

УДК 616-006.04-006.2  
№ держреєстрації № 0117U003937  
Інв. №

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
(СумДУ)  
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2  
тел. (0542) 33-35-39 факс. (0542) 33-40-58  
e-mail: info@sci.sumdu.edu.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з наукової роботи  
д-р. фіз.-мат. наук, професор

\_\_\_\_\_ Чорноус А.М.

ЗВІТ  
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ  
Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з  
використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену

ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГІСТОЛОГІЧНОЮ ВЕРИФІКАЦІЄЮ  
ПАТОЛОГІЧНОГО ДІАГНОЗУ  
(проміжний)

Начальник НДЧ  
канд. фіз - мат. наук, снс

Д.І. Курбатов

Науковий керівник  
канд.мед наук, доцент

Р.А. Москаленко

2017

Рукопис закінчено 25 грудня 2017 р.

Результати роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол №2 від 29 листопада 2017 р.

## СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР, гол.наук. співроб., канд.мед. наук	_____ (25.12.2017)	Москаленко Роман Андрійович (реферат, вступ, висновки, розділи 1,2,3)
Молодший наук. співроб.	_____ (25.12.2017)	Піддубний Артем Михайлович (розділ 1,2,3)
Мол.наук. співроб.	_____ (25.12.2017)	Линдіна Юлія Миколаївна (розділ 3)
Молодший наук. співроб.	_____ (25.12.2017)	Голобородько Любов Володимирівна
Ст. наук співроб., канд. мед. наук	_____ (25.12.2017)	Язиков Олександр Володимирович
Ст. наук співроб., канд. мед.наук	_____ (25.12.2017)	Москаленко Юлія Василівна
Ст.наук. співроб., канд. мед. н	_____ (25.12.2017)	Винниченко Олександр Ігорович (розділ 3)
Лаборант	_____ (25.12.2017)	Мірошниченко Марина Володимирівна
Лаборант	_____ (25.12.2017)	Палій Тарас Володимирович (розділ 2)
Лаборант	_____ (25.12.2017)	Дяченко Олена Олександрівна (розділ 1)
Лаборант	_____ (25.12.2017)	Гетьманська Валерія Миколаївна (розділ 1)
Лаборант	_____ (25.12.2017)	Гирявенко Дмитро Романович
Лаборант	_____ (25.12.2017)	Панченко Володимир Дмитрович (розділ 1)
Лаборант	_____ (25.12.2017)	Бернадський Андрій Валерійович

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 50 с., 16 рис., 62 джерел.

ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ, МАТКОВА ТРУБА, МОЛОЧНА ЗАЛОЗА, ПОШИРЕНІСТЬ, ПРОСТАТА.

Об'єкт дослідження – злоякісні пухлини органів репродуктивної системи людини.

Предмет досліджень – особливості морфогенезу злоякісних пухлин органів репродуктивної системи, гістологічна характеристика неопластичних процесів та їх імунофенотип, взаємозв'язок між показниками імуноферментного аналізу біологічних рідин та рецепторним профілем пухлинної тканини.

Мета роботи – оптимізація морфологічної діагностики перебігу злоякісних пухлин органів репродуктивної системи на різних етапах розвитку шляхом дослідження різних молекул адгезії раково-ембріонального антигену у біологічних рідинах та неопластичній тканині, встановлення їх участі в ініціюванні та прогресуванні ракових процесів.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

- Формування груп пацієнтів згідно дизайну дослідження;
- Проведення морфологічного дослідження та імунофенотипування зразків тканин пухлин.

Методи дослідження - аналіз закордонних та вітчизняних джерел щодо захворюваності та морфологічних особливостей пухлин репродуктивної системи, гістологічне дослідження (зabarвлення гематоксиліном та еозином) пухлинної тканини передміхурової залози, молочної залози та маткових труб, математичні методи. Дослідження спрямовані на отримання даних про поширеність неопластичних процесів у Сумській області, морфологічних особливостей злоякісних пухлин репродуктивної системи, закономірностей впливу якісного та кількісного складу кожного зі складових (паренхіми та стромы) неоплазії на перебіг злоякісного процесу.

## ЗМІСТ

Вступ-----	5
1 Літературний огляд та аналіз проблем неоплазій репродуктивної системи-----	7
1.1 Сучасні уявлення про рак молочної залози-----	7
1.2 Сучасні уявлення про епідеміологічні, етіологічні, клінічні та діагностичні особливості первинного раку маткових труб -----	10
1.3 Закономірності поширення раку передміхурової залози та його клініко-морфологічні особливості-----	13
2 Дослідження епідеміологічних особливостей пухлин репродуктивної системи-----	16
2.1 Захворюваність на рак молочної залози в Сумській області за 2006-2016 рр. та їх клініко-морфологічна характеристика -----	16
2.2 Епідеміологічна характеристика первинного раку маткових труб у Сумській області за 2006-2016 рр.-----	20
2.3 Аналіз захворюваності на злоякісні пухлини передміхурової залози в сумській області -----	23
3 Гістологічне дослідження тканини пухлин-----	26
3.1 Гістологічне дослідження тканини раку молочної залози-----	26
3.2 Гістологічна характеристика первинного раку маткових труб-----	33
4 Узагальнення отриманих результатів-----	39
Висновки-----	43
Перелік джерел посилання-----	44

## ВСТУП

В умовах сучасного прогресу та підвищення економічного розвитку залишаються актуальними питання ураження працездатного населення злоякісними пухлинами, які з кожним роком мають тенденцію до зростання та «омолодження». Серед усіх локалізацій неоплазій пухлини репродуктивної системи займають лідируючу позицію. Рак молочної залози (РМЗ) посідає 5 місце у світі; рівень становить 64,5 на 100 тис. жіночого населення) [1] – кожні 35-37 хвилин виявляється новий випадок захворювання та щогодини вмирає жінка від РМЗ. Це найбільш часта локалізація злоякісного процесу у мешканок США (реєструється у кожній восьмій жінки) та у мешканок європейських держав (у кожній десятій) [2,3]. Рівень захворюваності за останні 40 років збільшився більш ніж утричі. Згідно даних американських авторів при локалізованих стадіях РМЗ 5-річне виживання досягає 90%, при залученні підпахвинних лімфатичних вузлів – 68%, а при виникненні віддалених метастазів – 18% [4].

Первинний рак маткових труб (ПРМТ) займає останнє місце серед онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи, проте смертність від нього достатньо висока [5]. З часу його першого достовірного опису (К. Orthmann, 1866), цей вид неоплазії вважається важким захворюванням для діагностики та має несприятливий прогноз [6,7]. Клінічно ПРМТ часто імітує запальні захворювання тазових органів або рак яєчників (РЯ). Частота виникнення ПРМТ, за даними різних авторів, коливається в межах від 0,14 % до 1,8 % серед усіх злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи [8-11]. Вважається, що дана патологія діагностується в 150 разів рідше, ніж РЯ [12].

Рак передміхурової залози (РПЗ) – це злоякісна пухлина, що найбільш часто зустрічається у європейських чоловіків, старших за 70 років. У країнах Європи показники захворюваності на РПЗ складають 96,0 випадків на 100 тис. населення, смертності від РПЗ – 19,3 на 100 тис. населення з тенденцією

до зростання [13,14]. Останнім часом 5-річна відносна виживаність пацієнтів з РПЗ збільшилася з 73,4% в 1999-2001 роках до 83,4% в 2005-2007 роках [15].

Проблемі діагностики, профілактики та лікування неоплазій репродуктивної системи приділяється багато уваги в усьому світі, але досі невирішеними залишаються питання зниження захворюваності на РМЗ та смертності від нього. Не представляється можливим контролювати зростання захворюваності унаслідок відсутності ефективних шляхів первинної профілактики, залишаються відкритими питання діагностики РМЗ.

# 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД ТА АНАЛІЗ ПРОБЛЕМ НЕОПЛАЗІЙ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

## 1.1 Сучасні уявлення про рак молочної залози

Рак молочної залози – злоякісна пухлина залозистої тканини молочної залози. У світі це найчастіша форма раку у жінок, що трапляється протягом життя. Також це друге за частотою після раку легень онкологічне захворювання в популяції взагалі (враховуючи чоловіче населення).

В якості етіологічних чинників виникнення РМЗ описані порушення харчування, гормональні розлади, спадкова схильність, фактори зовнішнього середовища [16]. Їжа, перенасичена легкозасвоюваними жирами [17], гіподинамія та невідповідність між енергопостачанням та енерговитратами виступають факторами ризику в зв'язку з небезпекою розвитку ожиріння та ектопічним ендогенним синтезом стероїдних гормонів [18].

Порушення гормонального гомеостазу, які супроводжуються підвищенням кількості естрогену, прогестерону та інших гормонів, стимулюють проліферацію епітелію молочної залози (МЗ), підвищуючи ризик канцерогенезу. Ризик розвитку РМЗ підвищується при наявності патології МЗ (фіброзна-кістозна хвороба, атипова внутрішньопотокова та внутрішньочасточкова проліферація і т.д.) [19].

Останнім часом з'явилося велика кількість публікацій про вплив спадковості на ініціацію пухлинного процесу в МЗ. Розвиток неопластичного процесу пов'язаний з наявністю генів BRCA1 та BRCA2 та їх поліморфізмом, та менш пенетрантних генів PTEN, P53, ATM, PALB2, CDH1, CHEK2, FANC, NBS1 та інші [20].

Про роль вірусів (ретровірусу, вірусу Епштейн-Бара) в генезі РМЗ проведено не одне дослідження, отримані неоднозначні результати, тому питання про вплив біологічного агенту на канцерогенез в МЗ залишається відкритим [21].

З'явилися відомості про більшу схильність до РМЗ у жінок, які працюють у нічний час в освітлених приміщеннях, що пов'язано з дефіцитом мелатоніну, який виробляється у темну пору доби та має естрогенстабілізуючу дію [22]. Канцерогенною дією стосовно РМЗ володіють також алкоголь та тютюновий дим [23].

Пухлини МЗ класифікують за багатьма критеріями: за системою TMN, клінічними стадіями, гістологічними проявами, ступенем диференціювання, експресією рецепторів пухлинними клітинами, наявністю генного поліморфізму [24].

Згідно класифікації ВООЗ інвазивні форми РМЗ серед всіх різновидів пухлинних процесів у МЗ займають значну частину (26 типів інвазивного РМЗ). Серед них є такі типи, які щодня зустрічаються в роботі морфологів (інфільтративний протоковий та дольковий рак, медулярний рак), так і випадкові гістологічні форми (запальний, онкоцитарний, апокринний рак і т.д.). Серед всіх типів інвазивного РМЗ у 50-80% випадках при гістологічному дослідженні біопсійного та оперативного матеріалу виявляється інфільтративний протоковий рак молочної залози (ІПРМЗ) [25]. Нажаль, ця гетерогенна група аденокарцином не має достатньої кількості специфічних характеристик для однозначного встановлення діагнозу ІПРМЗ в якості конкретного гістологічного типу, так як це відбувається у випадку, наприклад, дольової або трубчастої карциноми [26]. Морфологічні особливості пухлини МЗ дуже варіабельні, маючи ознаки дифузної інвазії клітин у строму у вигляді трабекулярних або тубулярних структур з різною картиною в міжклітинному пухлинному просторі [27].

Згідно молекулярно-генетичної класифікації в більшості досліджень виділяють наступні варіанти РМЗ [28]:

- люмінальний тип А, який характеризується експресією рецепторів естрогену (ER) та/або прогестерону (PR), відсутністю рецепторів другого типу людського епідермального фактору росту (HER2/neu);



- люмінальний тип В – ER та/або PR позитивний, наявність експресії HER2/neu;

- HER2/neu позитивний – відсутність ER та PR, наявність HER2/neu;
- потрійний негативний – не експресується жоден з рецепторів.

На цьому поділ на молекулярно-генетичні підвиди не зупинився. На сьогодні відомо за різними авторами 7 або 8 клініко-морфологічних варіантів РМЗ, які включають поділ люмінального типу В на два підвиди (HER2/neu позитивний та HER2/neu негативний) з урахуванням проліферативної активності клітин, потрійний негативний РМЗ поділяють на без базальноклітинного фенотипу та з ним, оцінюючи експресію цитокератину 5, CD17 (с-kit), епідермального фактору росту 1-го типу і т.д. [29].

Класифікуючи кожний конкретний випадок, морфолог не тільки розширює морфо-гістологічний опис РМЗ, а й покращує встановлення прогнозу та цілеспрямовує лікування клініцистів.

На перебіг будь-якої неоплазії впливають не тільки особливості паренхіматозного компоненту пухлини, а й стан її стромы. У морфогенезі пухлинного процесу МЗ зміни якісного складу стромального компоненту мають важливе значення [30]. Серед них утворення біомінералізацій та лімфо-лейкоцитарна імунна реакція представляють неабиякий інтерес для вивчення морфогенезу пухлинного процесу.

Як відомо, ріст і функціонування будь-якого органу і тканини підпорядковується загальному впливу нервової і гуморальної систем макроорганізму. Не виключенням є і пухлинна тканина. Але, на сьогоднішній день, в багатьох дослідженнях гостро обговорюється питання участі процесу ауторегуляції та протипухлинного імунітету в ньому. Кількісний та якісний склад мікрооточення пухлини відіграє одну з ключових ролей. Відомості про їх вплив суперечливі. Дослідження взаємозв'язку імунної реакції зі ступенем поширеності РМЗ показали, що зі зменшенням рівня лейкоцитарної інфільтрації (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD37, CD38, CD163) навколо пухлини збільшується частота ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Цей факт пояснюється участю клітин імунної системи, з одного боку, в оточенні пухлини та обмеженні подальшого її поширення, а з іншого, в здатності проявляти цитотоксичну дію проти фенотипово-чужорідних ракових клітин МЗ [31]. Іншою точкою зору є дослідження про стимулюючий вплив інфільтрату на прогрес канцерогенезу [32]. Показано, що імунне мікрооточення пухлини визначає проліферативну активність, міграцію та метастазування клітин. Цей процес здійснюється як завдяки здатності клітин сприймати сигнальні молекули типу прозапальних цитокінів, селектинів, хемокінів, джерелом яких є клітини запалення, так і самостійно їх виділяти [33]. Але, як виявилось, прогноз РМЗ залежить більше від якісного складу інфільтрації [34].

