

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ

ЮЛДАШЕВ БАХРОМ СОБИРЖАНОВИЧ
БАБАДЖАНОВ АНВАРБЕК РАХМАТОВИЧ
КАРИМОВ РАСУЛБЕК ХАСАНОВИЧ

ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДА ЯШОВЧИ
ЎЗБЕК АЁЛЛАРИ ОРАСИДА
РЕЦИДИВЛАНУВЧИ СУТ БЕЗИ
РАКИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК
ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

(МОНОГРАФИЯ)

УРГАНЧ -2025 йил

УДК:
ББЕ:

Тузувчилар:

Б.С.Юлдашев Б.С – Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали
“Патоморфология” кафедраси т.ф.д., доцент.

А.Р.Бабаджанов – Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали
“Умумий жаррохлик” кафедраси т.ф.н., доцент.

Р.Х.Каримов – Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали
“Патоморфология” кафедраси доцент (PhD).

Оролбўйи минтақасида яшовчи ўзбек аёллари орасида рецидивланувчи
сут беи рақининг патоморфологик харақтиристикаси.

Рецензентлар:

А.А.Раджапов – Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бошлиғи
(PhD).

Р.Х.Каримов – Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали
“Патоморфология” кафедраси доцент (PhD).

Ушбу монография аёллар орасида энг кенг тарқалган кўкрак беи сара-
тонига бағишланган.

Монографияда кўкрак беи саратонининг эпидемиологияси, этиопатогене-
нези, диагностикаси ва даволашнинг янги усуллари тақдим этилган ва
шунингдек кўкрак беи саратонининг такрорланиши механизмлари, патомор-
фологияси батафсил кўриб чиқилган.

Монография кенг доирадаги шифокорлар (онкологлар, эндокриноло-
глар, жаррохлар), шунингдек тиббиёт университетлари талабалари учун мўл-
жалланган.

МУНДАРИЖА

КИРИШ.....	3
I БОБ. СУТ БЕЗИ РЕЦИДИВЛАНУВЧИ САРАТОНИНИ ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ ВА ЎЗИГА ҲОС РЕГИОНАР ҲУСУСИЯТЛАРИ	11
§1.1. Сут беzi саратонининг эпидемиологияси	12
§1.2. Сут беzi саратонининг этиологияси ва хавф омиллари	15
II БОБ. НАТИЖАЛАРНИ БАҲОЛАШ УЧУН ФОЙДАЛАНИЛГАН МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР.....	55
III БОБ. ЭРТА РЕЦИДИВЛАНУВЧИ СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ.....	66
IV БОБ. КЕЧ РЕЦИДИВЛАНУВЧИ СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ	94
V БОБ. ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДА ЯШОВЧИ АЁЛЛАРДА РИВОЖЛАНГАН СУТ БЕЗИ РАКЛАРИНИНГ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ҲУСУСИЯТЛАРИ”	108
VI БОБ. СУТ БЕЗИНИНГ ХАВФЛИ ЎСМАЛАРИДА ВА РЕЦИДИВЛАРИДА ЮЗАГА КЕЛАДИГАН УЛЬТРАСТРУКТУР ЎЗГАРИШЛАР.	124
VII. СУТ БЕЗИ РЕЦИДИВЛАНУВЧИ ЎСМАЛАРИНИНГ ПОЛИФАКТОР ТАХЛИЛИ, РЕЦИДИВЛАНИШ ВА МЕТАСТАЗЛАНИ БАШОРАТЛАШНИ МОДЕЛЛАШТИРИШ.	145
ХОТИМА.....	159
ХУЛОСАЛАР.....	163
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	
ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	165
ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР.....	

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

СБР – сут бези раки

БЖССТ- бутунжахон соғлиқни сақлаш ташкилоти

BRCA1- 2 - BREAST CANCER GENES 1 ва 2 (сут бези раки генлари)

TNM- tumor, nodulos,metastases (ўсма, лимфа тугуни, метастаз)

ИГК – иммуногистохимёвий текширув

HER2- human epidermal growth faktor recepthor 2 (инсон эпидермал рецептори)

ER- эстероген

PgR- прогестерон

Ki- пролифератив активлик кўрсаткичи

FISH- Fluorescence in-situ hybridization (хромосом аномалияларни аниқлаш бўйича замонавий усул)

CISH- in-situ хромоген гибридизация (нофлуоресцент усул)

MCF- микафунгин- замбуруғларга қарши янги авлод препарати, полусинтетик бирикма

GFP- green fluorescent protein (яшил флуоресценцияланувчи оқсил)

ЎЎХ- ўтувчи ўсма хужайралари

ЭМЎ- эпителиал-мезенхимал ўтиш

Notch-сигнали- хужайра ичи сигнал бериш йўли, кўшни хужайралар билан ўзаро алоқани назорат қилади

Wnt сигнали- хайвонлардаги хужайра ичи сигнал бериш йўли, эмбриогенезни, хужайралар дифференцировкаси ва ёмон сифатли ўсмалар ривожланишини назорат қилади

hBRP1- human protein (инсон оқсили)

РНК – рибонуклеин кислота

УНСБР- уч негатив сут бези раки

НПИ – Ноттингейм прогностик индекси

Муаммонинг долзарблиги: Жаҳонда сут беzi саратонининг минтакаларда тарқалишининг эпидемиологик хусусиятларини такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Сут беzi саратони (СБР) билан касалланиш кўламига асосий демографик ва тиббий кўрсаткичларнинг таъсири, касаллик ривожланишида эндоген ва экзоген омилларнинг аҳамияти ва индивидуал башорат қилиш тартиби, ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳларни шакллантириш учун скрининг тест дастури яратиш, ва касалликни эрта ташхислаш орқали даволаш самарадорлигини ошириш тизими асосланган. СБР билан оғриган беморларда микроэлемент статусни аниқлаш ҳамда аёллар аҳолиси орасида сут беzi саратонининг белгилари ва скрининг усуллари тўғрисидаги хабардорликни оширишни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

СБР бор беморларнинг катта кўпчилиги касалликни «рецидивланиши» кўркуви остида яшаб келмоқда. СБР рецидивланиши клиник нуқтаи-назардан долзарб бўлиб қолмоқда, чунки етарли даражада ўрганилмаган муаммоларни юзага келтиради. Йиллар давомида СБР касаллиги рецидивини башорат қилиш, даво тактикаларини ишлаб чиқиш бўйича бир қатор ишлар ишлар амалга оширилмоқда ва СБР бор беморларда, агар саратон эрта босқичларда аниқланган ва даволанган бўлса¹, яшаб қолишга имкониятлари юқори бўлади. Таъкидлаш муҳим-ки, «эрта» атамаси жуда субъектив ҳисобланади. Кўпчилик ҳолларда саратонни эрта босқичларда даволанди деб ҳисоблашади, бу фақат шунинг учун-ки, бирламчи аралашувдан сўнг² йиллар ўтгандан кейин унинг қайта пайдо бўлгани вақтини аниқлаб олиш жуда муҳим бўлиб, у жуда катта қийинчилик туғдиради.

¹ Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д. с соавт. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // Исследования и практика в медицине. - 2017. - Т. 4, № 1. - С. 74-80.

² Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2):49-52.

Кечки босқичларда СБР умуман олганда метастазлар ва дориларга турғунлик³ - улардан биттаси ёки ҳар иккаласи билан характерланади. Ўпка, суяк, бош мия ва жигар каби аъзоларга метастазлар жарроҳлик аралашуви имкониятларини жиддий чегаралаб қўяди, шунингдек мақсадли йўналтирилган терапия йўқлигидан беморлар азият чекишади. Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантиришда, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, сут беи саратони натижасида келиб чиқадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш борасида бир қатор ишлар амалга оширилмоқда, «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁴ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларнинг бажарилиши аҳоли орасида сут беи саратонини даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали асоратларни ва ўлим даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам

³ Deshmukh S.K., Srivastava S.K., Bhardwaj A., Singh A.P., Tyagi N., Marimuthu S., et al. Resistin and interleukin-6 exhibit racially-disparate expression in breast cancer patients, display molecular association and promote growth and aggressiveness of tumor cells through STAT3 activation.// Oncotarget. -2015.- 6.- pp. 11231–41. doi: 10.18632/oncotarget.3591

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Сут беи раки бугунги кунда дунё миқёсида энг кўп учрайдиган ёмон сифатли хосилалар сирасига кириб, аёллар орасидаги ўсmalar ичида биринчи ўринни эгаллайди ва барча ўсmalarнинг 25,2% ни ташкил қилади (W.F.Anderson, H.A. Katki, P.S. Rosenberg, 2011; C. deSantis, J. Ma, L. Bryanetal., 2014; J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, et al., 2013; F. Williams, N. Zoellner, P.S. Hovmand, 2016). Эрта диагностика қилиш имкониятини юқори кўрсаткичларига қарамасдан турли манбаларга қараганда хар йили дунё бўйича 700 мингдан 1 600 минггача сут беи раки рўйхатга олинади (Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2016, Т.Қ.Худайкулов, А.Т.Худайкулов 2016) ва улардан 400 минггаси 1- йили вафот қилади [Ben Hassouna J. et al., 2007; Contreras A., Sattar H., 2009]. Аъзоларда юзага келадиган метастазлар 55 ёшдан кичик бўлган аёллардаги ўлимнинг асосий сабаби хисобланади [Семиглазов В.Ф. ва бошқ., 2012; Aleskandarany M.A. et al., 2009; Moutafoff C. et al., 2011].

