «Відсутні ознаки рецидиву»: у 72,73% (95%ДІ:44,06-93,69%) проти 50,00% (95%ДІ:20,96-79,04%) у жінок без підтримуючої терапії, $p=0,28$.

Від стадії захворювання залежать лікування та прогноз РЯ. Гістологічні зразки з пухлини, отримані в результаті діагностичної лапароскопії, первинної циторедукції або при трепан-біопсії віддалених метастазів, надають інформацію, за якою можна визначити патоморфологічний підтип РЯ [113, 172]. Для РЯ рекомендації щодо стадіювання визначаються FIGO (Міжнародною федерацією гінекології та акушерства) [84, 152].

Більшість типів пухлин діагностується на пізній клінічній стадії і виявляються в пацієнок старшого віку [33]. У нашому дослідженні медіана віку пацієнок першої групи із ІІІ стадією РЯ була співставлена з віком пацієнок 2-ої групи: 57 [50; 66,3] років проти 61 [52,3; 66] року ($p>0,05$). Зокрема серед наших пацієнок ІІІ стадію РЯ мали 36 жінок групи 1 (81,82%, 95% довірчий інтервал (ДІ) був у межах від 69,21% до 91,67%) та 38 жінок групи 2 (86,36% (95%ДІ:74,79-94,78%)), $p>0,05$). Відповідно ІV стадію мали 8 хворих групи 1 (18,18% (95%ДІ:8,33-30,79%)) та 6 хворих групи 2 (13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%)), де $p>0,05$.

Серозна карцинома високого ступеня злоскісності складає 85-90% всіх серозних карцином тубооваріальної ділянки [220]. За результатами

гістологічного та імуногістохімічного дослідження матеріалу пухлин у наших пацієнток були діагностовані такі морфологічні типи : серозний рак high grade – у 68,18% (95%ДІ:53,83-80,96%) хворих групи 1 (n=30) та у 70,45%(95%ДІ:56,28-82,85%) хворих групи 2 (n=31, p>0,05);

Загальна 5-річна виживаність при РЯ є поганою і коливається від 10 до 40%. [37,145, 153]. Кумулятивна частка тих жінок, які вижили протягом 5-тирічного періоду (60 місяців) із моменту встановлення діагнозу (5-річна виживаність,) в групі 1 (пацієнтки, яким проводилось молекулярне профілювання) становила 63%, в групі 2 – 33%.

Як зазначають автори, мутації *TP53* трапляються рідше та зазвичай асоційовані з високим ступенем злоякісності [174, 211]. Проте, у нашому дослідженні в зрізах пухлин найчастіше зустрічалась мутація гену *TP53* – у 40,91% (95%ДІ:26,99-55,62%) випадків.

Серозна карцинома низького ступеня злоякісності характеризується зовсім іншим мутаційним профілем-мутації в *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *ERBB2* були виявлені майже в 50% LGSC [113, 137, 174]. У нашому дослідженні серед жінок групи 1 ця мутація зустрічалась в 1 випадку 4,76% (95%ДІ:0-17,67%) при HRD-підтверженому статусі пухлини та в 3 пацієнток 13,04% (95%ДІ:2,70-29,47%) з HRD-непідтвердженим статусом, де p>0,05.

У клінічній практиці пухлини з порушеною HR (HRD-позитивні) демонструють підвищену чутливість до платиновмісної хіміотерапії, оскільки препарати платини індукують дволанцюгові розриви ДНК, які HRD-клітини не здатні ефективно репарувати. Це підтверджено даними, що у пацієнток з високозлоякісними серозними карциномами позитивний HRD-статус корелює з більшою чутливістю до платини та кращою безрецидивною виживаністю[94, 103]. У 21 пацієнтки групи 1 (47,73% (95%ДІ:33,28-62,37%)) було діагностовано HRD(+), що свідчить про дефіцит гомологічної рекомбінації, а саме порушення одного з ключових механізмів репарації двониткових розривів ДНК. Проте, такі пацієнти мають в цілому більш сприятливий прогноз порівняно з HRD(-) пухлинами.

Крім того, дані систематичних оглядів та мета-аналізів свідчать, що PARP-інгібітори значно покращують безрецидивну виживаність у хворих з епітеліальним РЯ, особливо в популяціях з HRD-позитивним статусом, причому кращий прогноз спостерігається як у пацієток з мутацією в генах *BRCA1/2* так і без неї. З огляду на це, аналіз HRD-статусу набуває важливого прогностичного та діагностичного значення. Визначення HRD дозволяє стратифікувати пацієток для персоналізованої терапії, передбачити чутливість до платиновмісної хіміотерапії та PARP-інгібіторів, а також оцінити ризик прогресування захворювання та оптимізувати лікувальні стратегії [73, 101, 160]. У нашому дослідженні кумулятивна частка безрецидивної виживаності за 5-річний період у жінок із підтримуючою терапією PARP-інгібіторами (n=11) була на рівні 61%, що було суттєво вище, ніж у жінок, яким підтримуюча терапія не проводилась (n=10) – 40,0%, $p>0,05$. Медіана безрецидивної виживаності у жінок із підтримуючою терапією не була досягнута, у жінок без підтримуючої терапії медіана виживаності склала 50 місяців.

Пацієтки з III–IV стадіями РЯ традиційно належать до групи високого ризику через поширений характер пухлинного процесу та значну частоту рецидивів. Водночас за останні роки перспективи діагностики й лікування суттєво покращилися завдяки впровадженню молекулярного профілювання, таргетної терапії та оптимізації хірургічної тактики. Відповідно частина пацієток досягає тривалої ремісії, а захворювання в окремих випадках набуває контрольованого хронічного перебігу.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз динаміки захворюваності на РЯ вказують на її зниження на загальнодержавному рівні (-7,61% в Україні) та її зростання у Львівській області (+4,62%). Найпоширенішими морфологічними типами РЯ серед 783 пацієнток КНП ЛОР ЛОРЛДЦ за період 2018-2024 роки була серозна високозлоякісна карцинома high-grade (середня частка складала 75,53%), а найвища частота спостерігалася серед жінок з РЯ при III стадії (83,84%).
2. Обґрунтовано необхідність не лише патоморфологічного, але й імуногістохімічного дослідження РЯ з молекулярним профілюванням пухлини, що є основою для складання персоніфікованого мультимодального комплексу лікування, оскільки порівняння результатів рутинного патоморфологічного та імуногістохімічного заключень виявило неспівпадіння у 21,6% випадків. При молекулярному профілюванні і виборі плану лікування слід орієнтуватися не лише на наявність мутацій генів *BRCA1* та *BRCA2*, які зустрічались у 20,45% (95%ДІ:9,99-33,48%) випадків та у 13,64% (95%ДІ:5,22-25,21%) випадків відповідно, але й на можливість інших генетичних пошкоджень системи HRR, а саме мутації гена *RAD51C* (їх мали 6,82% (95%ДІ:1,35-16,03%) хворих), мутації гена *CDK12* (виявлені в 4,55% (95%ДІ:0,45-12,58%). Решта мутацій генів *NBN*, *AR*, *PIK3CA*, *CHEK 2*, *PTEN*, *TERT*, *FANCD2* зустрічались тільки по 1 разу (2,27% (95%ДІ:0-8,68%)).
3. Вибір плану комбінованого лікування РЯ з урахуванням молекулярного профілю пухлини зумовив кращі результати безрецидивного та загального виживання. Зокрема кумулятивна частка тих, хто вижив протягом 5-тирічного періоду (60 місяців) із моменту встановлення діагнозу (5-річна виживаність,) серед пацієнток, яким проводилось молекулярне профілювання, становила 63%, в контрольній групі 2 – 33%.

