

Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет
«Дніпровська політехніка»

Навчально-науковий інститут природокористування
Кафедра екології та технологій захисту навколишнього середовища

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА
кваліфікаційної роботи ступеня бакалавра

студентки Панкратової Владислави Ярославівни

(ПІБ)

академічної групи 091-20-1 III

(шифр)

спеціальності 091 «Біологія»

(код і назва спеціальності)

за освітньо-професійною програмою – «Біологія»

на тему «Лабораторна діагностика при онкопатології»

(назва за наказом ректора)

Керівники	Прізвище, ініціали	Оцінка	Підпис
Кваліфікаційної роботи	Воронкова Ю.С.		
розділів:			
Теоретичного	Воронкова Ю.С.		
Практичного	Воронкова Ю.С.		
Охорона праці	Столбченко О.В.		
Рецензент			
Нормоконтроль	Ґрунтова В.Ю.		

Дніпро
2024

Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет
«Дніпровська політехніка»

ЗАТВЕРДЖЕНО:
завідувачка кафедри ЕТЗНС

«___» _____ 2024 року

ЗАВДАННЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня бакалавра
студентки Панкратовій В.Я. академічної групи 091-20-1 ПІ
(прізвище та ініціали) (шифр)
спеціальності – 091 «Біологія»
(код і назва спеціальності)
за освітньо-професійною програмою – Біологія
(офіційна назва)
на тему «Лабораторна діагностика при онкопатології»

затверджену наказом ректора НТУ «Дніпровська політехніка» від 21.05.2024 №453-с

№ з/п	Розділ	Зміст	Термін виконання
1	Теоретичний	Обґрунтувати актуальність теми. Навести методи лабораторної діагностики злоякісних новоутворень, надати їм характеристику, вказати переваги й недоліки. Навести особливості клінічного перебігу та патофізіології раку молочної залози; вказати стадії, маркери для виявлення РМЗ; існуючі методи діагностики РМЗ та критерії їх використання.	10.01.2024 – 08.04.2024
2	Практичний	Описати матеріали і методи досліджень. Провести аналіз даних, визначити статеві-вікові особливості розвитку РМЗ. Дослідити частоту виявлення РМЗ серед чоловіків та жінок, описати існуючі стратегії лікування та навести перспективи ранньої лабораторної діагностики у сукупності з існуючими методами дослідження. Окреслити фактори, що збільшують ризик розвитку РМЗ та навести перелік рекомендації щодо зниження ризику появи РМЗ	09.04.2024 – 20.05.2024
3	Охорона праці	Сформулювати правила роботи з біоматеріалом на всіх етапах лабораторного аналізу; скласти перелік необхідних засобів індивідуального захисту.	21.05.2024 – 01.06.2024

Завдання видано _____ Воронкова Ю.С.
(підпис керівника) (прізвище, ініціали)

Дата видачі завдання: 06.12.2023 р.

Дата подання до екзаменаційної комісії _____

Прийнято до виконання _____ Панкратова В.Я.
(підпис студента) (прізвище, ініціали)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка: 75 сторінок тексту, 14 рисунків, 5 таблиць, 5 додатків, 60 літературних джерел.

Мета роботи: дослідження та аналіз лабораторних показників крові пацієток з виявленим раком молочної залози та визначення статеві-вікових показників розповсюдженості раку молочної залози серед населення.

У вступі визначено сучасний стан проблеми лабораторної діагностики раку молочної залози та сформульовані задачі кваліфікаційної роботи.

Теоретичний розділ містить основні методи діагностики злоякісних новоутворень, їх характеристики. Визначені складові лабораторної діагностики при онкопатологіях, вказано особливості клінічного перебігу та патофізіології раку молочної залози з урахуванням стадій та маркерів для виявлення раку молочної залози.

У другому практичному розділі представлено аналіз визначення біохімічних показників крові та онкомаркерів у пацієток різних вікових груп, наведено обґрунтування доцільності використання цих показників для діагностики раку молочної залози; надано основні рекомендації щодо зниження ризику розвитку раку молочної залози.

В розділі з охорони праці наведено правила роботи з біоматеріалом на всіх етапах лабораторного аналізу, визначено основні правила роботи в лабораторії та складено перелік необхідних засобів індивідуального захисту.

У висновках представлені результати виконаної кваліфікаційної роботи та визначенні найбільш значущі загально-клінічні, біохімічні показники крові та онкомаркери у хворих на рак молочної залози з зазначенням перспективи ранньої діагностики.

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ,
ОНКОМАРКЕРИ, ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ	8
1.1 Лабораторна діагностика при онкопатології	8
1.2 Сучасний стан проблеми раку молочної залози	11
1.3 Клінічні ознаки раку молочної залози та фактори, що збільшують ризик його розвитку	16
1.4 Методи діагностики раку молочної залози	19
1.4.1 Спеціальні методи діагностики	21
1.4.2 Специфічні методи діагностики	23
1.4.3 Методи лабораторної діагностики	24
1.4.4 Онкомаркери раку молочної залози. РЕА і СА 15-3	26
РОЗДІЛ 2 ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ОСНОВНІ ЗАВДАННЯ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ	33
2.1 Матеріали досліджень	33
2.2 Клінічна оцінка результатів отриманих даних	33
2.3 Загальна онкоепідеміологічна ситуація в Україні в 2021-2022 рр.	39
2.4 Статеві-вікові показники розповсюдженості раку молочної залози ...	43
2.5 Рекомендації щодо зниження ризику появи раку молочної залози	46
РОЗДІЛ 3 ОХОРОНА ПРАЦІ	48
3.1 Правила і рекомендації роботи в загально-клінічних лабораторіях ...	48
3.2 Правила роботи з біоматеріалом на всіх етапах лабораторного аналізу	50
3.3 Порядок проведення постконтактної профілактики у працівників при виконанні професійних обов'язків	54
ВИСНОВКИ	55
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ	56
ДОДАТКИ	62
Додаток А. Публікації	62

Додаток Б. Відгук керівника кваліфікаційної роботи	71
Додаток В. Зовнішня рецензія	72
Додаток Г. Довідка про присутність запозичень (плагіату)	74
Додаток Д. Відгуки керівника розділу з охорони праці та нормоконтролера	75

ВСТУП

Актуальність теми. Станом на 2020 рік рак молочної залози став найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі, обігнавши рак легенів і простати. Захворюваність на рак молочної залози (РМЗ) зростає в усьому світі. Частково, особливо в менш розвинених країнах, воно може бути пов'язане зі змінами в структурі жіночої фертильності та змінами у способі життя. Розвинені країни мають найвищий рівень захворюваності на рак молочної залози, при цьому показники смертності значно різняться в різних регіонах світу, але найвищі в соціально-економічно низьких регіонах, що відображає відсутність доступу до раннього скринінгу та своєчасного лікування [1].

За сучасними даними РМЗ займає 1-ме місце серед злоякісних захворювань жіночого населення та 2-ме – серед причин смерті жінок від онкопатології [2]. За даними Інституту раку, кожна 7 - 8 жінка має проблеми з молочною залозою, але звертатися до лікарів вже пізно.

Метою роботи є дослідження та аналіз лабораторних показників крові пацієнток з виявленим раком молочної залози та визначення статеві-вікових показників розповсюдженості раку молочної залози серед населення.

Об'єкт дослідження – основні засади лабораторної діагностики онкозахворювань грудної залози.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені задачі:

1. Навести методи діагностики злоякісних новоутворень, надати їм характеристику, вказати переваги й недоліки. Визначити складові лабораторної діагностики при онкопатологіях.

2. Навести особливості клінічного перебігу та патофізіології раку молочної залози, вказати стадії, маркери для виявлення раку молочної залози, а також існуючі методи діагностики РМЗ та критерії їх використання.

3. Провести аналіз визначення біохімічних показників крові та онкомаркерів у пацієнток різних вікових груп та обґрунтувати цих показників для діагностики раку молочної залози.

4. Провести оцінку загальна онкоепідеміологічної ситуації в Україні за період 2021-2022 років та визначити основні рекомендації щодо зниження ризику розвитку раку молочної залози.

5. Навести правила роботи в клініко-діагностичних та загально клінічних лабораторіях; визначити правила роботи з біоматеріалом на всіх етапах лабораторного аналізу; скласти перелік необхідних засобів індивідуального захисту.

Практичне значення роботи полягає у визначенні найбільш значущих загально-клінічних, біохімічних показників крові та онкомаркерів у хворих на рак молочної залози та визначенні перспективи ранньої діагностики.

Апробація результатів бакалаврської роботи:

Апробація роботи проводилась на конференціях. За результатами досліджень надруковано тези доповіді:

1. Pankratova V., Voronkova Yu. BREAST TUMOR SCREENING AND LABORATORY DIAGNOSTICS / Тиждень студентської науки - 2024: Матеріали сімдесят дев'ята студентської науково-технічної конференції (Дніпро, 8-12 квітня 2024 року). – Д.: НТУ «ДП», 2024. – с. 301-303.

2. Панкратова В.Я., Постнікова А.В., Воронкова Ю.С. Лабораторна діагностика при онкопатології / Scientific Collection «InterConf», (202): with the Proceedings of the 10th International Scientific and Practical Conference «Global and Regional Aspects of Sustainable Development» (May 26-28, 2024; Copenhagen, Denmark) / comp. by LLC SPC «InterConf». Copenhagen: Berlitz Forlag, 2024. – P. 242-247.

РОЗДІЛ 1 ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

1.1 Лабораторна діагностика при онкопатології

Канцерогенез – складний багатостадійний патофізіологічний процес, що приводить до глибокої пухлинної реорганізації нормальних клітин організму. Пухлина або новоутворення – надлишкова (ненормальна) маса тканини, яка виникає як результат надмірного безконтрольного клітинного росту, що зберігається навіть після припинення дії факторів, які викликали цей ріст [16, 20].

Клітини злоякісних пухлин значно відрізняються за будовою і функціями від нормальних, будучи середньо- або низько диференційованими. Іноді зміни настільки великі, що під мікроскопом важко або неможливо розібрати, з якої тканини або органу розвинулась пухлина (подібні клітини називають недиференційованими). Недиференційовані клітини дуже часто діляться, тому за зовнішнім виглядом не встигають перетворитися на звичайні. Зовні вони схожі на стовбурові клітини. Стовбурові клітини є нормальними (материнськими) клітинами, з яких, пройшовши кілька етапів поділу, розвиваються звичайні клітини. Клітини злоякісної пухлини завжди виглядають різноманітно.

Для ідентифікації недиференційованих клітин при необхідності використовують біохімічні та цитогенетичні методи визначення виду тканини.

Характер росту. Доброякісні пухлини мають експансивний ріст: пухлина повільно збільшується і розсовує навколишні тканини і органи. Ріст злоякісних пухлин називається інфільтруючим: пухлина росте швидко і при цьому пронизує (інфільтрує) сусідні тканини, проростаючи в кровоносні судини і нерви.

Доброякісні пухлини при своєму рості розсовують здорові тканини, а злоякісні проростають у саму тканину.

Малігнізація – це процес переродження клітин і тканин в злоякісні.

Малігнізації можуть піддаватися будь-які непухлинні тканини і доброякісні пухлини.

Ознаками малігнізації є:

- порушення розмноження клітин,
- порушення диференціювання клітин,
- зміна морфології клітин з порушенням їх функції,
- прогресуючий ріст пухлини,
- розвиток метастазів.

Пухлинам, як правило, передують певні морфологічні зміни, що позначаються терміном дисплазія. Однак пухлина може виникати без видимих диспластичних процесів. Для раку різних локалізацій встановлена послідовність переходу в малігнізацію за ступенями (від I до III) в *carcinoma in situ*, а потім в інвазивні форми раку. В останні роки всі доінвазивні зміни (диспластичні і початок *carcinoma in situ*) прийнято позначати як послідовні стадії малігнізації [20].

Розвиток пухлин викликає низку патологічних змін у організмі людини. Вони можуть бути як місцевими, так і загального типу. До місцевих змін відносять стискання сусідніх органів та виникнення виразок, порушення органного кровообігу внаслідок стискання судин, крововиливи з тканин пухлини або тканин, що розташовані поруч, також можливе приєднання запальних процесів.

Діагностика злоякісних новоутворень передбачає застосування комплексу інструментальних і лабораторних досліджень.

В ранньому виявленні передракових станів чи онкозахворювань велике значення мають скринінгові програми. При цьому, повноцінна діагностика й коректне встановлення діагнозу є запорукою ефективного лікування. В залежності від анамнезу, наявної симптоматики, ймовірного діагнозу та супутніх захворювань, лікар може призначити різні види аналізів [6].

