



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115640** (13) **C2**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2016 12586</p> <p>(22) Дата подання заявки: 09.12.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.11.2017</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 12.06.2017, Бюл.№ 11</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.11.2017, Бюл.№ 22</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кебало Дмитро Іванович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Кебало Дмитро Іванович, вул. Космічна, 99, кв. 16, м. Запоріжжя, 69050 (UA)</p> <p>(74) Представник: Чудновська Ірина Ісаківна, реєстр. №107</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Высоцкая И.В. Опухолевые маркеры РЭА, ТПА, СА 153, МСА, ферритин в сыворотке крови больных раком молочной железы / под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова // Рак молочной железы. - М.: Издательство РАМН. 2005. – Гл. 14. - С. 216-227 Митков В.В., Доценко В.С., Виноградов Л.И. Значение эхомаммографии в определении характера пальпируемых объемных образований молочной железы // Вестник рентгенологии, 1990, № 5-6, С. 85 Бурдина И.И. Возможности фитотерапии в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Репродуктивное здоровье женщин, 2005, 2(22), С. 1-5 Fawwaz Shakir Al Joudi. Human mammaglobin in breast cancer: a brief review of its clinical utility // INDIAN J MED RES, may 2014. P. 675-685. Sally Rubenach, Berrin Kose, Paul Dugdale/ Breast Cancer in the ACT // Australian Capital Territory, Canberra, June 2003. – 12 p. RU 2530557 C1, 10.10.2014 RU 2240562 C2, 15.01.2003 RU 2268475 C2, 20.01.2006 EP 1426766 A1, 09.06.2004</p>
---	--

(54) СПОСІБ СКРИНІНГОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНОЇ І ЗЛОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб скринінгової діагностики доброякісної і злоякісної патологій молочної залози належить до медицини, а саме до маммології та онкології, і може бути використаний для диференціальної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень молочної залози. Спосіб включає цитологічне дослідження, дослідження біохімічних показників і рівня пухлинного маркера в рідині, що виділяють з молочної залози. Згідно з винаходом, як рідину, що виділяють з молочної залози, досліджують вміст кіст молочної залози, а як пухлинний маркер використовують раково-

UA 115640 C2

ембріональний антиген і при значенні рівня раково-ембріонального антигену до 62 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію без патологічних утворень, а при підвищенні активності ферментів - аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази відносно стандартів порівняння, які характеризують значення цих показників у вмісті кіст молочної залози без патологічних утворень, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 63 до 173 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію з проліферативними процесами, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 174 до 499 нг/мл діагностують передракове захворювання молочної залози або рак *in situ*, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 500 до 900 нг/мл діагностують внутрішньокістозний рак молочної залози, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену вище 900 нг/мл діагностують рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину.

Технічний результат: забезпечення об'єктивної диференціальної діагностики захворювань молочної залози з високою точністю на всіх стадіях захворювання, що дозволяє обґрунтовано вибрати оптимальний метод лікування та аргументовано визначити обсяг оперативного втручання.

Винахід належить до медицини, а саме до мамології та онкології, і може бути використаний для диференціальної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень молочної залози.

Фіброзно-кістозна мастопатія є захворюванням молочних залоз, що найчастіше зустрічається. За даними різних авторів захворюваність даною патологією молочних залоз у жінок складає до 60 %. Фіброзно-кістозна мастопатія належить не тільки до найбільш поширених захворювань, але й до захворювань, що важко піддаються консервативному лікуванню. За рахунок особливої структури тканини молочної залози при різних методах дослідження: рентгенологічних, ультразвукових, клінічних, комп'ютерної томографії, гістологічних, виникають певні труднощі в інтерпретації отриманих даних [Бурдина И.И. Возможности фитотерапии в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Репродуктивное здоровье женщин, 2005, 2(22), с. 1-5].

Причина труднощів діагностики фіброзно-кістозної мастопатії обумовлена багатofакторною природою її формування: гормональні порушення, стреси, порушення репродуктивної функції, захворювання щитовидної залози і інших внутрішніх ендокринних органів.