4. Встановлено, що медіана виживаності у хворих , яким план лікування формувався на основі молекулярного профілювання, склала 95 місяців і була достовірно більшою ($p < 0,001$), ніж у хворих контрольної групи , де даний показник становив 36 місяців. Кумулятивна частка тих, хто прожив без рецидиву протягом 5-річного періоду спостереження в групі 1 склала 39%, в групі 2 – 12%. Доведено, що медіана безрецидивної виживаності жінок групи 1 була більшою (27 місяців), ніж у жінок групи 2 (17 місяців), $p = 0,003$.

5. Наявність HRD обґрунтовує підтримуючу терапію в плані комбінованого лікування хворих на РЯ адже рецидив РЯ мали 27,27% (95%ДІ:6,31-55,94%) пацієнток із підтримуючою терапією та 60,00% (95%ДІ:29,68-86,60%) без неї .

6. Алгоритм поетапної морфопатогенетичної верифікації та молекулярного профілювання : гістологія → імуногістохімія → молекулярно-генетичне тестування ключових генів системи HRR поряд з іншими прогностичними факторами може стати надійною основою планування комбінованого лікування хворих на РЯ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано впровадження алгоритму поетапної морфопатогенетичної верифікації та молекулярного профілювання : гістологія → імуногістохімія → молекулярно-генетичне тестування- в повсякденну клінічну практику.
2. Обов'язковим є проведення ІГХ-дослідження при первинній верифікації епітеліального РЯ з метою уточнення гістотипу (p53, WT1, PR, papsin A), морфопатогенетичного варіанту РЯ.
3. Обов'язкове тестування на мутації *BRCA1/BRCA2* (гермінальні та соматичні) у всіх пацієток із вперше діагностованим епітеліальним РЯ всіх підтипів незалежно від віку та сімейного анамнезу.
4. При визначенні молекулярного профілю пухлини слід орієнтуватися не тільки наявність мутацій *BRCA- 1,2* але й на можливість пошкодження інших генів , що відповідають за репарацію ДНК шляхом гомологічної рекомбінації.
5. Хворим з HRD-підтвердженим статусом рекомендовано розглядати підтримуючу терапію PARP-інгібіторами після завершення платиновмісної хіміотерапії.
6. Пацієток із несприятливим молекулярним профілем доцільно відносити до групи підвищеного ризику рецидиву з необхідністю більш інтенсивного клінічного моніторингу.
7. Рекомендовано створення локального реєстру хворих із серозним високозлоякісним РЯ та визначеним HRD/*BRCA* статусом для оптимізації подальшого лікування пацієток та з подальшими рекомендаціями визначення мутацій в крові серед близькоспоріднених родичів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Білинський БТ, Ковальов ОО, Фаготті А та ін. Сучасні досягнення у лікуванні раку яєчника. *Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія*.2022; 6 (79). <https://health-ua.com/onkologiya-i-gematologiya/>
2. Бойко ВВ, Харченко КВ, Савві СО, Манджура ОП, Ключов ОМ. Роль хірургічного етапу в лікуванні хворих з локальним рецидивом раку яєчників. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2017;16[2]:21–8.
3. Володько Н.А_Молекулярно-генетичні аспекти патогенезу раку яєчників. Health-ua.com. 2016. URL:<https://health-ua.com/article/6585-molekulyarnogenetichn-aspekti-patogenezu-raku-yachnikv> (дата звернення 14.08.2025)
4. Грицик РА., Крижанівська АЄ. Безпосередні та віддаленні результати комплексного лікування хворих на рак яєчника III-IV стадії. *Онкологія*. 2024; 26(3):193-197. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.203>
5. Грицик РА, Крижанівська АЄ. Неoad'ювантна хіміотерапія в комплексному лікуванні хворих на рак яєчників III–IV стадій. *Клінічна онкологія*. 2024;14(3):1–4. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.55-3.33152
6. Дрінь ІТ. Вживаність хворих на рак яєчника III стадії. *Art of medicine*. 2022;23(3):40–47. doi.10.29254/2077-4214-2021-4-162-115-119
7. Карташов СМ, Базарінська ТВ, Тимченко МЄ, Граматюк СМ. Ретроспективне дослідження та сучасні реалії і можливості хірургічного лікування раку яєчників. *Харківська хірургічна школа*. 2020;2:201–7
8. Колеснік ОО, Рибін АІ. Персоніфіковане лікування хворих на рак яєчників. *Шпитальна хірургія*. 2017;2:5–12.
9. Колеснік ОО, Рибін АІ. Прогнозування ефективності лікування хворих на рак яєчників. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017;2:40–6.

10. Міхановський ОА, Кочина МЛ, Харченко ЮВ. Інфакторний 129 аналіз рівня СА-125, експресії молекулярно-біологічних маркерів та показників терапевтичного патоморфозу раку яєчників залежно від виду комбінованого лікування та наявності рецидиву. *Український радіологічний журнал*. 2019;27[4]:239–43.
11. Міхановський ОА, Харченко ЮВ. Обґрунтування вибору гормонотерапії раку яєчників. *Infusion & Chemotherapy*. 2023;2:46-53. doi:10.32902/2663-0338-2023-2-46-53
12. Наказ МОЗ України від 31.08.2023 №1564 "Про внесення змін до Персонального складу мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Рак яєчників», «Рак тіла матки», «Рак шийки матки»". URL:<https://moz.gov.ua/uk/> (дата звернення 15.05.2025)
13. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ -2021; 22: URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/BULL_22.pdf (дата звернення 15.08.2025)
14. Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ -2023; 24: URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm (дата звернення 18.08.2025)
15. Рак в Україні, 2023–2024. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ -2025; 26: URL:http://ncru.inf.ua/publications/BULL_26/PDF (дата звернення 17.08.2025)
16. Рибін АІ, Максимовський ВС, Кузнецова ОВ, Замишляк ВІ. Оцінка якості життя хворих на первинний рак яєчників під час персоніфікованого лікування. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025;7(86):73-79.

17. Романів МП, Михальчук ВМ. Синоптична характеристика факторів ризику виникнення раку тіла матки та раку яєчників. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017;3(73):58-66. doi:10.11603/1681-2786.2017.3.8280
18. Савченко ОА, Шпонька ІС, Скорик ВР, Савченко ПВ. Гістологічні та імуногістохімічні особливості злоякісних епітеліальних і гранульозоклітинних пухлин яєчників. *Патологія*. 2019;2:155–163. doi:10.14739/2310-1237. 2019.2.177078
19. Свінцицький ВС, Неспрядько СВ, Ренкас ОП. Сучасні рекомендації діагностики та лікування епітеліального раку яєчника. *Онкологія*. 2019;21(3):192-199. <https://www.oncology.kiev.ua/wp-content/uploads/2019/09/1520.pdf?upload=>
20. Селюкова НЮ, Таможанська ГВ, Галашко ВВ, та ін. Алгоритм реабілітаційного втручання хворих жінок на рак яєчників (огляд літератури). *Public Health Journal*. 2024;1(5):134-139. <https://doi.org/10.32782/pub.health.2024.1.19>
21. Ткаченко ОІ, Рибін АІ, Кузнецова ОВ. Проспективне дослідження клінічної ефективності диференційованого лікування раку яєчників. *Одеський медичний журнал*. 2017;6:45–51. https://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2017.06/m176_45.pdf
22. Фецич МТ, Володько НА, Милян ЮП, та ін. Інформативність комп'ютерної томографії в діагностиці карциноматозу очеревини у хворих на рак яєчника. *Клінічна онкологія*. 2015;4:29–32. http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2015_4_8
23. Фецич М, Ігуменцева Н, Фернеза С та ін. Цитокін-модулюючий вплив НІРЕС на формування внутрічеревного гомеостазу у пацієток з раком яєчників. *Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки*. 2023;2(72):1-11. doi:10.25040/ntsh2023.02.14