Для спростування, встановлення чи підтвердження діагнозу можуть досліджуватися зразки крові, біологічний матеріал іншого типу (зразки

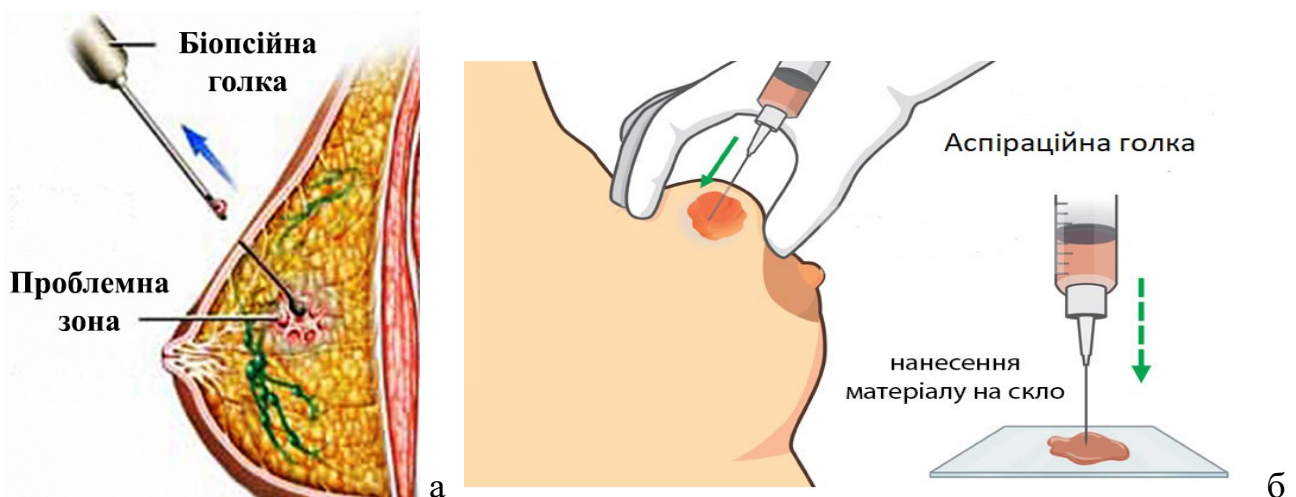
відібраних рідин та тканин, сеча, кал).

Лабораторні методи діагностики можуть використовуватися для скринінгу пацієнтів із високим ризиком розвитку новоутворень, точного встановлення стадії раку, визначення типу лікування та оцінки реакції раку на лікування. Лабораторна діагностика також потрібна, якщо висунута підозра на рецидив захворювання [7].

Крім звичайних аналізів, пацієнтам в більшості випадків потрібне проведення імуногістохімічного, цитологічного та гістологічного дослідження.

Цитологічне дослідження передбачає вивчення зразку рідин. Встановлення типів клітин, присутніх у матеріалі, допомагають не тільки із діагностикою раку, але й при виконанні скринінгових тестів.

Розрізняють декілька шляхів отримання зразків клітин для цитологічних досліджень: - біопсія (рис.1.1, а); - тонкоголкова аспірація – це взяття рідини із ураженої ділянки тонкою голкою (рис.1.1, б); - збір біологічного матеріалу без жодного втручання (сеча, мокротиння тощо); - зішкріб (наприклад, як при ПАП-тесті).



а – схема проведення біопсії; б – схема проведення тонкоголкової аспірації

Рисунок 1.1 – Шляхи проведення відбору зразків клітин для цитологічних досліджень

Гістологічні дослідження (гістологія) передбачають мікроскопічне дослідження органів і тканин за допомогою зрізів, фарбування і наступне

дослідження цих зрізів під мікроскопом. Гістологія дозволяє візуалізувати структуру тканини і характерні зміни, яких зазнала тканина.

Власне завдяки гістологічним дослідженням вдається визначити тип і походження ЗН, чітко визначити його стадію.

Гістологічний тип встановлюється за рахунок мікроскопічного дослідження підозрюваної тканини, що була вирізана шляхом хірургічної резекції чи біопсії. У випадку, коли гістологічний тип відрізняється від того, який зазвичай визначається у досліджуваній тканині, це може означати, що рак поширився і на цю ділянку із певного первинного місця.

1.2 Сучасний стан проблеми РМЗ

Україна посідає 2-ге місце серед Європейських країн за темпами поширення раку. Злоякісні новоутворення (ЗН) як причина смерті, посідає 2-ге місце у структурі смертності населення України і разом з серцево-судинними захворюваннями визначає рівень здоров'я наших співвітчизників [57]. Рак молочної залози є серйозною проблемою громадського здоров'я. Станом на 2020 рік рак молочної залози став найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі, обігнавши рак легенів і простати. Захворюваність на рак молочної залози постійно зростає в усьому світі; пухлини молочної залози є причиною кожного восьмого випадку раку в усьому світі. Це найпоширеніше онкологічне захворювання у жінок [8].

За оцінками [8], глобальна захворюваність на рак молочної залози у 2012 році в 3 рази перевищувала захворюваність на наступні найпоширеніші види раку у жінок: рак товстої кишки (0,61 млн. нових випадків, 14,3 на 100 000), легень (0,58 млн., 13,6 на 100 000) і шийки матки (0,53 млн., 14,0 на 100 000) (рис. 1.2) [9, 10]. Смертність від раку молочної залози була в цілому подібною до смертності від раку легенів у жінок (0,49 млн смертей, 11,1 на 100 000) і значно вищою, ніж від наступних найпоширеніших причин смерті від раку у жінок: раку товстої кишки (0,32 млн, 6,9 на 100 000) і шийки матки (0,27 млн,

6,8 на 100 000).

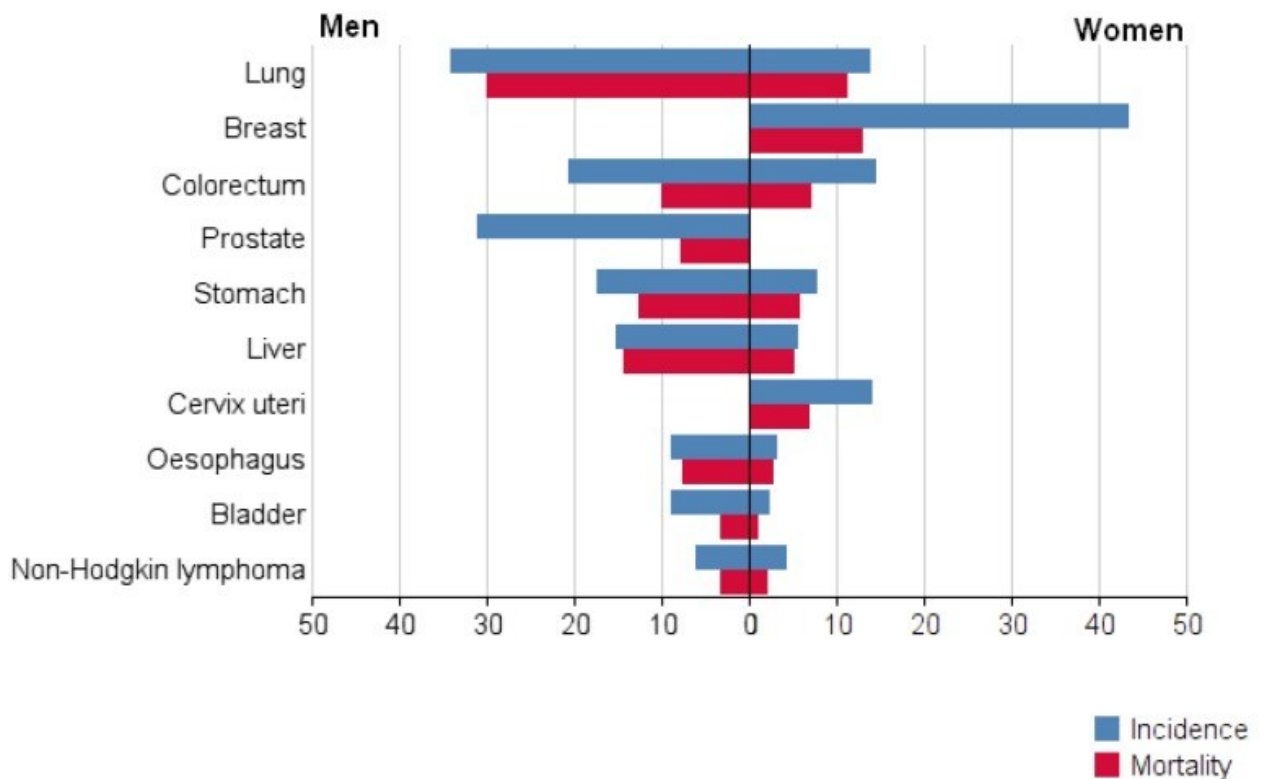


Рисунок 1.2 - Оціночні стандартизовані за віком (світові) показники захворюваності на рак і смертності від раку на 100 000 для 10 основних локалізацій у чоловіків і жінок, 2012 р. [9]

Частково це зростання можна пояснити покращенням діагностики, але частково, особливо в менш розвинених країнах, воно може бути пов'язане зі змінами в структурі жіночої фертильності та змінами у способі життя [1, 11].

Близько чверті випадків захворювання на РМЗ та смертей від нього у світі у 2012 році припадало на Європу, а приблизно 15% випадків захворювання та 9% смертей - на Північну Америку (рис. 1.3) [9, 10]. Однак найбільший внесок у глобальний тягар припадає на Східну і Центральну Азію, де зареєстровано 36,3% випадків захворювання і 41,5% смертей. У Східній і Центральній Азії значний внесок у глобальний тягар зробили Китай та Індія, на які припадає 11,2% і 8,6% випадків захворювання і 9,2% і 13,5% смертей, відповідно. На країни Латинської Америки та Карибського басейну припадає 9,1% випадків захворювання і 8,3% смертей, тоді як на країни Африки на південь від Сахари -

5,6% випадків захворювання і 9,1% смертей.

Рак молочної залози був найбільш часто діагностованим онкологічним захворюванням серед жінок у 140 (76%) з 184 основних країн, включених до бази даних GLOBOCAN [9]. У більшості інших країн рак молочної залози був другим за частотою діагностування після раку шийки матки. Однак у світі спостерігаються значні регіональні відмінності в показниках захворюваності на рак молочної залози (рис. 1.3).

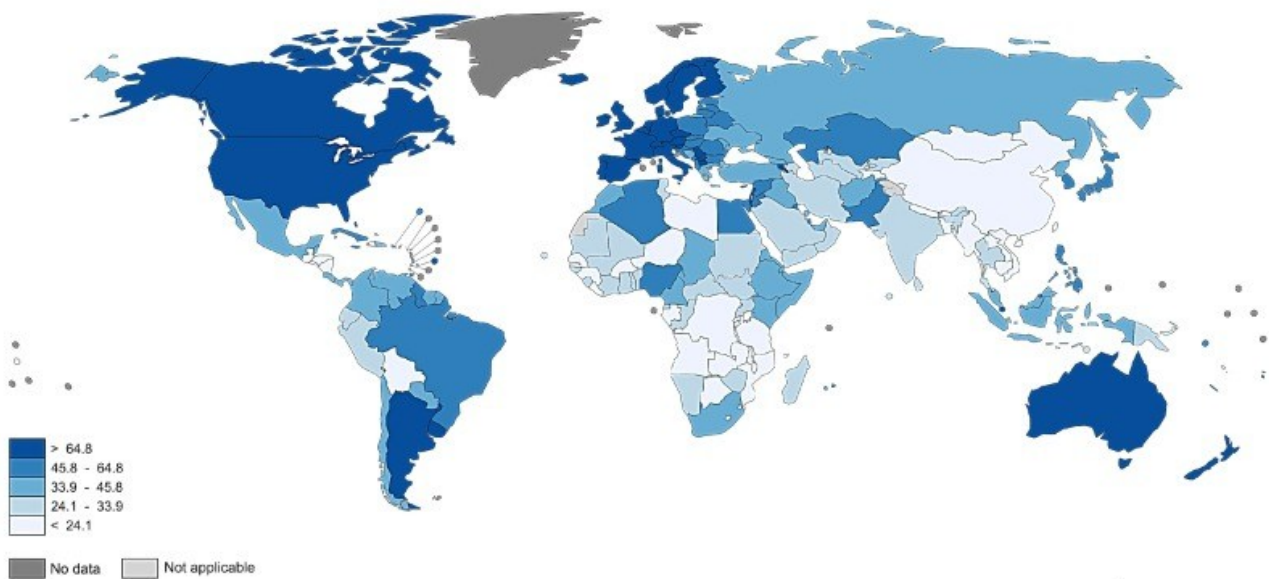


Рисунок 1.3 - Глобальний розподіл оціночних стандартизованих за віком (світових) показників захворюваності на рак молочної залози у жінок на 100 000, 2012 р. [9]

На рисунку 1.4 показано більш ніж 3-кратну різницю в стандартизованих за віком показниках захворюваності на рак молочної залози між Північною Америкою і Західною Європою (показники > 90 на 100 000) та Центральною Африкою і Східною і Південно-Центральною Азією (показники < 30 на 100 000) станом на 2012 рік.