Часто фіброзно-кістозна мастопатія супроводжується дискомфортом, болями в молочних залозах з іррадіацією в пахову область, появою ущільнень, виділень з сосків. В тканині молочної залози утворюється осередок запалення, збільшується його щільність, підсилюється неоднорідність, часто формується ущільнення вузлового характеру. В осередку запалення формуються нові умови життєдіяльності клітин і їх взаємовідносини з навколишньою стромою.

Клітини швидко починають міняти свою форму, функцію і структуру, при цьому виробляються нові фактори для підтримання життєдіяльності і ділення. В навколишнє середовище виділяються різні ферменти - фактори, які стимулюють зростання, ділення і життєдіяльність клітин. Клітини, які знаходяться в осередку запалення, піддаються також впливу канцерогенних речовин: хімічних, біологічних, радіологічних, екзогенних, за рахунок чого нормальні клітини починають мутувати, проходять всі фази канцерогенезу: фазу ініціації, фазу промоції, фазу прогресії. В генетичному апараті клітин відбуваються незворотні змінення. З'являється новий вид клітин, основними властивостями яких є: нестриманий поділ, втрата диференціювання і придбана здатність до метастазування [Митков В.В., Доценко В.С., Виноградов Л.И. Значение эхомаммографии в определении характера пальпируемых объёмных образований молочной железы // Вестник рентгенологии, 1990, № 5-6, с. 85].

Для проведення адекватних лікувальних заходів велике значення має своєчасна, об'єктивна і точна диференціальна діагностика у хворих з захворюваннями молочної залози, тому розробка нових діагностичних методик є актуальною.

Відомий спосіб діагностики доброякісної і злоякісної патології молочної залози, який забезпечує на підставі цитологічних методів виявлення і диференціацію різних захворювань молочної залози, верифікацію клініко-інструментальних досліджень, виявлення передракових станів епітелію, виявлення рака при малосимптомній течії зі скудною клінічною, мамографічною, ультразвуковою симптоматикою в початковій стадії захворювання, визначення ступеня диференціювання клітин рака і його гістологічної форми [Невская Е.А., Легков А.А., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Клиническое значение цитологического метода при обследовании женщин с заболеваниями молочной железы. Актуальные проблемы маммологии, Москва, 2000, с. 44-49].

Відомим способом можуть бути досліджені різні цитологічні об'єкти (рідини з кістозних утворень, виділення і пунктати з пухлиноподібних утворень, ущільнення і інфільтрати, в тому числі в післяопераційній зоні) і сформульовані цитологічні висновки на основі міжнародної гістологічної класифікації пухлин молочної залози.

Недоліком відомого способу є недостатньо висока достовірність результатів цитологічних досліджень, особливо при ранніх формах рака, внаслідок чого у випадку розбіжностей цитологічних висновків з результатами інших методів і клінічними даними виникає необхідність повторних цитологічних досліджень.

В останні роки все більшу увагу надають використанню в скринінгі раку молочної залози і передракових захворювань визначення рівня пухлинних маркерів в сироватці крові.

Пухлинний маркер СА 15-3 характеризується високою специфічністю (95 %) відносно до доброякісних захворювань молочної залози і має чутливість 20-30 % при первинній діагностиці злоякісних новоутворень. Можливе підвищення даного онкомаркера при інших видах пухлин, патологіях печінки і вагітності. Таким чином, низька специфічність і чутливість, а також можлива інтерференція результатів за рахунок постійного синтезу пухлинних маркерів нормальними тканинами, значно обмежує можливість використання цього методу [В.И. Апанасевич. Оптимизация диагностики заболеваний молочной железы. // Дис. доктора мед. наук. Владивосток, 2001, с. 350].

Як пухлинний маркер для діагностики рака молочної залози була здійснена спроба використання раково-ембріонального антигену. Раково-ембріональний антиген (РЕА) або ще карцино-ембріональний антиген (КЕА), або Carcinoembryonic antigen (CEA) являє собою глікопротеїн з молекулярною вагою близько 180-200 кДа, що виробляється шлунково-кишковим трактом і підшлунковою залозою ембріона і виділяється в систему циркуляції.