Ўзбекистон республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги даволаш-профилактика бош бошқармаси маълумотларига кўра республикада сут беи раки билан касалланиш 100 минг аҳолига 9,6 ҳолатни ташкил қилади, Европа давлатларида эса бу кўрсаткич 80-101 тани ташкил қилмоқда. Хар йили республикада 2904 нафар аёлда сут беи раки аниқланмоқда ва ҳозирги кунда бу диагноз билан 17000 аёл, 70 нафар эркак диспансер хисобида туради. Касаллик кўпинча 45-65 ёшдаги аёлларда учраб, мастопатиялар мухитида 3-5 бараварга ортади. Шу билан бир қаторда касалликнинг оқибатига аёлнинг овариал-менструал функциялари ҳолати, ёши, репродуктив ҳолати, ирсий факторлар, овқатланиш хусусиятлари, сут беи дисгормонал касалликларининг мавжудлиги ҳам ўз таъсирини кўрсатади (Давыдов М И, Летягин В П 2006). Кўпчилик ҳолатларда касалликнинг ўрта ва катта ёшдаги аёлларда юзага келишига қарамасдан кейинги йилларда ёш аёлларда учраш тенденцияси кузатилмоқда

(Семиглазов ва соав 2001, Летягин ВП 2000, 2004, Backhouse CM et al 1987) “ёш аёллар” тушунчасига БЖССТ нинг тавсияларига кўра 35 ёшдан кичик аёллар киритилади. Бу гуруҳдаги СБР (сут беи раки) учраши тўғрисидаги фикрлар карама-қарши бўлиб 2,6 дан 7,5% гача учрайди (Давыдов МИ, Аксель ЕМ 2004, Bonnier P et al. 1995, Dubsky PC 2002). Баъзи муаллифлар эса (Innés K et al 2000, Kothari AS et al 2002) бу ёшдагилар учун 6 дан 16% гача бўлган маълумотларни келтиришади. Бу карама-қарши фикрлар касалликдан кейинги яшаш муддатлари тўғрисидаги бахсларни келтириб чиқармоқда ва баъзи муаллифлар “ёш” аёлларда касалликнинг кечиши катта ёшдагиларга қараганда шиддатлироқ бўлишини айтишмоқда (Иванов В М 1993, Xiong Q et al 2001, Kothari A S et al 2002) бошқалар эса ёшнинг касаллик прогнозига алоқаси йўқлигини уқтиришмоқда (Bertheau P et al 1999).

Шунга қарамасдан “ёш” аёллардаги эрта даврдаги сут беи ракларида орган сақловчи операцияларни ўтказиш масаласи ўз ечимини топмасдан келмоқда, чунки, баъзи муаллифларнинг фикрича катта ёшдаги беморларга қараганда ёш аёлларда локал ўсмаларнинг рецидивланиш ҳолатлари статистик жихатдан юқори ва касалликдан кейин яшаш муддатлари кам эканлиги айтилмоқда (Кампова-Полевая Е Б 1975, Chung M et al 1996, Xiong Q et al 2001), аммо бошқа муаллифлар фикрича уларга орган сақловчи операциялар ўтказилиши керак, чунки улар томонидан 5 йиллик яшаш муддатлари бўйича статистик катта фарқ аниқланмагани айтилмоқда (Нечушкин М И ва соав 1998, Летягин В П 2005, Veronesi U et al 1995, 2002, Kroman N et al 2004).

I БОБ. СУТ БЕЗИ РЕЦИДИВЛАНУВЧИ САРАТОНИНИ ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ ВА ЎЗИГА ҲОС РЕГИОНАР ҲУСУСИЯТЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

Сут бези саратони (СБР), замонавий тиббиётнинг юксак технологик ютуқларига қарамасдан, барибир ўлим хавфи юқори бўлган касаллик бўлиб қолмоқда. Эрта ташхислаш, молекуляр-генетик усулларнинг мукаммаллашиши ва фаол хирургик ёндошувлар ўлим сонининг камайишига ижобий таъсир кўрсатмоқда, бироқ СБР бор беморларнинг катта кўпчилиги касалликни «рецидивланиши» кўркуви остида яшаб келмоқда. СБР рецидивланиши клиник нуқтаи-назардан долзарб бўлиб қолмоқда, чунки етарли даражада ўрганилмаган муаммоларни юзага келтиради. Йиллар давомида– СБР касаллиги рецидивини башорат қилиш бўйича бир қатор омиллар ўрганиб келинмоқда.

СБР бор беморларда, агар саратон эрта босқичларда аниқланган ва даволанган [1], яшаб қолишга имкониятлари юқори бўлади. Таъкидлаш муҳим-ки, «эрта» атамаси жуда субъектив ҳисобланади. Кўпчилик ҳолларда саратонни эрта босқичларда даволанди деб ҳисоблашади, бу фақат шунинг учун-ки, бирламчи аралашувдан сўнг [29] йиллар ўтгандан кейин унинг қайта пайдо бўлгани вақтини аниқлаб олиш учун.

Кечки босқичларда СБР умуман олганда улардан биттаси ёки ҳар иккаласи билан характерланади – метастазлар ва дориларга турғунлик [80]. Ўпка, суяк, бош мия ва жигар каби аъзоларга метастазлар жарроҳлик аралашуви имкониятларини жиддий чегаралаб қўяди, шунингдек мақсадли йўналтирилган терапия йўқлигидан азият чекади. Дориларга турғунлик – клиник аҳамиятга эга бўлган яна бир катта муаммо [27, 7], ҳисобланади. СБР бор кўпчилик беморлар бошидан таргет терапияга таъсирчанлик намоён қилмайди, ва бу *de novo* [11] ориларга турғунлик деб аталади. Шунга қарамасдан, сут бези саратони бор бир қатор беморлар, тамоксифен ва трастузумаб каби, таргет терапияга сезувчанлик намоён қилади, ва дастлабки даврларданок соғайиш белгиларини намоён қилади, лекин вақт ўтиши билан

даволашнинг ушбу усулларига носезгир бўлиб қолади, бу орттирилган резистентлик [2] деб аталади. Метастазлар, шунингдек дориларга турғун фенотиплар кўпгина ҳолларда, янада агрессивроқ [23, 89] бўлиб борадиган ёмон оқибатларни ва касалликларни келтириб чиқаради. Сут беи саратони йигирма биринчи асрнинг бошидан бошлаб ҳозирги замон онкологиясининг глобал тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири ҳисобланади. Иқтисодий нуқтаи назардан олиб қараганда СБР эрта аниқланган беморларни даволаш анча манфаатли: СБР нинг III- босқичидаги беморларни даволаш, Iбосқичидагиларни даволашга нисбатан 15-30 мартага кимматроқдир, шу билан биргаликда маблағларнинг фақат 5% ташхисотга, 95% - эса беморларни даволашга сарф қилинади (Корженкова, Г.П., 2003).

1.1 СБР эпидемиологияси

БЖССТ маълумотиға кўра 2020-йилда дунёда саратоннинг ҳар саккизинчи янги ҳолати ва аёллар орасида - ҳар тўртинчи ҳолати сут беи саратони ҳисобига тўғри келган: ушбу касаллик ҳар йили турли маълумотларға асосан 2,3 млн инсонларда ташхисланган ва шундан 685 минги вафот этган. Сут беи раки билан касалланиш кўрсаткичларига шунингдек оммавий-маданий омиллар ҳам таъсир ўтказади, масалан, аёллар биринчи фарзандни кечроқ туғиши ва янада кам фарзандли бўлишға ҳаракат килади. Бу дунёнинг барча давлатларига тааллуқли, лекин сут беи саратонидан ўлим ҳолатлари инсон потенциали ривожланиши индекси паст ва ўрта кўрсаткичларда бўлган мамлакатларда юқори бўлиб қолмоқда. Бу ҳолат кўпинча кечки ташхисланиш билан изоҳланади [30].

СБР билан касалланиш амалда дунёнинг барча ривожланган давлатларида ҳам юқори кўрсаткичларда [116]. СБР билан касалланишнинг энг юқори кўрсаткичлари Австралия (Квинсленд) нинг оқ танли аҳолиси орасида – 101, Гавайи оролларида – 101, Швейцарияда (Женева – 97), АҚШда – 92, Изроилда – 87. Касалланиш кўрсаткичи паст Хитойда (Шанхай – 27) ва Японияда (Осака – 28).

Шимолий Америкада, Ғарбий Европада ва Австралияда СБР барча қайд қилинган ўсмаларнинг 30% ни ташкил қилади (терининг номеланом саратонидан ташқари) [47]. Шарқий Европа давлатларида хавфли ўсмалар орасида СБР ҳолатларининг ҳиссаси кам: Россияда – 23 %, Словенияда – 23%, Венгрияда – 23%, Румынияда – 23%, Польшада (Варшава) – 21 %, Чехияда – 21 %, Словакияда – 20%, Белоруссияда – 17%.

СБР билан касалланиш дунёнинг кўпгина давлатларида ўсиб бормоқда, айниқса Шарқий Осиё давлатларида [163]. Хитойда СБР билан касалланишнинг йиллик ўсиши 5% ни ташкил қилади. Шу билан бир вақтда СБР дан ўлим ҳолатлари кўпгина Ғарбий давлатларда камайиб бошлади. Масалан, АҚШ да пасайиш сурати йилига 1,7% ни ташкил қилган.

СБР дан энг юқори ўлим кўрсаткичи Данияда (29), Нидерландларда (29), Буюк Британияда (27), Изроилда (26) қайд қилинган. Россияда ўлим ҳолатлари нисбатан паст (17). СБР дан энг паст ўлим кўрсаткичи Хитойда (4,5) ва Японияда (7,7) қайд қилинган .

Кўкрак беги саратони билан касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини талқин қилиш қийин. Кўриниб турибди-ки, узоқ вақт давомида СБР билан касалланишнинг ўсиши кузатилмоқда. Бироқ уни белгиларсиз кечаётган СБР ни аёллар орасида скрининг даражасининг ошиб бориши билан изоҳлаш мумкин, айниқса кейинги вақтларда. Айниқса, аниқланган-ки, маммографик скрининг сут бегидаги, гистологик жиҳатдан саратон сифатида таснифланиши мумкин бўлган, лекин клиник кечиши жиҳатдан хавфсиз бўлган, ўзгаришларни аниқлаш имконини беради. СБР билан касалланишнинг кўпайиши сабаблари ҳар хил давлатларда фарқ қилиши мумкин. АҚШ, Буюк Британия ва Норвегияда касалланиш кўпайиши ошиб бораётган скрининг [105, 150] билан изоҳланади. Кўпчилик европа ва бошқа мамлакатларда СБР билан касалланиш ва ўлим ҳолатларининг кўпайиши шунчалик сезиларлики, буни скрининг ёки бирламчи касалланишни қайд қилишнинг яхшиланиши ва ўлим ҳолатларини рўйхатга олишни тўғри йўлга қўйилиши билан изоҳлаш даргумон.