## **1.2 Сучасні уявлення про епідеміологічні, етіологічні, клінічні та діагностичні особливості первинного раку маткових труб**

Маткова труба (МТ) – найрідкісніша локалізація злоякісних пухлин жіночих статевих органів. Stewart та ін. виявили, що рівень захворюваності на ПРМТ у жінок у США з 1998 по 2003 рік становив 0,41 на 100000 жінок [35]. Ряд авторів намагаються пояснити рідкість виникнення цієї неоплазії низькою мітотичною активністю нормального ендосальпінксу. За іншими даними причиною того, що в тілі і шийці матки частіше виникають пухлині процеси, ніж в МТ (хоча вони мають спільне ембріональне походження – розвиваються з мюллерівських ходів), є вплив екзогенних канцерогенів. МТ більше захищена від впливу таких сполук, тому що істмічний сфінктер перешкоджає проникненню рідини з порожнини матки. З віком м'язова активність сфінктера і перистальтика стінки труби знижуються. При облітерації ампулярного кінця труби хронічний застій секрету може розглядатися, з однієї сторони, як чинник, що перешкоджає виникненню раку і з іншої сторони, як фактор, що веде до виникнення гіперпластичних процесів трубного епітелію. Враховуючи тісну анатомічну та функціональну

спільність яєчника і МТ, їх гормональний взаємозв'язок, при „злюкисних тубооваріальних пухлинах” дуже часто важко встановити топичність початкового пухлинного процесу [36]. Найчастіше в пухлинному конгломераті первинність ураження (МТ чи яєчник) і шляхи поширення пухлинного процесу визначити важко навіть при скерованому морфологічному дослідженні операційного матеріалу. Тому, логічно припустити, що розвиток пухлинного процесу у МТ у практиці гінекологів зустрічається значно частіше [37]. На сьогодні вважається, що ПРМТ становить 1,5-2% серед раку геніталій і до 2-3% серед раку додатків матки [38].

Чітко визначеної думки з питання причин розвитку ПРМТ сучасна онкогінекологія поки не має. Одним із факторів виникнення неоплазії вважають хронічні запальні захворювання тазових органів [39]. Описані випадки розвитку ПРМТ на фоні туберкульозу [40], хоча його частка в розвитку пухлинних процесів у МТ незначна.

В анамнезі у пацієнок нерідко відзначається відсутність пологів або наявність безпліддя, хоча Clayton і співавт. повідомили про сприятливий прогноз у жінок, що не народжували [41]. Доведено, що вживання оральних контрацептивів знижує ризик виникнення ПРМТ [42], а високий паритет є захистом від цього захворювання. В той час, останні публікації доводять ризик виникнення даної неоплазії при проведенні замісної гормонотерапії жінкам перименопаузального віку [43]. У зарубіжній літературі описаний випадок розвитку трубної карциноми після трьох невдалих спроб стимуляції овуляції з метою проведення екстракорпорального запліднення [44].

В останні роки розглядається теорія вірусної етіології у розвитку ПРМТ, зокрема роль вірусу герпесу II типу, вірусу папіломи людини та хламідійної інфекції [45]. Не можна повністю виключити і вплив генетичної схильності – деякі з пацієнок являються носіями патологічної мутації *BRCA1* і *BRCA2* генів. У жінок, що є носіями мутацій *BRCA1/2* отримані

докази того, що фімбріальний відділ фаллопієвих труб є важливим місцем виникнення раку [46].

Онкологічні захворювання МТ до операції діагностуються дуже рідко (0-21%). Низький рівень захворюваності на злоякісні новоутворення цієї локалізації і їх неспецифічні і різноманітні симптоми пояснюють труднощі з прийняттям правильного передопераційного діагнозу [47]. ПРМТ з його неспецифічними симптомами дуже часто імітує інші захворювання органів малого тазу, такі як тубоваріальний абсцес, пухлини яєчників і позаматкову вагітність. Відносно рання поява клінічних симптомів, у порівнянні з оваріальною карциномою, дозволяє виявити захворювання на більш ранніх стадіях [48].

Сьогодні діагноз первинної карциноми МТ проводиться на основі критеріїв, які були запропоновані Nu CY ще в 1950 році [49] та доповнені Sedlis [154]:

1. Пухлина при макроскопічному дослідженні локалізується в МТ.
2. При мікроскопічному дослідженні слизова оболонка повністю уражена.
3. Якщо стінка труби ушкоджена на великому протязі, повинен бути наявний перехід між інтактним і ураженим трубним епітелієм.
4. При поширенні неоплазії більша частина пухлини міститься в МТ, а не в яєнику або матці.

Хоча ці критерії визнаються більшістю авторів, вони не завжди дозволяють достовірно встановити діагноз. Частіше такі проблеми виникають при розповсюдженні первинного вогнища на сусідні органи та при рідкісних гістологічних формах пухлин.

На ранніх стадіях захворювання МТ макроскопічно може бути незмінена. При розростанні пухлини відбувається її розтягнення та деформація, яка набуває ковбасоподібної, овоїдної або неправильної форми. Пухлина, як правило, має вигляд «кольорової капусти» з дрібногорбистою, дрібноворсистою поверхнею сірого або рожевого кольору. Всередині пухлинного новоутворення в МТ виникають крововиливи, некрози,

порушення прохідності, можливий розрив розтягнення стінок труби. Зовнішня поверхня ушкодженої фаллопієвої труби набуває сіро-синюшого або темно-багряного кольору, що обумовлено різко вираженими дисциркуляторними порушеннями. При запаяному ампулярному отворі труби розвивається картина гідро-, гемато- чи піосальпінксу. Саме з цієї причини рекомендується всі розширені МТ розкривати та досліджувати інтраопераційно. З метою недопущення помилок пропонують після фіксації формаліном виконувати серійні зрізи МТ через кожні 2-3 мм, звертаючи особливу увагу на фімбріальні відділи [50]. У разі відкриття отвору ампули пухлинні маси можуть виступати в черевну порожнину у вигляді окремих пухлинних вузлів або бородавчастих розростань.

### **1.3 Закономірності поширення раку передміхурової залози та його клініко-морфологічні особливості**

Рак передміхурової залози (РПЗ) – це злоякісна пухлина, що найбільш часто зустрічається у європейських чоловіків, старших за 70 років. У країнах Європи показники захворюваності на РПЗ складають 96,0 випадків на 100 тис. населення, смертності від РПЗ – 19,3 на 100 тис. населення з тенденцією до зростання [13,14]. Останнім часом 5-річна відносна виживаність пацієнтів з РПЗ збільшилася з 73,4% в 1999-2001 роках до 83,4% в 2005-2007 роках [15].

До факторів, що сприяють розвитку РПЗ, належать вік, спадковість, забрудненість навколишнього середовища, хронічні запальні процеси, наявність патологічних включень (біомінерали та крохмальні тільця) в тканині передміхурової залози (ПЗ), присутність інших пухлин сечостатевої системи, зокрема сечового міхура, покращення методів діагностики [51,52].

Органомінеральні агрегати є невід'ємними елементами будови багатьох систем живих організмів. Поряд з генетично зумовленими мінеральними утвореннями (кістки, зуби та ін.) широко розповсюджені патогенні біоліти.

До їх числа відносять, зокрема, ниркові, жовчні камені, продукти кальцифікації серцевих клапанів, а також камені паренхіматозних органів, зокрема простати [53]. Труднощі вивчення патогенних мінералів зв'язані, у першу чергу, зі складним речовинним і елементним складом каменів, що містять як мінеральні (часто дуже погано кристалізовані), так і органічні компоненти, які дуже важко розділити [54]. Крім того, механізми утворення й росту кристалічних фаз, що входять до складу каменів, пов'язані складним взаємозв'язками, котрі на даний момент вивчені недостатньо [55].

В останні роки зросла частота запальних захворювань чоловічих статевих органів. Одне з перших місць серед цих захворювань займає неспецифічний хронічний простатит, причому спостерігається перевага стертих та прихованих його форм [56]. Одним із наслідків такого патоморфозу є утворення конкрементів у паренхімі передміхурової залози. Широке запровадження в клінічну практику ультразвукових методів дослідження (УЗД) призвело до зростання частоти виявлення простатолітіазу [57]

Перше повідомлення про камені в передміхуровій залозі зробив Donatus в 1586 р. Повторно простатолітіаз описав англійський лікар Поль в 1737 році. У 1861 році Генрі Томпсон, описав крохмальні тільця (КТ) (*concreta amylacea*) всередині простатичних залоз і вперше запропонував гіпотезу, що ці тільця є попередниками конкрементів [58].

У роботі Cross P.A., Bartley C.J., McClure J. вказувалося на походження *concreta amylacea* з  $\beta$ 2-мікроглобуліну, який поступає у просвіт простатичних залоз з рефлюксною сечі [59]. КТ ростуть апозиційно, амілоїдний матеріал відкладається навколо центру, який може походити зі злушеного епітелію. Нещодавнє дослідження простатичних включень імуногістохімічними методами показало ненадійність даного підходу, так як білки простатичних конкрецій знаходяться в амілоїдній формі, а не в природному стані. Незважаючи на це, сучасними біохімічними і біофізичними методами було

встановлено присутність прозапальних кальційзв'язувальних білків кальгрануліна А та кальгрануліна Б (S100A8 і S100A9) [60].

При дослідженні складу зразків КТ, отриманих з операційного матеріалу хворих на аденому та рак передміхурової залози, біохімічними і біофізичними методами, деякі білки було ідентифіковано. До них відносяться прозапальні кальційзв'язуючі протеїни S100A8 та S100A9, відомі як кальгранулін А та кальгранулін В, сироватковий альбумін, альфа-1 кислий глікопротеїн, цинк-альфа-2-глікопротеїн,  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниці гемоглобіну, нейтрофільні дефенсин 1 та мієлопероксидаза, гаптоглобулін, катепсин G, простатспецифічний антиген. Також були виявлені білки, пов'язані з кишковою паличкою – білки теплового шоку, ко-шапероніни, регуляторна субодиниця АТФ-залежної протеази [60].

### **Висновки до першого розділу**

Узагальнюючи вище зазначене, стає зрозумілим, що РМЗ, ПРМТ та РПЗ є поліетіологічними захворюванням, перебіг яких залежить як від впливу на організм екзогенних, так і ендогенних факторів, які можуть виступати, з однієї сторони, ініціюючим фактором канцерогенезу, а з іншої сторони, постійним індуктором прогресування злоякісного процесу. Розуміння механізму впливу кожного окремого фактору на пухлинний процес та можливість впливу на нього можуть виступати стримуючим фактором розвитку та існування неоплазій. Незважаючи на складності інтерпретації даних різних джерел, досвід навіть незначного числа спостережень являє собою безсумнівний науково-практичний інтерес.

## **2 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПУХЛИН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ**

### **2.1 Захворюваність на рак молочної залози в Сумській області за 2006-2016 рр. та їх клініко-морфологічна характеристика**

Захворюваність на РМЗ у Сумській області, як в Україні та світі в цілому, продовжує щорічно зростати, що пов'язано з поширенням цієї зловісної недуги та, в якійсь мірі, з вдосконаленням діагностики захворювань МЗ. Так в період з 2006 по 2016 роки число хворих, прооперованих в Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері з приводу РМЗ, збільшилося на 37% (2006 рік – 222, 2016 – 305). В структурі загальної патології у прооперованих РМЗ займає також лідируюче місце. Так, у 2006 році з 570 прооперованих РМЗ склав 39% (у 22% діагностовано фіброаденому, 38,5% складала різні форми фіброзно-кістозної хвороби та 1 випадку діагностовано фібросаркому), а у 2016 році епітеліальні неоплазії МЗ були виявлені у 46% випадків (всього прооперовано 662 жінки), у 25% та у 29% фіброаденоми та фіброзно-кістозні хвороби відповідно.

Щодо розподілу по районах, то згідно даних відділу статистики при Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері відносно великі показники захворюваності на РМЗ спостерігаються в Шосткінському, Ямпільському та С-Будському районах, при більш низьких показниках в Краснопільському, В-Писарівському та Тростянецькому районах (рис. 2.1). Так, розраховуючи на 100 тис. населення, кількість жінок, хворих на РМЗ, в північних районах майже в два рази переважає над онкохворими з відносно «екологічно-чистих» районів Сумської області.

Аналіз гістологічних форм РМЗ показує, що серед них на першому місці стоїть ІПРМЗ (90% випадків). Такі варіанти злоякісного процесу МЗ як медулярний рак, слизовий рак, рак Педжета, часточковий інфільтративний рак та неінфільтративні часточково-протокові варіанти РМЗ складають близько 10%. Ключових відмінностей в розподілі РМЗ за гістологічними типами, порівнюючи з обласними показниками, в «екологічно-чистих» та



«екологічно-забруднених» регіонах області за період 2004-2014 роки (578 випадків) не встановлено (табл. 2.1): 91% приходить на ІПРМЗ та 9% на всі інші форми РМЗ.