Його спробували використовувати для скринінгу раку молочної залози [et al. Carcinoembryonic antigen in serum of unselected breast-cancer patients and of non-hospitalized controls. // Br J Cancer. 1979; 39(2): 109-115]. Відзначалося, що рівень РЕА в сироватці крові знаходиться в залежності від стадії і розповсюдженості захворювання [Macolm S. Michel. Immunology and immunjtherapy of the breast cancer // Diseases of the breast. Philadelphia, 1996. P. 298-300. Silva E., Lurrida S. Breast Cancer. A practical guide // Amsterdam-Lauzanne-New York-Oxford, 2000. P. 70-271; 370-372].

Однак при раку молочної залози дослідження рівня РЕА в сироватці крові не отримало широкого розповсюдження у зв'язку з низькими показниками специфічності і чутливості. Більш суттєвий успіх супроводжувало використання рівня РЕА як інструмента моніторингу за якістю лікування і розвитком рецидиву захворювання [Высоцкая И.В. Опухолевые маркеры РЭА, ТПА, СА 153, МСА, ферритин в сыворотке крови больных раком молочной железы. С. 216-227. Рак молочной железы / под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: Издательство РАМН. 2005. С. 480].

Таким чином, визначення рівня пухлинних маркерів в сироватці крові для діагностики захворювань молочної залози показало їх низьку чутливість при ранніх стадіях захворювання. Однак, ці маркери мали добре виражену кореляцію між сироватковим рівнем і стадією захворювання. Це зробило їх надійним інструментом якісного моніторингу лікування раку молочної залози.

Найбільш близьким за технічною суттю і результатом, що досягається, до способу, що заявляється, є спосіб скринінгової діагностики доброякісної та злоякісної патології молочної залози (див. патент РФ на винахід № 2240562 від 15.01.2003 р., опубл. 20.11.2004 р., МПК G01N 33/68), який включає цитологічне дослідження, дослідження біохімічних показників і рівня пухлинного маркера в рідині, що виділяють з молочної залози.

Як рідину, що виділяють з молочної залози, досліджують відокремлюване з молочної залози при захворюваннях, які супроводжуються синдромом галактореї. Як пухлинний маркер використовують маркер СА 15-3 і при підвищенні активності ферментів: аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, амілази, лактатдегідрогенази, підвищенні рівня альбуміну, загального білка, сечової кислоти, пухлинного маркера СА - 15.3 і зниженні активності гамма-глутамілтранспептидази відносно стандарту порівняння, який характеризує значення цих показників при синдромі галактореї секреторного характеру, діагностують проліферативне захворювання молочної залози.

Недоліком відомого способу є те, що він не забезпечує можливість диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень молочної залози з високою точністю на всіх стадіях захворювання, оскільки може бути використаний тільки для скринінгової діагностики захворювань молочної залози, які супроводжуються синдромом галактореї. В опису до патенту зазначено, що при огляді 1364 жінок синдром галактореї відмічався у 504 жінок, що склало 36,95 %. Тобто, більше 60 % оглянутих жінок не могли бути діагностовані відомим способом, а оскільки захворювання молочної залози не завжди супроводжуються синдромом галактореї, велика вірогідність того, що багато жінок не отримали медичну допомогу своєчасно.

Крім того, в дослідженнях, проведених заявником, при визначенні рівня маркера СА 15-3 у вмісті кіст молочної залози не була встановлена кореляція між цим показником і стадією захворювання.

Таким чином, відомий спосіб не забезпечує об'єктивну диференціальну діагностику захворювань молочної залози з високою точністю на всіх стадіях захворювання.