У таблиці 1.1 наведено оціночний рівень захворюваності та смертності від раку молочної залози у 2012 р. з прогнозом до 2025 р. в цілому та за категоріями комплексного показнику (індекс розвитку людини – ІРЛ), що базується на очікуваній тривалості життя при народженні, рівні грамотності

дорослого населення, рівні охоплення освітою та валовому внутрішньому продукті (ВВП) на душу населення.

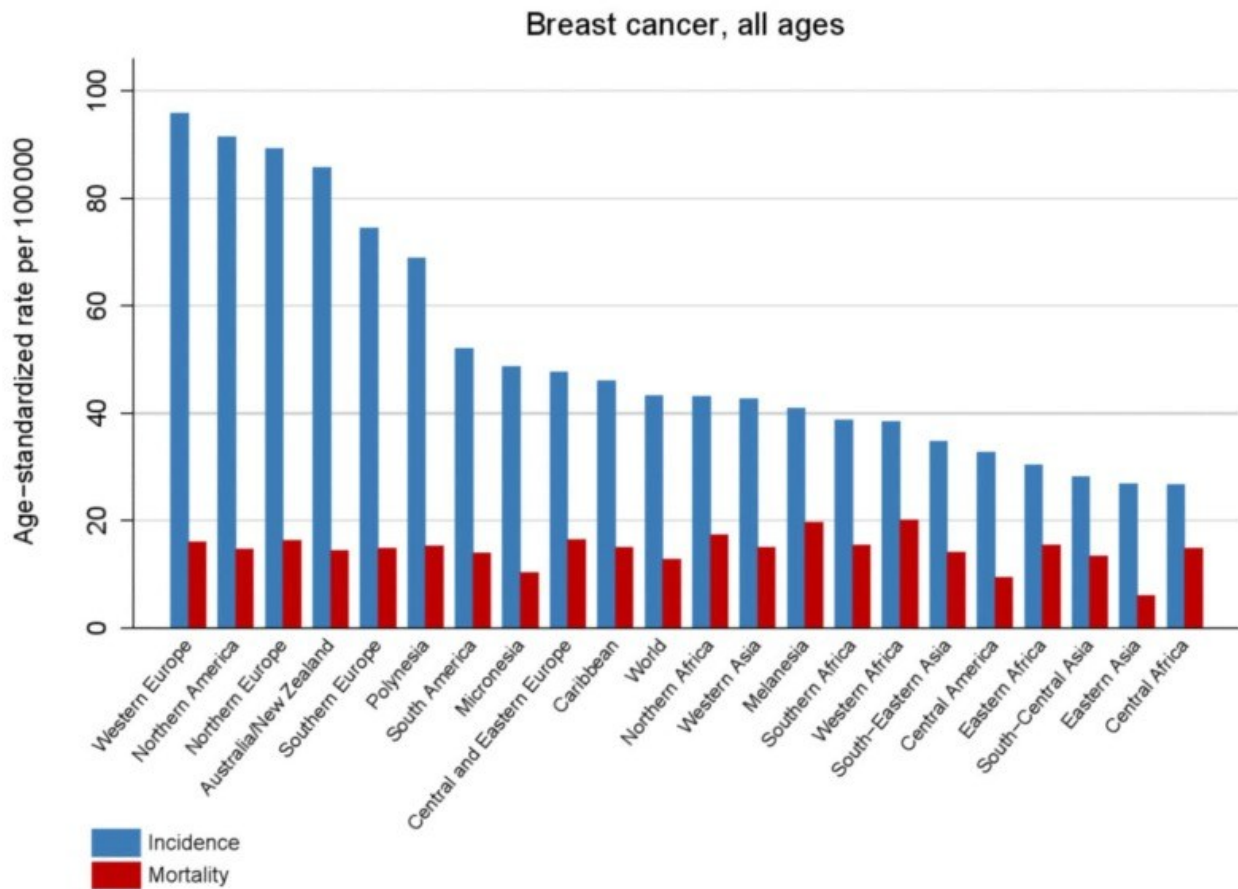


Рисунок 1.4 - Оціночні стандартизовані за віком показники захворюваності та смертності на 100 000 від раку молочної залози у жінок для основних регіонів світу, 2012 р. [9].

Були використані заздалегідь визначені категорії розподілу ІРЛ за країнами: низький ($IPЛ < 0,55$), середній ($0,55 \leq IPЛ < 0,7$), високий ($0,7 \leq IPЛ < 0,8$) та дуже високий ($IPЛ \geq 0,8$).

Прогноз до 2025 року ґрунтується на демографічних змінах і постійному ризику. Загалом, до 2025 року прогнозується 30% зростання кількості нових випадків захворювання (з 1,68 млн. до 2,19 млн.) та 33% зростання кількості смертей (з 0,52 млн. до 0,69 млн.).

Таблиця 1.1 – Рак молочної залози у жінок: оціночна щорічна кількість випадків захворювання та смертей, за рейтингом ІРЛ та у світі, прогноз станом на 2012 р. та на 2025 р.

Рівень ІРЛ	Кількість випадків захворювання, млн			Кількість летальних випадків, млн		
	2012	2025	Збільшення, %	2012	2025	Збільшення, %
Дуже високий	0.75	0.87	16	0.17	0.21	24
Високий	0.28	0.37	32	0.10	0.13	30
Середній	0.49	0.64	31	0.18	0.25	39
Низький	0.15	0.22	47	0.07	0.11	57
Світові значення	1.68	2.19	30	0.52	0.69	33

Через різницю в темпах приросту населення в різних категоріях ІЛР кількість випадків захворювання та смертей зростатиме найшвидшими темпами в країнах з низьким ІРЛ. Кількість смертей також зростатиме швидше в країнах із середнім ІРЛ.

Важливо зазначити, що ці прогнози враховують лише глобальні демографічні зміни в структурі та зростанні населення на основі оцінок Організації Об'єднаних Націй (Організація Об'єднаних Націй, 2012). Ризик захворіти на рак молочної залози або померти від нього вважається незмінним на рівні 2012 року, і не враховуються зміни в інтенсивності скринінгу. Принаймні в більш розвинених країнах прогнози, наведені в таблиці 1.1, можуть бути заниженими щодо захворюваності та завищеними щодо смертності [9].

Статистика виявлення раку грудей на кожній стадії в Україні, за даними 2020 року [12, 58], наступна:

- Четверта стадія – 10,1%;

- Третя стадія – 16,0%;
- Друга стадія – 50,9%;
- Перша стадія – 20,2%;
- В 2,5% не вдалося виявити стадію раку.

1.3 Клінічні ознаки РМЗ та фактори, що збільшують ризик його розвитку

Існує кілька настанов щодо класифікації захворювань молочної залози та діагностичних критеріїв мамографічного скринінгу [13-15].

Згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією РМЗ, запропонованою Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я пухлини молочної залози можуть бути як інвазивними, так і неінвазивними:

1. Неінвазивний – рак не поширюється за межі молочних проток або часточок. Неінвазивні карциноми: внутрішньопротокова; внутрішньочасточкова (*in situ*).

2. Інвазивний – рак поширився на навколишні тканини. Інвазивні карциноми: інвазивна протокова; інвазивна протокова з перевагою внутрішньопротокового компоненту; інвазивна часточкова; слизова; медулярна (мозкова); папілярна; тубулярна; аденоїдна кістозна; секретуюча (юнацька); апокринна; плоскоклітинна, веретенноклітинна, хрящова, кісткова та змішана форми.

3. Хвороба Педжета (рак соска грудної залози).

За клініко-анатомічною класифікацією РМЗ можна поділити на три основні групи:

1. Вузлова форма – рак щільний, не болить, горбистий, немає чітких меж;
2. Дифузна форма в свою чергу поділяється на чотири підформи: - еризипелоїдну; - маститоподібну; - набряково-інфільтративну; - панцирний рак;
3. Рідкісні форми включають в себе хворобу Педжета, оккультний (прихований) рак, первинно-множинний рак тощо [16, 18].

На сьогодні найчастіші під пухлинами грудної (молочної) залози прийнято розуміти:

- доброякісні захворювання молочної залози – доволі поширені захворювання молочної залози, які можна не відрізнити від інвазивних при пальпації та/або візуалізації, а також ураження, які можуть мати мікрокальцинати, подібні до тих, що спостерігаються при деяких формах карциноми *in situ*;

- карциноми молочної залози *in situ* – ураження, які частіше виявляються при мамографічному скринінгу раку молочної залози, ніж при симптоматичному раку молочної залози, і, таким чином, можуть сприяти гіпердіагностиці та надмірному лікуванню;

- інвазивна карцинома молочної залози;

- спадкові і соматичні мутації при раку молочної залози.

Доброякісні захворювання молочної залози являють собою гетерогенну групу уражень, що мають широкий спектр симптомів і призводять до мамографічних аномалій або випадково виявлених мікроскопічних патологій. Частота виявлення симптомних доброякісних утворень, які можна пальпувати, та інвазивних утворень відрізняється залежно від віку жінки.

Фібroadеноми найчастіше спостерігаються у жінок віком до 20 років (на них припадає понад 50% звернень жінок цієї вікової групи). Жінки у віці 20-50 років, як правило, мають локалізовані доброякісні ураження, і лише близько 20% мають інвазивний рак молочної залози. На противагу цьому, понад 40% жінок у віці 51-60 років і понад 80% жінок у віці 60 років і старше мають інвазивні ураження [15]. Подібна вікова закономірність пальпаторних симптоматичних уражень зазвичай виявляється при самообстеженні молочних залоз (СОЗ). Більшість доброякісних утворень молочної залози не мають відомого зв'язку з розвитком раку молочної залози і заслуговують на лікування шляхом видалення, тільки якщо вони викликають симптоми, в іншому випадку не потребують втручання. Крім того, мастопатії і доброякісні утворення молочної залози підлягають або консервативному лікуванню, або оперативному

втручанню [16].

Карцинома молочної залози in situ

Дві неінвазивні форми карциноми молочної залози *in situ* – DCIS (протокова карцинома *in situ*) і LCIS (долькова карцинома *in situ*) - мають відмінні морфологічні та поведінкові характеристики. Неопластичні клітинні популяції обмежені паренхіматозною ділянкою походження без інвазії в строму через базальну мембрану. DCIS, але рідше LCIS, можуть містити кальцифікати, які призводять до мамографічних аномалій.

Інвазивна карцинома молочної залози

Інвазивна карцинома молочної залози - це злоякісна пухлина, найчастіше аденокарцинома, яка частково або повністю проникає в базальну мембрану епітеліального епітелію молочної залози, особливо з термінального відділу протоки [13-15]. Морфологічний вигляд цих пухлин широко варіює, і вони мають різні прогностичні та клінічні характеристики. Зовсім недавно в деяких типах були виявлені специфічні генетичні зміни.

Одним із завдань нашої роботи було визначення групи методів дослідження та лабораторних показників, які можна використовувати саме для діагностики інвазивної карциноми молочної залози. Найчастіше прогнози для пацієнта (жінок) з раком молочної залози залежать від двох різних груп змінних:

- 1) Критерії, залежні від часу змін, які впливають на стадію пухлини: гістологічний розмір пухлини, наявність і ступінь метастатичного ураження лімфатичних вузлів, наявність системного метастатичного ураження;
- 2) Група критеріїв, яку іноді називають внутрішніми характеристиками, пов'язана з біологією конкретної пухлини і включає гістологічний ступінь, тип пухлини, фракцію росту, статус рецепторів гормонів і факторів росту, а також молекулярно-генетичні характеристики.

Згідно зі статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько половини випадків раку молочної залози вражають жінок, в яких немає конкретних факторів ризику, за винятком того, що всі хворі жінки старше 40

років [17].

Основними ознаками раку молочної залози є [18]:

1. різні види акне (висипань) під час менструації;
2. ущільнення, утворення, припухлості в пахвовій області;
3. запалення сосків;
4. зміна розміру, форми, кольору сосків;
5. шкіра набуває вигляд апельсинової корки;
6. різного роду висипання, екземи чи тріщини у ділянці грудей;
7. аномальні виділення із соска або шкіри грудей;
8. збільшення грудей або нехарактерна їх асиметрія;
9. ущільнення в грудях, що можна відчутти на дотик.

В переважній більшості випадків як ознака раку грудей зустрічається ущільнення. Визначити його можна і самостійно при промацуванні лімфатичних вузлів і молочних залоз.

Варто зазначити, що до 90% утворень в молочних залозах не є злоякісними. Найчастіше РМЗ діагностують під час планового профілактичного медичного огляду.

1.4 Методи діагностики раку молочної залози

Для раннього виявлення, профілактики і планування адекватного лікування хворих на раку молочної залози, велике значення має інформація щодо механізмів її виникнення і біологічних особливостей росту пухлини.