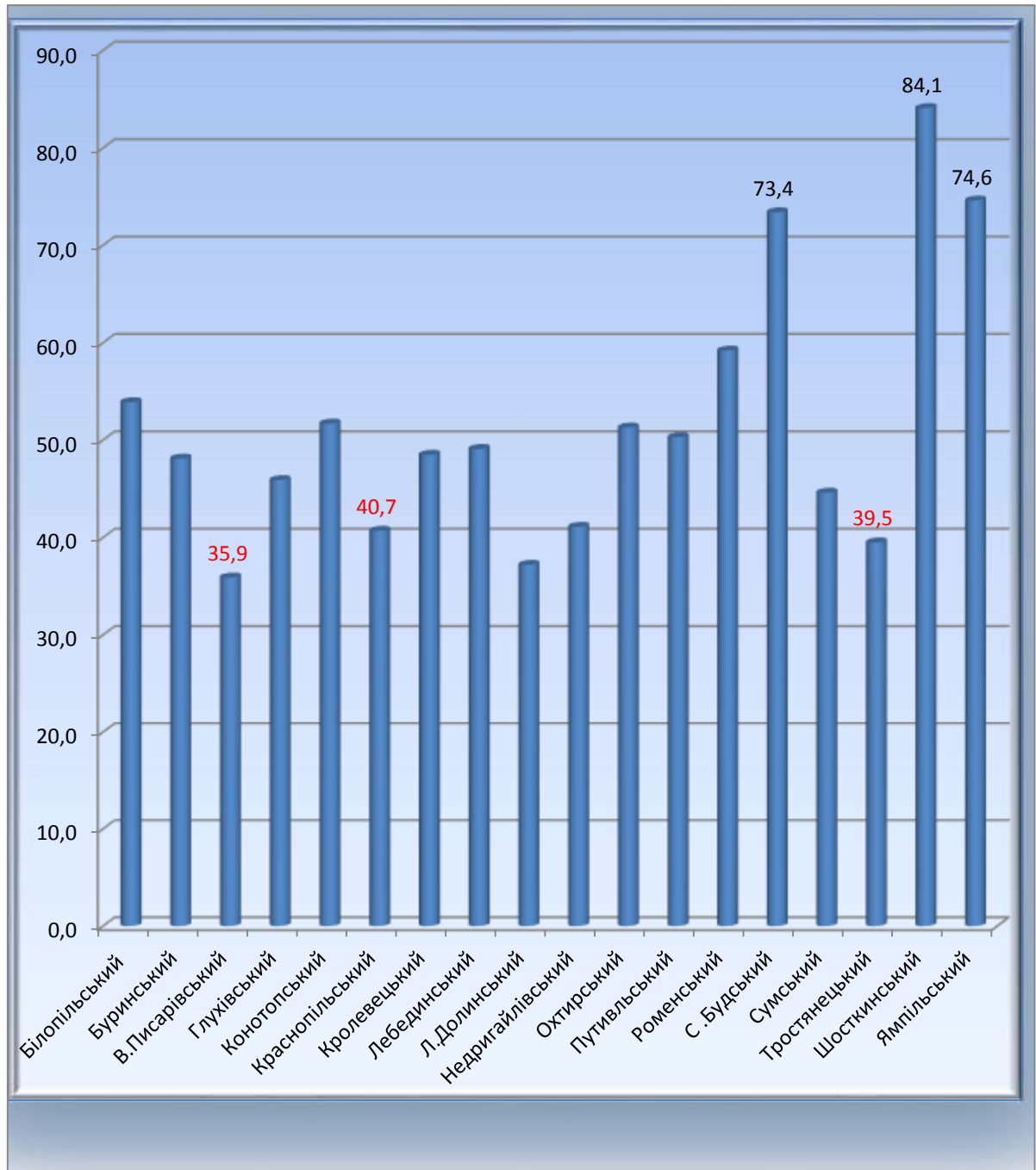


Рисунок 2.1 – Захворюваність на РМЗ в Сумській області за 2016 рік (на 100 тис. населення).

Таблиця 2.1 – Гістологічні види РМЗ в районах Сумської області за період 2006-2016 років

	Види РМЗ				
	ІПРМЗ	Медулярний рак	Слизовий рак	Рак in situ	Часточковий рак
Шосткинський	157	5	3	3	5
Ямпільський	89	5	2	2	3
С-Будський	96	3	0	1	2
В-Писарівський	61	2	2	1	3
Тростянецький	70	1	0	2	2
Краснопільський	53	1	1	1	2

Більш детально були досліджені випадках ІПРМЗ, що діагностовано за період 2012-2015 років. Вік пацієток був в діапазоні від 42 до 76 років. Середній вік склав 59 років.

При морфологічному дослідженні операційного матеріалу в усіх випадках визначалося вузлове ураження МЗ, в більшості випадків з необмеженими контурами, переважно щільної консистенції (іноді хрящової щільності), який різко відрізняється по кольору від навколишньої тканини МЗ. Пухлинний вузол міцно пов'язаний з навколишньою тканиною, ріжеться з прикладанням зусиль. Поверхня зрізу сірого кольору, іноді видно крововиливи, кальцифікати, які визначалися візуально або за характерним звуком під час проведення розрізу, та вогнища некрозу жовтого кольору (рис. 3.2).

Розміри зони ураження коливаються від 1,3см до 12,0см в діаметрі. Контури ракового вузла в більшості випадків нерівні та у вигляді тяжів, які проникають у тканину МЗ з формуванням зірчастої конфігурації. У 5 випадках пухлина мала рівні контури.

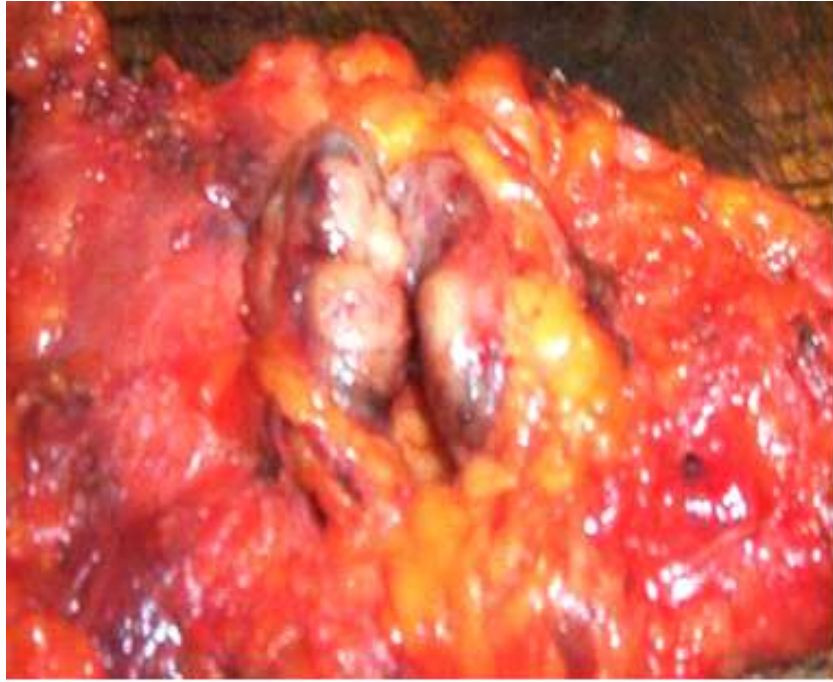


Рисунок 2.2 – Вузол інфільтративного раку з вторинними змінами у вигляді крововиливу та некрозу.

Патологічні вогнища розташовувались у 58% випадків у лівій МЗ, у 3 випадках виявлено білатеральне ураження. 45% уражень знаходилось у верхнезовнішньому квадранті, 28% – у центральному, 22% – у верхневнутрішньому та у 5% – у нижнезовнішньому та нижневнутрішньому квадрантах МЗ. У 4 випадках рак поширювався на шкіру. Гематогенне поширення пухлини, згідно клінічних даних, виявлено у 3 випадках. Статистично достовірного взаємозв'язку між макроскопічними особливостями пухлинного вогнища та групою розподілу тканини не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Аналізуючи вищезазначене, можна стверджувати, що захворюваність на РМЗ в Сумській області неухильно росте та за останні 10 років її показники збільшилися на 37%. Серед всіх видів неоплазій переважає ІПРМЗ (91%). Залежності між формою, розміром, наявністю метастазів, поширенням на навколишні тканини та групою розподілу тканин не виявлено.

## 2.2 Епідеміологічна характеристика первинного раку маткових труб у Сумській області за 2006-2016 рр.

При вивченні епідеміологічних даних захворюваності на ПРМТ у Сумській області за даними канцер-реєстру СОКОД упродовж періоду 2011-2015 років було виявлено, що в 2011 році спостерігаються підвищення захворюваності в 2,5 рази в порівнянні з загальноукраїнськими показниками. У період 2012-2013 роки та в 2015 році показники захворюваності в Сумській області в 2 рази нижчі за загальнодержавні. У 2014 році відповідний показник захворюваності співпадає із загальноукраїнським (рис. 2.3).

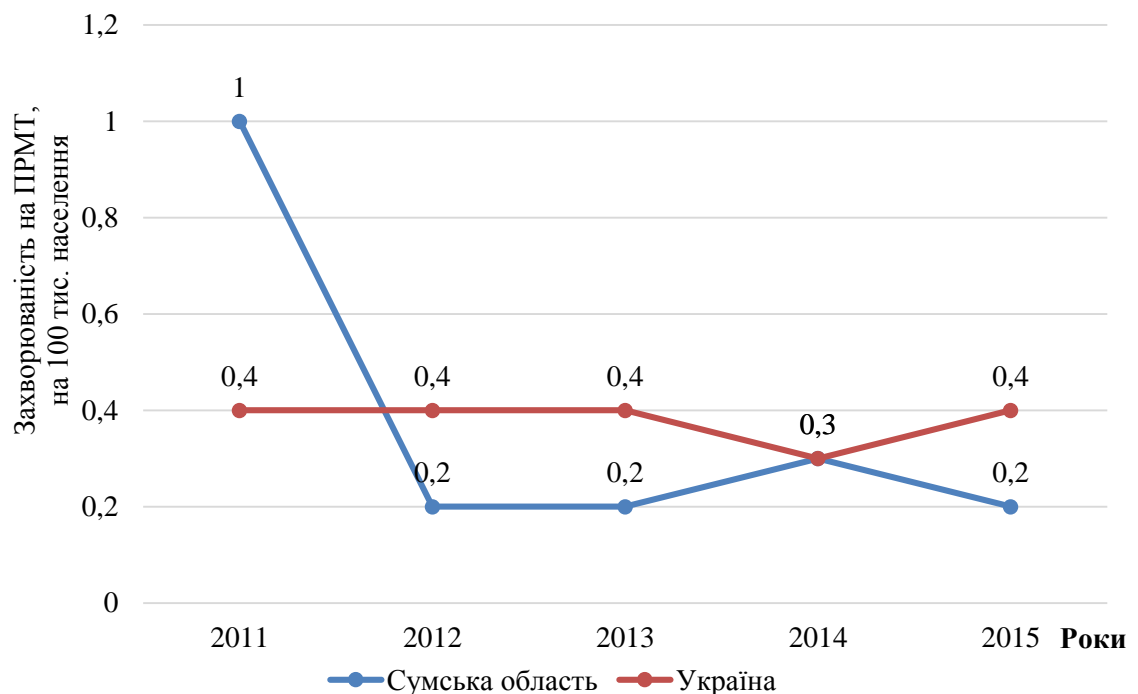


Рисунок 2.3 – Показники захворюваності на ПРМТ у Сумській області та Україні упродовж 2011-2015 років.

За даними Національного канцер-реєстру, у період 2005-2015 років у Сумській області було зареєстровано 32 випадки ПРМТ (у середньому в рік – 2,9 випадків), що склало 1,13% серед усіх раків жіночих статевих органів і 4,36% – серед злоякісних пухлин додатків матки.

Щодо розподілу по районах, то згідно даних відділу статистики при Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері відносно високі показники захворюваності на ПРМТ спостерігаються в Конотопському, Липоводолинському, Охтирському та Роменському районах при значно нижчих показниках у Білопільському, Шосткинському, Глухівському, Путивльському, Краснопільському районах та м. Суми (рис.2.4). Крім того, у Ямпільському, С-Будському, В-Писарівському, Тростянецькому, Буринському, Лебединському та Недригайлівському районах за даний період не зареєстровано ні одного випадку ПРМТ.

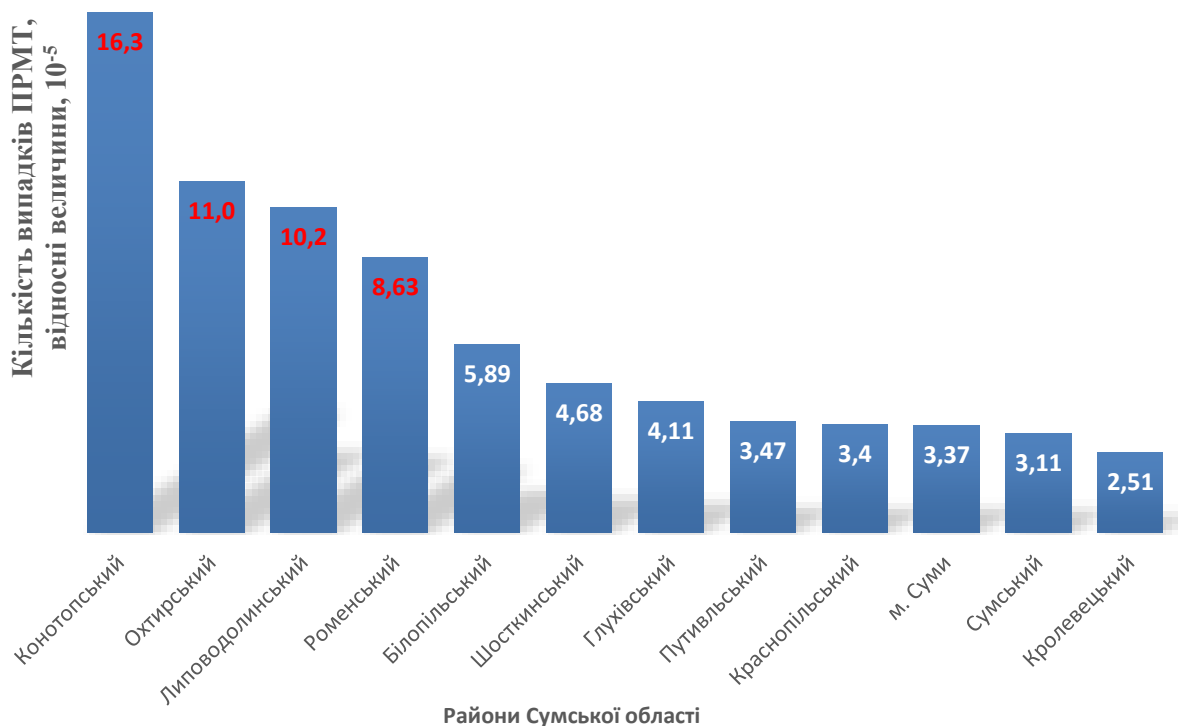


Рисунок 2.4 – Захворюваність ПРМТ у Сумській області за 2005-2015 роки (відносні величини,  $10^{-5}$ ).