В основу винаходу поставлена задача розробки способу скринінгової діагностики доброякісної і злоякісної патології молочної залози, який забезпечує об'єктивну диференціальну діагностику захворювань молочної залози з високою точністю на всіх стадіях захворювання, що дозволяє обґрунтовано вибрати оптимальний метод лікування та аргументовано визначити обсяг оперативного втручання.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі скринінгової діагностики доброякісної і злоякісної патології молочної залози, який включає цитологічне дослідження, дослідження біохімічних показників і рівня пухлинного маркера в рідині, що виділяють з молочної залози, новим, відповідно до заявленого технічного рішення, є те, що як рідину, що виділяють з молочної залози, досліджують вміст кіст молочної залози, а як пухлинний маркер

використовують раково-ембріональний антиген (РЕА) і при значенні рівня раково-ембріонального антигену до 62 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію без патологічних утворень, а при підвищенні активності ферментів - аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) відносно стандартів порівняння, які характеризують значення цих показників у вмісті кіст молочної залози без патологічних утворень, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 63 до 173 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію з проліферативними процесами, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 174 до 499 нг/мл діагностують передракове захворювання молочної залози або рак *in situ*, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 500 до 900 нг/мл діагностують внутрішньокістозний рак молочної залози, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену вище 900 нг/мл діагностують рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину.

Між сукупністю суттєвих ознак заявленого технічного рішення і результатом, що досягається, є такий причинно-наслідковий зв'язок.

Те, що як рідину, що виділяють з молочної залози, досліджують вміст кіст молочної залози, а як пухлинний маркер використовують раково-ембріональний антиген, у сукупності з відомими ознаками винаходу забезпечує можливість проведення об'єктивної диференціальної діагностики захворювань молочної залози на всіх стадіях захворювання з високою точністю, що дозволяє обґрунтовано вибрати оптимальний метод лікування та аргументовано визначити обсяг оперативного втручання.

Використання для скринінгової діагностики доброякісної і злоякісної патології молочної залози визначення рівня раково-ембріонального антигену у вмісті кіст молочної залози пропонується вперше.

Вперше встановлені також діагностичні параметри, які дозволяють диференційовано діагностувати доброякісні і злоякісні захворювання молочної залози з високою точністю на всіх стадіях захворювання молочної залози по значенню рівня РЕА у вмісті кіст з урахуванням активності ферментів - АЛТ, АСТ, ЛДГ і результатів цитологічного дослідження.

Як стандарти активності вказаних ферментів прийняті значення їх активності у вмісті кіст без патологічних утворень.

Підвищення активності вказаних ферментів відносно вибраних стандартів порівняння свідчить про виникнення специфічних реакцій в тканинах проток молочної залози, які ведуть до онкологічних захворювань.

При встановленні діагнозу враховують також цитологічний висновок, однак в разі його розбіжностей з діагнозом, установленим по рівню РЕА, проводять повторне цитологічне дослідження вмісту кісти, оскільки на ранніх стадіях рака достовірність цитологічних досліджень, за даними проведених досліджень, складає не більше 20 %.

Заявлений спосіб скринінгової діагностики доброякісної і злоякісної патології молочної залози дозволяє проводити об'єктивну диференціальну діагностику захворювань молочної залози на всіх стадіях захворювання молочної залози з високою точністю. Це дозволяє обґрунтовано вибрати оптимальний метод лікування, сформувати групи ризику по розвитку раку молочної залози, здійснювати динамічний моніторинг стану молочних залоз у жінок, які входять до групи ризику, та аргументовано визначити обсяг оперативного втручання в разі діагностування папіломатозу або раку молочної залози.

Спосіб здійснюють таким чином. Проводять візуальний огляд грудей пацієнтки, пальпацію, УЗД, при виявленні кіст під час УЗД молочних залоз проводять стандартну тонкоголкову аспірацію вмісту кіст. Вміст кіст ділять на три частини для проведення цитологічного, біохімічного і імуноферментного аналізу.

За результатами цитологічного дослідження лікар-цитолог складає цитологічний висновок.

Біохімічні дослідження вмісту кіст молочної залози проводять за основними біохімічними показниками, найбільш значущими для скринінгової діагностики, а саме визначають активність ферментів: АЛТ, АСТ, ЛДГ.

Значення активності вказаних ферментів у вмісті кіст молочної залози без патологічних утворень прийняті як стандарти порівняння і складають: АЛТ - $153,33 \pm 34,44$ МО/мл, АСТ - $274,58 \pm 191,12$ МО/мл, ЛДГ - $301,85 \pm 176,47$ МО/мл.