Ўзбекистонда аёллар орасидаги хавфли ўсмалардан ўлим даражаси таркибида сут безининг хавфли ўсмалари катта улушга эга (20,4%). Республика онкологик илмий маркази канцер-регистри маълумотларига кўра, 2012 йилда аёллардаги хавфли ўсмалар умумий таркибида СБР билан касалланиш (24,6%), бачадон бўйни (12,4%), ошқозон (5,9%), тухумдонлар (5,0%) ва бачадон танаси (4,4%) саратонидан олдинга ўтиб «фахрли» 1 – ўринни эгаллаган [41]. 40-49 ёшли аёлларда 17% га, 50 ёшдан ошганларда эса 30% гача ўлим кўрсаткичларининг камайганлиги аниқланган. Даволашга кетадиган умумий харажатлар операция ҳажмининг секторал резекциягача кичрайиши ҳисобига беморларнинг госпитализацияси, ишга яроқсизлик муддати ва ногиронлик даражаси камаяди. Аъзони сақлаб қолувчи операциялардан кейин сут безини реконструкция қилувчи ва протезловчи операцияларга ҳожат қолмайди. Ўсманнинг диаметри 1 см 3 см гача бўлганда ва лимфатик тугунлар шикастланмаганда, даволаш қиммат турувчи химиотерапевтик компонентларсиз, аъзони сақлаб қолувчи операциялар билан чегараланиши мумкин (Семиглазов В.В. 2009). Юқорида баён қилинганларга биноан, скринингнинг иқтисодий жихатдан қиммат бўлмаган, аёлларнинг катта гуруҳларини қамраб оладиган, кам сонли тиббиёт ходимларни жалб қиладиган самарали турларини қидириш долзарб бўлиб қолмоқда. Бу муаммонинг ечимларидан бири сўровнома усули орқали индивидуал хавфни баҳолаш асосида, юқори хавфга эга бўлган гуруҳларни шакллантириш ҳисобланади. Шунга қарамай, катта ҳажмдаги маълумотларни таҳлил қилиш зарурати, унинг қўлланишига тўсиқ бўлиб қолмоқда. Қатор авторларнинг фикрича, информацион технологияларни қўллаш, бу муаммонинг ечилишига ёрдам беради (Пономарев И.О., 2003). Ҳозирги кунда Ўзбекистонда сут бези онкологик касалликларининг консерватив, эпидемиологик ва жаррохлик усулида даволаш борасида қатор ишлар бажарилган, сут бези саратонининг ривожланишида лимфокинларнинг ўрни асосланган (Л.Т.Алимходжаева, 2008); Фарғона водийсида сут бези саратони тарқалишининг клиник патогенетик хусусиятларини (Султонкулова М.К., 1996) республикада

истиқомат қилувчи этнослар орасида хавфли ўсмалар эпидемиологияси борасида (А.Б.Кутлимурастов, 2007); сут беи саратонининг эпидемиологик тарқалиши асослаган (Г.Ф.Мирюсупова, 2018); бироқ, сут беи саратонини ташхислашнинг эпидемиологик хусусиятлари исботланмаган.

СБР ни башорат қилиш етарлича ижобий [59]. Энг яхши 5 йиллик яшаб қолиш кўрсаткичи АҚШ да (84%), Австралияда (73%), Японияда (74%) қайд қилинган. Европада яшаб қолиш кўрсаткичи 63-67% ни ташкил қилади. Умуман олганда дунёда 5 йиллик яшаб қолиши кўрсаткичи 50-60% га тенг.

Умуман тан олинган-ки, сут беи саратони устида олиб борилган тадқиқотларда сезиларли илмий ютуқларга эришилган ва айнан шу сай-ҳаракатлар натижасида охирги бир неча ўн йилликларда сут беи саратонидан кейинги даврда касалликсиз яшаб қолиш имкониятлари сезиларли даражада ошди. Бироқ бу фақат куйидаги ҳолларда, агарда сут беи саратони эрта даврларда аниқланган ва бирламчи орган билан чегараланган бўлсагина амал қилади.

Кўкрак беи саратони билан оғриган беморларни бошқаришда муаммолар жуда кўп. Энг аввало, гарчи кўпчилик хавф омиллари касалликнинг келиб чиқиши мумкинлиги ва ривожланиб бориши билан боғлиқ бўлсада, бирламчи касаллик келиб чиқишини ёки ривожланиши ва метастазланишини олдини олувчи потенциал аниқ бирор бир нарса белгиланган эмас. Бундан ташқари, сут беи саратонида яхши ўрганилган фарқлар ҳам бўлиб, улар социал-экономик ва ирқий фарқларни ҳам қамраб олади. Ушбу барча маълумотлар шундай ҳулосага олиб келади-ки, ҳар қандай иккита аёлда касаллик ривожланиши эҳтимоли бир ҳил даражада эмас. СБР бор беморлар таққосланганда ҳам тажовузкорликнинг жуда ишончли башоратчилари йўқ [78, 77, 81].

1.2 СБР этиологияси ва хавф омиллари

СБР билан касалланиш хавфининг юқори бўлиши, биринчи ўринда сут безининг ўзидаги биологик хусусиятлари билан боғлиқ бўлиб, у бир томондан

лактация давридаги пролифератив фаолликнинг потенциал қобилятлари ва бошқа томондан аёл гормонал фониға [102] ўта кучли ифодаланган боғлиқлик хусусиятларини намоён қилади.

СБР билан касалланиш эҳтимоли ёш ўтиши билан ўзгариб боради. 30 ёшгача бўлган аёлларда касалланиш хавфи ҳар 233 га 1 ни ташкил қилади, 85 ёшга тўлганларда эса бу кўрсаткич анча юқори – саратон ҳар саккизинчи аёлдан бирида ривожланади [60].

Репродуктив соҳа. Биринчи фарзандини 18 ёшигача туққан аёллар, биринчи туғруқ 25 ёшларда ва ундан катта ёшда кузатилган (хавф 40% гача ошади) аёлларга нисбатан касалланиш хавфининг сезиларли даражада кам бўлиши имкониятига эга бўладилар. Анамнезида бола ташлаш ҳолати борлиги ҳам, айниқса биринчи туғруққача, хавф омили ҳисобланади. Менархе эрта кузатиладиган (12 ёшгача) ва аксинча, кечки – менопауза (55 ёшдан кейин) кузатиладиган аёллар гуруҳида касалланиш хавфи 2—2,5 баробарга ошади. Гормонал гомеостазнинг, тухумдонлар фаолиятининг бузилишлари, турли хил яллиғланишли ҳолатлар СБР ривожланишлари сонига сезиларли даражада таъсир кўрсатади [26, 92, 104, 18].

Гормонал омиллар. Охирги йиллар адабиётларида ўрин босувчи гормонотерапиянинг СБР билан касалланишларга таъсири кенг миқёсда муҳокама қилинмоқда [147]. Ушбу даволашнинг позитив таъсири, айниқса менопаузада, шубҳасиз, лекин бошқа томондан, эстрогенлар қўлланилишининг сут бези тўқимасига негатив эффектларини тахмин қилиш қийин эмас [112]. Кўпгина тадқиқотларда ўрин босувчи гормонотерапияни, касалланиш кўрсаткичини фақат уни қўлланиш даврида бир оз ошганлигини кўрсатиб (2,1%), бахсли хавф омили ҳисоблашади. Терапияни бекор қилиш ўсма ривожланиш эҳтимолини камайтиради, қўлланилиш муддати эса минимал хавф билан икки йил ҳисобланади. Ҳомиладорлик даврида синтетик эстрогенларни қўллаш мақсадга зид ҳисобланади [4].

Орал контрацептивлар — орал контрацептивларни 10 йилдан ортиқ даврда узлуксиз қўлланилганда СБР билан касалланган аёллар фоизининг бир

оз ошиши кузатилади [72]. Бошқа клиник вазиятларда касалланиш хавфининг ортиши кузатилмаган. Бундан ташқари, шунга ўхшаш дорилар кўпинча фиброзли-кистоз касаллигининг айрим турларида самарали коррекцияловчи сифатида қўлланилади [28, 22].

Фиброзли-кистоз мастопатия — сут безининг кенг тарқалган диффуз ёки тугунчали патологияси бўлиб, у билан, статистикага кўра, аёлларнинг 53—62% да кузатилади. Мастопатиянинг нопрлифератив шаклларида СБР билан касалланиш ошиши хавфи минимал бўлади, бироқ пролифератив фаолликнинг ошиб бориши билан хавф 2—4 мартага ортади, эпителийнинг атипик пролиферациясида, айниқса оилавий мойилликка эга бўлган аёлларда [16, 108], энг юқори кўрсаткичларга (22 мартагача) етиб боради.

Оилавий деб аталувчи саратонлар қуйидаги хусусиятларга эга бўлади: келиб чиқиши ўрта ёшлардан нисбатан ёшроқ — 44 ёш (яъни аҳолига нисбатан 10—16 ёшга эрта); метахрон саратоннинг ривожланиш кумулятив хавфи 46% ни таўкил этади; кўпинча ўсмаларнинг бошқа турлари билан бирга қўшилиб келади (СБР нинг специфик интеграл наслий синдроми) [121].

Замонавий генетик тадқиқотларда аниқланишича, СБР бор беморларнинг 3-10% ида касалликнинг ривожланиши BRCA1, BRCA2, CHEK, NBS1, tP53 [40, 67, 106] генларида мутация борлиги билан боғлиқ. Қолган беморларда СБР спорадик хусусиятга эга [85, 130].

1.1 жадвал – сут беи ўсмаларида молекуляр-генетик бузилишлар [9]

Генетик шикастланиш турлари	Генлар ва/ёки хромосомал локуслар
Фаоллаштирувчи генетик ходисалар	
Экспрессия ошиши билан борадиган Генлар амплификацияси	8q24: MYC; 11q13: CCND1, EMS1; 17q12–21: HER2, TOP2A; 20q13: AIB1
Генлар экспрессияси ортиши	BCL2, B94, Cathepsin D, CCNE, CD63, claudin-7, CRABP2, CTSD, GATA3, GZMH, hTERT, IGF1R, Ki-67, lactoferrin, lipocalin 2, MDM2, MUC1, MYBL2, neurosin, PAI1, PAI2, POH1, PS2, Rantes, SIX1, MARCD2, STMY3, VEGF
Хромосомал локуслар нухасининг ошиши	1q (1q21, 1q32, 1q41), 8q (8q24), 11q (11q13), 16p (16p11), 17q (17q11. 2, 17q24), 20q (20q13)