Вік хворих з ПРМТ у досліджуваній групі (71 випадок) коливався в межах від 35 до 89 років, в середньому складаючи  $61,1 \pm 7,8$  років. Найбільш часто ПРМТ спостерігався у віковій групі 50-69 років (51 випадок, або 71,8%).

49 жінок (69,0%) з ПРМТ були в постменопаузі, з середнім періодом після менопаузи 6,3 років (діапазон: від 1 до 32 років) (рис. 2.5).



Рисунок 2.5 – Розповсюдженість ПРМТ у залежності від вікового періоду життя жінки.

При аналізі характеру пухлинного росту ПРМТ були виділені такі особливості: у 83,1% випадків відмічено одностороннє ураження, причому ліва МТ вражалась пухлиною дещо частіше (31 випадок, 43,7%), ніж права (28 випадків, 39,4%), але ця різниця не була статистично достовірною ( $p > 0,05$ ). Двобічне ураження спостерігалось в 12 випадках (16,9%).

Достовірно частіше злоякісна пухлина розташовувалась в ампулярному відділі МТ.

## 2.3 Аналіз захворюваності на злоякісні пухлини передміхурової залози в сумській області

Під час вивчення захворюваності на РПЗ за даними обласного канцер-реєстру звертає на себе увагу тенденція до зростання захворюваності впродовж періоду спостереження (рис. 2.6). Водночас за всі роки спостереження ці показники були нижчі, аніж загальнодержавні ( $29,6 \pm 1,5$  проти  $34,86 \pm 0,78$ ).

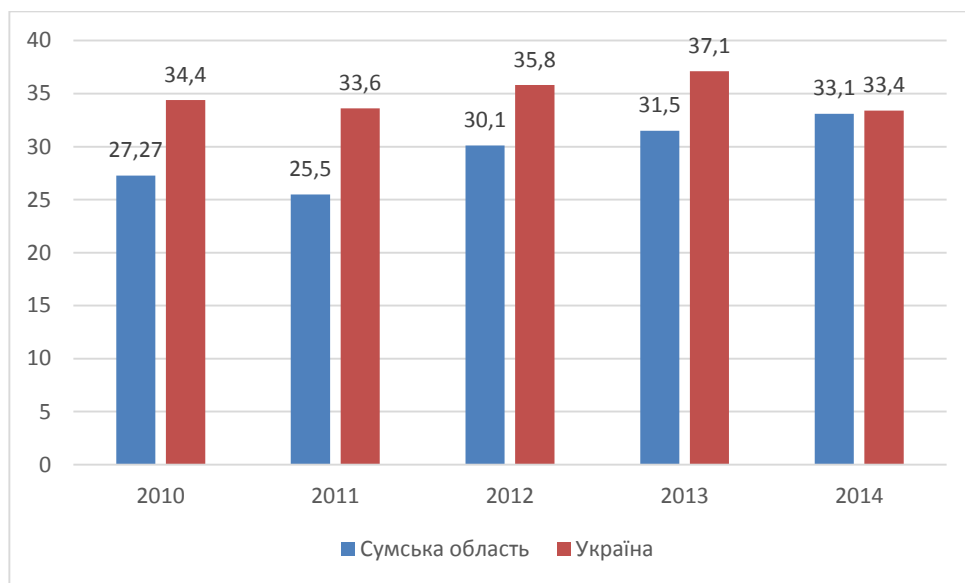


Рисунок 2.6 – Показники захворюваності на РПЗ серед населення Сумської області та України впродовж 2010-2014 років.

За даними Національного канцер-реєстру України, за період з 2010 по 2014 роки в Сумській області було зареєстровано 768 випадків РПЗ (в середньому  $153,6 \pm 7,75$  за рік).

До районів з найвищою захворюваністю на РПЗ належать Буринський ( $45,76 \pm 9,72$ ), Великописарівський ( $39,3 \pm 6,3$ ), Білопільський ( $37,14 \pm 3,95$ ) та Кранснопільський ( $36,0 \pm 5,04$ ) райони, а також м. Суми ( $35,94 \pm 1,62$ ). Саме в цих місцевостях спостерігалися показники, вищі за національні. У Конотопському ( $20,16 \pm 3,51$ ), Сумському ( $23,92 \pm 6,76$ ), Роменському ( $24,06 \pm 2,71$ ), Глухівському ( $25,1 \pm 6,88$ ) та Липоводолинському ( $26,3 \pm 5,00$ )

районах Сумської області відзначалися найнижчі показники захворюваності на РПЗ. Середній вік чоловіків, хворих на РПЗ, складає  $71,21 \pm 1,09$  років. Пік захворюваності припадає на вікову групу від 66 до 79 років.

Таблиця 2.2 – Рівень захворюваності у районах Сумської області впродовж 2010-2014 років.  $X_c$  – середній показник захворюваності,  $\sigma$  – стандартне відхилення,  $Me$  – медіана,  $m$  – середня похибка середнього арифметичного.

№ з/п	Район	2010	2011	2012	2013	2014	$X_c$	$\sigma$	$Me$	$M$
1	Білопільський	33,2	40,7	49,2	33,2	29,4	37,14	7,89	33,2	3,95
2	Буринський	34,2	23,6	56	73,4	41,6	45,76	19,44	41,6	9,72
3	В.Писарівський	30,6	30,9	-	42,2	53,5	39,3	10,90	36,55	6,30
4	Глухівський	27,8	11	11,2	33,8	41,9	25,14	13,76	27,8	6,88
5	Конотопський	20,7	8,8	19,5	26,7	25,1	20,16	7,02	20,7	3,51
6	Краснопільський	25,9	28,2	35,5	49,9	43,2	36,54	10,08	35,5	5,04
7	Кролевецький	24,1	16,1	37,9	27,3	27,6	26,6	7,84	27,3	3,92
8	Лебединський	24,6	18,1	18,2	36,9	56,3	30,82	16,17	24,6	8,09
9	Л.Долинський	24,6	31,3	10,6	43,1	21,9	26,3	12,00	24,6	5,00
10	Недригайлівський	27,6	24,8	33,5	59,1	34,4	35,88	13,59	33,5	6,79
11	Охтирський	25,2	25,7	51,5	14,4	17,3	26,82	14,64	25,2	7,32
12	Путивльський	23,3	29,4	-	29,8	-	27,5	3,64	29,4	2,58
13	Роменський	28,6	21,7	30,3	16,9	22,8	24,06	5,43	22,8	2,71
14	С.Будський	27,4	-	12,1	49	24,9	28,35	15,31	26,15	8,85
15	Сумський	21,3	13,6	20,3	16,9	47,5	23,92	13,53	20,3	6,76
16	Тростянецький	32,3	52,2	11,7	11,8	23,8	26,36	16,86	23,8	8,43
17	Шосткинський	27,6	24,1	22	42,2	51,5	33,48	12,80	27,6	6,40
18	Ямпільський	23,8	25,3	51,3	17,3	26,5	28,84	13,05	25,3	6,52
19	м. Суми	35,4	37,3	40,8	33,5	32,7	35,94	3,25	35,4	1,62
20	<b>Всього по області</b>	27,3	25,5	30,1	31,5	33,1	29,6	3,01	30,1	1,50
21	<b>По Україні</b>	34,4	33,6	35,8	37,1	33,4	34,86	1,57	34,4	0,78

Аналіз даних про захворюваність на РПЗ серед населення Сумської області вказує на велику відмінність та неоднорідність цих показників серед



різних районів. За останні роки рівень захворюваності саме на РПЗ в Сумській області має тенденцію до зростання, але залишається нижчим за загальнодержавний.

Високий рівень захворюваності саме в південно-східних регіонах можна пояснити високим антропогенним забрудненням навколишнього середовища, підвищеною концентрацією підприємств хімічної промисловості, особливостями кліматичних та медико-демографічних факторів, а також їх поєднанням.

### **3 ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТКАНИНИ ПУХЛИН**

#### **3.1 Гістологічне дослідження тканини раку молочної залози**

Мікроскопічне дослідження проводилося на пухлинах МЗ, в яких після забарвлення гематоксиліном та еозином було встановлено діагноз «Інфільтративний протоковий рак молочної залози». ІПРМЗ характеризується формуванням гнізд, кластерів та трабекул, хоча деякі пухлини відрізняються солідним ростом з незначною кількістю строми. В частині пухлин виявляються чіткі тубулярні структури з просвітом у центрі. Клітини доволі варіабельні за будовою. Цитоплазма частіше буває широкою та еозинофільною. Ядра округлі, монорморфні або з вираженим поліморфізмом і добре помітними ядерцями. Мітотична активність сильно варіює – від повної відсутності до 10-20 та більше в одному полі зору. Обов'язковою умовою є вихід пухлинного росту за межі базальної мембрани протоків. Поблизу фокусів інфільтративної карциноми часто зустрічаються вогнища протокової карциноми *in situ*. Виявляються ділянки некрозу та гіалінозу. В міру зниження диференціювання раку об'ємна частина строми зменшується, пухлинні клітини формують солідні поля. У деяких випадках переважає фіброзна строма, а пухлинні клітини представлені окремими клітинами чи ланцюгами клітин. В інших випадках можуть переважати відносно відокремлені залозисті комплекси. Тільки коли всі ці ознаки пухлинного поширення займають більше 50% пухлинних полів зору, тканина підлягала подальшому дослідженню, бо була віднесена до ІПРМЗ. При наявності менше 50% – виставлявся діагноз «Рак змішаного типу» чи якийсь специфічний варіант інвазивного РМЗ, і тканина автоматично виключалась із групи дослідження.

В залежності від наявності тубулярних структур, рівня проліферативної активності клітин (кількості мітозів) та рівня клітинного атипізму пухлини були розподілені на три групи:

1. G1 – високодиференційовані пухлини (низького ступеня злоякісності);

2. G2 – помірно диференційовані пухлини (помірного ступеня злоякісності);
3. G3 – низькодиференційовані пухлини (високого ступеня злоякісності).

Для G1 ступеню диференціювання РМЗ (рис. 3.1) характерним є утворення тубулярних структур, які займають більше 75% площі препарату. Цей вид пухлини найбільш наближений до проліферативних варіантів фіброзно-кістозної хвороби. Більшість клітин мають правильну форму та дрібні ядра, інколи простежуються різні варіанти ядерного і клітинного поліморфізму.

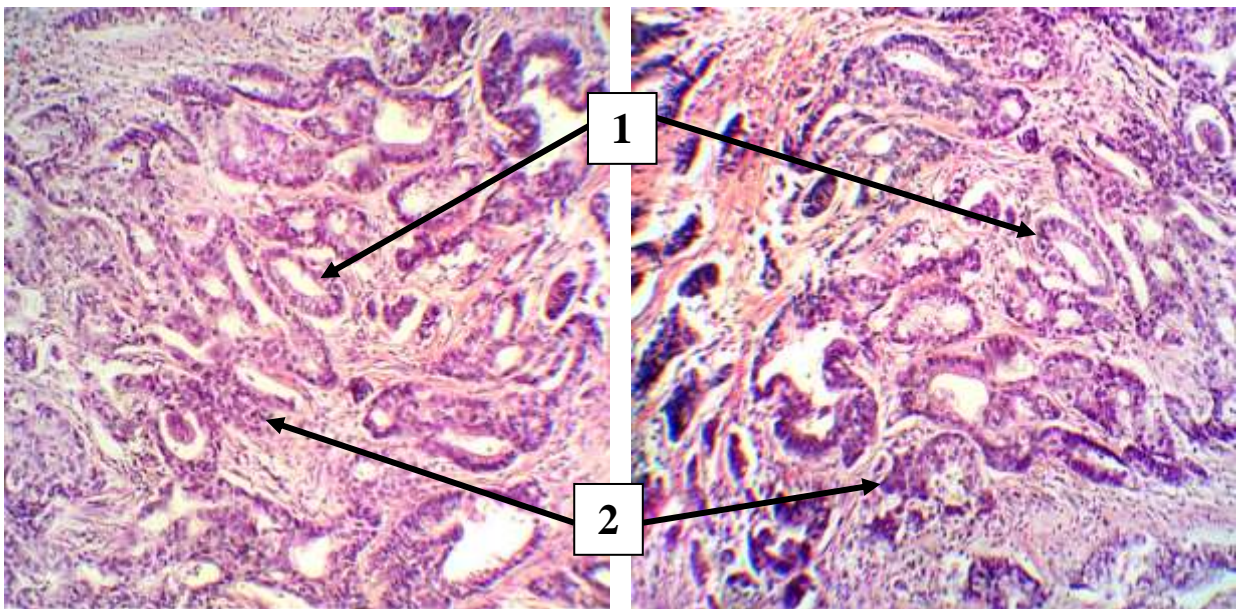


Рисунок 3.1 – ІПРМЗ низького ступеню злоякісності.

1 – тубулярні структури, 2 – ділянки інвазії.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 100$ .

Мітотична активність у високодиференційованій пухлини низька – від повної її відсутності до 10-15 мітозів у 10 полях зору при оптичному збільшенні мікроскопу  $\times 400$ . Структури раку можуть повторювати будову протоків, але в стромі присутні окремі комплекси пухлинних клітин, що підтверджує інвазивний тип росту пухлини. Згідно класифікації С.В. Elston та І.О. Ellis пухлина відповідає 3-5 сумі балів.