Активність ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ) у вмісті кіст молочної залози при проліферативних захворюваннях молочної залози, передракових захворюваннях молочної залози (внутрішньопротоковому папіломатозі, папіломатозних структурах), раку *in situ*, внутрішньокістозному раку молочної залози і раку молочної залози з поширенням на залозисту тканину статистично достовірно підвищується відносно стандартів порівняння.

Для визначення рівня РЕА у вмісті кіст молочної залози проводять імуноферментні дослідження.

В залежності від рівня РЕА з урахуванням активності ферментів - АЛТ, АСТ, ЛДГ і результатів цитологічного дослідження здійснюють діагностику:

- 5 - при значенні рівня РЕА до 62 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію без патологічних утворень,
- а при підвищенні активності ферментів - АЛТ, АСТ, ЛДГ відносно стандартів порівняння, які характеризують значення цих показників у вмісті кіст молочної залози без патологічних утворень, при значеннях рівня РЕА від 63 до 173 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну
- 10 мастопатію з проліферативними процесами,
- при значеннях рівня РЕА від 174 до 499 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію з передракове захворювання молочної залози або рак *in situ*,
- при значеннях рівня РЕА від 500 до 900 нг/мл діагностують внутрішньокістозний рак молочної залози,
- 15 - при значеннях рівня РЕА вище 900 нг/мл діагностують рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину.

В залежності від встановленого діагнозу вибирають оптимальний метод лікування: у випадку діагностування фіброзно-кістозної мастопатії без проліферації назначають консервативне лікування і подальше спостереження, у випадку діагностування фіброзно-кістозної мастопатії з

20 проліферативними процесами назначають консервативне лікування і динамічне спостереження, а у випадку діагностування передракового захворювання або раку (раку *in situ*, внутрішньокістозного раку або раку молочної залози з поширенням на залозисту тканину), аргументовано визначають обсяг необхідного оперативного втручання.

Заявлений спосіб був випробуваний в медичному діагностичному центрі (м. Запоріжжя).

- 25 Пацієнткам при виявленні кіст була виконана, за згодою хворих, тонкогolgкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) під контролем УЗД.

- Для цитологічного дослідження вміст кісти центрифугували за стандартною методикою (5000 обертів в хв., 10 хв.), наносили на предметне скло, висушували і після цього забарвлювали по Романовському. За результатами цитологічного дослідження лікар-цитолог
- 30 складав цитологічний висновок.

Біохімічні дослідження вмісту кіст молочної залози, а саме визначення активності ферментів: АЛТ, АСТ, ЛДГ, здійснювали за допомогою біохімічного аналізатора STAT FAX 1901, USA.

- Для визначення рівня РЕА у вмісті кіст молочної залози проводили імуноферментні
- 35 дослідження тест-системами фірми "ХЕМА", "БЕКТОР-БЕСТ", а також на імунофлюоресцентному апараті "МИНИ VIDAS", тест-системами VIDAS, (Франція).

За результатами проведених цитологічного, біохімічного і імуноферментного (визначення рівня РЕА) досліджень встановлювали діагноз.

- 40 При значенні рівня РЕА до 62 нг/мл діагностували фіброзно-кістозну мастопатію без патологічних утворень, а при підвищенні активності ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ) відносно стандартів порівняння, які характеризують значення цих показників у вмісті кіст молочної залози без патологічних утворень, при значеннях рівня РЕА від 63 до 173 нг/мл діагностували фіброзно-кістозну мастопатію з проліферативними процесами, при значеннях рівня РЕА від 174 до 499 нг/мл діагностували передракове захворювання молочної залози або рак *in situ*, при
- 45 значеннях рівня РЕА від 500 до 900 нг/мл діагностували внутрішньокістозний рак молочної залози, при значеннях рівня РЕА вище 900 нг/мл діагностували рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину.

При діагностуванні фіброзно-кістозної мастопатії без патологічних утворень хворим назначали консервативне лікування і спостереження у лікаря.