Ноаниқ оқибатли генетик ҳодисалар	
Ҳам делецияни, ҳамда аллеллардан биттасининг амплификациясини намоён қилувчи гетерозиготликнинг йўқолиши (аллелли имбаланслар)	1p (1p36. 3), 2q (2q22. 1), 3p (3p14. 2), 4q (4q35. 1), 6q (6q25. 1), 7q (7q31. 2), 8p (8p21. 3), 9p (9p21. 3), 13q (13q14), 16q (16q22. 1, 16q24. 3), 17p (17p13. 3), 18p (18p11. 32), 18q (18q21. 2), 19p (19p13), 21q (21q11. 1)
Инактивловчи генетик ҳодисадар	
Генетик материал делецияси	1p (1p31–35, 1p36), 6q (6q13–21, 6q21–23. 3, 6q25–27), 8p (8p21, 8p22–23), 11q (11q22–23, 11q24–25), 13q (13q12–13, 13q14. 1), 16q (16q21–23. 3, 16q24. 3), 17p (17p13. 1, 17p13. 3), 22q (22q13)
Ички мутациялар	p53, PIK3CA, CDH1
Тегишли генлар экспрессияси сусайиши билан борадиган промоторлар метилланиши	APC, BCSG1, BRCA1, CCND2, CDH1, CDH13, DAPK, ER, FHIT, GPC3, GSTP1, HIN1, HOXA5, Maspin, NES1, NM23-H1, NOEY2, PR, Prostatein, INK4, CIP1, RAR-beta, RASSF1A, RFC, RIZ1, SOCS1, SRBC, SYK, TGFB2, THBS, TIMP3, TMS1, TWIST, ZAC, 14-3-3sigma
Генлар экспрессиясининг сусайиши	ATM, BAX, ITGA6, MGST1, OXTR, plakophilin 1, KIP1, RIG-like7-1, RB1, RBL2, SPARCL1, SPR1, TGFB3, TFAP4, TNXA, 53BP2

Ушбу патологиянинг келиб чиқишида эрта менархе, кечки менопауза, туғруқнинг бўлмаслиги, бола ташлаш кузатилганлиги, чекиш, алкогол, қандли диабет борлиги, семириш ёки вазн индексининг ошганлиги, кам ҳаракатлилик, радиацион таъсирлар ва бошқалар [44, 13, 38] ҳавф омили сифатида қаралади.

1.3 СБР таснифи ва патоморфологияси

СБР ни даволашдаги замонавий ёндашувлар, жарроҳлик амалиётигача бўлган даврда етарли даражадаги ташхислашни ва жарроҳлик йўли билан олиб ташланган аъзо ёки тўқима бўлагини тадқиқ қилишнинг муайян йўналишини танлашни талаб қилади. Беморларга кейинги даволаш тактикасини танлаш ва касалликни прогнозлаш тўқимани патологоанатомик текширилишининг тўлақонлигига боғлиқ бўлади [38].

Замонавий талабларга кўра, ёруғлик микроскопиясидан ташқари, иммуногистохимёвий ва молекуляр-биологик текширувларни ўтказиш имкониятларига ҳам эга бўлиш талаб этилади (бу ташқи марказий лаборатория бўлиши ҳам мумкин). Материал билан ишлашнинг ҳар бир босқичида, шифокор-патологоанатом маълумотга эга бўлиши ва уни етарли даражада баҳолай олиши учун қўлланилган текширув усуллари (ёруғлик микроскопияси, иммуногистохимия ваи гибридизация) натижаларини ҳисобга олиб бориши зарур.

1.2 жадвал Гистологик тасниф (2002) [152]

А	Ноинвазив рак (in situ)	Канал ичи (интраканаликуляр) раки in situ
		Бўлакчали (лобуляр) рак in situ
В	Инвазив рак (инфильтрланувчи карцинома)	Канал ичи
		Бўлакли
		Шиллиқли (муциноз)
		Медулляр (миясимон)
		Тубуляр
		Апокринли
		Бошқа шакллари (папилляр, ясси хужайрали, ювенил, елпиғичсимон хужайрали, псевдосаркоматоз ва бошқалар.)
С	Ўзига ҳос (анатомоклиник) шакллари	Педжета саратони
		Яллиғланишли рак

Халқаро гистологик тасниф (2012). Сут беи ракининг, Бутунжаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) ўзгартиришларига асосан, охириги халқаро гистологик таснифи 2012 [162] йилда чоп қилинган.

1.2 жадвал ЖССТ таснифи, 2012

Код	Ташхис
8500/3	Инвазив ўзига ҳос бўлмаган (носпецифик) саратон
8022/3	Плеоморф саратон
8035/3	Остеокластсимон стромал гигант хужайрали саратон
8500/3	Инвазив ўзига ҳос бўлмаган, лимфоид инфильтрация устунлик қилувчи саратон

8520/3	Бўлакчали инвазив саратон
8211/3	Тубуляр саратон
8201/3	Криброзли саратон
8480/3	Муциноз (шилликли) саратон
8510/3	Медулляр саратон
8513	Атипик медулляр карцинома
8500/3	Инвазив ўзига хос бўлмаган медуллярўзгаришли саратон
8507/3	Инвазив микропапилляр саратон
8575/3	Метапластик ўзига хос бўлмаган саратон
8570	Хавфлилик даражаси паст аденосквамоз саратон
8572/3	Фиброматозсимон метапластик саратон
8070	Ясси хужайрали саратон
8032/3	Елпигичсимон хужайрали метаплазияли метапластик саратон
8571/3	Тоғай хусусиятли метапластик саратон
8571/3	Суяк хусусиятли метапластик саратон
8575/3	Мезенхимал тшқиманинг бошқа турлари хусусиятли метапластик саратон
8575/3	Аралаш метапластик саратон
8982/3	Миеоэпителиал саратон
8246/3	Юқори дифференциаллашган нейроэндокрин ўсма
8041/3	Кам дифференциаллашган нейроэндокрин саратон/майда хужайрали саратон
8574/3	Нейроэндокрин хусусиятли инвазив ўзига хос бўлмаган саратон
8502/3	Секретор саратон
8503	Инвазив папилляр карцинома
8550/3	Ацинар хужайрали саратон
8430/3	Мукоэпидермоид саратон
8525/3	Полиморф хужайрали саратон
8290/3	Онкоцитар саратон
8314/3	Липидга бой саратон
8315/3	Гликогенга бой саратон
8410/3	Ёғ безлари саратони
8983	Аденомиоэпителиома карцинома билан бирга
8200/3	Аденокистоз саратон
8500	<i>in situ</i> канал карциномаси
8503	Интрадуктал папиллома <i>in situ</i> канал карциномаси билан
8503	Интрадуктал папилляр карцинома
8504	Капсулага ўралган папилляр карцинома
8504	Капсулага ўралган инвазив папилляр карцинома
8509	Солид папилляр карцинома
8540	Сўрғич Педжет касаллиги
8571/3	Хавфлилик даражаси паст безли – ясси хужайрали саратон
8530/3	Яллиғланишли саратон

СБР да даволаш тактикасини танлаш учун ташхислашдаги босқични аниқ белгилаш жуда муҳим жиҳат бўлиб ҳисобланади.

1.3 жадвал Сут беzi саратонида босқичини белгилаш.

Босқичи	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T ₀ , T ₁	N _{1mi}	M ₀
IIA	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
IIIA	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
IIIB	T ₄	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
IIIC	Ҳар қандай T	N ₃	M ₀
IV	Ҳар қандай T	Ҳар қандай N	M ₁

TNM бўйича патологоанатомик таснифлаш

Амалиётдан кейин патоморфолог хулосаси асосида патоморфологик босқич белгиланади.

pTNM босқичи амалиёт маҳалида олиб ташланган аъзо ёки тўқима бўлагини макро- ва микроскопик текширишлар жараёнида олинган маълумотларга асосланади. Ўсмаларни патологик босқичлаш қўшимча аниқ ва объектив маълумотларни ифодалайди. Шифокор-патологоанатом томонидан қилинган T, N ва M бўйича гуруҳларга ажратиб таснифлаш «p» префикси билан белгиланади (pT, pN, pM). Префиксларни мумкин бўлган боғланишлари, масалан, уpT.

TNM бўйича гуруҳларга ажратиш учун префикслар:

- m (инвазив саратоннинг кўплаган ўсма тугунлари);
- r (рецидивланиши);
- y (мос бўлмаган (ноадекват) терапиядан кейин);

- sn (соқчи лимфа тугуни).

Бирламчи ўсма (pT):

- pT_x – бирламчи ўсмани баҳолашнинг имкони йўқ;
- pT_{0*} – бирламчи ўсма аниқланмайди;
- pT_{is*} – *in situ* канал ёки бўлакчасаратони, шунингдек инвазив ўсиши

бўлмаган Педжет касаллиги;

- pT₁ – ўлчагининг катталиги ≤ 20 мм бўлган ҳосила:

–pT_{1mi} – микроинвазивли саратон;

–pT_{1a} – ўлчагининг катталиги 1 мм дан кўп, лекин 5 мм дан ошиқ бўлмаган ҳосила;

–pT_{1b} – ўлчагининг катталиги 5 мм дан кўп, лекин 10 мм дан ошиқ бўлмаган ҳосила;

–pT_{1c} – ўлчагининг катталиги 10 мм дан кўп, лекин 20 мм дан ошиқ бўлмаган ҳосила;

• pT₂ – ўлчагининг катталиги 20 мм дан кўп, лекин 50 мм дан ошиқ бўлмаган ҳосила;

- pT₃ – ўлчами 50 мм дан юқори бўлган ҳосила;

• pT₄ – кўкрак қафаси деворига ва/ёки териға ўсиб кирувчи ҳар қандай ўлчамдаги ҳосила:

–pT_{4a} – кўкрак қафаси мушакларига инвазив ўсишдан ташқари, кўкрак қафаси деворига ўсиб кирган ҳосила;

–pT_{4b} – тери яраланиши ва/ёки терида сателлит тугун ва/ёки тери шиши;

–pT_{4c} – pT_{4a} ва pT_{4b} белгилар қўшилиб келиши;

–pT_{4d} – СБР нинг шишили-яллиғланишли шакли.

Эслатма: * – ушбу гуруҳланиш, агарда биопсияда инвазив саратон аниқланса ва у мос бўлмаган терапия натижасида тўлиқ даволаниш патоморфозига учраган бўлса ҳам қўлланилади .

Регионар лимфа тугунлари (pN):

• pN_x – регионар лимфа тугунларини баҳолашнинг имкони йўқ (илгари олиб ташланган ёки патоморфологик текширувга тақдим қилинмаган);

• pN_0 – гистологик текширувда регионар лимфа тугунларида метастазлар аниқланмаган;

– $pN_0(i-)$ – лимфа тугунларида метастазлар гистологик текширувда ҳам, иммуногистокимёвий текширувларда ҳам аниқланмаган;

– $pN_0(i+)$ – гистологик ёки иммуногистокимёвий текширувларда лимфа тугунларида чегараланган ўсма ҳужайралари аниқланган;

– $pN_0(mol-)$ – лимфа тугунларида ҳам морфологик, ҳамда малекуляр-биологик текширувлар ўтказилганда метастазлар аниқланмади (маълум вақтдаги ПЦР);

– $pN_0(mol+)$ – лимфа тугуни тўқимасида ўсма ҳужайралари РНК маркери аниқланган, бироқ рутин гистологик ёки иммуногистокимёвий текширувларда метастазлар аниқланмаган;

• pN_{1mi} – микрометастазлар;

• pN_{1a} – 1-3 та қўлтиқ ости лимфа тугунида метастазлар, улардан бирида макрометастаз;

• pN_{2a} – 4-9 та қўлтиқ ости лимфа тугунида метастазлар, улардан бирида макрометастаз;

• pN_{3a} – ≥ 10 дан ортиқ қўлтиқ ости лимфа тугунларида метастазлар, улардан бири макрометастаз.