ІПРМЗ помірного ступеню злоякісності (рис. 3.2) характеризується поступовим зменшенням відсотку поширеності тубулярних структур серед пухлинної тканини, які подекуди займають не більше 10% (G2). Неопластичні клітини мають різний ступінь клітинного та ядерного поліморфізму. В них присутній значний проліферативний потенціал за рахунок значної кількості мітозів.

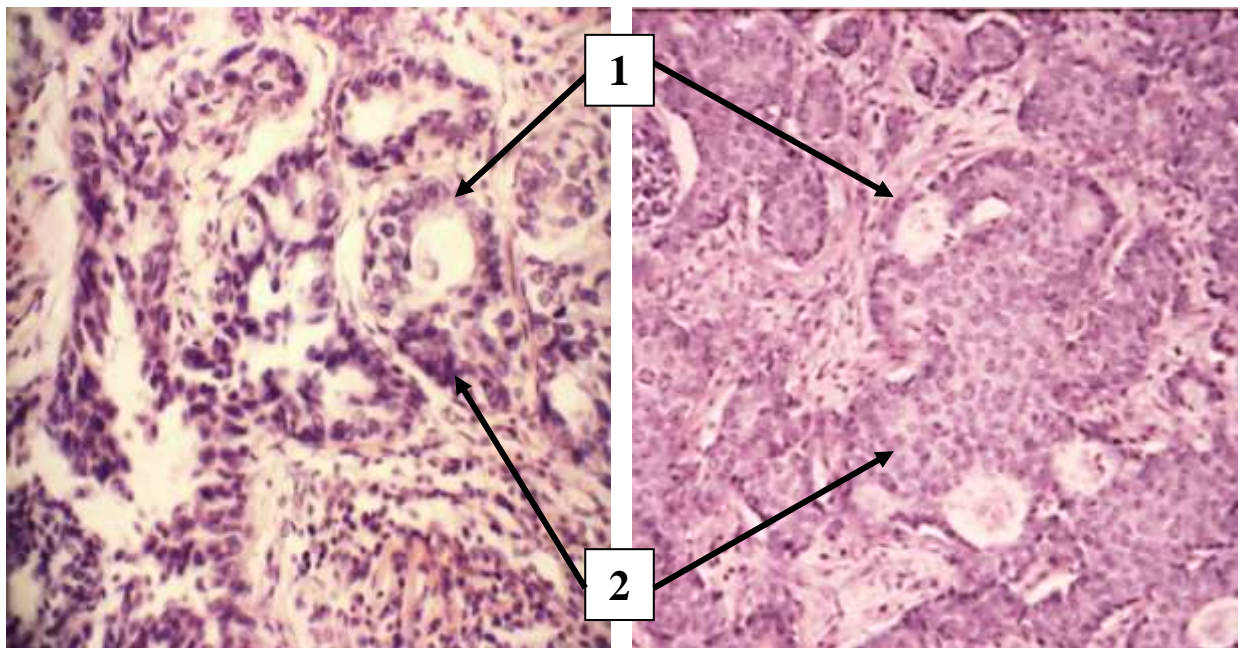


Рисунок 3.2 – ІПРМЗ помірного ступеню злоякісності.

1 – тубулярні структури, 2 – солідні утворення.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 150$ .

Гістологічна картина пухлини знаходиться посередині між високо та низькодиференційованими варіантами РМЗ, тому на препараті можна знайти поля як одного, так і іншого варіантів пухлини МЗ.

У помірнодиференційованій неоплазії іноді присутні ділянки солідно-альвеолярної будови і, навпаки, відмічається скірозний тип росту, коли на фоні гіалінозу стромі клітини формують ланцюжки, дрібні залозисті структури, невеликі солідні скупчення. В препараті помітні ділянки некрозу та

дистрофічні зміни. Згідно класифікації С.W. Elston та I.O. Ellis даний вид неоплазії відповідає 6-7 сумі балів.

G3 ступінь диференціювання ІПРМЗ (рис. 3.3) характеризується майже повною відсутністю тубулярно-залозистих структур, вираженим клітинним та ядерним атипізмом, значною кількістю патологічних мітозів, багатоядерністю, гіперхроматозом ядер.

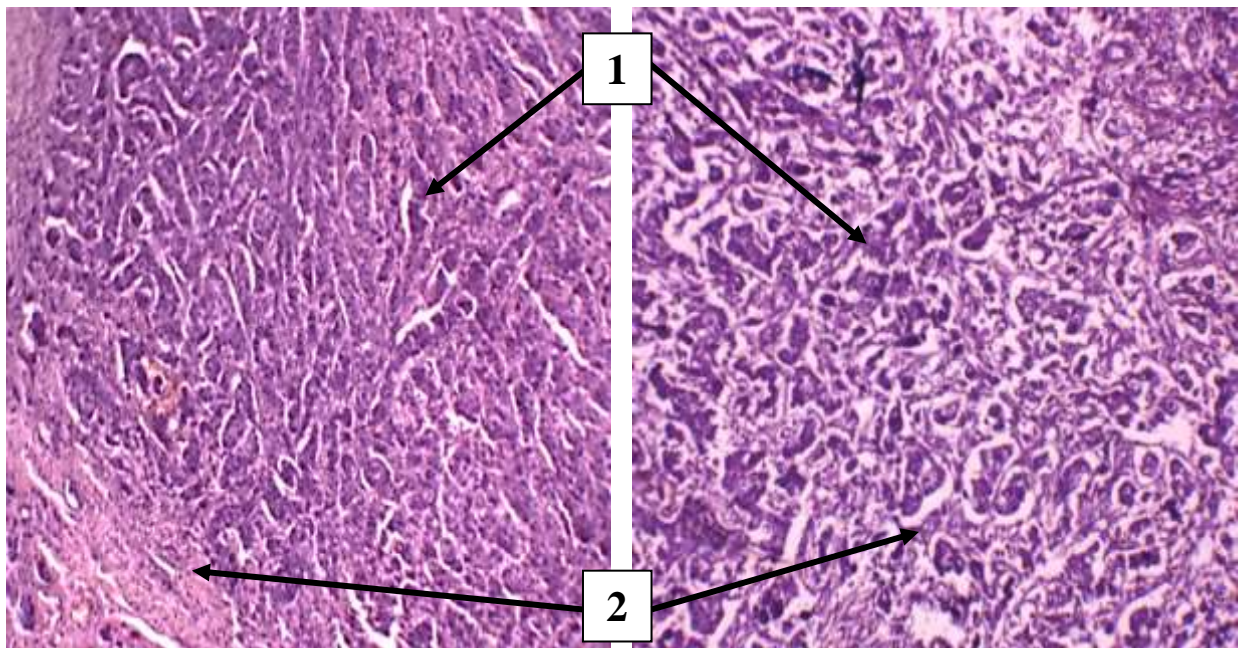


Рисунок 3.3 – ІПРМЗ високого ступеню злоякісності.

1 – паренхіма пухлини, 2 – строма пухлини.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 100$ .

У G3-пухлині в 10 полях зору при оптичному збільшенні мікроскопу можна знайти більше 20 мітозів. Тканина пухлини може складатися як з переважання паренхіматозного компонента з майже повним витісненням строми, так і мати яскраво виражений скірозний варіант, при якому на фоні гіалінізованої сполучної тканини знаходяться окремо розсіяні або у вигляді ланцюжків неопластичні клітини.

Пухлинні клітини можуть бути у вигляді дрібних (лімфоцитоподібних) клітин з майже відсутньою цитоплазмою та дрібними гіперхромними ядрами.

Іноді їх поліморфізм виражений у такому ступені, що їх навіть важко віднести до епітеліальних (підозра на недиференційовану пухлину) злоякісних пухлин. У більшості випадків тканина пухлини складається з великих клітин, які втратили можливість до характерного розподілу епітелію у вигляді шарів, але зберігають тенденцію до адгезії. У клітинах нерідко добре видна цитоплазма та великі поліморфні ядра з кількома ядерцями. Патологічні мітози виражені в різному ступені з формуванням виродливих багатоядерних клітин (рис. 3.4). У пухлинній тканині частіше за всі інші форми ІПРМЗ спостерігалися вторинні зміни у вигляді петрифікації, некрозів та запалення.

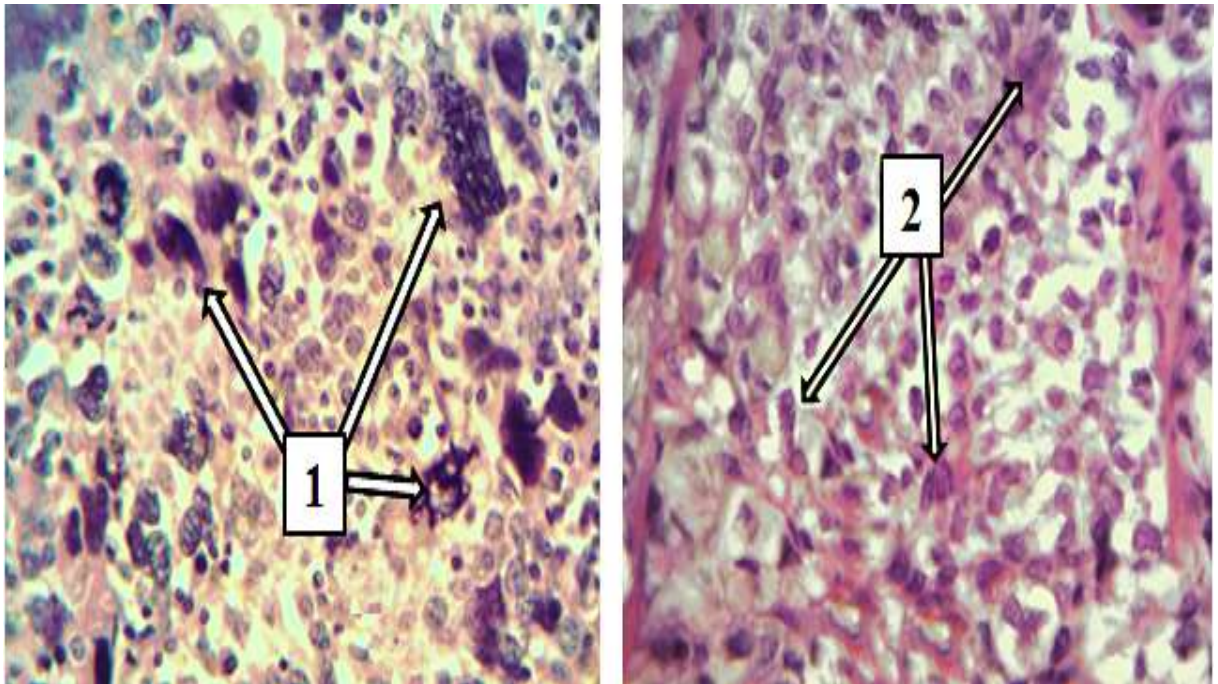


Рисунок 3.4 – ІПРМЗ високого ступеню злоякісності.

1 – виродливі багатоядерні клітини, 2 – патологічні мітози.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$ .

Згідно класифікації С.W. Elston та I.O. Ellis даний вид неоплазії відповідає 8-9 сумі балів.

Серед варіантів вторинних змін у пухлинному мікрооточенні були присутні вогнища некрозу, петрифікації та змішано-клітинна запальна інфільтрація.

При проведенні гістологічного дослідження препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, встановлено, що біомінералізати розташовуються в усіх компонентах пухлинної тканини ІПРМЗ – стромі, паренхімі та внутрішньопротоково. Виявлені різні варіанти їх розташування в пухлинній тканині:

- вогнищева петрифікація, коли на всьому полі мікропрепарату знаходиться одне вогнище відкладання солей кальцію;
- дифузно-розкидані по тканині злоякісної пухлини поодинокі мінералізати;
- одна відносно велика «брила» петрифікату з навколо розташованими дрібними «дочірніми» вогнищами кальцифікації;
- петрифікати у вигляді півмісяця або замкнутого кола, які повторюють контури протоків МЗ;
- округлі, чітко контуровані мінералізати, які повністю або частково виповнюють просвіт залози або протоку МЗ;
- комбіновані варіанти розташування відкладання солей кальцію.

Дослідження, спрямоване на вивчення особливостей лейкоцитарної інфільтрації, виявило, що в навколишньому пухлинному мікрооточенні наявність клітин імунної системи не є випадковою знахідкою. Вони представлені різними варіантами клітин. Значна частка клітин має округлу форму з округлим або бобовидним ядром і невеликою кількістю цитоплазми, розміром біля 6мкм, які ідентифіковані як лімфоцити. Віднести їх до Т чи В групи лімфоцитів за гістологічними особливостями не можливо. Серед них зустрічаються гістіоцити, які характеризують наявністю різної (округлої, витягнутої чи неправильної) форми, щільного, гетерохромного ядра, базofilьної неоднорідної плямистої (з-за присутності лізосом) цитоплазми,

розміром біля 13мкм. Виявлено також розсіяні різні форми сегментованих гранулоцитів з внутрішньоклітинною зернистістю. Встановити відсоткове співвідношення між лейкоцитами не представлялося можливим за рахунок однотипності лімфоцитів та інших форм лейкоцитів.

При вивченні рівня васкуляризації пухлинної тканини встановлено різний ступінь проростання раку судинами. Вони представлені як тонкостінними капілярами, так і більшими судинами, у вигляді венул та артеріол (рис. 3.5).