- 50 При діагностуванні фіброзно-кістозної мастопатії з проліферативними процесами хворим назначали консервативне лікування і динамічне спостереження у лікаря.

При діагностуванні у вмісті кіст молочної залози елементів папіломи, її структур або рака молочної залози (рака *in situ*, внутрішньокістозного рака або рака молочної залози з поширенням на залозисту тканину) хворих направляли на оперативне лікування.

- 55 Збіг доопераційного діагнозу, встановленого за результатами цитологічного, біохімічного і імуноферментного досліджень, та гістологічного діагнозу після операції, склав 97,2 %.

- При проведенні цих досліджень у вмісті кіст визначали також рівень пухлинного маркера СА 15-3. Було встановлено, що рівень СА 15-3 у вмісті кіст без патологічних утворень і у вмісті кіст, де діагностували рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину, був приблизно
- 60 рівний, а при папіломатозі або внутрішньокістозному раку був меншим. Внаслідок цього,

зроблений висновок про неможливість встановити достовірний діагноз за рівнем СА 15-3 у вмісті кісти.

Приклади здійснення заявленого способу.

5 1. Хвора Д., 39 років. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія обох молочних залоз. Виконана ТАПБ кісти. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті на фоні безструктурної маси виявлено небагато епітелію вистілки кісти. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 103, 32 МО/мл, АСТ-285,18 МО/мл, ЛДГ - 472,54 МО/мл. Рівень РЕА-12 нг/мл, що відповідає результатам цитологічного дослідження.

Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія без патологічних утворень.

10 Призначене консервативне лікування і спостереження.

2. Хвора А., 32 роки. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія. Виконана ТАПБ кісти. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті виявлені псевдомолозивні тільця на фоні безструктурної маси. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 126,54 МО/мл, АСТ-303,87 МО/мл, ЛДГ - 406,15 МО/мл. Рівень РЕА-18 нг/мл, що відповідає результатам цитологічного дослідження.

15 Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія без патологічних утворень.

Призначене консервативне лікування і спостереження.

3. Хвора Р., 51 рік. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія обох молочних залоз. Виконана ТАПБ кісти. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті на фоні безструктурної маси виявлені псевдомолозивні тільця. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 133,57 МО/мл, АСТ-280,18 МО/мл, ЛДГ - 470,35 МО/мл. Рівень РЕА-27 нг/мл, що відповідає результатам цитологічного дослідження.

Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія без патологічних утворень.

Призначене консервативне лікування і спостереження.

25 4. Хвора Д., 59 років. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія, цистаденома лівої молочної залози. Виконана ТАПБ кісти. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті виявлена помірно виражена проліферація в епітелії стінки вистілки кісти. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 414,92 МО/мл, АСТ-512,26 МО/мл, ЛДГ - 760,83 МО/мл. Рівень РЕА-123 нг/мл, що відповідає результатам цитологічного дослідження.

30 Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія з проліферацією епітелію стінки кісти.

Призначене консервативне лікування і динамічне спостереження.

5. Хвора Г., 46 років. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія обох молочних залоз. Виконана ТАПБ кіст. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті виявлено скупчення протокового епітелію без атипії. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 490,93 МО/мл, АСТ-570,86 МО/мл, ЛДГ - 810,38 МО/мл. Рівень РЕА-144 нг/мл, що відповідає результатам цитологічного дослідження.

Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія з проліферацією епітелію стінки кісти.

Призначене консервативне лікування і динамічне спостереження.

40 6. Хвора Д., 58 років. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія лівої молочної залози. Виконана ТАПБ кіст. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті в осаді виявлені папілярні структури без атипії. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 580,49 МО/мл, АСТ-555,47 МО/мл, ЛДГ - 1243,42 МО/мл. Рівень РЕА-345 нг/мл, що відповідає діагнозу: передракове захворювання молочної залози або рак in situ). У зв'язку з розбіжністю результатів цитологічного дослідження і дослідження рівня РЕА була повторно зроблена ТАПБ кісти і проведені повторні дослідження. Висновок лікаря-цитолога за результатами повторного цитологічного дослідження: папілярні структури, папілярна карцинома (in situ) стінки кісти.