Метастазлар борлигини морфологик тасдиқлаш (pM_1) биопсияда метастатик тугун ва ўсма борлигини тасдиқлашни талаб қалади.

1.4 СБР нинг иммуногистокимёвий ташхислаш усуллари

Сут беги саратонида иммуногистокимёвий (ИГХ) текшириш сут беги саратони молекуляр-генетик кичик турларини [25] аниқлаш мақсадида ва медикаментоз даволаш усулини белгилаб олиш учун ўтказилади. Ўсмани метастазланишида даволашни тайинлаш учун мажбурий равишда метастазлар ИГХ-статусини текшириш зарур.

1.4 жадвал – Биологик маркерларнинг асосий гуруҳлари [6]
(Герштейн, Е.С., 2004)

Биологик аҳамияти	Маркерлар
Эндокрин гормонал сезувчанлик кўрсаткичи	Стероид гормонлар рецепторлари: эстрогенлар рецепторлари, прогестерон рецепторлари
Пролиферацияни ауто/паракрин бошқаруви фаоллиги кўрсаткичлари	Ўсиш омили ва уларнинг рецепторлари: EGFR ва унинг лигандлари: α -TNF, амфирегулин ва бошқалар. HER2 ва бошқалар. c-erbB оиласи рецепторлари IFR-1рецепторлар Соматостатин рецепторлари
	Митоген сигналларни ўтказилишида иштирок этувчи ферментлар ва оқсиллар: Рецептор тирозинкиназлар, MAP-киназлар, PI3K, Akt-1, Crb2 ва бошқалар.
Метастатик ва инвазив фаоллик кўрсаткичи	Плазминогенни фаоллаштирувчи тизим таркибий қисмлари: uPA, PAI-1, рецептор uPA, PAI-2, tPA
	Металлопротеазларва уларнинг ингибиторлари
	Бошқа протеолитик ферментлар (катепсин D)
	Интегринлар
Неоангиогенез кўрсаткичлари	VEGF A ва унинг рецепторлари flt-1 ва flk-1 VEGF C ва унинг рецепторлари flt-4 Бошқа ангиоген омиллар: тимидинфосфоорилаза, интерлейкинлар ва бошқалар.
Апоптозни бошқарувчилар	Супрессор генлар ва уларнинг маҳсулотлари: p53, ретинобластом гени Проапоптик омиллар: bcl-2, Fas –рецептор ва Fas – лиганд
СБР да аниқ биологик аҳамиятга эга бўлмаган кўрсаткичлар	pS2 оқсил с-тус, int-2 онкогенлар ва бошқалар.

Зарур бўлганда сут беги ўсмалари дифференциал ташхисланишида ва гистогенезини аниқлаб олишда ЖССТ нинг шу вақтга бўлган тавсияларига асосан 4-5 та маркерни қўллаган ҳолда иммуногистокимёвий тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Тадқиқотлар биопсия ва операцион материалларда ўтказилади. Биопсия бўлакчалари микдори, сут беги саратонида гетерогенлик мавжудлиги сабабли, ўсма ўлчамларига мос келиши зарур.

Ташхисда, ўсманинг умумий ҳажмидан у қанча қисмини ташкил қилишидан қатъий назар, энг кўп агрессив кичик турлари акс эттирилиши зарур.

1.4 жадвал – СБР фенотиби бўйича таснифланиши [74]

Фенотиплар	Тавсифи	
Люминал А	РЭ(+) ва/ёки РП(+) Her-2/neu – негaтив* Ki 67 – паст (<20%)	
Люминал В	Her-2/neu – негaтив	РЭ(+) ва/ёки РП(+) Her-2/neu – негaтив Ki 67 – юқори (>20%)
	Her-2/neu – позитив	РЭ(+) ва/ёки РП(+) Her-2/Neu – позитив** Ki 67 – ҳар қандай
Уч қарра негaтив	РЭ(-), РП(-) Her-2/neu – негaтив	
Her-2-позитив	РЭ(-), РП(-) Her-2/neu – позитив (люминал эмас)	

* Эслатма: Her-2/neu – негaтив – экспрессия ва амплификация бўлмаслиги;

**Эслатма: Her-2/neu – позитив – гиперэкспрессия ва амплификация.

ИГХ текширувлари натижаларига таҳлил олди босқичлари шароитларининг таъсири сезиларли бўлганлиги сабабли уларга амал қилишни доимий назорат қилиб бориш талаб этилади. Ташхислашнинг замонавий стандартлари 10 % ли нейтрал буферланган формалиндан фойдаланишни талаб қилади. Фиксатор ҳажми намуна ҳажмидан камида 10 баробарга кўп бўлиши зарур. Биопсия намунаси учун фиксация вақти — 6 дан 8 соатгача (12 соатгача рухсат этилади), операцион намуна учун - 18 дан 72 соатгача. Декальцинацияни, кислотали шароитда антиген детерминантларининг

парчаланиб кетиши мумкинлигини ҳисобга олиб кучли кислоталарни ишлатмасдан, бирин-кетин бажарилувчи усулда ўтказиш зарур.

Сут беи саратонини текширишдаги зарур маркерлар HER2, ER, PgR, ki-67 ҳисобланади. Базал кичик турини тасдиқлаш учун, текширишда текшириш санасига ЖССТ томонидан тавсия қилинган [17, 148] 4-5 та маркерларни қўллаган ҳолда, панелни кенгайтириш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Негатив экспрессия текширишлари натижасини олиш жараёнида текшириляётган маркернинг сохта негатив реакциясини истисно қилиш ёки сохта позитив реакциясига гумон бўлганда, худди шу тўқима маҳкамланган парафинли блокда текширувни такрорлаш мақсадга мувофиқ. Иккиламчи негатив реакция кузатилган ҳолатда текширувни бошқа блокда ўтказиш мақсадга мувофиқ бўлади.

Инвазив ўсма ва карцинома *in situ* топилганида ER- и PgR статусни фақат шу инвазив қисмида аниқланади. Агар 1 % дан кам ядро бўялса ER статус негатив деб ҳисобланади. Тестлашни негатив натижасининг аналитик аҳамиятини позитив назорат олиб бориш билан тасдиқланиши шарт. Ҳозирги вақтда жавобга ER позитив статусини балли шкала қўллаш орқали аниқлаштириб олинади. PgR статусини аниқлаш жараёнида башоратлаш учун ўсма ҳужайраларининг 20 % бўялган ядроси бўсаға сифатида қабул қилинади. PgR экспрессиясининг 20 % дан кам бўлган ядролари люминал В кичик тури фойдасига гувоҳлик беради. PgR экспрессиясининг 20 % дан кўп бўлган ядролари люминал А кичик турига тааллуқли ҳисобланади. PgR позитив статуси ва ER негатив статусида ўсмадан тайёрланган бошқа блокларда қайта тадқиқот ўтказиш тавсия этилади.

Инвазив карцинома кузатилмаганда карцинома *in situ* ER и PgR-статусини режалаштирилган гормонотерапия жараёнида ўтказиш мақсадга мувофиқ бўлади.

Инвазив карциномада люминал ўсма орасида башоратлашни белгилаб олиш учун ki-67 индексини баҳолаш мумкин. Ядронинг ҳар қандай, шунингдек жуда кучсиз интенсивликдаги бўялиши баҳолашда

фойдаланилади, бунда олдиндан кичикроқ катталаштиришда ki-67 индекси энг юқори бўлган («иссиқ нуқталар») ўчоқларни аниқлаш ўтказилади. Ўсманинг инвазив қиррасига алоҳида эътибор қаратилади, чунки кўпинча худди шундай қилиб энг кўп ki-67 экспрессияси аниқланади. Санаш камида катталаштирилган учта кўрув майдонида амалга оширилади. ki-67 индексни баҳолаш учун 500-1000 хужайрага нисбатан бўялган ядроларнинг улушини ҳисоблаб аниқланади. Кичик турни аниқлаб олиш учун PgR статус ва ki-67 индексини биргаликда қўллаш тавсия этилади.

HER2-статус ҳар доим фақат инвазив саратонда аниқланади. Карцинома *in situ* ўчоғида баҳолаш ўтказилмайди [86]. Ҳозирги даврда СБР нинг HER2 статусини аниқлаш 2013 йилдаги ASCO/CAP (Wolff A.C. et al. 2013) [164] охириги тавсияларига мос ҳолатда ўтказилади. HER2 статус, агарда ўсманинг 10 % идан кўпроқ хужайралари мембраналари бир текис ёрқин бўялганда ижобий ҳисобланади. Ушбу кўрсаткичлардан бирортаси етарли даражада яққол ифодаланмаган бўлса (мембрана тўлиқлиги, ёрқинлиги, бўялган хужайралар ҳиссаси 10%), натижа ноаниқ деб ҳисобланади ва *in situ* гибридизация (ISH) усули орқали текширув ўтказиш талаб қилинади. Ўсманинг Her2 амплификацияси 10 % дан юқорилиги кузатилса, HER2 статус – ижобий саналади. HER2 статус – салбий ҳисобланади, агарда 10 % дан кўп ўсма хужайралари мембранаси бўялиши нотўлиқ заиф ёки 10 % дан хужайралар бир текис, лекин мембранаси бўялиши заиф, шунингдек агарда ISH усулида Her2 амплификацияси аниқланмаса.

In situ гибридизация (FISH, CISH, SISH) усулининг ҳар қандай вариантини тўғри қўллаш ва натижаларни ҳозирги мавжуд мезонларга мувофиқ баҳолаш [84], шунингдек бошқа замонавий усуллар [24, 21, 8, 5, 151], шу қаторда ультратузилмали усулини ҳам қўллаш мақсадга мувофиқдир.