Діагноз рак молочної залози, за кодом хвороб за МКХ-10: C50 встановлюється в закладах онкологічного профілю на основі:

- огляду,
- даних мамографії, УЗД (та інших спеціальних методів діагностики),
- лабораторних показниках,

та кінцевий діагноз – за результатами гістологічного (цитологічного) дослідження [4, 18-20].

В Україні розроблено та введено в дію Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затверджений Наказом МОЗ України 30.06.2015 №396. Згідно цього протоколу визначено основні етапи профілактики, організації скринінгових досліджень, визначення цільового контингенту, діагностики та надання медичної допомоги пацієнткам з раком молочної залози. Використання такого підходу до лікування пацієнтів з РМЗ рекомендується також провідними міжнародними клінічними настановами [21-27].

Класичний алгоритм клінічних досліджень пацієнтів з РМЗ включає в себе декілька процедур та груп методів, а саме:

- Фізикальні методи дослідження (збір анамнезу, огляд пацієнта, пальпація);
- Спеціальні методи дослідження (мамографія, УЗД, КТ органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та малого тазу з в/венним контрастуванням та імуногістохімічним дослідженням, МРТ грудних залоз, морфологічне дослідження пухлини (цитологічне дослідження виділень із соска та з виразок пухлини та/або гістологічне дослідження), радіонуклідна діагностика, сканування кісток скелету та інші радіоізотопні обстеження (при занедбаному процесі, наявності болю в кістках та підвищенні ЛФ в сироватці крові);
- Лабораторна діагностика (ЗАК, ЗАС, біохімічний аналіз крові, імуногістохімія пухлини на рецептори стероїдних гормонів, онкомаркери).

Уявлення щодо механізмів розвитку злоякісних пухлин на сьогодні ґрунтуються на досягненнях у галузі генетики та молекулярної біології, відповідно до яких злоякісна трансформація досліджується як багатоетапний та складний процес змін у функціонуванні геному і накопичення в клітинах мутацій [28].

1.4.1 Спеціальні методи діагностики

Ультразвукове дослідження (УЗД) грудних залоз та регіонарних лімфовузлів і мамографія залишаються найбільш часто використовуваними традиційними методами діагностики раку молочної залози.

Мамографію можна використовувати як для скринінгу, так і для діагностики. Мамографічне обстеження проводиться з метою виявлення будь-яких ранніх ознак раку молочної залози, навіть до появи симптомів, з метою ранньої діагностики. Діагностична мамографія дозволяє виявити локалізацію пухлини.

УЗД є додатковим інструментом, який можна використовувати для аналізу деяких змін грудей у жінок із щільною тканиною грудей, а також підозрілих ділянок, які не видно на мамографії. До переваг цієї методики можна віднести широку доступність, а також відсутність опромінення пацієнта. Водночас, цей метод обмежений рядом факторів. Зокрема, він може не виявити мікрокальцифікати, і може пропустити деякі ранні ознаки раку. Через це обмеження даний метод не використовується для скринінгу раку молочної залози.

Поєднання ультразвуку з іншими методами, такими як методи ультразвукової візуалізації та біопсія під контролем ультразвуку, надає важливі інструменти для лікування пацієнтів з РМЗ.

Ультразвукова еластографія зараз є звичайним неінвазивним інструментом, який використовується для вимірювання консистенції або твердості тканин для диференціації доброякісних і злоякісних уражень грудей. Ультразвукове дослідження з контрастуванням та інші методи, поєднані з ультразвуком, є іншими інструментами, які можуть бути корисними для неінвазивного прогнозування прогностичних факторів раку молочної залози. Додаткове ультразвукове дослідження високої роздільної здатності підходить для виявлення уражень молочної залози.

Поєднання інших методів з ультразвуком може бути ефективним

первинним інструментом виявлення уражень молочної залози, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу з низькими ресурсами там де мамографія та інші дорогі методи недоступні [29].

Зараз застосовуються ще й інші методи для ефективного збору даних, такі як [30]:

- Динамічна магнітно-резонансна томографія.
- Магнітно-резонансна еластографія.
- Дифузійно-зважена візуалізація.
- Біопсія лімфатичних вузлів.

Провідним методом ранньої діагностики РМЗ у світі вважають мамографію. Саме мамографічний скринінг у країнах Європи значно збільшив кількість виявленого первинного РМЗ, особливо внутрішньопротокового раку, збільшилася кількість жінок, які після успішних, вчасно проведених органозберігаючих операцій (ОЗО) повернулися до повноцінного життя. Існують переконливі докази, що мамографічний скринінг зменшує смертність жінок від РМЗ у віці 50-69 років із значно більшим абсолютним значенням, ніж жінок молодшого віку.

Наприклад, більшість методів мамографії можна використовувати лише для збору інформації про одну залозу, тоді як МРТ можна використовувати для збору даних з обох грудей одночасно. Використання контрастних речовин також може підвищити якість отриманих даних для діагностики раку молочної залози.

Діагностика раку молочної залози за допомогою обстеження молочних залоз, мамографії, УЗД грудей, МРТ та інших методів візуалізації може допомогти визначити пухлини та інші аномалії в тканинах, як описано вище. Ці методи візуалізації можуть допомогти знайти шишку, ділянку мікрокальцифікації, підозрілу ділянку на УЗД або ділянку, посилену гадолінієм, на МРТ. Після виявлення раку молочної залози за допомогою одного з діагностичних методів, розглянутих вище, необхідно забезпечити негайне та суворе лікування для видалення пухлини та запобігання подальшому

поширенню раку. Однією з основних проблем лікування раку молочної залози є його гетерогенність, яка впливає на відповідь на терапію.

До інструментальних досліджень відносять також тонкоголкову біопсію або трепан-біопсію пухлини з цитологічним, морфологічним та імуногістохімічним дослідженням пунктату молочних залоз, лімфатичних вузлів, біоптату молочних залоз та лімфатичних вузлів.

1.4.2 Специфічні методи діагностики

Клініко-генеалогічний метод є методом визначення ролі спадкових факторів у розвитку новоутворень. Для цього створюють та аналізують родовід, встановлюють тип спадковості, агрегацію злоякісних новоутворень, оцінюють ризик можливого розвитку раку у членів родини [31]. Варто зазначити, що причини сімейної агрегації злоякісних новоутворень різного генезу можуть бути генетичними (спадкова передача мутантного гена) та негенетичними (вплив канцерогенних факторів різної природи, шкідливі умови праці) [32]. Зважаючи на це, клініко-генеалогічний аналіз є необхідним етапом для визначення родин із агрегацією новоутворень, причин та характеру їх асоціацій. Аналіз результатів клініко-генеалогічного дослідження проводиться шляхом генетико-математичного аналізу, ключовою частиною якого є сегрегаційний аналіз [33]. Відповідно до цієї мети розробляються та впроваджуються комп'ютерні програми для аналізу сімей і дослідження епідеміології мультифакторних хвороб, для скринінгу родичів досліджуваних пацієнтів, що хворіють на рак молочної залози [34]. Ці дослідження дають можливість проводити селективний скринінг, сформувати групи ризику, визначати частку ризику виникнення онкологічної патології, здійснювати індивідуальний підхід під час профілактики і доклінічної діагностики раку [35].

Із генетичної точки зору великий інтерес становлять сім'ї хворих на білатеральний рак молочної залози, наявність якого характерніша для спадкових форм даного захворювання. В жінок у віці 35–40 років, із сімейно

обтяженим анамнезом двостороннє ураження визначали в 17%, тоді як у жінок віком близько 50 років — лише в 8% хворих на рак молочної залози [36]. В середньому двосторонній рак молочної залози визначали у 10% сімей із обтяженим на рак молочної залози анамнезом [37].

1.4.3 Методи лабораторної діагностики

Лабораторна діагностика відіграє ключову роль в дослідженні як загального стану пацієнта, так і визначає коректність призначеної терапії, слугує першим моніторинговим етапом, визначає подальшу тактику лікування та особливості течії захворювання. Лабораторні дослідження, перш за все, на меті мають контроль лабораторних показників.

Розвиток та прогресія пухлини в організмі призводить до значних порушень у всіх видах обміну, особливо в вуглеводному, білковому, ліпідному і мінеральному [53]. Досягаючи певної стадії, функціональні резерви органів і систем виявляються вичерпаними. Порушення функцій того чи іншого органу може бути наслідком його безпосереднього ураження пухлинним процесом, що може виявлятися в заміщенні функціональної тканини, механічному здавлюванні тощо.

Класичне лабораторне обстеження включає в себе: розгорнутий загальний аналіз крові (ЗАК) з обов'язковим визначенням ШОЕ; біохімічний аналіз крові (білірубін, ЛДГ, ЛФ, загальний білок, альбумін, креатинін, сечовина, визначення амінотрансфераз АЛТ та АСТ, рівень глюкози, електроліти, Ca^{2+}), загальний аналіз сечі, коагулограма, група крові та резус фактор, RW, Hbs-Ag.

Зміни у ЗАК, що свідчать про розвиток новоутворення та слугують предикторами до звернення пацієнта до онколога:

- процес згортання крові стає вище звичайного;
- висока ШОЕ (80-90мм/год);
- збільшення рівня лейкоцитів ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$) за рахунок їх молодих форм (зміщення лейкоцитарної формули вліво);

- збільшується кількість тромбоцитів у крові (понад $400 \times 10^9/\text{л}$);
- аномально низький рівень гемоглобіну – поступово буде відбуватися розвиток нетипового для нормального організму стану – анемії тощо.

Останнім часом, особливо за кордом, пацієнтам пропонується проходження програми так званого онкологічного чек-апу, що включає:

- ЗАК та біохімічний аналіз крові;
- аналіз калу на приховану кров;
- лабораторне визначення специфічних онкомаркерів;
- магнітно-резонансну томографію;
- рентген органів грудної клітини;
- УЗД щитоподібної залози, органів малого таза та ШКТ.

Залежно від статі та віку пацієнта можуть бути проведені ПАП-тести та ендоскопічне обстеження [38-39].

Такий лабораторний (загальний) біохімічний скринінг дозволяє в багатьох випадках судити про ступінь поширення пухлини та/або її локалізацію, функціональний стан життєво важливих органів і систем, наявність супутніх захворювань.

Для оцінки білковосинтетичної функції печінки визначають загальний білок, альбумін, сечовину, активність АЛТ; нирок – сечовину; інсулярного апарату підшлункової залози – глюкозу. Визначення ферментативної активності ЛФ дає уяву про можливе ураження кісток скелета первинною пухлиною або метастазування у кістки [53].

Оцінка показників біохімічного скринінгу повинна проводитися комплексно, з урахуванням найбільш суттєвих порушень.

Інтерпретація отриманих показників біохімічного скринінгу:

- підвищення сечовини за показників норми креатиніну свідчить про інтенсивний розпад пухлини, при зростанні креатиніну – про порушення функції нирок;

- зниження рівня глюкози вказує на значну утилізацію глюкози пухлинними клітинами;

- зміни у білковому обміні: стрімке зниження вмісту загального білка і альбуміну вказує на ураження печінки метастазами і/або може бути реакцією загальної дії пухлини на організм; підвищення гострофазових білків визначає супутній запальний процес і/або може свідчити про секрецію пухлиною специфічних факторів росту; - гіпопротеїнемія і гіпоальбумінемія є показниками загального впливу злоякісного новоутворення на організм, що виникає внаслідок зниження синтезу білка і посиленого його розпаду;

- зміни ферментативної активності: - підвищення активності ЛФ є першим показником порушення функції печінки, особливо, в результаті метастазування; - підвищення загальної ферментативної активності креатинкінази найчастіше є маркером розвитку та прогресії пухлин шлунково-кишкового тракту; - підвищення загальної ферментативної активності ЛДГ є загальним маркером багатьох онкопатологій.

1.4.4 Онкомаркери раку молочної залози. PEA і CA 15-3

Рак може розвиватися кількома шляхами, які можуть протікати паралельно, з різною швидкістю, в багатьох клітинах. Ідентифікація генетичних, молекулярних і клінічних подій, пов'язаних з цими шляхами, може сприяти раціональній розробці стратегій профілактики, включаючи розробку біомаркерів, оскільки багато з цих біомаркерів можна виміряти ще до того, як рак буде клінічно виявлений.

Біомаркери визначають клітинні, біохімічні, молекулярні або генетичні зміни, за допомогою яких можна розпізнати або відстежити нормальний, аномальний або просто будь-який біологічний процес. Біомаркери можна вимірювати в біологічних середовищах, таких як людські тканини, клітини або рідини. Біомаркери можуть бути використані для виявлення патологічних процесів до того, як у людини з'являться симптоми, або для виявлення осіб, схильних до раку [40].

Онкомаркери – специфічні речовини, продукти життєдіяльності пухлини або речовини, які продукуються нормальними тканинами у відповідь на інвазію ракових клітин, що виявляються в крові і / або сечі хворих на рак і деякими іншими захворюваннями, не пов'язаними з онкологією [53, 59].