Діагноз: Папілярна карцинома (in situ) стінки кісти.

Призначене оперативне лікування - секторальна резекція лівої молочної залози.

Гістологічний висновок: папілярна карцинома (in situ) без інвазії стінки кісти на фоні фібroadеноматоза, що співпадає з діагнозом, встановленим за результатами доопераційних досліджень.

7. Хвора И., 45 років. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія. Виконана ТАПБ кіст. Висновок лікаря-цитолога: кістозний вміст з вираженою проліферацією епітелію вистілки кісти, одиничні папілярні структури. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 675,85 МО/мл, АСТ-570,63 МО/мл, ЛДГ - 1354,21 МО/мл. Рівень РЕА-525 нг/мл.

Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія з ознаками проліферації епітелію стінки кісти, внутрішньокістозна проліферація Susp СА.

Призначене оперативне лікування - секторальна резекція молочної залози. Гістологічний висновок: помірно диференційований протоковий рак молочної залози, що співпадає з діагнозом, встановленим за результатами доопераційних досліджень.

8. Хвора Ш., 66 років. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія. Виконана ТАПБ кист. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті виявлені елементи залозистий рака. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 758,36 МО/мл, АСТ-787,19 МО/мл, ЛДГ -1820,55 МО/мл. Рівень РЕА-1884 нг/мл.

5 Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія, рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину.

Призначене оперативне лікування - радикальна резекція молочної залози. Патолого-гістологічний висновок - помірно диференційований протоковий рак молочної залози. Патолого-гістологічний діагноз - інвазивний протоковий рак молочної залози, що співпадає з діагнозом, встановленим за результатами доопераційних досліджень.

10

9. Хвора Х., 46 років. При огляді виявлена фіброзно-кістозна мастопатія. Виконана ТАПБ кист. Висновок лікаря-цитолога: в кістозному вмісті виявлені одиничні групи ракових клітин, псевдомолозивні тільця. Результати біохімічного дослідження вмісту кісти: АЛТ - 735,18 МО/мл, АСТ-660,38 МО/мл, ЛДГ - 2514,66 МО/мл. Рівень РЕА-2841 нг/мл.

15

Діагноз: Фіброзно-кістозна мастопатія, рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину.

Призначене оперативне лікування - радикальна резекція молочної залози. Патолого-гістологічний висновок - протоковий рак інфільтрує тканину молочної залози. Патолого-гістологічний діагноз - інвазивний протоковий рак молочної залози, що співпадає з діагнозом, встановленим за результатами доопераційних досліджень.

20

Таким чином, заявлений спосіб скринінгової діагностики доброякісної і злоякісної патології молочної залози забезпечує можливість проведення об'єктивної диференціальної діагностики захворювань молочної залози на всіх стадіях захворювання з високою точністю, що дозволяє обґрунтовано вибрати оптимальний метод лікування і аргументовано визначити обсяг оперативного втручання.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб скринінгової діагностики доброякісної і злоякісної патології молочної залози, який включає цитологічне дослідження, дослідження біохімічних показників і рівня пухлинного маркера в рідині, що виділяють з молочної залози, який **відрізняється** тим, що як рідину, що виділяють з молочної залози, досліджують вміст кіст молочної залози, а як пухлинний маркер використовують раково-ембріональний антиген і при значенні рівня раково-ембріонального антигену до 62 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію без патологічних утворень, а при підвищенні активності ферментів - аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази відносно стандартів порівняння, які характеризують значення цих показників у вмісті кіст молочної залози без патологічних утворень, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 63 до 173 нг/мл діагностують фіброзно-кістозну мастопатію з проліферативними процесами, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 174 до 499 нг/мл діагностують передракове захворювання молочної залози або рак *in situ*, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену від 500 до 900 нг/мл діагностують внутрішньокістозний рак молочної залози, при значеннях рівня раково-ембріонального антигену вище 900 нг/мл діагностують рак молочної залози з поширенням на залозисту тканину.

30

35

40

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601