1.5 СБР ни трансмиссион ва сканировчи электрон микроскопияси

СБР ни анъанвий электронмикроскопик текширувлари XX асрнинг 60-70 йилларида етарли даражада тўлиқ ўтказилган. Кейинчалик электрон

микроскопия кўпроқ рентген тузилмали таҳлилларга ва гистокимёвий усулларга аҳамият қаратди, замонавий босқичда эса муаммога иммун ва молекуляр даражада ёндошувига қаратди.

Онкологияда электрон микроскопиядан ташхислаш энг қийин бўлган ҳолатларда, кўпинча кам дифференциаллашган ўсмаларни тадқиқотида, фойдаланилади ва маркерларни қўллаш орқали ҳужайра цитоплазмасидаги махсус киритмаларни аниқлашга асосланади [156, 34].

Коллаген билан қопланган целлюлозали шимгичда [138] етиштирилган СБР ҳужайраларининг MCF-7 қатори ультратузилмаларини тадқиқ қилиш, ушбу ҳужайралар, бир қаторли экмаларда кузатилмайдиган плеоморфизм ва пластикликни кўрсатувчи кластерлар ва ёлғон ацинар тузилмаларни ҳосил қилишини кўрсатади. Нормал сут безида каналлар бўшлиғига нисбатан маълум кутбланишга эга бўлган ҳужайралар билан қопланган, буни бўшлиқ чегарасидаги кўп миқдордаги микросўрғичлар ва бириктирувчи тўқимали комплекслар кўрсатиб туради. Коллаген билан қопланган целлюлозали шимгичда етиштирилган ҳужайралар MCF-7 кластерида юзага келадиган некроз ва суюқлик тўпланиши бўшлиқлар ҳосил бўлишига олиб келган, бу эса ўз навбатида каналлар ёки ацинуслар пайдо бўлишига олиб келади. Бириктирувчи тўқимали комплекслар фақатгина сут безининг бўшлиқ юзасидаги транспорт эпителийларида аниқланади. Ушбу ҳужайраларнинг бошқа бир ўзига ҳослиги бўлиб, цитоплазма ичи микросўрғичлар билан қопланган бўшлиғини ҳосил қилиш ҳисобланади. Интрацитоплазмочитар бўшлиқлар сут бези карциномасининг бир нечта турларида тасвирлаб ўтилган. Улар кўпинча инвазив карцинома ҳужайраларида кузатилади. Цитоплазма ичи бўшлиқларининг бўлишини сут бези эпителийсининг неопластик ўзгариши сифатида ифодалаш мумкин. Базал пластинканинг *in vivo* синтезлаш имкониятини йўқотиши кўпинча инвазив хусусият билан ҳамроҳлик қилади, бироқ сут безининг айрим хавфли карциномалари базал пластинкани ҳосил қилади ёки ҳатто яқунлаб қўяди.

Беш карра микро тўлқинли таъсирда ишловдан ўтган MCF-7 хужайраларда ультратузимли таҳлил ўтказилди [71]. MCF-7 хужайралар митогенезида муҳим аҳамиятга эга бўлган микросўрғичлар зичлигининг камайиши ҳам антипролифератив таъсирдан далолат беради. Бундан ташқари, ҳар хил бошқа ультратузилмаларнинг ўзига ҳослиги қуйидаги тезис билан мувофиқлаштирилади: Гольджи комплекси ва юқори конденсацияланган гетерохроматин етишмовчилиги оксил синтезининг пасайиши билан боғлиқ; силлиқ эндоплазматик тўрнинг везикуляцияси хужайрага сув ва натрийнинг оқиб келиши билан боғлиқ [65].

Корреляцияланган флюоресцент ва электрон микроскопия усуллари квант нуқтали яқка, белгиланган нано бўлакчаларга, сут беги саратони хужайраларидаги ErbB2 оксилларига, трансдуцирланган актин-GFP га қўллаб, асосий актин сақланишига боғлиқ ҳолда ErbB2 мембранаси тақсимланишининг аниқ қонуниятларини аниқлашнинг имкони топилди. Тахмин қилинган фаол ErbB2 гомодимерлар, актин-GFP сиз соҳаларда эмас, мембрананинг актин филаментлари билан зич мустаҳкамланган қисмларида аниқланган. Белгиланган жуфтликлар орасидаги масофа чўққисини кузатувларидаги 36 нм ErbB2 ни кортикал актинли филаментлари билан ўзаро таъсирини, эҳтимол, флюоропротеинлар билан гетеродимерланишини [75] назарда тутди.

HER2 эпидермал ўсиш омили рецептори сут беги саратонининг 20 % ҳолатларида ҳаддан ташқари кўп ажралиб чиқади. HER2 рецептори, лигандга боғлиқ бўлмаган ҳолда гомодимерланиш йўли билан фаоллашувчи орфан рецептор ҳисобланади. Бундан ташқари, HER2 рецептор EGFR, HER3 ва HER4 билан гетеродимерланиш қобилиятига ҳам эга. Гетеродимерланиш сут беги саратонидаги ҳаддан ташқари кўп ажралиб чиқувчи HER2 терапияга турғун механизм сифатида таклиф қилинган. Айрим хужайраларнинг электрон микроскопияси индивидуал рецепторларда нишоннинг жойлашини аниқлашнинг имконини берди. Квант нуқта маркерлари (QD) билан нишонланган EGFR юза зичлиги $(0,5-5)_{101} \text{ QD} / \mu\text{m}^2$ бўлган соҳаларда

кузатилади, ҳолбуки нишонланган HER2 нинг экспрессияси диапазони (2-10) μm^2 дан юқори бўлган. Гарчи кўпчилик SKBR3 ҳужайралар EGFR нинг паст миқдорини ажратиб чиқарган бўлсада, бойитиш плазматик мембрананинг катта бўртмаларида ва яқинда аниқланган, EGFR [161] бойитилган ҳужайралар деб номланган, ҳужайра субпопуляциялари орасида кузатилган.

Трансмиссион ва сканирловчи микроскопия усуллари ёрдамида СБР

IBC SUM149 ва IMC IPC-366 ҳужайралар қатори адгезив (2D) ва боғланмаган ҳолатда (3D) ўрганилган. Доирасимон ёки овал шаклдаги, юзасида микросўрғичли ҳужайралар, ёғ томчиларига ва келиб чиқиши ҳужайрадан ташқари бўлган везикулаларга зич ёпишган пероксиснинг катта миқдори аниқланди. Бир-бирига ёпишган марказий бўшлиқли (сут беи ацинусини эслатувчи) зонулага тиркалган ва зич ёпишган уячалар бирлашмасидан иборат ҳужайралар гуруҳи аниқланган. SEM ёрдамида ҳужайраларнинг иккита морфологик кўринишини кузатишди: сферик ва яссиланган ҳужайралар. Исботландики, ушбу касаллик учун ҳос бўлган, эндотелийга ўхшаш ҳужайралар (ELC) бир нечта ёки уникал цитоплазматик бўш майдонни намоён қилади. ELC чўлтоқлаш шароитида 2D дагигага нисбатан, 3D да кўпроқ учраган ва эндотелиал ҳужайраларнинг эксклюзив тузилмаси ҳисобланган Weibel-Palade цитоплазматик таначалар сақлаган. Ҳар иккала ҳужайралар қатори, IPC-366 ва SUM-149, умумий ультратузилмали хусусиятга эга. Тадқиқотлар, ультратузилма нуқтаи-назаридан васкулоген мимикрия феноменини [63] тасдиқлаб, эндотелийга ўхшаш ҳужайралардаги эпителиал ўсма ҳужайралари қаторидан ажратиб олинган ўсма ўзак ҳужайраларининг морфологик дифференциаллашувини намоёиш қилади.

СБР нинг инвазивлиги юқори бўлган MDA-MB-231 ҳужайраларини ЕСМ субстратлари билан ўзаро биргаликдаги ҳужайраларнинг миграция/инвазия даврида уларнинг инвазив салоҳиятига боғлиқ равишда морфологик хусусиятлари ва цитоплазматик жараёнларга таъсирини ўрганиш мақсадида ультратузилмалар тадқиқотлари ўтказилди. Хусусан, ўсма ҳужайралари

инвазиясига, базал мембрана (матригель) ва дерманинг фибриляр таркибий қисмлари (фибронектин, шунингдек турли хил концентратлар/ I тип коллаген тўплами) каби, 3D-экмаларда морфологик ўзгаришларни келтириб чиқариш қобилиятига эга табиий тўсикқа ўхшаш тузилмалар яратилди ва таҳлил қилинди. Ҳатто турли хил эффектларда ҳам коллагеннинг барча концентрациялари/массивлари СБР ҳужайраларини морфологик ўзгаришларга олиб келади. Мезенхимал шаклдаги чўзинчоқ ҳужайралар, гарчи ҳар хил шаклдаги ҳужайралар микровезикулаларда ва экзосомаларда ишлаб чиқарилсада ва ажратилсада, 3D-экмаларда зич ва йўғон субстратлари билан янада яққолроқ кўринди (йўғон матригел, юқори концентрацияли коллаген тўр ва зич жойлашган коллаген толалар). Шундай қилиб, кўриниб турибдики, ўсма атрофидаги коллаген тўр нафақат барьер сифатида, шунингдек, ўсма ҳужайраларидаги морфологик ўзгаришларни стимулловчи динамик омил сифатида ҳам таъсир кўрсатиши ва сут бези саратонида ўсмани ривожланишини ва метастатик имкониятини модуллаштиради [88].

1.6 СБР нинг рецидивланиш механизмлари

Сут бези саратонининг рецидиви асосий клиник намоён бўлиши ва ўлимнинг асосий сабабчиси ҳисобланади [122]. Бир қатор тадқиқотчилар СБР рецидивининг қандайдир қонуниятини башоратлашга ҳаракат қилиб кўришган. Бу СБР нинг турли хил кичик турларини ўз ичига қамраб олган бўлиб, унда сут бези саратони, эстроген (ER), прогестерон (PR) ва HER2 / ErbB2 (HER2) рецепторлари каби, рецепторларга эгаллиги ёки уларнинг барчаси бўлмаслиги, учлик манфий сут бези саратони (УСБР), билан характерланади.

Сут бези саратони рецидивининг замонавий тушунчаси. Сут бези саратони, бирламчи ўчоғи кўкракда жойлашган ва эрта босқичларда даволанган, ўсма ўзак ҳужайралари мавжудлиги ва ўсма ҳужайраларининг нисбатан агрессив фенотипга трансформацияланиши сабабли ҳали ҳам рецидивланиш имкониятига эга [42]. Ўсма ўзак ҳужайралари, шунингдек трансформацияланган ўсма ҳужайралари анъанавий даволаш усуллари

турғун ва метастазланишнинг юқори даражасига эга. Сут безининг рецидивланувчи саратони одатда агрессив хужайралар фоизининг юқорилиги билан характерланади [48].