24. Чижма РА, Москаленко РА. Імуногістохімічне дослідження раку яєчників з патологічною біомінералізацією. *Одеський медичний журнал*. 2023;4(185):35-40. doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-7
25. Щербіна ВМ, Чумак АВ, Кашуба ОВ. Молекулярні механізми виникнення пошкоджень ДНК та їх репарації в нормальних і злоякісних клітинах. *Онкологія*. 2022;24(3):1-8. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-24-3-2022-g.10701
26. Яковцова П, Олійник АЄ, Данилюк СВ, Григоренко ВР. Сучасні уявлення про рак яєчників. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019;23(1):178-183. doi:10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-32
27. Aarestrup J, Bjerregaard LG, Meyle KD, et al. Birthweight, childhood overweight, height and growth and adult cancer risks: a review of studies using the Copenhagen School Health Records Register. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(7):1546-1560. doi:10.1038/s41366-020-0523-9
28. Abdulaziz G, Welc NA, Gaşiorowska E, Nowak-Markwitz E. Assessment of gynecological and lifestyle-related risk factors of ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(4):184-192. doi:10.5114/pm.2021.109847
29. Abe A, Imoto I, Ueki A, et al. Moderate-Risk Genes for Hereditary Ovarian Cancers Involved in the Homologous Recombination Repair Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11790. doi:10.3390/ijms231911790
30. Acs M, Gerken M, Schmitt V, et al. Role of HIPEC after Complete Cytoreductive Surgery (CRS) in Peritoneal Recurrence of Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer (OC): The Aim for Standardization at Two Reference Centers for CRS. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):405. doi:10.3390/cancers15020405
31. Adekanmbi V, Berenson AB, Shakir B, et al. Trends in the Incidence of Ovarian Cancer Among Premenopausal and Postmenopausal Women in the United States, 2001 to 2021. *Cancers (Basel)*. 2025;17(13):2119. doi:10.3390/cancers17132119

32. Adilbayeva A, Kunz J. Pathogenesis of Endometriosis and Endometriosis-Associated Cancers. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7624. doi:10.3390/ijms25147624
33. Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Prz Menopauzalny.* 2023;22(2):93-104. doi:10.5114/pm.2023.128661
34. Almeida-Nunes DL, Mendes-Frias A, Silvestre R, et al. Immune Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer Ascites. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(18):10692. doi: 10.3390/ijms231810692.
35. Atallah GA, Kampan NC, Chew KT, et al. Predicting Prognosis and Platinum Resistance in Ovarian Cancer: Role of Immunohistochemistry Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1973. doi:10.3390/ijms24031973
36. Ates O, Aksel B, Akkus MH, et al. HIPEC in Ovarian Cancer: When and to Whom? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2023;33(9):1001-1005. doi:10.29271/jcpsp.2023.09.1001
37. Baradács I, Teutsch B, Váradi A, et al. PARP inhibitor era in ovarian cancer treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res.* 2024;17(1):53. doi:10.1186/s13048-024-01362-y
38. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation (SOLO1): 5-year follow-up. *Lancet Oncology.* 2021;22(12):1721–31. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00531-3
39. Bates M, Mohamed BM, Lewis F, et al. Biomarkers in high grade serous ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2024;1879(6):189224. doi:10.1016/j.bbcan.2024.189224
40. Bergus KC, Knaus ME, Onwuka AJ, et al. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for Pediatric Ovarian Neoplasms: A Multi-Institutional Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2024;37(2):192-197. doi:10.1016/j.jpag.2023.11.006

41. Borella F, Fucina S, Mangherini L, et al. Hormone receptors and epithelial ovarian cancer: recent advances in biology and treatment options. *Biomedicines*. 2023;11(8):2157. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082157>
42. Borcoman E, Santana Dos Santos E, Genestie C, et al. Combined Tumor-Based *BRCA1/2* and *TP53* Mutation Testing in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11570. doi:10.3390/ijms241411570
43. Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(11):668-679. doi:10.1038/nrc4019
44. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
45. Böhm S, Faruqi A, Said I, et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2457-2463. doi:10.1200/JCO.2014.60.5212
46. Cancer of the Ovary - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. 2022 Accessed 27 April 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
47. Cancer today. Europe. Global 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/>
48. Caruso G, Weroha SJ, Cliby W. Ovarian Cancer: A Review. *JAMA*. 2025;334(14):1278-1291. doi:10.1001/jama.2025.9495
49. Casey L, Singh N. Metastases to the ovary arising from endometrial, cervical and fallopian tube cancer: recent advances. *Histopathology*. 2020;76(1):37-51. doi:10.1111/his.13985
50. Cejka P, Symington LS. DNA End Resection: Mechanism and Control. *Annu Rev Genet*. 2021;55:285-307. doi:10.1146/annurev-genet-071719-020312
51. Classe JM, Meeus P, Hudry D, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer (CHIPOR): a randomised, open-label, phase 3

- trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(12):1551-1562. doi:10.1016/S1470-2045(24)00531-X
- 52.Chang F, Li MM. Clinical application of amplicon-based next-generation sequencing in cancer. *Cancer Genet.* 2013;206(12):413-419. doi:10.1016/j.cancergen.2013.10.003
- 53.Christiansen F, Konuk E, Ganeshan AR, et al. International multicenter validation of AI-driven ultrasound detection of ovarian cancer. *Nat Med.* 2025;31(1):189-196. doi:10.1038/s41591-024-03329-4
- 54.Chiu S, Staley H, Jeevananthan P, et al. Ovarian Cancer Screening: Recommendations and Future Prospects. Ovarialkarzinom-Screening: Empfehlungen und Zukunftsperspektiven. *Rofo.* 2025;197(12):1395-1404. doi:10.1055/a-2589-5696
- 55.Cohen PA, Powell A, Böhm S, et al. Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):441-448. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.679
- 56.Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, et al. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):CD005343.doi:10.1002/14651858.CD005343.pub6
- 57.Colombo N, Moore K, Scambia G, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol.* 2021;163(1):41-49. doi:10.1016/j.ygyno.2021.07.016
- 58.Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705. doi:10.1093/annonc/mdz062

59. Craig O, Salazar C, Gorringer KL. Options for the Treatment of Mucinous Ovarian Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(12):114. doi:10.1007/s11864-021-00904-6
60. Cristofoli F, Daja M, Maltese PE, et al. MAGI-ACMG: Algorithm for the Classification of Variants According to ACMG and ACGS Recommendations. *Genes (Basel).* 2023;14(8):1600. doi:10.3390/genes14081600
61. Crusz SM, Miller RE. Targeted therapies in gynaecological cancers. *Histopathology.* 2020;76(1):157-170. doi:10.1111/his.14009
62. Chui MH, Momeni Boroujeni A, Mandelker D, Ladanyi M, Soslow RA. Characterization of TP53-wildtype tubo-ovarian high-grade serous carcinomas: rare exceptions to the binary classification of ovarian serous carcinoma. *Mod Pathol.* 2021;34(2):490-501. doi:10.1038/s41379-020-00648-y
63. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(10):1000-1010. doi:10.6004/jnccn.2023.0051
64. Dimou N, Omiyale W, Biessy C, et al. Cigarette Smoking and Endometrial Cancer Risk: Observational and Mendelian Randomization Analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(9):1839-1848. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-1176
65. Ding N, Zhan J, Shi Y, et al. Obesity in children and adolescents and the risk of ovarian cancer: A systematic review and dose–response meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(12):e0278050. doi:10.1371/journal.pone.0278050
66. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in advanced BRCA-mutated ovarian cancer: SOLO1/GOG-3004. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):609–617
67. Doig KD, Fellowes AP, Fox SB. Homologous Recombination Repair Deficiency: An Overview for Pathologists. *Mod Pathol.* 2023;36(3):100049. doi:10.1016/j.modpat.2022.100049