Онкомаркер (ОМ) може бути підвищений за наявності одного або декількох типів раку. ОМ виробляється або самою пухлиною, або організмом у відповідь на пухлину [41, 42].

У широкому розумінні біомаркер - це об'єктивно вимірювана характеристика, яку можна оцінити як показник нормальних біологічних процесів, захворювання або відповіді на терапевтичне втручання [43, 44].

Ідеальний ОМ повинен бути одночасно специфічним і чутливим для виявлення невеликих пухлин, щоб забезпечити ранню діагностику або допомогти в скринінгу. Небагато маркерів є специфічними для однієї пухлини. Більшість маркерів виробляються різними пухлинами одного типу тканини. Вони присутні у більшій кількості в раковій тканині або в крові хворих на рак, ніж у крові здорових людей. ОМ здебільшого використовуються для оцінки прогресування стану захворювання після початкової хіміотерапії та променевої терапії і для моніторингу подальших стратегій лікування [41, 45]. Крім того, виявлення ОМ дозволяє: - константувати наявність пухлини в організмі на ранній стадії; - проводити масштабні скринінгові дослідження; - відстежувати динаміку хвороби в процесі лікування.

Щоб бути корисними з клінічної точки зору, тести на біомаркери повинні мати високу прогностичну точність, бути легко вимірюваними і відтворюваними, мінімально інвазивними і прийнятними для пацієнтів і лікарів. Потенційні сфери застосування біомаркерів включають:

- 1) моноринг пацієнтів з діагностованим раком на предмет рецидиву,
- 2) раннє виявлення безсимптомних пацієнтів,
- 3) допомога в діагностиці симптомних пацієнтів,
- 4) спостереження за особами з високим ризиком розвитку раку і
- 5) сурогатні маркери кінцевих точок для стратегій первинної

профілактики, таких як хіміопрофілактика.

Виявлення та/або моніторинг змін у показниках ОМ має важливе клінічне значення, часто потребує проведення додаткових методів дослідження, без яких постановка діагнозу не є достовірною.

Рак молочної залози залишається одним з найпоширеніших смертельних злоякісних новоутворень. Результати багатьох проведених рандомізованих досліджень продемонстрували, що скринінг і раннє лікування (включаючи як первинну, так і ад'ювантну системну терапію) є більш ефективними, ніж пізнє лікування [46].

Клінічне застосування біомаркерів раку молочної залози (таблиця 1.2) наразі обмежується переважно прогнозуванням, передбаченням відповіді на терапію та моніторингом пацієнтів з діагностованою злоякісною пухлиною, але біомаркери мають значний потенціал для оцінки ризику, скринінгу, діагностики та визначення терапевтичних мішеней [47-49]. Крім того, зважаючи на те, що підвищені показники онкомаркерів не обов'язково вказують на наявність раку, то онкомаркери не можна окремо застосовувати для діагностики раку. Зазвичай, дослідження пухлинних маркерів застосовується у поєднанні з іншими тестами, наприклад такими як біопсія [50].

ОМ, які мають своє найважливіше значення в діагностиці РМЗ відносять СА 15-3 та раково-ембріональний антиген (РЕА).

Онкомаркер СА 15-3. Відноситься до високомолекулярних глікопротеїнів муцинового типу з молекулярною масою 300 кДа. У нормі маркер входить до складу поверхні мембран секретуючих клітин. Період напіврозпаду СА 15 - 3-7 діб. Норма в сироватці крові - менше 30 Од/мл.

Діагностується при: карциномі молочної залози, при карциномі легенів, яєчників, а також шлунково-кишкового тракту і підшлункової залози. Не є строго специфічним для даного виду карцином: тільки у 20% жінок з діагнозом раку молочної залози I-II стадії в крові підвищується СА 15-3. Діагностична цінність СА 15-3 зростає в комбінації з визначенням раково-ембріонального антигену (РЕА).

Таблиця 1.2 – Біомаркери у розвитку раку молочної залози: Їх потенційне використання та обмеження

Використання	Застосування біомаркеру	Прогрес у використанні	Обмеження у використанні
Зміни окремих сироваткових маркерів	Скрінінг, діагностика, прогноз, моніторинг результатів	Попередні результати вказують на прогностичні переваги моніторингу муцину, СА 15-3, який отримав схвалення для виявлення рецидивуючого раку молочної залози	Як правило, недостатня чутливість до ранньої стадії злоякісності та органної специфічності; не підвищується у всіх пацієнтів
Зміни білкового/пептидного профілю сироватки крові	Вторинний скринінг; діагностика; прогноз; вибір терапії; моніторинг результатів	Проводяться дослідження для покращення діагностики раку яєчників у сукупності з РМЗ	Низька чутливість та специфічність; неоднорідність популяції
Зміни білкових сигнальних шляхів у клітинах молочної залози	Скрінінг; діагностика; прогноз; вибір терапії; моніторинг результатів	Клінічні дослідження, що проводяться у пацієнток з раком молочної залози до, під час та після терапії	Неоднорідність популяції знижує чутливість і ускладнює стандартизацію; відбір проб передбачає мікророзтин

Відзначається пряма кореляція зі стадією пухлини, наявністю метастазів: рівень буде вищий за наявності злоякісного процесу в кістках, печінці та легких: до 80% жінок з метастазами раку молочної залози мають значне підвищення рівня цього онкомаркера. Рівень СА 15-3 підвищується за 3-14

місяців до появи клінічних та рентгенологічних ознак рецидиву, метастазування, що необхідно враховувати при інтерпретації результатів при контролі після проведеного лікування.

При раку молочної залози корелює з ефективністю лікування (у 66% відбувається зниження), проте не може бути тільки єдиним маркером як ефективності терапії, так і метастазування.

Підвищений рівень СА 15-3 у хворих із позитивними даними остеосцинтиграфії підтверджує діагноз метастатичного ураження скелета. У той же час відзначається низька чутливість маркера при наявності 1–2 метастазів у скелеті. Значне підвищення рівнів СА 15-3 у таких хворих частіше усього свідчить також про наявність і вісцеральних метастазів.

Показання до дослідження:

Онкомаркер молочної залози

- диференціальна діагностика раку молочної залози і доброякісної (гормональної) мастопатії;
- моніторинг ефективності лікування карциноми молочної залози, раннє виявлення рецидивів і метастазів.

Інтерпретація отриманих результатів:

Підвищення

Онкопатологія:

- карцинома молочної залози (особливо високий рівень спостерігається в пізніх стадіях і при наявності метастазів);
- бронхогенна карцинома;
- рак шлунка, рак печінки, рак підшлункової залози;
- рак яєчників, ендометрія, матки (пізні стадії розвитку пухлини).

Інші захворювання та стани:

- доброякісні захворювання молочних залоз;
- цироз печінки, гострий і хронічний гепатит;
- аутоімунні захворювання ендокринних органів;

- фізіологічне підвищення СА 15-3 при вагітності в III триместрі.

Зниження рівня сироваткового СА 15-3 є показником реакції на проведену терапію, в той час як збереження концентрації пов'язане з прогресуванням захворювання і неадекватною відповіддю на лікування.

Раково-ембріональний антиген (РЕА)

РЕА – глікопротеїн з високим вмістом вуглеводів і молекулярною масою 180 000 Да; складається на 55% з полісахаридів і на 45% з білка. Висока гетерогенність молекули обумовлена варіабельністю вуглеводної частини, білкова частина молекули є незмінною. В даний час відомі 4 різних гени, що кодують молекулу РЕА. Продукується тканинами травного тракту ембріона й плода. У дорослих людей РЕА продукується в дуже обмеженій кількості епітеліальними клітинами бронхів, молочної залози і кишкового тракту. У мінімальних кількостях РЕА виявляється в крові, плевральному ексудаті, асциті і спинномозковій рідині. Найбільш високий вміст цього глікопротеїну виявлено в слинних залозах і їх протоках. РЕА метаболізується в печінці.

Період напіврозпаду РЕА — 3 доби.

Норма РЕА в сироватці крові - 0-6 нг/мл, у шлунковому соку - до 100 нг/л.

Помірне (до 10,0 нг/мл) підвищення рівня РЕА може спостерігатися при різноманітних непухлинних захворюваннях: цирозі печінки, гепатиті, виразковому коліті, бронхіті, пневмонії, туберкульозі, ендометріозі, аутоімунних захворюваннях. У цих випадках рівень РЕА знижується паралельно з клінічним поліпшенням при лікуванні.

Показання до дослідження:

- діагностика і моніторинг перебігу хвороби і ефективності терапії раку товстого кишечника, молочної залози, легень, шлунка;
- моніторинг в групах ризику колоректальної карциноми;
- рання діагностика рецидивів і метастазів раку.

Підвищення РЕА в крові до 20 нг/л свідчить про наявність пухлин різної локалізації: травного тракту та дихальних шляхів (50-90 % випадків), прямої

кишки (60 %), молочної залози, голови і шиї (30-50 %), сарком різної локалізації (до 25 %).

Діагностична чутливість РЕА для первинних хворих на рак молочної залози складає 17,4%, у хворих без метастазів рівень маркера, як правило, не перевищує норми. У групі хворих із метастазами підвищення рівня РЕА (> 5,0 нг/мл) виявляють більш ніж у половини хворих. У процесі динамічного спостереження за хворими роль РЕА для виявлення метастазів і рецидивів раку зростає, динаміка його змін у більшості випадків співпадає з клінічним перебігом хвороби. Проте РЕА як самостійний маркер для моніторингу хворих на рак молочної залози менш придатний, ніж СА 153, оскільки рівень останнього чіткіше корелює із клінічним перебігом хвороби. Але при поєднанні обох маркерів точність діагностики підвищується.

РЕА – білок гострої фази, тому незначне підвищення його концентрації спостерігають при низці захворювань: цироз печінки, хронічні гепатити, панкреатити, виразкові коліти, хвороба Крона, пневмонії, бронхіти, туберкульоз, емфізема легенів, муковісцидоз, аутоімунні захворювання. Однак, в цих випадках рівень РЕА рідко перевищує 10 нг / мл, а після клінічного поліпшення може і взагалі нормалізуватися.

РОЗДІЛ 2 ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ОСНОВНІ ЗАВДАННЯ ТА ШЛЯХИ ЇХ ВИРІШЕННЯ

2.1 Матеріали досліджень

При виконанні кваліфікаційної роботи було проведено аналіз даних з медичних карток пацієнток хірургічної клініки «GARVIS» та КНП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради за період 2020-2024 рр. (м. Дніпро). В ході проведеного аналізу проаналізовано 50 медичних карток жінок-пацієнток з виявленим та встановленим діагнозом пухлини грудної залози.

При проведенні аналізу звертали увагу на діагноз, вік пацієнтки, кількість проведених схем поліхіміотерапії (ПХТ) та фіксували лабораторні дані, включаючи наявні РЕА, СА 15-3 при початковому діагнозі, біохімічні показники (включаючи аланінамінотрансферазу (АЛТ), аспартатамінотрансферазу (АСТ), рівень глюкози в крові), дані ЗАК крові (в т.ч. рівень гемоглобіну, лейкоцити, тромбоцити, еритроцити, нейтрофіли та моноцити), біохімічні показники наприкінці проведеної ПХТ.

2.2 Клінічна оцінка результатів отриманих даних

Для раннього виявлення, профілактики і планування адекватного лікування хворих на рак молочної залози, велике значення має своєчасно проведений скринінг, що включає в себе набір методів дослідження: фізикальні, інструментальні та методи лабораторної діагностики.

При виконанні кваліфікаційної роботи було проведено аналіз даних з медичних карток пацієнток хірургічної клініки GARVIS та КНП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради за період 2020-2024 рр. (м. Дніпро). В ході проведеного аналізу проаналізовано 50 медичних карток жінок-пацієнток, за якими встановлено, що найбільша кількість жінок була у віковій

категорії 51-60 років, з середнім віком 58 років (38%) (рис.2.1).