Сут бези саратонининг турли-туман кичик турлари орасида рецидивлар дифференциал тушунчалари таклиф қилинган ва кўрилдики [95], сут безининг ER-манфий саратони, ER-ижобий саратонига нисбатан, ташхис қўйилгандан кейинги дастлабки 5 йил давомида рецидивланишнинг юқорироқ хавфи билан боғлиқ экан. Бундан кейинги 10 йил давомида рецидив хавфи сут безининг ER-ижобий саратонида сурункали ортиб боради, ташхис қўйилганидан 15 йилдан кейин эса, эҳтимол, ҳар иккала кичик тур учун бир хилда [83] .

СБР, ER / PR / HER2 йўқлиги билан белгиланган, турлари одатда рецептор-мусбат ўсмалар билан қиёслаганда бош миёга ва вицерал метастазларнинг рецидивланишининг юқори хавфи, айниқса айрим турларининг ўта юқори рецидивланиш хавфи, билан боғлиқ [69].

Аниқландики, ER-манфий/PR-манфий, лекин HER2-мусбат саратон ER-мусбат/PR-мусбат/HER2-манфий саратонга нисбатан рецидивланишнинг юқорироқ хавфига эга экан [158]. *in situ* канал карциномасида таҳлил ўтказилганда аниқланганки ER-манфий/PR-манфий, лекин HER2-мусбат саратон ER-мусбат/PR-мусбат/HER2-манфий саратонга нисбатан рецидивланишнинг юқорироқ хавфига эга экан.

Сут бези саратонининг асосий кичик турига боғлиқ бўлмаган, кўп миқдордаги кечки босқичдаги сут бези саратони лимфа тугунларига метастазланиш хусусиятига эга ва умуман олганда, қўлтиқ ости лимфа тугунидаги метастазларнинг бўлиши рецидивсизликнинг, шунингдек умумий яшаб қолишнинг сезиларли равишда пасайиши билан боғлиқ [76].

Қўлтиқ ости лимфа тугунларига метастазлар ўта муҳим прогностик ўзгарувчи бўлиб келмоқда ва лимфа тугунларига метастазлар ривожланишининг молекуляр маркерларини аниқлаб олиш , эрта босқичларида аралаштиришга, сут бези саратонининг рецидивланиш эҳтимоллигини камайтириб, имкон яратиши мумкин [68].

Жарроҳлик аралашувини танлаш кўп ҳолларда саратоннинг босқичларига боғлиқ бўлади. Кўкрак саратони бор беморлар учун эрта босқичларида даволанишни танлашнинг кенгроқ тарқалган иккита варианты мавжуд: кўкрак безини сақлаган ҳолда нур терапияси билан жарроҳлик амалиёти ёки одатда кейинги нур терапиясини талаб қилмайдиган мастэктомия амалиёти.

Хужайраларининг базал дифференциаллашган сут бези саратони [37] мисолида маҳаллий (локал) ва регионар рецидивларни эътиборга олган ҳолда саратон рецидивлари таҳлили ўтказилган. Маҳаллий (локал) рецидивлар теридаги амалиёт чандиғи ўрнида ва безнинг тери ости ёғ тўқимасида келиб чиққанлиги аниқланган. Регионар рецидивлар безнинг секторал ёғ тўқимасида, олиб ташланган ўчоқ атрофи соҳасида, шунингдек мастэктамияда ёки секторал резекцияда сақлаб қолинган кўкракнинг катта мушагида келиб чиққан. Муаллифлар, рецидивлар келиб чиқиш сонини белгилайдиган омил бўлиб, сут безидаги амалиёт кесмаси қирраларининг ҳолати деб ҳисоблашади. Сут безининг базал дифференциаллашган хужайрали инфильтратив саратони бор гуруҳидаги беморларда ўсмани комбинирланган ва комплекс даволашдан кейин рецидивланиш ҳолатлари кузатилмаган. Хужайралари люминал дифференциаллашган сут бези саратони бор беморларда 6,8 % ҳолатларда кўпинча маҳаллий рецидив ривожланган. Бу шу билан боғлиқки, ушбу гуруҳдаги беморларда орган сақловчи амалиётларни нисбатан кенг қўлланилган. Беморларнинг учта гуруҳида рецидивлар келиб чиқиш сонидан статистик аҳамиятга эга фарқлар аниқланмаган.

Лимфатик тугунлар шикастланиши ва ўсма ўлчамлари мастэктомиядан кейинги даврдаги асосий хавф омили ҳисобланса, беморнинг ёшлиги ва *in situ* канал карциномасининг борлиги кўкракни сақлаб қолиш билан қилинган терапиядан кейинги асосий хавф омили ҳисобланади. Турли хил клиник ва гистопатологик детерминантлар нур терапиясига нисбатан ҳар хилдаги жавоб реакцияларига олиб келади ва янада ишончли индивидуаллаштирилган ва кейинчалик беморлар танлаган ҳар хил жарроҳлик аралашувлари орқали бажариладиган даволаш усуллариининг зарурлигини кўрсатади [96].

Консерватив даволаш ўтказилиши зарурлиги тўғрисидаги жарроҳлар ҳулосаси яна шу ҳақиқатни, амалиёт жароҳати ҳам сут беzi саратонининг рецидивланишига таъсир кўрсатишини билиш билан ҳам қийинлашади. Бундан ташқари, нур терапияси одатда сут беzi саратонининг рецидивланиш сонининг камайишига ёрдам беради. Муаллифлар нур терапиясининг рецидивлар сонини ярмига ва орган сақлаб қолиш амалиётини ўтказган беморлар ўлимини тахминан 15 % га қисқартиришига олиб келади деган ҳулосага келишди. Бу тадқиқотлар шунингдек, нур терапияси фойдаси даражасига таъсир ўтказиши мумкин бўлган омилларни ҳам аниқлаб берди. Бундай омилларга ёш, саратон босқичи, эстроген рецепторлари статуси ва тамоксифенни қўллаш, шунингдек жарроҳлик аралашуви ҳажми ҳам киради [103] .

Сут беzi саратони молекуляр кичик турлари таъсири ўрганилган тадқиқотларда [117], ҳусусан ER-мусбат, PR-мусбат ва ҳаддан ташқари HER2 экспрессияловчи, шунингдек кўкракни сақлаб қолиш амалиёти ўтказганларга нисбатан мастэктомия қилинган СБР бўлган беморларда рецидивланишни ўрганишга қаратилган, ҳар хил молекуляр кичик турлари бор беморларда рецидивлар сонининг ҳар хилда учраши кузатилди. Ушбу тадқиқотларда, умумий ҳисоблаганда 12 592 нафар беморни қамраб олган, 15 та ҳар хил тадқиқотлардан олинган маълумотлар таҳлил қилинган, уларнинг 57 % кўкракни сақлаб қолиш терапиясини ўтказган, 43 % эса мастоэктомия қилинган. Аниқландики, кўкракни сақлаб қолиш терапиясини ўтказган беморлар, сут безининг ER-мусбат ва PR-мусбат саратони бор беморлар орасида, HER2 гиперэкспрессияси ва СБР бор беморларга нисбатан рецидивланиш ҳолатлари учраши анча кам бўлган. Шунга ўхшаш натижалар мастэктомия қилинган беморларда ҳам кузатилган, бунда ER-мусбат ва PR-мусбат беморлар яна, гиперэкспрессияли HER2 ва СБР беморларга нисбатан, рецидивланишнинг хавфи кам гуруҳда жойлашишди. Гарчи гиперэкспрессияли HER2 беморлар ҳам, шунингдек СБР беморлар ҳам юқори рецидивланиш хавфига эга бўлишлари аниқланган бўлса ҳам, бу иккала кичик

турлари орасидаги тўғридан-тўғри солиштириш кўрсатадики, сут безининг гиперэкспрессияловчи HER2 саратони бор кўкракни сақлаб қолиш амалиётини ўтказган беморлар рецидивланишнинг янада юқорироқ хавфига эга. Мастэктомия қилинган гиперэкспрессияли HER2 ва СБР беморларда рецидив хавфи статистик жиҳатдан фарқ қилмайди.

Бир қатор тадқиқотчилар томонидан, маҳаллий рецидивлар ҳақиқатдан ҳам бирламчи ўсмага ташхис қўйилишидан анча олдин келиб чиқиши ва ташхис қўйиш вақтида мультифокал бирламчи ўсма деб қайд қилиниши, иккинчидан эса, ҳақиқий маҳаллий рецидивлар бошқа аъзоларга ҳеч қачон метастазланмайди деган тахминлар билдирилди [101, 49].

Ўсмалар рецидивланишининг бошқа қизиқарли назарияси бўлиб яранинг яралар-онкоген-яра битиши [120] гипотезаси ҳисобланади, у ўсма олди шикастланишлари, ўсма, онкогенлар, яранинг битишиши ва ўсма рецидиви орасидаги ўзаро боғланишларни кузатишларга асосланади. Ушбу назариянинг моҳияти шундаки, физик, кимёвий ва биологик шикастловчилар натижасида келиб чиққан «яралар», цитокинлар ишлаб чиқарилиши учун онкогенларни ишга туширади, унинг натижасида ўзак ҳужайралари қўшилиши орқали тўқиманинг қайта қурилиши кузатилади.

1.6.1 Ўсма ўзак ҳужайралари

Охирги бир неча ўн йиллар давомида ўсманинг рецидивланишини тушунтириш учун, клонал танлаб олиш, антиген тинчлик [111] ва бошқалар каби, бир қатор гипотезалар таклиф қилинган. Ўсма ўзак ҳужайралари (ЎЎХ) назарияси – ўсма ҳужайралари ва ўсма популяцияларидаги ҳужайралар бўлиб, улар ўзини ўзи қайта тиклаш ва ўсма ҳужайраларининг гетероген клонларни ишлаб чиқариш қобилиятига эга. Ўзак ҳужайралари бўлиб ҳисобланувчи ЎЎХ ўсманинг ривожланишини бошлаб бериш имкониятига эга. Ҳозирги вақтда, ЎЎХ ўсмаларда ҳудди алоҳида популяция тарзида сақланиб, дориларга турғунлик, ўсманинг рецидивланиши ва метастазланиши билан тубдан боғлиқ деб ҳисобланилади. Бизнинг клиникаларда ўсмаларнинг рецидивланишига

тўсқинлик қила олмаслигимиз шу ҳақиқатни, асосий омилларни билиб олишимиз ҳали етарли даражада ривожланган эмас ва янада кўпроқ ишлар қилишимиз зарурлигини кўрсатади [140, 118].