68. Duchon M, Naik R, Lecuru F, et al. Management of Recurrence in Ovarian Cancer-The Role of Surgery and HIPEC with Relevance to BRCA Testing in a PARPi Landscape. *Cancers (Basel)*. 2025;17(4):646. doi:10.3390/cancers17040646
69. EU Country Cancer Profiles Synthesis Report 2025. https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/docs/ccp2025/ec-oecd-synthesis-report-250124-1422.pdf?utm_source=chatgpt.com
70. Falzone L, Scandurra G, Lombardo V, et al. A multidisciplinary approach remains the best strategy to improve and strengthen the management of ovarian cancer (Review). *Int J Oncol*. 2021;59(1):53. doi:10.3892/ijo.2021.5233
71. Feng X, Zahed H, Onwuka J, et al. Cancer Stage Compared With Mortality as End Points in Randomized Clinical Trials of Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2024;331(22):1910-1917. doi:10.1001/jama.2024.5814
72. Feng Z, Fu Y, Li R, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2023;174:142-147. doi:10.1016/j.ygyno.2023.03.014
73. Feng, Z., Shao, D., Cai, Y. et al. Homologous recombination deficiency status predicts response to platinum-based chemotherapy in Chinese patients with high-grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res* **16**, 53 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01129-x>
74. Filis P, Mauri D, Markozannes G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022;7(5):100586. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100586
75. Fischerova D, Pinto P, Pesta M, et al. Ultrasound examiners' ability to describe ovarian cancer spread using preacquired ultrasound videoclips from a selected patient sample with high prevalence of cancer spread. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025;65(5):641-652. doi:10.1002/uog.29208

- 76.Foster KI, Shaw KRM, Jin J, et al. Clinical implications of tumor-based next-generation sequencing in high-grade epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2023;129(11):1672-1680. doi:10.1002/cncr.34724
- 77.Frampton JE. Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer. *BioDrugs*. 2015;29(2):143-150. doi:10.1007/s40259-015-0125-6
- 78.Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15(3):790-800. doi:10.1002/1878-0261.12772
- 79.Gaillard S, Lacchetti C, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2025;43(7):868-891. doi:10.1200/JCO-24-02589
- 80.Gao Q. Editorial: Towards better and personalized management of ovarian cancer in China. *BJOG*. 2022;129(Suppl 2):3-4. doi:10.1111/1471-0528.17341
- 81.Gao Y, Zeng S, Xu X, et al. Deep learning-enabled pelvic ultrasound images for accurate diagnosis of ovarian cancer in China: a retrospective, multicentre, diagnostic study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(3):e179-e187. doi:10.1016/S2589-7500(21)00278-8
- 82.Ghuman M., Singh S. Immunohistochemical spectrum of ovarian neoplasms. *Journal of Diagnostic and Academic Pathology*. 2024;10(1):1–11. doi:10.4103/jdap.jdap_4_24
- 83.Global Cancer Observatory (GCO/GLOBOCAN), 2020–2022. <https://gco.iarc.fr/en>
- 84.González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(10):833-848. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011
- 85.González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in

- patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2023;189:112908. doi:10.1016/j.ejca.2023.04.024
86. Grigore LG, Radoi VE, Serban A, et al. The Molecular Detection of Germline Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* Genes Associated with Breast and Ovarian Cancer in a Romanian Cohort of 616 Patients. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(5):4630-4645. doi:10.3390/cimb46050281
87. Gründker C, Emons G. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) in Ovarian Cancer. *Cells*. 2021;10(2):437. doi:10.3390/cells10020437
88. Guadagno E, Pignatiello S, Borrelli G, et al. Ovarian borderline tumors, a subtype of neoplasm with controversial behavior. Role of Ki67 as a prognostic factor. *Pathol Res Pract*. 2019;215(11):152633. doi:10.1016/j.prp.2019.152633
89. Guadagnolo D, Minucci A, Chiavassa A, et al. Beyond the *BRCA1/2* genes in ovarian cancer: the role of germline pathogenic variants in the *ATM* gene. *Mol Biol Rep*. 2025;52(1):261. doi:10.1007/s11033-025-10357-x
90. Guan X, Liao S, Zhang F, et al. Identifying the germline variation spectrum and predisposition genes in Chinese ovarian cancer using whole exome sequencing. *BMC Cancer*. 2025;25(1):924. doi:10.1186/s12885-025-14302-w
91. Guffanti F, Mengoli I, Damia G. Current HRD assays in ovarian cancer: differences, pitfalls, limitations, and novel approaches. *Front Oncol*. 2024;14:1405361. doi:10.3389/fonc.2024.1405361
92. Gupta S, Ahuja S, Kalwaniya DS. Immunohistochemistry Markers in Ovarian and Fallopian Tube Neoplasms: a Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol*. 2024;15(Suppl 3):465-480. doi:10.1007/s13193-024-02049-y
93. Hall KC, Post MD, Alldredge J, et al. Molecular Evidence for Epithelial Origin of Mixed Ovarian Epithelial-Germ Cell Neoplasms: Report of 2 Cases and Review of Literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2023;42(4):403-413. doi:10.1097/PGP.0000000000000913
94. Heitz F, Ataseven B, Staniczok C, et al. Implementing HRD Testing in Routine Clinical Practice on Patients with Primary High-Grade Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):818. doi:10.3390/cancers15030818

95. Heitz F, Harter P, Ataseven B, et al. Hormone receptor status and its clinical relevance in ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):899. doi:10.3390/cancers13040899.
96. Huang H, Keathley R, Kim U, et al. Comparative transcriptomic, epigenomic and immunological analyses identify drivers of disparity in high-grade serous ovarian cancer. *NPJ Genom Med*. 2024;9(1):64. doi:10.1038/s41525-024-00448-2
97. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol*. 2021;82(11):801-811. doi:10.1016/j.humimm.2021.02.012
98. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(10):1145-1153. doi:10.1055/a-1545-4279
99. Iannessi A, Beaumont H, Liu Y, Bertrand AS. RECIST 1.1 and lesion selection: How to deal with ambiguity at baseline?. *Insights Imaging*. 2021;12(1):36. doi:10.1186/s13244-021-00976-w
100. Ittner E, Swenson H, Werner L, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers associated with histotype in advanced epithelial ovarian cancer. *Sci Rep*. 2025;15: 37171. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-24938-0>
101. Ji S, Chen L, Yu Y, et al. A comprehensive comparison of PARP inhibitors as maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2025;18:1-11. <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01599-1>
102. Kang J, Gallucci S, Pan J, et al. The role of STK11/LKB1 in cancer biology: implications for ovarian tumorigenesis and progression. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1449543. doi:10.3389/fcell.2024.1449543
103. Kechin A, Koryukov M, Mikheeva R, Filipenko M. Homologous recombination deficiency (HRD) diagnostics: underlying mechanisms and new perspectives. *Cancer Metastasis Rev*. 2024;44(1):19. doi:10.1007/s10555-024-10238-y

104. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):e457-e471. doi:10.1016/S1470-2045(17)30411-4
105. Kim O, Park EY, Kwon SY, et al. Targeting progesterone signaling prevents metastatic ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(50):31993-32004. doi:10.1073/pnas.2013595117
106. Kim YN, Chung YS, Lee JH, et al. Application of precision medicine based on next-generation sequencing and immunohistochemistry in ovarian cancer: a real-world experience. *J Gynecol Oncol.* 2023;34(6):e70. doi:10.3802/jgo.2023.34.e70
107. Kirkilevsky SI, Mashukov AA, Maksimovsky VE, et al. Peritoneoectomy in combination with intra-abdominal hyperthermic chemoperfusion. *Likars'ka sprava.* 2019; 3: 11-28. doi:https://doi.org/10.31640/JVD.3.2019(3).
108. Kotaniemi-Talonen L, Pukkala E, Aittomäki K, Auranen A. Long-term risk of cancer among the first-degree relatives of epithelial ovarian cancer patients: A cohort study with 48 years of follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(3):240-245. doi:10.1111/aogs.14504
109. Koldehoff A, Danner M, Civello D, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Value Health.* 2021;24(2):303-312. doi:10.1016/j.jval.2020.09.01
110. Kordowitzki P, Lange B, Elias KM, et al. Transforming treatment paradigms: Focus on personalized medicine for high-grade serous ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2025;75(5):436-460. doi:10.3322/caac.70008
111. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian cancer: a heterogeneous disease. *Pathobiology.* 2020;87(1):41-49. doi:10.1159/000502978.
112. Koutras A, Perros P, Prokopakis I, et al. Advantages and Limitations of Ultrasound as a Screening Test for Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(12):2078. doi:10.3390/diagnostics13122078

113. Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):416. doi:10.3390/cancers14020416
114. Kristeleit R, Lisyanskaya A, Fedenko A, et al. Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):465-478. doi:10.1016/S1470-2045(22)00122-X
115. Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL. Next-Generation Sequencing and Emerging Technologies. *Semin Thromb Hemost*. 2024;50(7):1026-1038. doi:10.1055/s-0044-1786397
116. Kwong A, Ho CYS, Au CH, Ma ESK. Germline *BARD1* Mutation in High-Risk Chinese Breast and Ovarian Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2025;17(15):2524. doi:10.3390/cancers17152524
117. Lahousse A, Roose E, Leysen L, et al. Lifestyle and Pain following Cancer: State-of-the-Art and Future Directions. *J Clin Med*. 2021;11(1):195. doi:10.3390/jcm11010195
118. Lao J, Wei Y, Liu F, et al. Inadequate consumption of dietary fatty acids is a risk factor for ovarian cancer: evidence from the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Eur J Nutr*. 2025;64(3):132. doi:10.1007/s00394-025-03650-9
119. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, et al. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2024;35(3):248-266. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.015
120. Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for maintenance treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma: Final results of the phase 3, randomized, placebo-controlled ARIEL3 trial. *Eur J Cancer*. 2025;225:115584. doi:10.1016/j.ejca.2025.115584

121. Leman R, Muller E, Legros A, et al. Validation of the Clinical Use of GIScar, an Academic-developed Genomic Instability Score Predicting Sensitivity to Maintenance Olaparib for Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29(21):4419-4429. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0898
122. Li G, Shi S, Tan J, et al. Highly Efficient Synergistic Chemotherapy and Magnetic Resonance Imaging for Targeted Ovarian Cancer Therapy Using Hyaluronic Acid-Coated Coordination Polymer Nanoparticles. *Adv Sci (Weinh).* 2024;11(41):e2309464. doi:10.1002/advs.202309464
123. Li H, Liu Y, Wang Y, Zhao X, Qi X. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncol Rep.* 2021;46(4):223. doi:10.3892/or.2021.8174
124. Li Y, Yang X, Cai H, Wang F. Homologous recombination deficiency among patients with germline or somatic non-BRCA1/2 homologous recombination repair gene variations. *NPJ Precis Oncol.* 2025;9(1):192. doi:10.1038/s41698-025-00999-2
125. Lim MC, Chang SJ, Park B, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2022;157(5):374-383. doi:10.1001/jamasurg.2022.0143
126. Liu J, Berchuck A, Backes FJ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(8):512-519. doi:10.6004/jnccn.2024.0052
127. Liu Y, Su Z, Tavana O, Gu W. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression. *Cancer Cell.* 2024;42(6):946-967. doi:10.1016/j.ccell.2024.04.009
128. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(12):1107-1115. doi:10.1093/jjco/hyv150

129. Londero AP, Orsaria M, Viola L, et al. Survivin, sonic hedgehog, krüppel-like factors, and p53 pathway in serous ovarian cancer: an immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 2022;127:92-101. doi:10.1016/j.humpath.2022.06.023
130. Loverix L, Vergote I, Busschaert P, et al. PARP inhibitor predictive value of the Leuven HRD test compared with Myriad MyChoice CDx PLUS HRD on 468 ovarian cancer patients from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer.* 2023;188:131-139. doi:10.1016/j.ejca.2023.04.020
131. Luis Alcázar J, Ramón Pérez-Vidal J, Tameish S, et al. Ultrasound for assessing tumor spread in ovarian cancer. A systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;292:194-200. doi:10.1016/j.ejogrb.2023.11.017
132. Łukomska A, Menkiszak J, Gronwald J, et al. Recurrent Mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *PALB2* and *CHEK2* in Polish Patients with Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):849. doi:10.3390/cancers13040849
133. Manzano A, Svedman C, Hofmarcher T, Wilking N. Comparator Report on Cancer in Europe 2025 - Disease Burden, Costs and Access to Medicines and Molecular Diagnostics. <https://www.efpia.eu/media/nbbbsbhp/ihe-comparator-report-on-cancer-in-europe-2025.pdf>
134. Mardis ER. The Impact of Next-Generation Sequencing on Cancer Genomics: From Discovery to Clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(9):a036269. doi:10.1101/cshperspect.a036269
135. Mazidimoradi A, Momenimovahed Z, Allahqoli L, et al. The global, regional and national epidemiology, incidence, mortality, and burden of ovarian cancer. *Health Sci Rep.* 2022;5(6):e936. doi:10.1002/hsr2.936
136. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology.* 2022;80(5):762-778. doi:10.1111/his.14609
137. McCluggage WG, Vosmikova H, Laco J. Ovarian Combined Low-grade Serous and Mesonephric-like Adenocarcinoma: Further Evidence for A

- Mullerian Origin of Mesonephric-like Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(1):84-92. doi:10.1097/PGP.0000000000000573
138. Meagher NS, Köbel M, Karnezis AN, et al. Cellular origins of mucinous ovarian carcinoma. *J Pathol*. 2025;266(1):9-25. doi:10.1002/path.6407
139. Miceli V, Gennarini M, Tomao F, et al. Imaging of Peritoneal Carcinomatosis in Advanced Ovarian Cancer: CT, MRI, Radiomic Features and Resectability Criteria. *Cancers (Basel)*. 2023;15(24):5827. doi:10.3390/cancers15245827
140. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264138. doi:10.1371/journal.pone.0264138
141. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(8):100866. doi:10.1016/j.gim.2023.100866
142. Mitchell S, Nikolopoulos M, El-Zarka A, et al. Artificial Intelligence in Ultrasound Diagnoses of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024;16(2):422. doi:10.3390/cancers16020422
143. Miwa M, Kitagawa M, Asami Y, et al. Prevalence and outcomes of germline pathogenic variants of homologous recombination repair genes in ovarian cancer. *Cancer Sci*. 2024;115(12):3952-3962. doi:10.1111/cas.16367
144. Momenimovahed Z, Mazidimoradi A, Allahqoli L, Salehiniya H. The Role of CA-125 in the Management of Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025;8(3):e70142. doi:10.1002/cnr2.70142
145. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol*. 2024;35(11):981-992. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2241

146. Monk BJ, Lorusso D, Fujiwara K, Sehouli J. Optimal bevacizumab treatment strategy in advanced ovarian cancer: A review. *Cancer Treat Rev.* 2025;137:102945. doi:10.1016/j.ctrv.2025.102945
147. Mor-Hadar D, Wilailak S, Berek J, McNally OM; FIGO Committee on Women's Cancer. FIGO position statement on opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;167(3):976-980. doi:10.1002/ijgo.15884
148. Morand S, Devanaboyina M, Staats H, Stanbery L, Nemunaitis J. Ovarian Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6532. doi:10.3390/ijms22126532-
149. Murai J, Pommier Y. BRCAness, Homologous Recombination Deficiencies, and Synthetic Lethality. *Cancer Res.* 2023;83(8):1173-1174. doi:10.1158/0008-5472.CAN-23-0628
150. Nag S, Aggarwal S, Rauthan A, Warriar N. Maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer- a review. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):88. doi:10.1186/s13048-022-01020-1
151. Ngoi NYL, Tan DSP. The role of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer and its clinical implications: do we need it?. *ESMO Open.* 2021;6(3):100144. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100144
152. O'Shea AS. Clinical Staging of Ovarian Cancer. *Methods Mol Biol.* 2022;2424:3-10. doi:10.1007/978-1-0716-1956-8_1
153. Oza AM, Lisyanskaya A, Fedenko A, et al. Rucaparib versus chemotherapy for treatment of relapsed ovarian cancer with deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): final results of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025;26(2):249-264. doi:10.1016/S1470-2045(24)00674-0
154. Paik J. Olaparib: A Review as First-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer. *Target Oncol.* 2021;16(6):847-856. doi:10.1007/s11523-021-00842-1