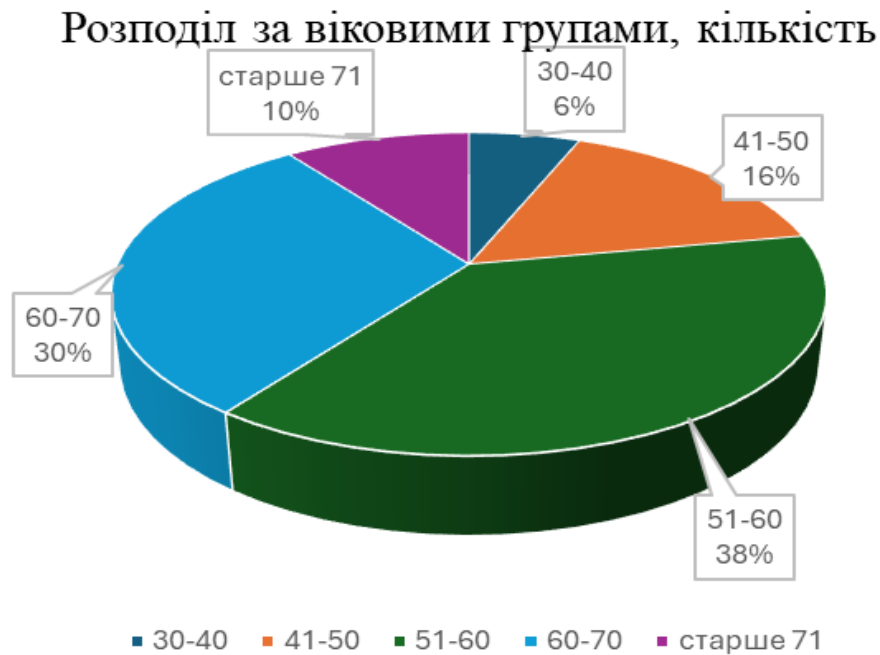


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієток за віковими групами

Наші дані узгоджуються з наявними літературними даними [7,8,12,18,50], за якими ризик розвитку РМЗ значно підвищується з віком і, на сьогодні, згідно з даними Національного канцер-реєстру найбільший відсоток захворюваності визначено для жінок старше 55 років.

Серед проаналізованих даних слід відзначити, що за найменшою кількістю пацієнтів була група жінок 30-40 років (6%), а на другому місці жінки віком старше 71 року (10%).

Аналіз медичних карток 50 пацієток виявив найбільший відсоток хворих – 15 пацієток (30%) з діагнозом рак молочної залози T4N0M0, ст. 3в після проведених курсів поліхіміотерапії. Серед загальної кількості пацієнтів визначено, що більшість пацієнтів були направлені на проходження 4 курсу ПХТ (12), 5 курсу – 10 пацієнтів і найменша кількість пацієнтів (3) на проходження 7 курсу ПХТ (рис. 2.2).

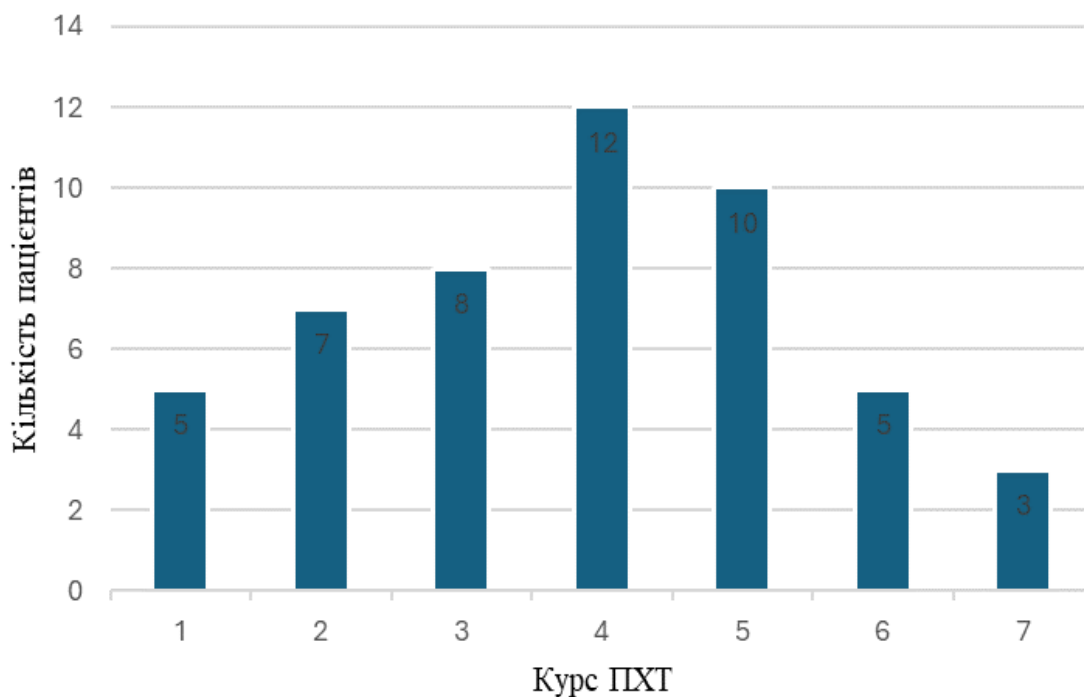


Рисунок 2.2 – Кількість пацієнтів за курсом поліхіміотерапії

В умовах неухильного зростання захворюваності на рак молочної залози та ранньої діагностики пухлинного процесу, відмінними особливостями сучасної терапії є використання комплексу досліджень: мамології, УЗД з одночасним поєднанням з проведеним розгорнутим біохімічним скринінгом. Аналіз хворих віком 30-75 років показав, що серед усіх звернувшись пацієнок усі мали проведені ЗАК, ЗАС, розгорнутий біохімічний аналіз крові з визначенням трансаміназної активності (АЛТ та АСТ).

Так, показано, що серед 15 (30% від загальної кількості медичних карток) проаналізованих карток пацієнок з діагнозом рак молочної залози T4N0M0, ст. 3в після проведених курсів поліхіміотерапії 12 пацієнок (80%) мали виражені відхилення в ЗАК, а саме: зниження рівня гемоглобіну до 90-105 г/л, підвищення ШОЕ до 75 мм/год, підвищення рівня трансаміназ 1 ст. (як правило, після проведеної гепатопротекторної терапії), лейкопенія 1 ст., рівень тромбоцитів був підвищений до $520 \times 10^9/\text{л}$; у 3 (20%) пацієнок ЗАК без суттєвих змін (рис.2.3).

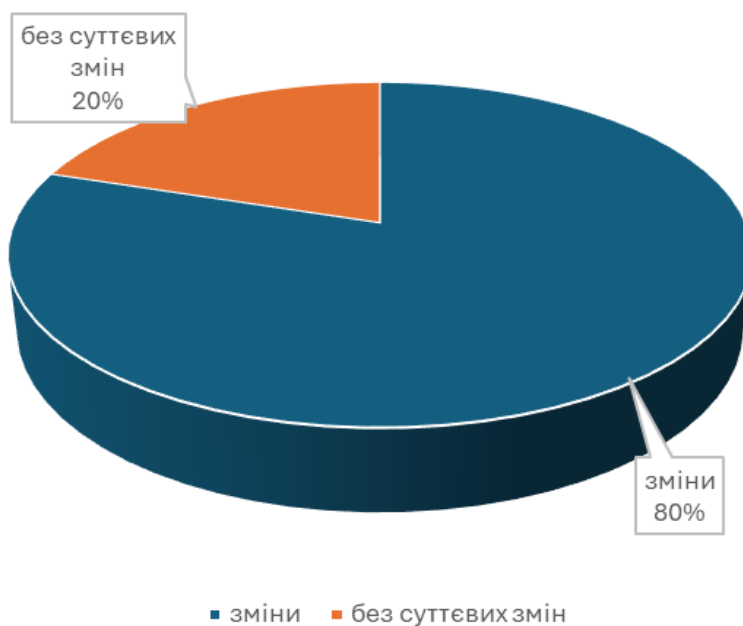


Рисунок 2.3 – Аналіз результатів загального аналізу крові 15 пацієнток з діагнозом рак молочної залози T4N0M0, ст. 3в після проведених курсів ПХТ

Підвищення кількості тромбоцитів та низький рівень гемоглобіну до лікування можуть бути негативними прогностичними факторами у пацієнток з РМЗ. При розвитку новоутворень тромбоцити можуть зазнавати як якісні, так і кількісні зміни. Підвищення кількості тромбоцитів вище $5 \times 10^5/\text{мл}$ може призводити до підвищеного тромбоутворення. В 30% випадків тромбоцитемія є реакцією на дисемінацію пухлини.

3 стадія інвазивного раку молочної залози відзначається вираженим процесом спайки лімфатичних вузлів між собою або з навколишньою жировою клітковиною з утворенням характерних конгломератів. Стадія 3В – пухлина будь-якого розміру, відзначається проростання у шкіру грудей, у злоякісний процес залучені спаяні пахвові та внутрішньогрудні лімфатичні вузли [51], пухлина T4 може бути будь-якого розміру та поширюватися на прилеглі структури, такі як грудна стінка та шкіра грудей; N0 означає, що в регіонарних лімфатичних вузлах пухлини немає; M0 – віддалених метастазів немає.

Визначення рівня загального білку, рівня глюкози, загального білірубіну, рівня сечовини і креатиніну дослідних груп залишались в межах фізіологічної

норми, що може свідчити про те, що пацієнтки з РМЗ не мали ускладнень у вигляді метастазів у інші органи.

Отже, результати біохімічного скринінгу вказують на те, що у жінок з РМЗ не виявлено суттєвих змін у показниках, окрім зниження вмісту гемоглобіну, лейкопенії 1 ст. та підвищення тромбоцитів, що може свідчити про розвиток пухлини, але інші показники, які лишалися у межах фізіологічної норми свідчать про відсутність метастазування у інші органи.

Проведення досліджень на визначення ОМ є потужним інструментом для спостереження за пацієнтами при багатьох видах пухлин завдяки його перевагам, легкої клінічній доступності, динамічному моніторингу, мінімальній інвазивності та низькій вартості тестування [52].

Показано, що комплексне визначення пухлинних маркерів РЕА та СА 15-3 значно підвищує чутливість і специфічність лабораторного дослідження при діагностиці РМЗ і дозволяє оцінити стадію процесу у хворих зі встановленим діагнозом. Моніторинг рівня ОМ проводять протягом усього захворювання, як до проведення всіх видів лікування, так і після їхнього закінчення за диспансерного спостереження. За умов проведення декількох курсів хіміотерапії визначають рівень ОМ до початку й через 2 місяці після закінчення кожного курсу. Практично для всіх імунохімічних ОМ є пряма залежність між концентрацією маркера і клінічною ефективністю лікування. Так, за повної регресії пухлини його концентрація знижується на 50%, а за прогресії - підвищується не менш ніж на 25% [53]. Концентрацію ОМ необхідно РМЗ – 1 раз на 3 міс. перший рік, далі кожні 6 місяців.

Нами показано підвищення концентрації РЕА у 6 пацієток (35% від загальної кількості проаналізованих даних 15 хворих), що перевищує верхню межу норми в середньому на 42%. Зафіксовано, що на момент прибуття в стаціонар значення РЕА та СА 15-3 становили в середньому $2,23 \pm 1,1$ нг/мл та $10,80 \pm 4,42$ Од/мл відповідно. Одночасно проведено дослідження маркеру СА 15-3. Визначено його підвищення в середньому у 1,5 рази порівняно з показниками фізіологічної норми, що корелює із клінічним перебігом хвороби.

Проаналізувавши взаємозв'язок між експресією РЕА та СА 15-3 та клініко-патологічними та лабораторними показниками у пацієток при початковому діагнозі визначено, що висока експресія РЕА була пов'язана зі старшим віком, менопаузою, ускладненнями і вірогідно вищою функцією печінки у пацієнтів без метастазів про що свідчить одночасне підвищення ферментативної активності трансаміназ (АЛТ та АСТ). При цьому підвищення СА 15-3 корелює з хронічним запальним станом організму, що пов'язаний з прогресією онкопатології.

Цікавим постало порівняння показників даних онкомаркерів після проведеної ПХТ, але серед наявних даних в картках це вдалося визначити лише у однієї пацієнтки. У таблиці 2.1 показано, що після проведеної ПХТ (карбоплатин+паклітаксел) рівень РЕА та СА 15-3 зростає у 1,3 рази та 1,7 рази відповідно до показників на момент прибуття в стаціонар, що узгоджується з літературними даними [52].

Таблиця 2.1 – Вплив проведеної ПХТ на показники РЕА і СА 15-3

	РЕА, нг/мл	СА 15-3, Од/мл
На момент прибуття в стаціонар зі встановленим діагнозом	2,16	11,43
Після проведеної ПХТ (6 к.)	2,84	19,5

Оскільки такі результати було показано лише тільки для однієї пацієнтки, то нами зроблено припущення, що зміни у рівнях РЕА та СА 15-3 можуть бути пов'язані з віком (вік пацієнтки 54 роки), з настанням менопаузи та наявними супутніми захворюваннями (кольпіт, ендоцервіцит шейки матки, ІХС, артеріальна гіпертензія 2 ст.).

Таким чином, одночасне визначення СА 15-3 разом з РЕА дозволяє успішно їх використовувати для моніторингу пацієток із РМЗ.

2.3 Загальна онкоепідеміологічна ситуація в Україні в 2021-2022 рр.

Наступним етапом нашого дослідження було визначення онкоепідеміологічної ситуації захворюваності та смертності на злоякісні новоутворення та рак молочної залози на території України у період 2021-2022 рр.