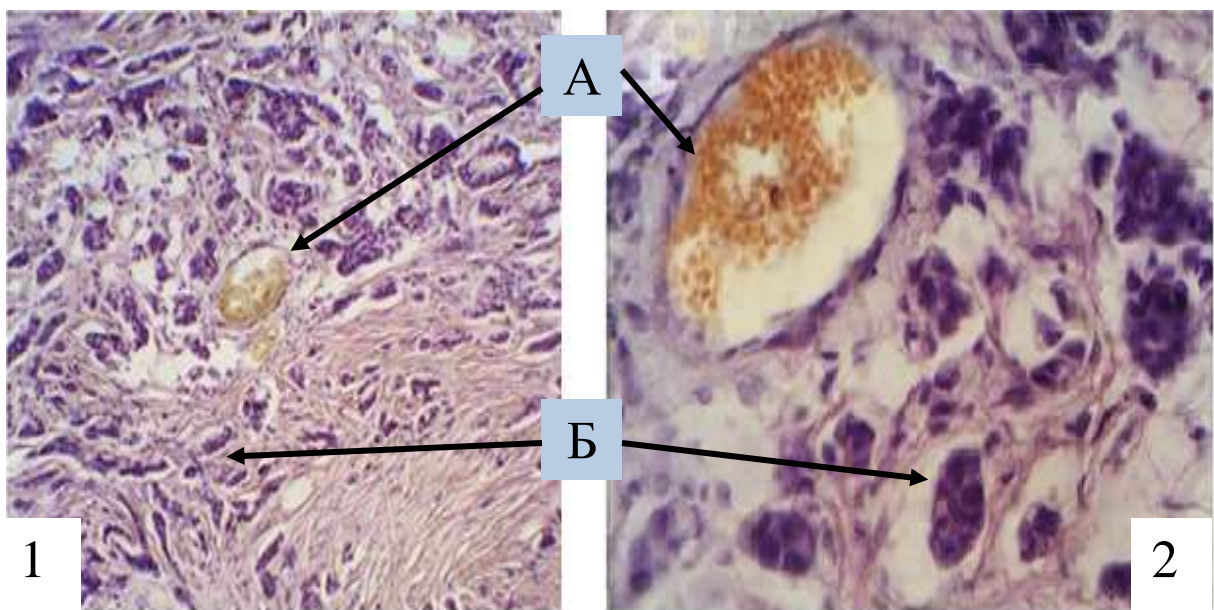


Рисунок 3.5 – ІІРМЗ помірного ступеня злоякісності. А – судини, Б – тканина раку. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 1 –  $\times 100$ , 2 –  $\times 400$ .

Аналізуючи результати гістологічного та гістохімічного дослідження, можна зробити висновок, що ІІРМЗ супроводжується варіабельною морфологічною картиною, яка характеризується якісними та кількісними змінами, як паренхіматозного, так і стромального компонентів пухлини.



### 3.2 Гістологічна характеристика первинного раку маткових труб

При вивченні гістологічного типу пухлин встановлено, що переважну кількість неоплазій складала серозні аденокарциноми маткових труб (САкМТ) різного ступеню злоякісності. Також виявлено по 2 випадки (по 2,8%) муцинозної та світлоклітинної аденокарциноми та 1 випадок (1,4%) плоскоклітинної карциноми. Всі вказані варіанти мають чіткі морфологічні критерії.

САкМТ складається з коротких з щільною фіброзною стромою або довгих тонких ворсинок і щілиноподібних залозистих структур. Епітелій одно- або багат шаровий, циліндричний, клітини з атипією, поліморфними та гіперхромними ядрами, наявністю ядерця, високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Пухлинні клітини утворюють вторинні папілоподібні структури та скупчення клітин без наявності строми. У поодиноких пухлинах присутні псамомні тільця.

Всі випадки САкМТ були поділені на 3 групи в залежності від ступеня диференціювання неоплазії. Основою визначення диференціювання слугувала структурна перебудова пухлинної тканини і атипія ядер епітеліальних клітин. Крім того, за ступенем злоякісності пухлини МТ поділили на дві категорії: пухлини високого ступеня злоякісності (high-grade), що включали низько- і помірно диференційовані карциноми ( $G_2$ ,  $G_3$ ) і пухлини низького ступеня злоякісності (low-grade), що включали високодиференційовані карциноми ( $G_1$ ). Крім того, обов'язково вказували глибину інвазії в стінку МТ, наявність пухлинних клітин в судинах мікроциркуляторного русла та проростання прилеглих органів.

1. Grade 1 – високодиференційовані САкМТ (низького ступеня злоякісності), яка складається з численних залозистих структур варіабельної форми. При цьому ділянки солідної будови спостерігалися рідко і не перевищували 5% пухлинних клітин. Ракові клітини з овальними чи витягнутої форми ядрами, нерівномірним розподілом дрібнозернистого

хроматину, дрібними ядерцями, деяким підвищенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Атипія ядер епітеліальних клітин слабка – від повної її відсутності до 10-15 мітозів у 10 полях зору при оптичному збільшенні мікроскопу  $\times 400$  (рис 3.6).

Цей вид неоплазії найбільш наближений до гіперпластичних процесів у МТ.

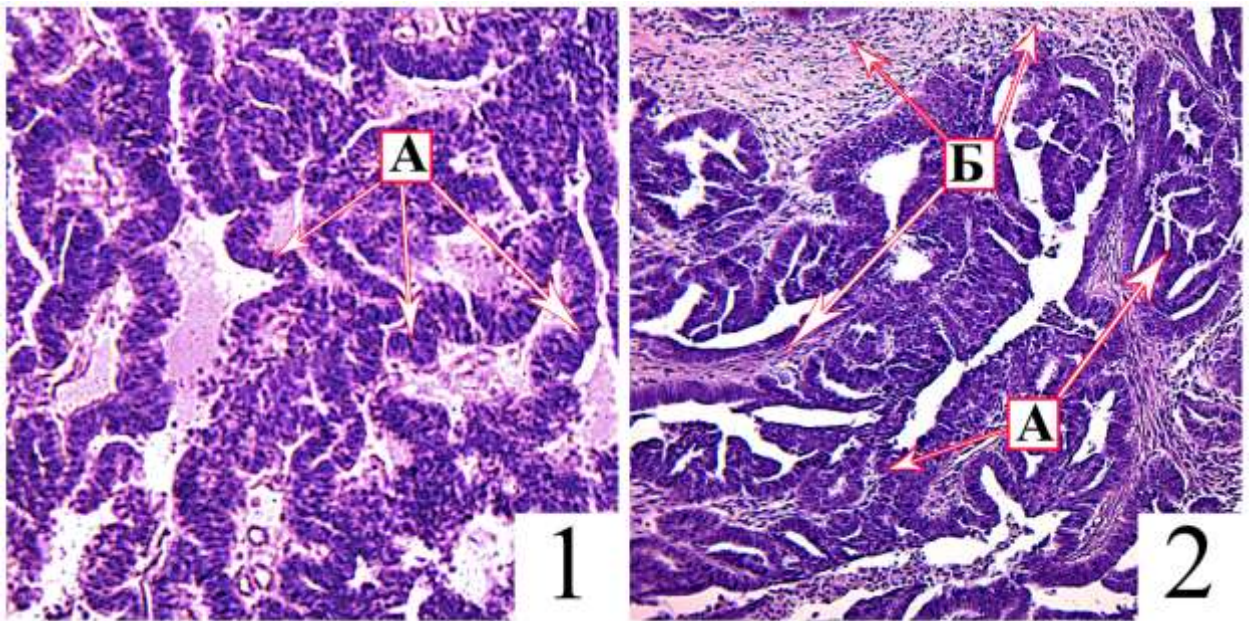


Рисунок 3.6 – САкМТ низького ступеня злоякісності.

1 – папілярні структури, Зб.  $\times 160$ ; 2 – ділянки інвазії в стінку МТ.

А – тканина аденокарциноми  $G_1$ ; Б – м'язова оболонка МТ

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.  $\times 160$ .

2. Grade 2 – помірнодиференційовані САкМТ (високого ступеня злоякісності), в яких окрім залозистих структур присутній більш високий вміст ділянок солідної будови (6-50% пухлинної тканини), навіть якщо атипія пухлинних клітин слабка. Поряд з тим пухлиною помірного ступеня злоякісності вважали неоплазію з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням ракових клітин, не зважаючи на незначний вміст солідних ділянок. Клітини з відносно збільшеним ядром та ядерцями. В пухлинах  $G_2$

часто присутній значний проліферативний потенціал за рахунок великої кількості мітозів (рис 3.7).

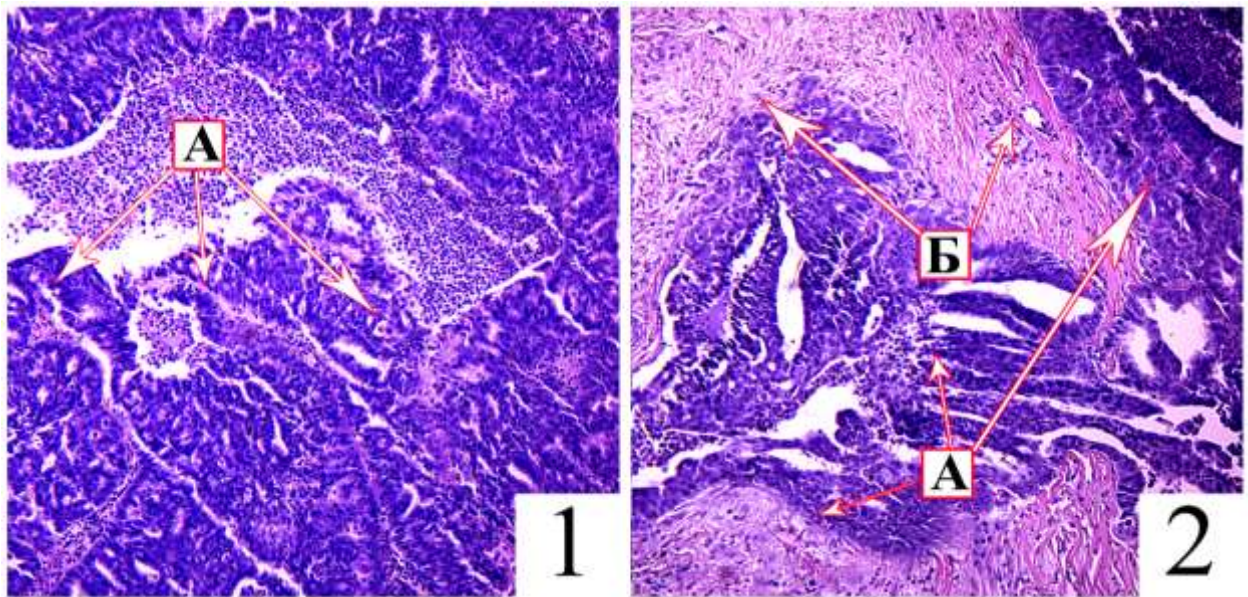


Рисунок 3.7 – САкМТ помірного ступеня злоякісності.

1 – солідні ділянки, 2 – ділянки інвазії в стінку МТ.

А – тканина аденокарциноми G<sub>2</sub>; Б – м'язова оболонка МТ

Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. x100.

3. Grade 3 – низькодиференційовані САкМТ (високого ступеня злоякісності), які характеризувалися майже повною відсутністю залозистих структур та склалися переважно з солідних ділянок (більше 50% пухлинної тканини) з майже повним витісненням строми, з вираженим клітинним та ядерним атипізмом (ракові клітини зі збільшеними поліморфними ядрами, нерівномірним розподілом глибокого хроматину, великими ядерцями, значним збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення та численними патологічними мітозами). У низькодиференційованій пухлині в 10 полях зору при оптичному збільшенні мікроскопу можна знайти більше 20 мітозів, нерідко з формуванням виродливих клітин (рис 3.8).

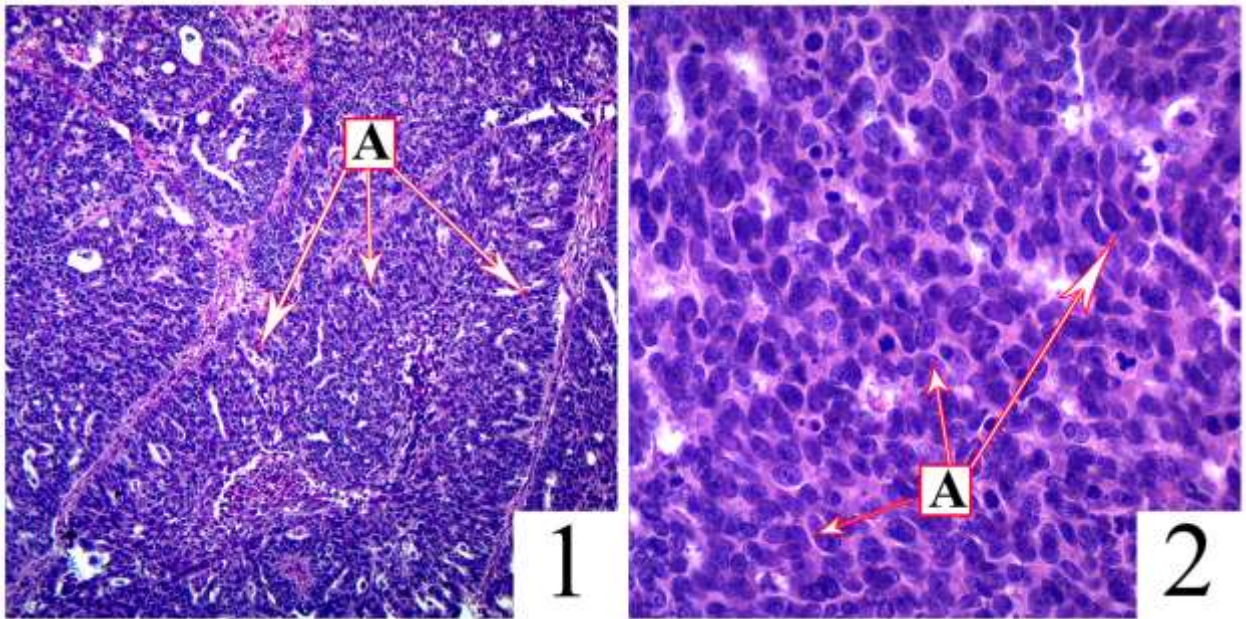


Рисунок 3.8 – САкМТ високого ступеня злоякості.

1 – переважання солідних ділянок. 36.х100; 2 – виражений поліморфізм пухлинних клітин, 36.х400. А – ракові клітини  
Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Аналіз досліджених випадків показав, що переважну більшість САкМТ складають пухлини помірної та низької диференціації (високого ступеню злоякості), що характеризує дану неоплазію як вкрай агресивну.