155. Parsons MT, de la Hoya M, Richardson ME, et al. Evidence-based recommendations for gene-specific ACMG/AMP variant classification from the ClinGen ENIGMA BRCA1 and BRCA2 Variant Curation Expert Panel. *Am J Hum Genet.* 2024;111(9):2044-2058. doi:10.1016/j.ajhg.2024.07.013
156. Pavlik EJ, Brekke E, Gorski J, et al. Ultrasonographic Visualization of the Ovaries to Detect Ovarian Cancer According to Age, Menopausal Status and Body Type. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(1):128. doi:10.3390/diagnostics12010128
157. Peres LC, Schildkraut JM. Racial/ethnic disparities in ovarian cancer research. *Adv Cancer Res.* 2020;146:1-21. doi:10.1016/bs.acr.2020.01.002
158. Pierre ME, Manneh R, Hernández A, et al. Expert consensus: Profiling and management of advanced or metastatic epithelial ovarian cancer. Consenso de expertos basado en la evidencia: perfilamiento y manejo del carcinoma epitelial de ovario de alto grado avanzado. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2024;75(1):4094. doi:10.18597/rcog.4094
159. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620-631. doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5
160. Purwar R, Ranjan R, Pal M, et al. Role of PARP inhibitors beyond BRCA mutation and platinum sensitivity in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of hazard ratios from randomized clinical trials. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):157. doi:10.1186/s12957-023-03027-4
161. Ratnaparkhi R, Javellana M, Jewell A, Spoozak L. Evaluation of Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2024;25(2):237-260. doi:10.1007/s11864-024-01176-6
162. Razaq L, Dhali A, Maity R, et al. Demographic trends in mortality due to ovarian cancer in the United States, 1999-2020. *World J Clin Oncol.* 2025;16(6):108393. doi:10.5306/wjco.v16.i6.108393

163. Ray MD, Kapoor R, Solomi C, et al The role of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian carcinoma: where do we stand today? A comprehensive review and clinical insights from a leading oncology center in India. *World J Surg Oncol.* 2025;23(1):232. doi:10.1186/s12957-025-03869-0
164. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084
165. Rempel E, Kluck K, Beck S, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous repair deficiency (HRD). *NPJ Precis Oncol.* 2022;6(1):36. doi:10.1038/s41698-022-00276-6
166. Richardson DL, Eskander RN, O'Malley DM. Advances in Ovarian Cancer Care and Unmet Treatment Needs for Patients With Platinum Resistance: A Narrative Review. *JAMA Oncol.* 2023;9(6):851-859. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0197
167. Rizzo S, Avesani G, Panico C, et al. Ovarian cancer staging and follow-up: updated guidelines from the European Society of Urogenital Radiology female pelvic imaging working group. *Eur Radiol.* 2025;35(7):4029-4039. doi:10.1007/s00330-024-11300-7
168. Rizzo S, De Piano F, Buscarino V, et al. Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging MR and CT scans in the selection of patients suitable for primary debulking surgery. A single-centre study. *Eur J Radiol.* 2020;123:108786. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108786
169. Rizzo S, Gasparri ML, Manganaro L, et al. Anatomy, Imaging, and Surgical Treatment of Thoracic Lymphadenopathies in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(23):3985. doi:10.3390/cancers16233985

170. Rosati A, Gueli Alletti S, Capozzi VA, et al. Role of ultrasound in the detection of recurrent ovarian cancer: a review of the literature. *Gland Surg.* 2020;9(4):1092-1101. doi:10.21037/gs-20-357
171. Sahdev A. CT in ovarian cancer staging: how to review and report with emphasis on abdominal and pelvic disease for surgical planning. *Cancer Imaging.* 2016;16(1):19. doi:10.1186/s40644-016-0076-2
172. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100629. doi:10.1016/j.ctarc.2022.100629
173. Samuel D, Diaz-Barbe A, Pinto A, et al. Hereditary Ovarian Carcinoma: Cancer Pathogenesis Looking beyond *BRCA1* and *BRCA2*. *Cells.* 2022;11(3):539. doi:10.3390/cells11030539
174. Santandrea G, Piana S, Valli R, et al. Immunohistochemical Biomarkers as a Surrogate of Molecular Analysis in Ovarian Carcinomas: A Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):199. doi:10.3390/diagnostics11020199
175. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(1):33-47. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.004
176. Shetty M. Imaging and Differential Diagnosis of Ovarian Cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2019;40(4):302-318. doi:10.1053/j.sult.2019.04.002
177. Shi Y, Xiao D, Li S, et al. Cost-effectiveness of maintenance niraparib with an individualized starting dosage in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer in China. *Front Pharmacol.* 2023;14:1198585. doi:10.3389/fphar.2023.1198585
178. Sideris M, Menon U, Manchanda R. Screening and prevention of ovarian cancer. *Med J Aust.* 2024;220(5):264-274. doi:10.5694/mja2.52227
179. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):853-862. doi:10.1016/S1470-2045(13)70253-5

180. Sinukumar S, Damodaran D, Ray M, et al. Pattern of recurrence after interval cytoreductive surgery and HIPEC following neoadjuvant chemotherapy in primary advanced stage IIIC/IVA epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(6):1427-1433. doi:10.1016/j.ejso.2021.01.013
181. Smolarz B, Biernacka K, Łukasiewicz H, et al. Ovarian Cancer- Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment, and Estrogen Receptors' Molecular Backgrounds. *Int J Mol Sci.* 2025;26(10):4611. doi:10.3390/ijms26104611
182. Soppe SE, Kuo TM, Lyratzopoulos G, et al. Symptom-related care and diagnoses before ovarian cancer detection: Patterns and differences by cancer stage. *Gynecol Oncol.* doi:10.1016/j.ygyno.2025.11.013
183. Spiliotis JD, Iavazzo C, Kopanakis ND, Christopoulou A. Secondary debulking for ovarian carcinoma relapse: The R-R dilemma – is the prognosis different for residual or recurrent disease?. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019;20(4):213-217. doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0165
184. Steindorf K, Schmidt ME, Zimmer P. Sport und Bewegung mit und nach Krebs – wer profitiert, was ist gesichert? [Exercise and Physical Activity During and after Cancer - Who Benefits most, What is Proven?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(5):309-315. doi:10.1055/s-0043-106885
185. Stenzel AE, Buas MF, Moysich KB. Survival disparities among racial/ethnic groups of women with ovarian cancer: An update on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registry. *Cancer Epidemiol.* 2019;62:101580. doi:10.1016/j.canep.2019.101580
186. Stout NL, Brown JC, Schwartz AL, et al. An exercise oncology clinical pathway: Screening and referral for personalized interventions. *Cancer.* 2020;126(12):2750-2758. doi:10.1002/cncr.32860
187. Suh-Burgmann E, Brasic N, Jha P, Hung YY, Goldstein RB. Ultrasound characteristics of early-stage high-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(4):409.e1-409.e8. doi:10.1016/j.ajog.2021.04.262

188. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
189. Szafron LA, Sobiczewski P, Dansonka-Mieszkowska A, Kupryjanczyk J, Szafron LM. An Analysis of Genetic Polymorphisms in 76 Genes Related to the Development of Ovarian Tumors of Different Aggressiveness. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):10876. doi:10.3390/ijms252010876
190. Takeda M, Takahama T, Sakai K, et al. Clinical Application of the FoundationOne CDx Assay to Therapeutic Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors. *Oncologist.* 2021;26(4):e588-e596. doi:10.1002/onco.13639
191. Tanha K, Mottaghi A, Nojomi M, et al. Investigation on factors associated with ovarian cancer: an umbrella review of systematic review and meta-analyses. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):153. doi:10.1186/s13048-021-00911-z
192. Tattersall A, Ryan N, Wiggins AJ, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2(2):CD007929. doi:10.1002/14651858.CD007929.pub4
193. Tavares V, Marques IS, Melo IG, et al. Paradigm Shift: A Comprehensive Review of Ovarian Cancer Management in an Era of Advancements. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1845. doi:10.3390/ijms25031845
194. Tien JC, Zhai Y, Wu R, et al. Defining CDK12 as a tumor suppressor and therapeutic target in mouse models of tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2025;122(24):e2426909122. doi:10.1073/pnas.2426909122
195. Tius V, Taliento C, Arcieri M, et al. Surgical timing in advanced ovarian cancer during the TRUST trial era: A systematic review, meta-analysis and study-level meta-regression of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol.* doi:10.1016/j.ejso.2025.111355

196. Thi HV, Ngo AD, Chu DT. Epigenetic regulation in ovarian cancer. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2024;387:77-98. doi:10.1016/bs.ircmb.2024.03.006
197. Toh M, Ngeow J. Homologous Recombination Deficiency: Cancer Predispositions and Treatment Implications. *Oncologist.* 2021;26(9):e1526-e1537. doi:10.1002/onco.13829
198. Tornesello ML. TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities (Review). *Int J Mol Med.* 2025;55(1):7. doi:10.3892/ijmm.2024.5448
199. Umemura S, Sowa Y, Iizumi Y, et al. Synergistic effect of the inhibitors of RAF/MEK and AXL on KRAS-mutated ovarian cancer cells with high AXL expression. *Cancer Sci.* 2020;111(6):2052-2061. doi:10.1111/cas.14414
200. Vandecaveye V, Rousset P, Nougaret S, et al. Imaging of peritoneal metastases of ovarian and colorectal cancer: joint recommendations of ESGAR, ESUR, PSOGI, and EANM. *Eur Radiol.* 2025;35(5):2712-2722. doi:10.1007/s00330-024-11124-5
201. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1680-1687. doi:10.1016/S1470-2045(18)30566-7
202. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):e374-e384. doi:10.1016/S1470-2045(22)00139-5
203. Wallander K, Thonberg H, Nilsson D, Tham E. Massive parallel sequencing in individuals with multiple primary tumours reveals the benefit of re-analysis. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021;19(1):46. doi:10.1186/s13053-021-00203-z
204. Walraven C, McAlister FA. Competing risk bias was common in Kaplan-Meier risk estimates published in prominent medical journals. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:170-3.e8. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.07.006

205. Wan J, Rao Z, Liu H, Wan J. Global research trends in liquid biopsy for ovarian cancer from 1999 to 2023: A 25-year bibliometric analysis. *J Liq Biopsy*. 2024;5:100158. doi:10.1016/j.jlb.2024.100158
206. Wang T, Read SH, Moino D, et al. Tobacco Smoking and Survival Following a Diagnosis with Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(7):1376-1382. doi:10.1158/1055-9965.EPI-21-1327
207. Webb PM, Jordan SJ. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(5):389-400. doi:10.1038/s41571-024-00881-3
208. Wei YF, Xu YL, Li YZ, et al. The association of dietary fat and fatty acid intake with ovarian cancer survival: findings from the OOPS, a prospective cohort study. *Nutr J*. 2025;24(1):70. doi:10.1186/s12937-025-01135-3
209. Wethington SL, Armstrong DK, Johnston FM. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA Surg*. 2022;157(5):383. doi:10.1001/jamasurg.2022.0156
210. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. In *WHO Classification of Tumours*, 5th ed.; WHO Classification of Tumours Editorial Board: Geneva, Switzerland, 2020. <https://scispace.com/pdf/2020-who-classification-of-female-genital-tumors-oikbdrdn2t.pdf>
211. Wijewardhane N, Dressler L, Ciccarelli FD. Normal Somatic Mutations in Cancer Transformation. *Cancer Cell*. 2021;39(2):125-129. doi:10.1016/j.ccell.2020.11.002
212. Wilczyński J, Paradowska E, Wilczyński M. High-Grade Serous Ovarian Cancer-A Risk Factor Puzzle and Screening Fugitive. *Biomedicines*. 2024;12(1):229. doi:10.3390/biomedicines12010229
213. Witjes VM, van Bommel MHD, Ligtenberg MJL, et al. Probability of detecting germline BRCA1/2 pathogenic variants in histological subtypes of ovarian carcinoma. A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2022;164(1):221-230. doi:10.1016/j.ygyno.2021.10.072

214. Woodward ER, van Veen EM, Forde C, et al. Clinical utility of testing for PALB2 and CHEK2 c.1100delC in breast and ovarian cancer. *Genet Med*. 2021;23(10):1969-1976. doi:10.1038/s41436-021-01234-6
215. Xiao Y, Bi M, Guo H, Li M. Multi-omics approaches for biomarker discovery in early ovarian cancer diagnosis. *EBioMedicine*. 2022;79:104001. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104001
216. Xie M, Duan T, Wan Y, et al. Ultrasound and glutathione dual-responsive biomimetic nanoplatform for ultrasound/magnetic resonance imaging and sonodynamic therapy of ovarian cancer. *J Colloid Interface Sci*. 2025;682:311-323. doi:10.1016/j.jcis.2024.11.221
217. Xing L, Mi W, Zhang Y, et al. The identification of six risk genes for ovarian cancer platinum response based on global network algorithm and verification analysis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(17):9839-9852. doi:10.1111/jcmm.15567
218. Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):348. doi:10.3390/ijms23010348
219. Yarema R, Fetsych T, Volodko N, et al. Evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: Two pathogenetic types based study. *J Surg Oncol*. 2018;117(8):1806-1812. doi:10.1002/jso.25087
220. Zarei S, Wang Y, Jenkins SM, et al.. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Characteristics of Ovarian Serous Carcinoma With Mixed Morphologic Features of High-grade and Low-grade Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(3):316-328. doi:10.1097/PAS.0000000000001419
221. Zelisse HS, Dijk F, van Gent MDJM, et al. Improving histotyping precision: The impact of immunohistochemical algorithms on epithelial ovarian cancer classification. *Hum Pathol*. 2024;151:105631. doi:10.1016/j.humpath.2024.105631

222. Zhang M, Cheng S, Jin Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021;1875(2):188503. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188503
223. Zhang M, Zhu J, Bao Y, et al. Bevacizumab in ovarian cancer therapy: current advances, clinical challenges, and emerging strategies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;13:1589841. doi:10.3389/fbioe.2025.1589841
224. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, Chan KKL. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):12041. doi:10.3390/ijms231912041
225. Zhang S, Cheng C, Lin Z, et al. The global burden and associated factors of ovarian cancer in 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1455. doi:10.1186/s12889-022-13861-y
226. Zheng G, Yu H, Kanerva A, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Familial risks of ovarian cancer by age at diagnosis, proband type and histology. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205000. doi:10.1371/journal.pone.0205000

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, опубліковані у наукових виданнях з індексацією Scopus

1. Hrytsay I, Mazur Yu, Ferneza S, Sulaieva O, Volodko N. Implementation of Molecular Profiling in the Diagnosis and Treatment Planning of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2024;1(73):1-9. DOI: 10.25040/ntsh2024.01.13 (Особистий внесок: участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
2. Hrytsay IR, Petronchak OA, Volodko NA. Immunohistochemical and molecular genetic profiling in determining pathogenetic variants of malignant epithelial ovarian tumors. *Reproductive Endocrinology*. 2025;4(79):65-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.65-76> (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).
3. Hrytsay IR, Volodko NA, Beliak VO. Factors influencing the course of recurrent ovarian cancer. Presentation of a clinical case *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2025;33(4):509–519 DOI: [https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.509–519](https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2025.509-519) (Особистий внесок: аналіз літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, аналіз й узагальнення одержаних результатів).