Проведено всебічний аналіз даних Національного канцер-реєстру та визначено, що відсоток захворюваності населення України на злоякісні новоутворення (ЗН) до 2020 року (у період з 2010 по 2019 рр.) коливався неістотно і мав середньорічний приріст менше 1% [54, 55]. З 2020 р. визначається зниження рівня захворюваності на 18,2%, що можна пояснити значно меншою кількістю звернень за онкодопомогою внаслідок пандемії COVID-19 в Україні; при цьому число виявлених у 2020 р. випадків захворювання на рак також знизилося на 27,1 тис. порівняно з усередненою кількістю виявлених випадків у 2015-2019 рр.

В 2021 р. показник захворюваності в Україні виріс на 6,0% порівняно з 2020 р., при цьому у 2022 р. було зафіксовано на 26,8 тис. (22,3%) менше виявлених захворювань на злоякісні новоутворення, ніж у 2021 р., що пов'язано з продовженням пандемії COVID-19 та воєнними діями на території України.

В 2021 р. в Україні зареєстровано 120 055 нових випадків захворювання на ЗН, серед них: 56 781 у чоловіків, 63274 у жінок. Кількість смертей від ЗН станом на 2021 р. складала 53 009, серед них: чоловіки - 29 534, жінки - 23 475, окрім випадків ЗН, що виявлені в Луганській і Донецькій областях. Такі показники 2021 року можуть бути пов'язані також з певним впливом на ЗН наслідків пандемії COVID-19, які зачасту можуть провокувати розвиток ускладнень, особливо у групах ризику.

На представлених рисунках 2.4-2.5 наведено питому вагу основних 10 нозологічних форм ЗН в структурі захворюваності та смертності станом на 2021 рік. Аналіз змін рівня захворюваності за окремими нозологічними формами ЗН

виявив, що порівняно з 2020 р. основні нозологічні форми захворювань на ЗН лишилися незмінними. Так, для чоловіків ЗН легень, рак передміхурової залози, немеланомні ЗН шкіри і рак ободової кишки склали 49,6%, у жіночого населення 54,5% захворювань – рак молочної залози, немеланомні ЗН шкіри, рак тіла та шийки матки і ободової кишки.



Рисунок 2.4 - Питома вага основних 10 нозологічних форм ЗН в структурі захворюваності на ЗН населення України, %



Рисунок 2.5 - Питома вага основних 10 нозологічних форм ЗН в структурі смертності від ЗН населення України, %

Порівнюючи показники 2020 та 2021 рр. виявлено статистично достовірне зростання рівня захворюваності серед чоловічого населення на шлунково-кишкового тракту (рак глотки, шлунка, ободової та прямої кишки), меланому шкіри, немеланомні ЗН шкіри, рак передміхурової залози та рак грудної залози. Для жінок в 2021 році визначено зростання рівня захворюваності на РМЗ, ЗН тіла матки, стравоходу, прямої та ободової кишки, меланому шкіри, щитоподібної залози.

Рівень смертності в 2021 році в Україні становив за стандартизованим показником (український стандарт) 132,6 на 100 тис. населення і знизився на 5,1% порівняно з 2020 роком.

Щодо онкоепідеміологічної ситуації захворюваності на ЗН станом на 2022 рік (рис. 2.6), то визначається, що серед чоловіків перше місце щодо захворюваності на ЗН посідають немеланомні ЗН шкіри зі збільшенням цього показнику в рази порівняно з 2021 роком, на другому місці залишається рак передміхурової залози в незначній тенденції підвищення і на третьому місці у 2022 році збільшується рівень захворюваності на ЗН сечового міхура – 7,1% (у 2021 році цей показник був віднесений до категорії інші ЗН).



Рисунок 2.6 - Нозологічна структура загальних контингентів хворих на ЗН серед чоловіків і жінок у 2022 році в Україні, %

Аналіз захворюваності на ЗН серед жінок у 2022 році визначає тенденцію збільшення питомого показника за першими трьома групами ЗН: ЗН молочної залози – в 1,1 рази, немеланомні ЗН шкіри – в 1,6 рази та рак тіла матки – в 1,2 рази відповідно порівняно з 2021 роком. Менша кількість діагностованих захворювань у 2022 р. порівняно з 2021 р. виявлена у Донецькій, Запорізькій, Луганській, Миколаївській, Харківській, Херсонській – на 36,2-82,0% (більшість цих територій було окуповано в 2022 році), а також у м. Київ – на 20,0%.

Якщо розглядати особливості поділу категорій населення за працездатним, старечим та репродуктивним віком (рис. 2.7), то слід відзначити, що найбільший відсоток виявлених ЗН молочної залози приходився у 2022 році на вікову групу 45-74 років і складав понад 70%; при цьому найбільший відсоток смертності також приходився на цю вікову категорію і становив понад 75% померлих чоловіків та майже 66% жінок.

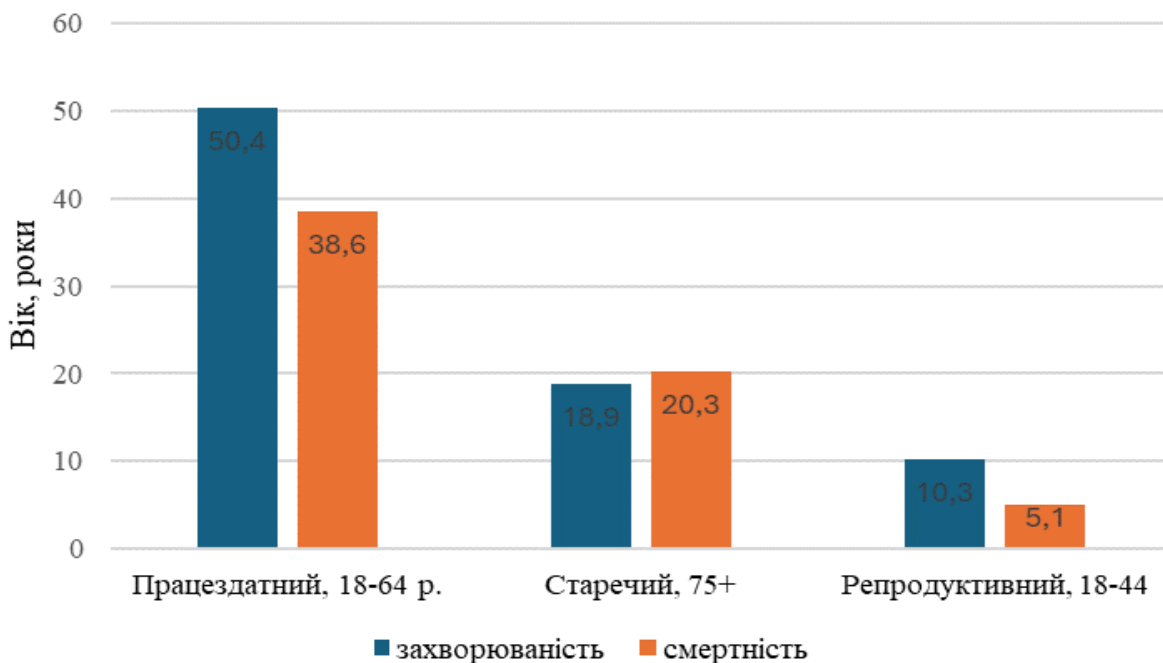


Рисунок 2.7 - Категорії жіночого населення за працездатним, старечим та репродуктивним віком в контексті рівня захворюваності та смертності на ЗН грудної залози у 2022 р. в Україні, %

Більше 50% зафіксованих випадків у 2022 р. ЗН грудної залози було

виявлено у жінок 18-64 років, в цій же групі зафіксовано кількість летальних випадків, що становила 38,6%. У старечому віці старше 75 років у жінок виявлено 18,9% випадків захворювання і 28,2% склали померлі (на відміну у чоловіків ці числові показники становили 16,4% захворювань і 20,3% смертності). І, відповідно до наведеного статистичного аналізу у жінок репродуктивного віку (18-44 років) кількість виявлених ЗН молочної залози становила 10,3% і понад 5% летальних випадків від ЗН грудної залози.

2.4 Статеві-вікові показники розповсюдженості раку молочної залози

Визначаючи актуальність теми кваліфікаційної роботи щодо сучасної проблеми стану розвитку раку молочної залози наступним етапом нашої роботи було вивчення питання щодо показників захворюваності та смертності на РМЗ у 2021-2023 рр., виявлення відсоткового показника за вперше діагностованим РМЗ за стадією, а також визначення груп ризику за віковими категоріями.

Кількість випадків захворювання на ЗН молочної залози серед чоловіків та жінок у 2022 році показана в таблиці 2.2.

Отже, аналізуючи отримані дані слід зазначити, що загальна кількість випадків захворювання становила 12335, серед них чоловіки – 77 випадків, жінки – 12258. У 2022 році кількість померлих становила 3881 (серед них жінки – 3846). Не прожили 1-го року з числа вперше виявлених випадків РМЗ у 2022 р. чоловіки – 13,3 % і жінки 8,2 %. На рисунку 2.8 наведено узагальнені показники смертності на ЗН грудної залози серед жінок різних вікових груп у 2022 році.

Таблиця 2.2 - Кількість випадків захворювання на ЗН РМЗ у статеві-вікових групах

Вікова група	Жінки	Чоловіки
20-24	6	-
25-29	63	-
30-34	225	-
35-39	528	3
40-44	895	5
45-49	1157	7
50-54	1228	4
55-59	1448	9
60-64	1769	14
65-69	1792	10
70-74	1562	13
75+	760	5
85+	208	1

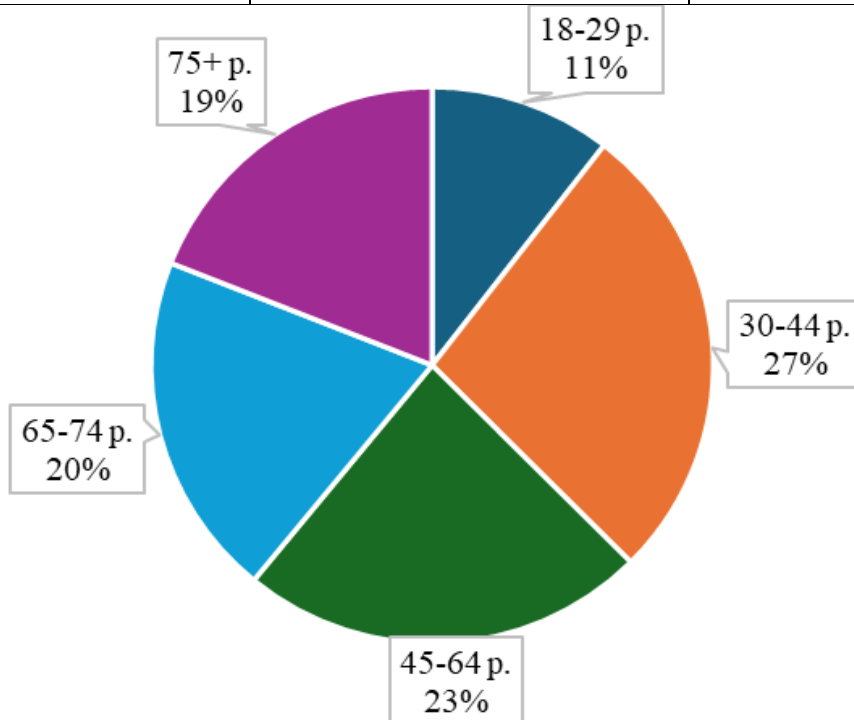


Рисунок 2.8 – Питома вага ЗН грудної залози серед жінок у статеві-віковій структурі смертності населення України від ЗН у 2022 році, %

Серед основних 7 нозологічних форм ЗН у жінок у статеві-віковій структурі смертності населення України від злоякісних новоутворень лише для вікової групи 18-29 років смертність від ЗН грудної залози знаходиться на третьому місці після раку шийки матки та ЗН головного мозку, для всіх інших представлених вікових груп смертність від ЗН молочної залози займає перше місце.

В більшості випадків успіх лікування залежить від самого пацієнта (у випадку своєчасного звернення за онкодопомогою, від регулярного самообстеження, від проходження профілактичних оглядів тощо). Визначено, що у 2022 році було виявлено 24,4% хворих на профілактичних оглядах, серед них 24,5 % жінки і 11,7 % чоловіки. Крім того, отримані кількісні дані про захворюваність в 2022 р. слід розглядати з урахуванням зменшення чисельності населення України через значну міграцію громадян за кордон, окупації значної частини Донецької та Луганської областей, а також інших областей, що є тимчасово окупованими територіями і, особливо, через активне переміщення населення всередині країни.

Рак молочної залози є найбільш частим захворюванням на ЗН серед жіночого населення України. У період з 2010 по 2019 рр. відзначався щорічний приріст цього показника на 0,8% [54]. У національному канцер-реєстрі зазначено, що в 2022 році на РМЗ захворіло 22,6% (12335 зафіксованих нових випадків), при цьому кількість смертей у 2022 р. склала – 20,6% (3881 зафіксованих випадка).

На рисунку 2.9 представлено статистичні дані щодо кількості зареєстрованих випадків захворюваності та смертності на РМЗ по регіонам.