Наявність метастазування САкМТ корелює зі ступенем диференціювання неоплазії ( $p < 0,05$ ). Так, пухлини G3 частіше метастазували в регіональні лімфатичні вузли (14 випадків, 21,2%), яєчники (3 випадки, 4,2%), чеpecь та очеревину (6 випадків, 8,5%). При помірnodиференційованих пухлинах метастазування в регіональні лімфатичні вузли спостерігалось в 5 випадках (7,0%), в яєчники – 1 випадок (1,4%), чеpecь та очеревину (2 випадки, 2,8%). І лише по 1 випадку (по 1,4%) метастазування в лімфатичні вузли, чеpecь та очеревину спостерігали при САкМТ низького ступеня злоякості (рис.3.9).

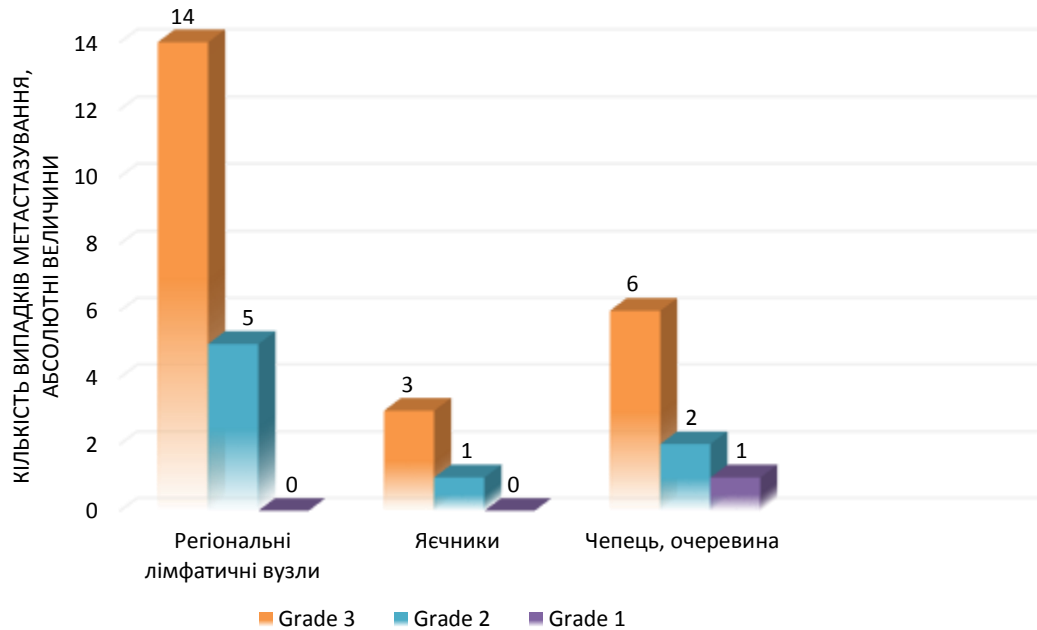


Рисунок 3.9 – Метастазування САкМТ у залежності від ступеня диференціювання неоплазії, абсолютні величини.

Наші дослідження показали, що вторинні зміни у тканині ПРМТ виявлялися як у стромі, так і в паренхімі пухлинного поля. На наше переконання, вторинні зміни в стромі пухлин МТ у першу чергу відбуваються у зв'язку з порушенням кровопостачання, розвитком тромбів у судинах, дистрофічними змінами в клітинах пухлини. Крім того, нами виявлено, що строма пухлин МТ представлена сполучною тканиною різного ступеня зрілості, розвиток якої залежить від взаємозв'язків пухлинних клітин та мононуклеарних фагоцитів.

Серед варіантів вторинних змін у пухлинному оточенні були присутні вогнища некрозу, міксоматозу та змішаноклітинна запальна інфільтрація, які переважно зустрічалися у помірnodиференційованих та низькодиференційованих САкМТ.

Крім клітин сполучної тканини, у стромі визначалися інфільтрати імунокомпетентних клітин (лімфоцити, плазматичні клітини, гістіоцити, гранулоцити), які локалізувалися вогнищево (у вигляді нечисленних клітин у стромі у вигляді скупчень) або дифузно (у вигляді щільного інфільтрату)

(рис. 3.10). Визначити кількісний склад імунокомпетентних клітин при гістологічному дослідженні не можливо, так як лімфоцити в інфільтраті при гістологічному дослідженні виглядають однотипно. Аналіз наявності запального інфільтрату та його рівень виявив посилення імунної відповіді зі зниженням ступеня диференціювання неоплазії ( $p < 0,05$ ). При зростанні поліморфізму пухлинних клітин наростала тенденція до збільшення інфільтрації, яка переважно мала дифузний характер.

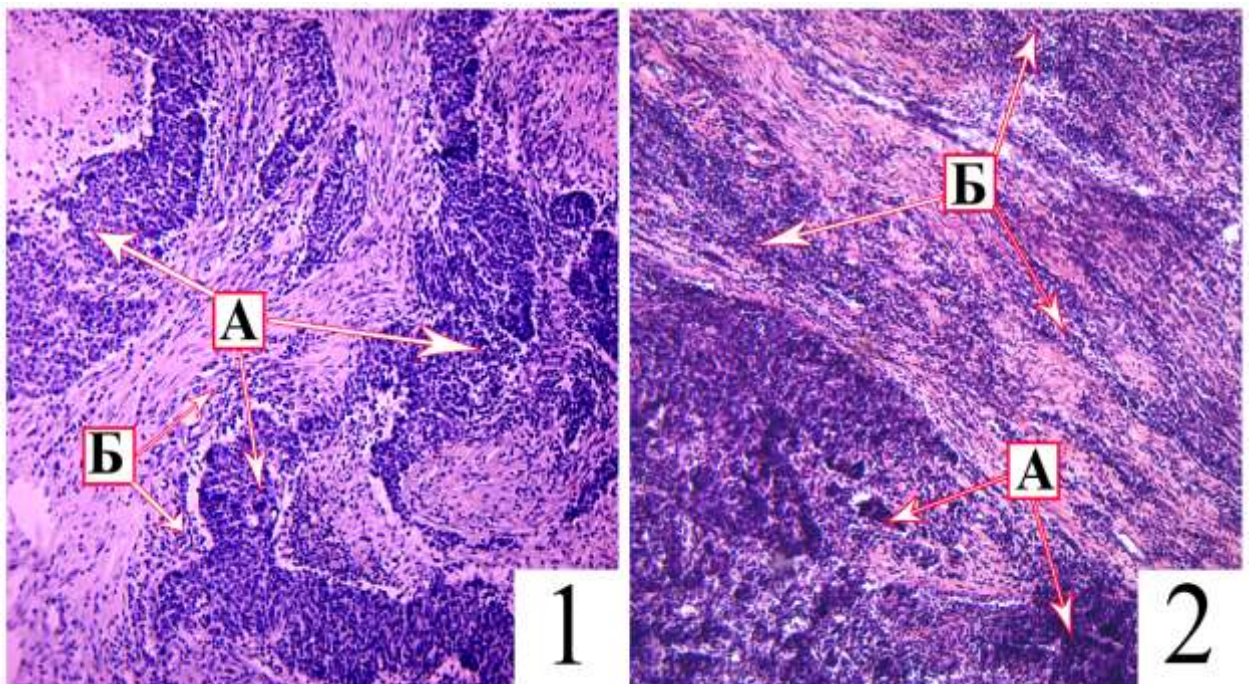


Рисунок 3.10 – Види запального імунного мікрооточення в тканині ПРМТ. 1– вогнищевий; 2 – дифузний. А – ракові клітини; Б – запальне мікрооточення в стромі пухлини. Забарвлення гематоксиліном та еозином.

Зб. x100.

#### 4 УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як показують результати епідеміологічного дослідження захворюваність на РМЗ має тенденцію до зростання, про що свідчить збільшення кількості прооперованих хворих в Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері з приводу захворювання МЗ на 37% в період з 2006р. по 2016р., серед яких випадки виявлення РМЗ зросли з 39% до 46% в структурі захворювання МЗ. Знаходить своє відображення в розподілі на захворюваність РМЗ і вплив навколишнього середовища. Так, згідно результатів статистичної обробки матеріалів, ми виявили, що у жінок з «екологічно-чистих» районів області випадки виявлення неоплазії в МЗ майже у 2 рази рідше (на 100 тис. населення) зустрічаються ніж у мешканок «екологічно-забруднених» регіонів Сумської області. Це свідчить про участь оточуючого середовища, поряд з добре-вивченими етіологічними факторами, на ініціювання злякисного процесу в МЗ, що було також продемонстровано у інших епідеміологічних та експериментальних дослідженнях [62].

Отримані дані гістологічного дослідження показують, що у загальній структурі злякисних новоутворень МЗ найвагомніше місце займає ІПРМЗ (90%) серед поодинокі виявлених випадків медулярного раку, раку Педжета, часточкового інфільтративного та неінфільтративних випадків часточково-протокових карцином. Дані дослідження дещо перевищують частоту виявлення ІПРМЗ в інших дослідженнях (до 80%) [25], що може бути пов'язано як зі незначними похибками в диференційній діагностиці гістологічних форм РМЗ, так і етнічними особливостями протікання злякисного новоутворення у жінок України.

Згідно результатів клінічних та макроскопічних досліджень РМЗ статистичних відмінностей не виявлено. Пухлина у більшості випадків знаходилась у лівій молочній залозі (58%) та у верхньозовнішньому та центральному квадрантах (73%).

Серед усіх локалізацій злоякісних новоутворень ПРМТ є найбільш підступним і важким як для своєчасного розпізнання, так і для відповідного лікування. Невелика кількість досліджень свідчить про надзвичайну актуальність нашого дослідження, яке присвячене вирішенню важливої науково-практичної проблеми – оптимізації морфологічної діагностики ПРМТ. У Сумській області за даними канцер-реєстру упродовж останніх 10 років було виявлено лише 32 нових випадки цієї неоплазії (у середньому 2,9 випадків на рік). В 2011 році спостерігалось значне (у 2,5 рази) підвищення захворюваності на ПРМТ (1,0 на 100 тис.) у порівнянні з загальноукраїнськими показниками (0,4 на 100 тис.). За період 2012-2013 рр. та в 2015 році показники захворюваності в Сумській області на ПРМТ були у два рази нижчими за загальнодержавні (0,2 на 100 тис.). Проте, ці показники, на нашу думку, можуть бути занижені через труднощі диференціювання ПРМТ і РЯ, оскільки при одночасному залученні у пухлинний процес МТ і яєчника, з ідентичною їх гістологічною структурою, первинність пухлинного ураження встановити дуже важко. Такі випадки могли бути розцінені клініцистами, як злоякісні новоутворення яєчників. Тому велику увагу треба приділяти оперуючим гінекологам при вивченні макропрепарату після операції. Крім того, частина хворих зверталися за медичною допомогою у запущених стадіях (маючи віддалені гематогенні метастази) та не підлягали оперативному втручанню. Такі випадки також могли бути розцінені онкогінекологами як РЯ. Але у 2014 році показники захворювання неоплазіями даної локалізації відповідають загальнодержавним та складають 0,3 на 100 тис. Порівнюючи захворюваність ПРМТ в США слід відмітити, що в період з 1998 по 2003 рік показник знаходився на рівні 0,41 на 100 тис жінок [63], що відповідає рівню захворюваності в Україні.

Значно вищий рівень захворюваності на ПРМТ в Сумській області характерний для міст обласного підпорядкування (Конотоп, Охтирка). Дану закономірність можна пояснити покращенням інструментальних методів діагностики (в обласних центрах з'явилась достатня кількість сучасних



апаратів ультразвукової діагностики з високою роздільною здатністю, комп'ютерних томографів). Значний вклад у діагностику ПРМТ вносять приватні медичні центри, які, як правило, добре оснащені сучасною апаратурою та мають кваліфікованих спеціалістів. Не остання роль у виявленні ПРМТ відводиться онкологічній настороженості оперуючих гінекологів та морфологів. Останнім часом у лікувальних закладах широко використовується інтраопераційна гістологічна експрес-діагностика, яка дозволяє не тільки своєчасно розпізнати злоякісне новоутворення МТ, а й провести адекватне стадіювання, а отже і цілеспрямоване лікування. Значну роль на остаточну верифікацію вплинуло підвищення якості морфологічної діагностики з широким впровадженням сучасних методів (ІГХ дослідження).

Під час порівняння рівня захворюваності на РПЗ стає очевидним, що показники України значно нижчі у порівнянні із загальноєвропейськими. Це можна пояснити тим, що РПЗ найчастіше виникає у мешканців розвинутих країн, серед яких лідерами є Норвегія (193,2 випадків на 100 тис. населення) та Німеччині (187,5 випадків на 100 тис. населення) [13]. Це пов'язано з малорухливим способом життя та високим рівнем прижиттєвої діагностики даної патології. Натомість, найнижчі показники захворюваності на РПЗ серед країн Європи спостерігається в її східних регіонах, тобто в країнах, що розвиваються: Албанії (24,8 випадків на 100 тис. населення) та Боснії і Герцоговині (32,7 на 100 тис. населення) [13].

Якщо порівнювати регіони України за цими показниками, то у 2014 році найвищими вони були в Херсонській, Кіровоградській областях та м. Києві (відповідно 69,7, 50,0 та 49,5 випадків на 100 тис. населення) (бюлетень канцер-реєстру). Ці регіони, як відомо, є провідними промисловими центрами України, а також в них спостерігається найбільша концентрація населення. Це, в свою чергу, спричиняє забруднення навколишнього середовища шкідливими речовинами, зокрема солями важких металів, пестицидами, отрутохімікатами, промисловими викидами та ін.

Райони, котрі були віднесені до IV зони радіаційного контролю після аварії на ЧАЕС (Шосткинський, Ямпільський та Середино-Будський) мають середні для Сумської області показники захворюваності на РПЗ.