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи було представлено та обговорено на вітчизняних та науково-практичних конференціях з міжнародною участю:

- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Гнатишаківські читання 2022. Мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку яєчників» (м. Львів), 24-25.11.2022 р. (стендова доповідь);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Лікування пухлин малого тазу» (м. Івано-Франківськ), 11-13.04.2024 р., усна доповідь на тему: «Практичне застосування молекулярного профілювання при поширених стадіях раку яєчника».
- Міжнародна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень» (м.Ополе, Польща), 16-17 грудня 2025 р. тези на тему: «Роль сімейного лікаря та гінеколога в ранній діагностиці раку яєчників»

ДОДАТОК В

Класифікація TNM, FIGO (8 редакція)

T - розмір пухлини		
TNX	FIGO	
TX		Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини
T0		Первинна пухлина не визначається
T1	I	Пухлина обмежена яєчниками
T1a	IA	Пухлина обмежена одним яєчником (капсула не ушкоджена, немає пухлинних розростань на поверхні яєчника) або матковою трубою, немає зляжкісних клітин в асцитичній рідині або змивах з черевної порожнини
T1b	IB	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками (їх капсули не пошкоджені) або матковими трубами, немає пухлинних розростань на поверхні яєчників і труб, немає зляжкісних клітин в асцитичній рідині або змивах з черевної порожнини
T1c	IC	Пухлина обмежена одним або двома яєчниками і супроводжується будь-яким з наступних факторів
T1c1	IC1	Поширення вмісту пухлини при операції
T1c2	IC2	Пошкодження капсули до операції або втягнення поверхні яєчника / маткової труби
T1c3	IC3	Наявність зляжкісних клітин в асцитичній рідині або перитонеальних змивах
T2	II	Пухлина вражає один або два яєчника або маткові труби з залученням малого тазу нижче

		тазового кільця або первинний рак очеревини
T2a	IIA	Вростання і / або імпланти на поверхні матки і / або трубах і / або яєчниках
T2b	IIB	Інтраперитонеальне поширення в межах малого тазу
T3 або N1	III	Пухлина вражає один або обидва яєчники або маткові труби або первинна тазова карцинома з цитологічно- або гістологічно підтвердженим
N1	IIIA1	Метастази в заочеревинних лімфатичних вузлах
N1a	IIIA1i	Метастази в лімфатичних вузлах не більше 10 мм в найбільшому вимірі
N1b	IIIA1ii	Метастази в лімфатичних вузлах понад 10 мм в найбільшому вимірі
T3a	IIIA2	Мікроскопічно виявлене ураження очеревини вище тазового кільця з / без метастазів в заочеревинних лімфатичних вузлах
T3b	IIIB	Макроскопічні внутрішньоочеревні метастази за межами тазу до 2 см включно в найбільшому вимірі з / без метастазів в заочеревинних лімфатичних вузлах
T3	IIIC	Внутрішньоочеревні метастази за межами тазу понад 2 см у найбільшому вимірі з / без метастазів в заочеревинних лімфатичних вузлах (виключаючи поширення пухлини на капсулу печінки або селезінки без залучення паренхіми)
M1	IV	Віддалені метастази (виключаючи внутрішньоочеревні імпланти)
M1a	IVA	Цитологічно доведене ураження плеври при дослідженні випоту / змиву

M1b	IVB	Метастази в паренхімі органів і метастази за межами черевної порожнини (включаючи пахові лімфатичні вузли, лімфатичні вузли за межами черевної порожнини)
N - регіонарні лімфатичні вузли		
NX		Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені
N0		Немає метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
N1		Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах
N1a		Метастази в лімфатичних вузлах не більше 10 мм в найбільшому вимірі
N1b		Метастази в лімфатичних вузлах понад 10 мм в найбільшому вимірі
M - віддалені метастази		
M0		Немає віддалених метастазів
M1		Є віддалені метастази
M1a		Цитологічно доведене ураження плеври при дослідженні випоту / змиву
M1b		Метастази в паренхімі органів і метастази за межами черевної порожнини (включаючи пахові лімфатичні вузли, лімфатичні вузли за межами черевної порожнини)
Класифікація pTNM		
		Категорії pT і pN відповідають клінічній класифікації
pM1		Мікроскопічно підтверджені віддалені метастази. Мікроскопічно має бути досліджено не менше 10 тазових лімфатичних вузлів
pN0		При дослідженні меншої кількості і відсутності в них метастазів виставляється категорія

Групування за стадіями			
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія IC1	T1c1	N0	M0
Стадія IC2	T1c2	N0	M0
Стадія IC3	T1c3	N0	M0
Стадія IIA	T2a	N0	M0
Стадія IIB	T2b	N0	M0
Стадія IIC	T2c	N0	M0
Стадія IIIA1	T1/T2	N0/N1	M0
Стадія IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Стадія IIIB	T3b	N0/N1	M0
Стадія IIIC	T3c	N0/N1	M0
Стадія IV	Будь-яка T	Будь-яка N	M1

ДОДАТОК Г

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП ЛОР «Львівський
онкологічний регіональний
лікувально-діагностичний центр»
Дуда Олег Романович



» _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** Молекулярно-генетичне дослідження методом NGS на зразках пухлини у пацієнток з раком яєчників з метою виявлення порушень генів системи HRR та генів сигнальних шляхів.
2. **Установа-розробник:** Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедра онкології і радіології ФПДО, вул. Пекарська 69, м. Львів 79010.
3. **Автор:** Грицай І.Р.
4. **Джерело інформації:** Hrytsay I, Mazur Yu, Ferneza S, Sulaieva O, Volodko N. Implementation of Molecular Profiling in the Diagnosis and Treatment Planning of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.* 2024;1(73):1-9. DOI: 10.25040/ntsh2024.01.13
5. **Назва установи, де відбулось впровадження:** КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», вулиця Ярослава Гашека, 2а, Львів, Львівська область, 79058
6. **Загальна кількість спостережень:** 30 пацієнток. Всім пацієнткам проведено імуногістохімічне дослідження структури злоякісних пухлини яєчника відповідно до переліку маркерів, запропонованих І.Р. Грицай, молекулярне профілювання пухлини за панелью HRR, що дозволило скорегувати план комбінованого лікування хворих.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності комбінованого лікування раку яєчників у відповідності до результатів молекулярно-генетичного тестування.

Відповідальний за впровадження
Лікар гінеколог-онколог


Якубець Ольга Ігорівна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП "Хмельницький обласний
 протипухлинний центр" ХОР
 В'ячеслав Анатолійович Мороз
 «29» березня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** Молекулярно-генетичне дослідження методом NGS на зразках пухлини у пацієток з раком яєчників з метою виявлення порушень генів системи HRR та генів сигнальних шляхів.
2. **Установа-розробник:** Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедра онкології і радіології ФПДО, вул. Пекарська 69, м. Львів 79010.
3. **Автор:** Грицай І.Р.
4. **Джерело інформації:** Hrytsay I, Mazur Yu, Ferneza S, Sulaieva O, Volodko N. Implementation of Molecular Profiling in the Diagnosis and Treatment Planning of Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.* 2024;1(73):1-9. DOI: 10.25040/ntsh2024.01.13
5. **Назва установи, де відбулось впровадження:** КНП "Хмельницький обласний протипухлинний центр" ХОР, вул. Пілотська 1, м. Хмельницький 29009.
6. **Загальна кількість спостережень:** 30 пацієток. Всім пацієнтам проведено імуногістохімічне дослідження структури злоякісних пухлин яєчника відповідно до переліку маркерів, запропонованих І.Р. Грицай, молекулярне профілювання пухлин за панелью HRR, що дозволило скорегувати план комбінованого лікування хворих.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності комбінованого лікування раку яєчників у відповідності до результатів молекулярно-генетичного тестування.

Відповідальний за впровадження
 Лікар гінеколог-онколог


 П'ятницька Тетяна Володимирівна