Відповідно порівняно з 2021 роком було зареєстровано на 15,7% (2299) менше нових захворювань і на 21,4% (1055) менше смертей від ЗН грудної залози.

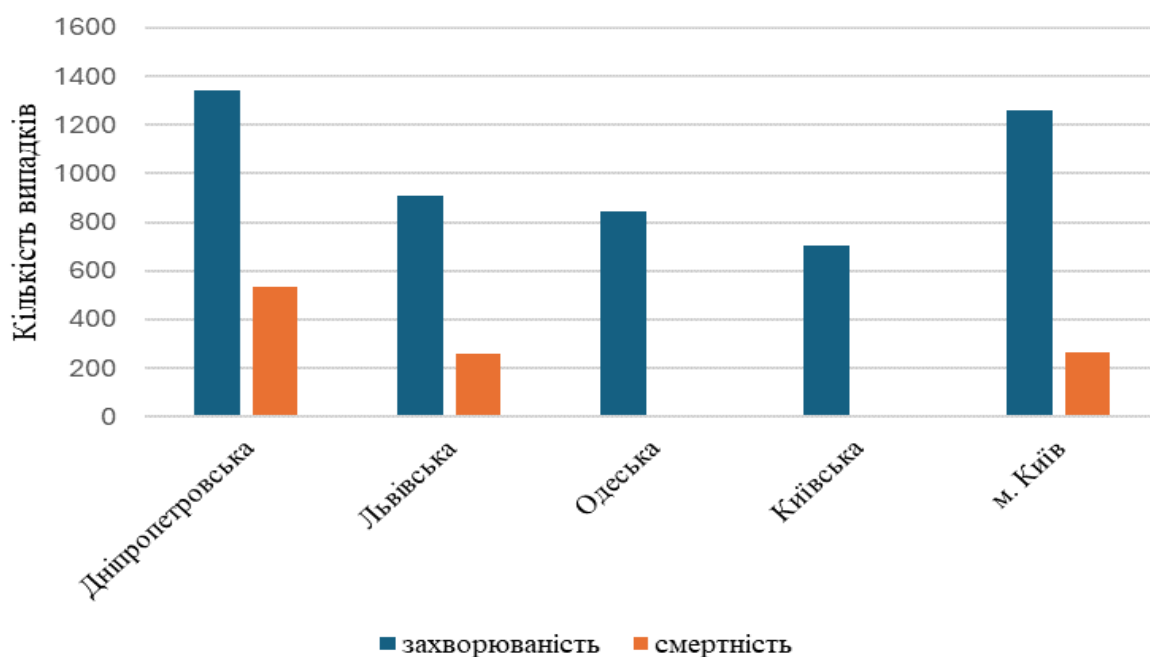


Рисунок 2.9 – Перша п'ятірка регіонів та адміністративних центрів України за кількістю зареєстрованих захворювань та смертності в 2022 році

2.5 Рекомендації щодо зниження ризику появи РМЗ

Згідно зі статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько половини випадків раку молочної залози вражають жінок, в яких немає конкретних факторів ризику, за винятком того, що всі хворі жінки старше 40 років [17].

Факторами, що можуть збільшити ризик розвитку раку молочної залози, є наступні [20]:

- гормональна терапія в постменопаузі;
- генетична схильність, наявність мутацій в генах PALB-2, BRCA1, BRCA2 (підвищують ризик розвитку РМЗ на 60-80%);
- репродуктивна історія (вік початку менопаузи, вік початку менструацій, вік першої вагітності та/або народження дитини);
- вплив радіації;
- сімейні випадки РМЗ;

- шкідливі звички (куріння, надмірне вживання алкоголю);
- зайва вага;
- збільшення віку (старше 40 років).

Аналіз літературних джерел за тематикою кваліфікаційної роботи, наявні нормативні документи та рекомендації клінічного ведення пацієнтів з ЗН грудної залози дозволяють визначити рекомендації щодо зниження ризику появи ЗН грудної залози. Так, до основних чинників, що зменшують ризик появи РМЗ [1,7,16,33,50]:

- відсутність штучно перерваної вагітності;
- вагітність в активний репродуктивний період;
- грудне вигодовування перший рік життя дитини;
- відмова від тривалого прийому стероїдних гормонів, гормональних контрацептивів;
- підтримання нормальної ваги тіла;
- відмова від шкідливих звичок і здорове харчування;
- достатня фізична активність;
- правильний режим робочого графіка і сну.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Arzanova E., Mayrovitz H.N. The Epidemiology of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. Breast Cancer. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583819/>
2. Наказ МОЗ України від 17.09.2007 № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0554282-07#Text>
3. Національний канцер-реєстр України (НКРУ). Режим доступу: <http://www.ncru.inf.ua/>
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Рак молочної залози" . Наказ МОЗ України від 30 червня 2015 р. №396. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0396282-15#Text>
5. Inactivation of BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer / Hilton J.L., Geisler J.P., Rathe J.A., et al. // J Nat Cancer Inst 2002; 94: 1396–406.
6. Косцик Н.Р. Генетична та середовищна компонента у розвитку екозалежних тиропатій. // Практ. медицина 1999; 3 (4): 111–4.
7. Приходченко В.В., Приходченко О.В. Фактори розвитку раку грудної залози у жінок. // Укр. мед. альманах 2008; 11 (1): 180–5.
8. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Breast cancer screening. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2016. 1. Breast Cancer. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546553/>
9. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 / Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, URL: <http://globocan.iarc.fr>.

10. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. // *Int J Cancer*. 2014. 136(5):E359–86.
11. Bray F., Soerjomataram I. The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control. In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; Nov 1, 2015.
12. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 22 - "Рак в Україні, 2019-2020" - http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/mol.pdf
13. Breast cancer: presentation, investigation and management. / Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HK, Saha S. // *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(2):1-7.
14. Results from the UK NHS Breast Screening Programme 2000-05. / Bennett RL, Blanks RG, Patnick J, Moss SM. // *J Med Screen*. 2007;14(4):200-204.
15. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. eds. *World Health Organization classification of tumours of the breast*. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012.
16. Діагностика та лікування злоякісних новоутворень : Методичні вказівки для організації самостійної роботи студентів / Б. А. Болюх, В. В. Петрушенко, А. А. Ткач та ін. ; За ред. Б. А. Болюха. – Вінниця : ДП «ДКФ», 2012. – 264 с.
17. Бурлака А. П. Супероксидні радикали: ініціація метастазування у хворих на рак молочної залози / А. П. Бурлака, І. І. Ганусевич, А. В. Вовк // *Онкологія*. – 2017. – т.19, №3. – С.180-184.
18. Сивак Л.А., Верьовкіна Н.О., Лялькін С.А. Прогностичні фактори при раку грудної залози. Сучасний стан проблеми. // *Клін. онкол*. 2014; 4 (16): 46–9.
19. Вінник Ю. О. Сучасні тенденції в лікуванні раку молочної залози / Ю. О. Вінник, Т. В. Ткачук // *Здоров'я жінки*. – 2012. – №6. – С.188-191

20. Клінічна онкологія: навч. посібник / В.А. Коссе, І.М. Бондаренко, В.Є. Машталер та ін.; за ред. проф. В.А. Коссе, д. мед. наук І.М. Бондаренко. – Дніпропетровськ: АртПресс, 2002. – 240 с.
21. SIGN Guideline 84: Breast Cancer in Women. URL: <http://surl.li/fgjonb>
22. NICE Clinical Guideline update CG 041: Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care (partial update of CG 14), 2013 URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
23. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Familial Breast Cancer: Classification and Care of People at Risk of Familial Breast Cancer and Management of Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340237/>
24. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901868/>
25. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. National Collaborating Centre for Cancer. Feb 01, 2009. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
26. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / E. Senkus¹, S. Kyriakides², S. Ohno et al. // Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015.
27. European School of Oncology; European Society of Medical Oncology. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). / Cardoso F, Costa A, Norton L. et al. // Breast. 2014 Oct;23(5):489-502.
28. Hamann U., Sinn H. Survival and tumor characteristics of German hereditary breast cancer patients. // Breast Cancer Res Treat 2000; 59: 185–92.
29. Шпарик Я.В. Гормональна терапія раку грудної залози: роль летрозолу. Посібник для лікарів. Львів: Галицька видавнича спілка, 2001. – 96 с.

30. Verhoed L., Berns E., Brekelmans C. Prognostic Significance of Germline BRCA2 Mutations in Hereditary Breast Cancer Patients. // J Clin Oncol 2000; 18 (21): 119–24.
31. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells / Gudas JM, Nguyen H, Li T, et al. // Cancer Res 1995; 55: 4561–5.
32. Mutation analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in the Belgian population. / Claus K., Machakova E., Vos D., et al. Biomed 2: Familial Breast Cancer Demonstration Project Symposium 1999: 4–43.
33. Smigel K. Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. // J Nat Cancer Inst 1998; (90): 647–8.
34. Variable of tumor characteristics in patients with breast cancer. / Verhoog L, Brekelmans C, Seynaeve C, et al. // J Clin Oncol 1999; 17: 3396–402.
35. PCR protocols, a guide to methods and applications. / Innis M, Gelfand D, Snisky J, et al. Academic Press, San Diego, California: 1990. – 213 p.
36. BRCA 2 hereditary breast cancer phenotype. / Marcus J., Watson P., Page D., et al. // Breast Cancer Res Treat 1997; 44: 275–87.
37. The founder mutations 185del and 5382insC BRCA1 and 6174del in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early onset breast cancer patients among Ashkenazi women. / Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, et al. // Amer J Hum Genet 1997; 60: 505–14.
38. URL: <https://www.cancer.org/healthy/find-cancer-early.html> (Запис з екрану).
39. URL: <https://www.testing.com/tests/tumor-markers/> (Запис з екрану).
40. Srinivas P.R., Kramer B.S., Srivastava S. Trends in biomarker research for cancer detection // Lancet Oncology, 2 (2001), pp. 698-704
41. Ahmed M Kabel. Free Radicals and Antioxidants: Role of Enzymes and Nutrition. // World J of Nutrition and Health. 2014; 2(3):35-38.
42. Kilpatrick E.S., Lind M.J. Appropriate requesting of serum tumour markers. // BMJ. 2009;339:b3111.

43. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. / De Gruttola V.G., Clax P., DeMets D.L. et al. // *Control Clin Trials*. 2001;22(5):485–502.
44. Srivastava S., Gopal-Srivastava R. Biomarkers in cancer screening: a public health perspective. // *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2471S–2475S.
45. Amayo A.A., Kuria J.G. Clinical application of tumour markers: a review. // *East Afr Med J*. 2009;86(12 Suppl): S76eS83
46. Hayes D. F. Tumor markers for breast cancer // *Annals of Oncology* 4: 807-819, 1993.
47. Analysis of expression patterns: the scope of the problem, the problem of scope. / Chen Y, Yakhini Z, Ben-Dor A. // *Dis Markers*. 2001;17(2):59–65.
48. Duffy M.J. Clinical uses of tumor markers: a critical review. // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38(3):225–262;
49. Negm R.S., Verma M., Srivastava S. The promise of biomarkers in cancer screening and detection. // *Trends Mol Med*. 2002;8(6):288–293
50. Смолянко І.І., Скляр С.Ю. Скринінг та рання діагностика раку грудної залози. // *Клін.онкол*. 2013; (4 (12)): 46–50.
51. URL: <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-stage-3> (Запис з екрану).
52. Changes of Tumor Markers in Patients with Breast Cancer during Postoperative Adjuvant Chemotherapy. / Zhang Y., Zhao J., Wang Y. et al. // *Dis Markers*. 2022:7739777.
53. Клінічна біохімія: підручник: у 3 т. за ред. Г.Г. Луцької. – Розділ 21. Онкомаркери / *Воронкова Ю.С., Шевченко Т.М., Щербиніна М.Б.* - Львів: ПП «Магнолія 2006», 2022. – Т. 3. – С. 212-237 (984 с.).
54. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/13-23-vstup.pdf (Запис з екрану).
55. Cancer incidence in Ukraine: Trends in 2010-2019 and the impact of COVID-19 pandemic / Mikhailovich Yu.I., Sumkina O.V., Gorokh Ye.L. // *Experimental Oncology*. 2023: Vol. 45(4).

56. Електронний посібник до вивчення курсу «Основи загальної клінічної лабораторної діагностики» / Т.М. Шевченко, П.М. Полушкін – Д.: ДНУ, 2016. – 138 с.
57. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Режим доступу: <https://phc.org.ua/>
58. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 22 - "Рак в Україні, 2019-2020" URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/mol.pdf
59. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements / C. M. Sturgeon et al. Clin Chem. 2008. Vol. 54(8). P. e1-e10. DOI: 10.1373/clinchem.2007.094144.
60. URL: <https://kokl.ua/ua/laboratoriya/analizi-vid-patsiyenta-do-laboratoriyi/>
(Запис з екрану).