Відсутність вузькопрофільних спеціалістів (онкологів, радіологів, урологів) у низці районних центрів Сумської області, а також відсутність сучасного лабораторного та діагностичного обладнання призводить до зниження офіційного показника захворюваності на РПЗ, проте не знижує його фактичне значення.

Одним із важливих факторів, що призвели до зростання захворюваності на РПЗ серед чоловічого населення Сумської області стало покращення лабораторно-інструментальних методів діагностики. За останні роки значно збільшилася кількість апаратів ультразвукової діагностики, апаратів комп'ютерної рентгенівської та магнітнорезонансної томографії. Також ряд лікувально-профілактичних закладів Сумської області впровадив методики виявлення простатспецифічного антигену у чоловіків з підозрою на РПЗ та трансректальну трепанобіопсію ПЗ під контролем УЗД. Запровадження імуногістохімічних методик дає змогу верифікувати неоплазії ПЗ та визначити її чутливість до стероїдних гормонів. Це дає змогу встановити діагноз РПЗ у пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, морфологічно підтвердити діагноз у тих випадках, коли оперативне втручання не показане, тим самим покращити якість життя пацієнтів та збільшити їх очікувану тривалість життя [64].

## ВИСНОВКИ

1. За період з 2006 по 2016 роки в Сумській області відмічено зростання захворюваності на рак молочної залози з 39 до 46 % відповідно. В усіх районах переважає інфільтративний протоковий рак молочної залози (91 %). Зниження ступеня диференціювання пухлини супроводжується зростанням рівня патологічної біомінералізації та імунної запальної інфільтрації ( $p < 0,05$ ), що виступають факторами прогресування злоякісного процесу.

2. Первинний рак маткових труб – рідкісна пухлина, на частку якої припадає 1,13% серед усіх жіночих онкологічних захворювань репродуктивної системи і 4,36% серед раку додатків матки. Ця неоплазія характеризується у 83,1% випадків одностороннім ураженням з переважною локалізацією (87,3%) в ампулярному відділі маткової труби. Патоморфологічні особливості первинного раку маткових труб характеризуються наявністю у 93% випадків серозної аденокарциноми переважно високого ступеня злоякісності, по 2,8% випадки муцинозної та світлоклітинної аденокарциноми та 1,4% випадків плоскоклітинної карциноми.

3. Для Сумської області є характерним відносно низький рівень захворюваності на рак передміхурової залози, але простежується досить чітка тенденція до зростання цього показника. За період спостереження (2010-2014 роки) найвищий рівень захворюваності спостерігався в Буринському, Великописарівському та Білопільському районах, а найнижчий – в Конотомському, Сумському та Роменському районах Сумської області.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Зотов А. С. Мастопатии и рак молочной железы / А. С. Зотов, Е. О. Белик. – М: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.
2. WHO classification of tumours of the breast. IARC/World health organization classification of tumours / [S. R. Lakhani, I. O. Ellis, S. J. Schnitt at all.] – Lyon, France: WHO Press, 2012.
3. Tavassoli F. A. 3. Tumor of the Breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours / F. A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: IARC Press, 2003. – 432 p.
4. Семиглазов В. Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, А. Е. Клецель. – СПб, 2009. – 349 с.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
5. Azodi M, Langer A, Jenison EL. Primary fallopian tube carcinoma with isolated torsion of involved tube. Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21(4):364-7.
6. Singhal P, Odunsi K, Rodabaugh K, Driscoll D, Lele S. Primary fallopian tube carcinoma: a retrospective clinicopathologic study. Eur J Gynaecol Oncol. 2006;27(1):16-8.
7. Azodi M, Langer A, Jenison EL. Primary fallopian tube carcinoma with isolated torsion of involved tube. Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21(4):364-7.
8. Singhal P, Odunsi K, Rodabaugh K, Driscoll D, Lele S. Primary fallopian tube carcinoma: a retrospective clinicopathologic study. Eur J Gynaecol Oncol. 2006;27(1):16-8.
9. Kalampokas E, Sofoudis C, Boutas I, Kalampokas T, Tourountous I. Primary fallopian tube carcinoma: a case report and mini-review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(5):595-6.

10. Riska A, Leminen A. Updating on primary fallopian tube carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(12):1419-26.
11. Nordin AJ. Primary carcinoma of the fallopian tube: a 20-year literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 1994 May;49(5):349-61.
12. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 / [J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent та ін.]. // *European Journal of Cancer.* – 2013. – №49. – С. 1374–1403.
13. EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study / [R. De Angelis, M. Sant, M. Coleman та ін.]. // *Lancet Oncol.* – 2014. – №15. – С. 23–34.
14. Guidelines on prostate cancer [Електронний ресурс] / [M. Mottet, J. Bellmunt, E. Briers та ін.] // European Association of Urology. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf> Accessed August 2015.
15. Dietary Fat Intake and Development of Specific Breast Cancer Subtypes / [S. Sieri, P. Chiodini, C. Agnoli at all.]. // *J Natl Cancer Inst.* – 2014. – №5. – P. 1-6.
16. Intake of fruits, and vegetables in relation to breast cancer risk by hormone receptor status / [J. Lissowska, M. M. Gaudet, L.A. Brinton at all.]. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2008. – №1. – P. 113-117.
17. Cellular models for understanding adipogenesis, adipose dysfunction, and obesity / [A. Armani, C. Mammi, V. Marzolla at all.]. // *Journal of Cellular Biochemistry.* – 2010. – №3. – P. 564-572.
18. Захарцева Л. М. Морфологическая диагностика рака молочной железы / Л. М. Захарцева, М. В. Дятел, А. В. Григорчук. – К: МОРИОН, 2007. – 72 с.
19. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations / M. H. Tan, J. L. Mester, J. Ngeow, L. A. Rybicki. // *Clin Cancer Res.* – 2012. – V.18. – P. 400-410.

20. Risk of Breast Cancer in Women With a CHEK2 Mutation With and Without a Family History of Breast Cancer / C. Cybulski, D. Wokołorzyc, A. Jakubowska at all.]. // *J Clin Oncol.* – 2011. – V.29. – P. 3747-3752.

21. Poole C. The darkness at the end of the tunnel: summary and evaluation of an international symposium on light, endocrine systems and cancer / C. Poole. // *Neuroendocrinol Lett Suppl.* – 2002. – №2. – P. 71-8.

22. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA) / [P. L. Horn-Ross, K. J. Hoggatt, D. W. West at all.]. // *Cancer Causes Control.* – 2002. – V.13. – P. 407-15.

23. Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy / [S. Amat, F. Penault-Llorca, H. Cure at all.]. // *Int. J. Oncol.* – 2002. – №4. – P. 791-796.

24. Invasive carcinoma of no special type. WHO Classification of Tumours of the Breast / S. R. Lakhani, I. O. Ellis, S. J. Schnitt, P. H. Tan. – Lyon, 2012. – 34-38 p.

25. Ellis I. O. WHO Classification of Tumours of the Breast / S. R. Lakhani, I. O. Ellis, S. J. Schnitt. – Lyon, 2012. – 19-20 p.

26. Brachtel E. Molecular Pathology of the Breast / E. Brachtel. // *Surg Pathol Clinics.* – 2012. – №5. – P. 793-819.

27. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / [T. Sørlie, C. Perou, R. Tibshirani at all.]. // *Proc Natl Acad Sci.* – 2001. – V.98. – P. 10869-10874.

28. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup / [E. Senkus, S. Kyriakides, F. P. Penault-Llorca at all.]. // *Annals of Oncology.* – 2013. – V.24. – P. 7-23.

29. New relationships between breast microcalcifications and cancer / [R. Baker, K. D. Rogers, N. Shepherd at all.]. // *Br J Cancer.* – 2010. – №8 – P. 1034-1039.

30. Intratumoral cytokines and tumor cell biology determine spontaneous breast cancer-specific immune responses and their correlation to prognosis / [C. Domschke, F. Schuetz, Y. Ge at all.]. // *Cancer Res.* – 2009. – №21. – P. 8420-8.
31. Keibel A. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression / A. Keibel, V. Singh, M. C. Sharma. // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – №17. – P. 1949-1955.
32. Schmidt C. Immune system's Toll-like receptors have good opportunity for cancer treatment / C. Schmidt. // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2006. – Т98. – P. 574-575.
33. Leukocyte composition of human breast cancer / [B. Ruffell, A. Au, H. S. Rugo at all.]. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – №8. – P. 2796-2801.
34. Stewart SL, Wike JM, Foster SL, Michaud F. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. *Gynecol Oncol.* 2007Dec;107(3):392-7.
35. Красиленко Д.М., Воробйова Л.І., Доценко Ю.С. Особливості клінічного перебігу первинного раку фаллопієвих труб. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ;2001-346.
36. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, Feltmate CM, Berkowitz RS, Muto MG. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3985-90.
37. Сумцов Г. А. Сумцов Д. Г. Первичный рак маточных труб: Сумы: Сумский государственный университет,2015.
38. Zardawi IM. Primary fallopian tube carcinoma arising in the setting of chronic pelvic inflammatory disease. *Case Rep Med.* 2014;2014:645045. doi: 10.1155/2014/645045.
39. Wiskind AK, Dudley AG, Majmudar B, Masterson KC. Primary fallopian tube carcinoma with coexistent tuberculous salpingitis: a case report. *J Med Assoc Ga.* 1992 Feb;81(2):77-81.

40. Clayton NL, Jaaback KS, Hirschowitz L. Primary fallopian tube carcinoma – the experience of a UK cancer centre and a review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2005 Oct;25(7):694-702.

41. Vicus D, Finch A, Rosen B, Fan I, Bradley L, Cass I, Sun P, Karlan B, McLaughlin J, Narod SA; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Risk factors for carcinoma of the fallopian tube in women with and without a germline BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2010 Aug 1;118(2):155-9.

42. Koskela-Niska V, Riska A, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Primary fallopian tube carcinoma risk in users of postmenopausal hormone therapy in Finland. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):241-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.04.045.

43. Deliveliotou A, Hassiakos D, Fotiou S, Karvouni E, Creatsas G. Primary fallopian tube carcinoma associated with ovulation induction; a case report. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Nov-Dec;18(6):1360-3. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01170.x.

44. Zardawi IM. Primary fallopian tube carcinoma arising in the setting of chronic pelvic inflammatory disease. *Case Rep Med*. 2014;2014:645045. doi: 10.1155/2014/645045.

45. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, Marshall DS, Olvera N, Bogomolny F, Rahaman JA, Robson ME, Offit K, Barakat RR, Soslow RA, Boyd J. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4222-7.

46. Ludovisi M, De Blasis I, Virgilio B, Fischerova D, Franchi D, Pascual MA, Savelli L, Epstein E, Van Holsbeke C, Guerriero S, Czekierdowski A, Zannoni G, Scambia G, Jurkovic D, Rossi A, Timmerman D, Valentin L, Testa AC. Imaging in gynecological disease (9): clinical and ultrasound characteristics of tubal cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Mar;43(3):328-35. doi: 10.1002/uog.1257.

47. Albalat R, Jiménez J, Márquez F, Lizarralde C. Carcinoma de las trompas de Falopio. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2012;39: 86-8.



48. Hu C, Taymor M, Hertig A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 58-67.

49. Scully RE, Henson DE, Nielsen ML, Ruby SG. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 Jan;123(1):33-8.

50. Екологічні чинники виникнення патології сечового міхура / [А. М. Романюк, В. В. Сікора, М. С. Линдін та ін.]. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – №1. – С. 146–150.

51. Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia / [R. Moskalenko, A. Romanyuk, S. Danilchenko та ін.]. // *Georgian medical news.* – 2013. – №1. – С. 54–61.

52. Stone formation in prostatic urethra after potassium-titanyl-phosphate laser ablation of the prostate for benign prostatic hyperplasia / A.I. Tasci, V. Tugcu, B. Ozbay [et al] // *J Endourol.* - 2009. – Vol.23 (11). – P. 1879-81.

53. Голованова О. А. Патогенное минералообразование в организме человека / О. А. Голованова // *Известия Томского политехнического университета.* – 2003 – т.315 - №3 - С. 51-56.

54. Dyer R.B. Abnormal calcifications in the urinary tract / R.B.Dyer, M.Y.M.Chen, R.J.Zagoria // *Radiographics.* – 1998. – Vol.18., No. 6. – P.1405-1424.

55. Арнольди Э. К. Хронический простатит / Э. К. Арнольди — Ростов-на-Дону, 1999.—317 с.

56. Судариков И.В. Особенности диагностики хронического простатита, осложненного камнями предстательной железы / И.В. Судариков, К.В. Прощаков, А.В. Федоренко // *Материалы пленума Всероссийского общества урологов - Пермь: ПГМУ, 1994. - 159-160.*

57. Опыт лечения простатолитиаза / А.Л. Малков, В.В. Савич, И.И. Титяев [и др] // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2006. - №2. – С.35-6.

58. Cross P.A. Amyloid in prostatic corpora amylacea / P.A.Cross, C.J.Bartley, J. McClure // J. Clin. Pathol. – 1992; 45:894-897.

59. Yanamandra K. Amyloid formation by the pro-inflammatory S100A8/A9 proteins in the ageing prostate / K.Yanamandra, O.Alexeyev, V.Zamotin // Plos One. -2009. – Vol. 4(5). – P.55-62.

60. Beyersmann D. Effects of carcinogenic metals on gene expression / D. Beyersmann. // Toxicology letters. – 2002. – №1. – P. 63-68.

61. Rabban JT, Vohra P, Zaloudek CJ. Nongynecologic metastases to fallopian tube mucosa: a potential mimic of tubal high-grade serous carcinoma and benign tubal mucinous metaplasia or nonmucinous hyperplasia. Am J Surg Pathol. 2015 Jan;39(1):35-51.

62. Аналіз захворюваності на злоякісні пухлини щитоподібної залози у Сумській області / [А.В. Резнік, В.А. Сміянов, С.В. Тарасенко та ін.]. // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2015. - Т. 3, № 4. – С. 609-617.