Ўсманинг рецидивланишида ЎЎХ нинг ролини билишга қаратилган кўпчилик тадқиқотларда кимётерапияга барқарорлик контекстидаги уларнинг ролига қаратилган; бироқ ЎЎХ нинг нур терапиясига барқарорликни белгилаб бериши ҳам кўп ҳолларда тасдиқланмоқда [56, 58]. Ўсмалар ўсмага қарши терапиянинг бир қисми сифатида радиация терапиясидан ўтганда, ЎЎХ лар ҳали ҳам ривожланади ва ЎЎХ ларнинг юқори қисми радиация терапиясига қаршилиқнинг ошиши билан боғлиқ [64].

Сўнгги бир неча йил ичида ЎЎХ нинг ўсманинг ривожланиши, метастаз ва ангиогенездаги роли ўрнатилди [139, 57].

1.6.2 Эпителиал-мезенхимал ўтиш

Сўнгги йилларда эпителиал-мезенхимал ўтиш (ЭМЎ) феномени сут беи саратонининг тажовузкорлиги туфайли катта қизиқиш уйғотди. Аксарият карциномаларнинг хавфлилик томонга ривожланиши эпителийни дифференциаллашувининг йўқотилиши ва мезенхимал фенотипга айланиши билан боғлиқ бўлиб, бу ҳужайраларнинг кучайган ҳаракатчанлиги ва инвазияси билан боради. Эпителиал ҳужайраларнинг сезиларли морфологик ўзгаришларни бошдан кечириши билан бўладиган ЭМЎ жараёни, эпителиал асос фенотипидан чўзилган фибробласт фенотипига ўтиши билан характерланади. Ушбу жараён ҳужайра-ҳужайра эпителиал бойламларнинг йўқотилиши, актинли цитоасоснинг қайта ташкил этилиши ва виментин, ZEB-1, ZEB-2, фибронектин ва N-кадгерин, Д -катенин каби ЭМЎ ни ҳужайра мембранасидан ядрога томон ҳаракатини индукцияловчи механизм [73] ҳисобланувчи мезенхимал молекуляр маркерларнинг фаоллашувини қамраб олади. Эпителиал ҳужайралар доимий ҳужайралараро боғламларга ва адгезия хусусиятига эга бўлиб, бу айрим ҳужайраларнинг ҳужайралараро ҳаракатига тўсқинлик қилади. Аксинча, мезенхимал ҳужайралар ўзларининг эпителиал

аналогларига нисбатан кучсизроқ бўлган ҳужайралараро адгезияланиш хусусиятига эга бўлиб, бу мезенхимал ҳужайраларни ҳаракатчан қилиб қўяди ва кучлироқ инвазивлик хусусиятини беради. ЭМЎ нинг E-cadherin, vimentin ва ZEB-1 / ZEB-2 каби анъанавий маркерларидан ташқари, ЭМЎ жараёнига шунингдек бир нечта бошқа сигнал молекулалари, айниқса Notch и Wnt [159] сигнал йўлидан ҳам таъсир қилади.

Гарчи эпителиал фенотипдан мезенхималга ўтиш ўсма ҳужайраларининг агрессивлигини кўрсатувчи яхши кўрсаткич бўлса ҳам, саратонга қарши восита ушбу феноменни тинч ҳолатга ўтказгани мақсадга мувофиқ бўлади; яъни мезенхималдан орқага эпителиал фенотипга қайтиш. Эпителиал маркерлар фаоллигини ошириш ва/ёки мезенхимал маркерларнинг сусайтириш ЭМЎ ни тинч ҳолатга ўтказишдаги ҳар қандай терапевтик восита имкониятининг ишончли кўрсаткичи саналади, шу билан ўсма ҳужайраларининг инвазиясини ва метастазланишини камайтиради [115].

1.6.3 В 1-интегрин

В 1-интегрин инсонларда учрайдиган турли хил ўсма касалликларида, шу қаторда сут бези саратони ҳам, тинч ҳолатдан метастатик прогрессия ҳолатига ўтишида муҳим аҳамиятга эга бўлган молекуляр омиллардан бири бўлиши керак деб тахмин қилинади [62].

Сут бези саратонининг рецидивланишида β 1-интегриннинг тан олиниши кузатувлар асосида келиб чиққан, худди шу йўл орқали ўсмаларнинг кўпчилик турлари, шунингдек сут бези саратони ҳам, тинч ҳолатга ўтади. Ўсмаларнинг тинч ҳолати – бу аслида, ўсма ҳужайраларининг бирламчи аралашувлардан ва етарлича даволанишдан кейин, ўсманинг рецидивини келтириб чиқариш учун қулай бўлган вақтни ва шароитни кутиб, эътиборсиз қоладиган босқичидир. Ўсманинг тинч ҳолатда туриши мавжудлигининг клиник исботини, тинч ҳолатдаги 36 та беморда айланиб юрувчи ўсма ҳужайраларини [119] ўрганган тадқиқотларда кўрсатиб берилган. Ушбу 36 та беморларнинг 13 тасида мастэктомиядан 7-22 йил ўтгандан кейин ҳам айланиб

юрувчи ўсма хужайралари топилган, ваҳоланки беморларда касалликнинг клиник белгилари кузатилмаган, бу ўсма хужайраларинг ҳақиқатдан ҳам тинч ҳолатда бўлишини ва қон айланиш тизимида мавжуд бўлишидан далолат берувчи ҳолатдир. Айланиб юрувчи ўсма хужайралари сут бези саратони рецидивининг молекуляр детерминантлари сифатида таклиф қилинган [114]. Уйқудаги хужайралар кимётерапияга, худди шунингдек нур терапиясига берилувчан эмас [93]. Бизнинг ушбу барча жараёнларни тушунишимиздаги асосий муаммо, тинч ҳолатдаги ўсма хужайралари охир оқибат қандай қилиб уйқу ҳолатидан чиқишни ҳал қила олишини ва сут бези саратонини бирламчи «муваффақиятли» даволанганидан бир неча йиллар ўтганидан кейин касалликнинг рецидивланиб, узоқ жойларда ўсма ҳосил қилиши механизмларини аниқлаб олиш ҳисобланади.

Клиник тадқиқотларда β 1-интегрин ингибиторлари сут бези саратонининг метастазланиши ва рецидивланишининг олдини олишда истиқболли натижалар кўрсатди [61].

1.6.4 Notch-сигнализация

Notch сигналлар узатилиши фаоллашуви агрессив саратоннинг «белгиси» саналади. Инсонларда Notch оиласининг маълум тўртта рецепторлари мавжуд: Notch-1, Notch-2, Notch-3 и Notch-4. Notch рецепторлари, сут эмизувчиларда аниқланган, улар лигандлар Jagged-1, Jagged-2, Delta-like 1, Delta-like 3 и Delta-like 4 лардан иборат. Notch лигандларини уларнинг рецепторлари билан боғланиши, Notch нинг хужайра ичи қисмини ажралиб чиқишига олиб келувчи протеолитик каскадни бошлаб беради, у ядро билан қўшилиб кетади ва бу ўз навбатида бир нечта ген-нишонларнинг транскрипциясини бошқаради [94].

Лиганд Jagged-1 тажрибаларда сут бези саратонининг рецидивловчи омилини аниқлаб берувчиси сифатида баҳоланган, унда кўзда тутилган когортадан [134] 887 та намуна тахлил қилинган.

Ўсмалар рецидиви дориларга турғунлик билан чамбарчас боғлиқ. Трастузумабга турғунликни енгил [128] учун Notch сигналлари узатилишини

ингибирлаш имкониятларини ўрганилган тажрибаларда аниқландики, Notch ва HER2 сигнал йўллари, HER2 гиперэкспрессияси билан характерланадиган, комбинацияланган ангибирлаш ҳақиқатдан ҳам сут бези саратони рецидивлари сонини камайтириши мумкин. Сут бези саратони инвазив турининг 20-30 % ида HER2 гиперэкспрессияси ёки кучайиши кузатилади, сут бези саратонидаги гиперэкспрессияланувчи HER2 энг ёмон башорат ва энг ёмон яшаб қолувчанлик билан боғлиқ. Нормал тўқималарда HER2 экспрессияси жуда паст бўлади, лекин сут бези саратони ҳужайраларида экспрессия шунчалик юқори бўладики, у биттагина ҳужайранинг ўзида икки миллион рецепторгача бўлиши мумкин. HER2 гиперэкспрессияси билан ажралиб турувчи сут бези саратони ҳужайралари HER2–специфик даволаш усуллари [66, 157] самарали мақсад билан қаратилган бўлиши мумкин.

Умуман олганда ушбу тадқиқотлар, афтидан, Notch сигналлари узатилишини танлаб нишонга йўналтириш сут бези саратони рецидивини камайтириши ва касалликсиз яшаб қолиш даврини узайтирилишига эришиш мукинлигига ишора қилиши мумкин, бу фикр кейинчалик чуқурроқ ўрганишни талаб қилади [90].

1.6.5 Wnt сигнализация

Wnt оиласи оқсиллари бир қанча гликопротеинларни ўз ичига олади, улар, трансмембран ҳилпилловчи рецепторлар оиласи оқсиллари ёки 5/6 қисми оқсилдан ташкил топган, ЛППЗ рецепторлари билан боғланган комплекслар билан боғланиб, турли хил ҳужайра ичи йўллари фаоллаштиради. Энг кўп ўрганилган Wnt йўли, Wnt / -catenin йўли Wnt «каноник» йўли номи билан маълум. Лигандлар йўқлигида Wnt-катенин ичак таёқчаси аденоматоз полипозини деструкцияловчи комплексга ва аксинга тортилади, у казеинкиназа ва гликогенсинтаза 3 (GSK3) [124] киназаси орқали катениннинг фосфорилланишни индуцирловчи бўлиб хизмат қилади.

Notch сигналларнинг бу тарзда узатилиши сут бези саратони рецидивларида Wnt сигналлар узатилишидаги каби деб тахмин қилинади.

Тўғридан-тўғри далили ўсманнинг Wnt-5a супрессори устида олиб борилган тадқиқотлар натижасида олинди. Аниқландики, рецидивсиз беморларнинг фақат 35 % и билан солиштирганда, касалликнинг рецидиви бор беморларнинг 78 % ида Wnt-5a экспрессияси йўқолган. Бу тадқиқот Wnt оиласи вакили Wnt-5a ни манфий корреляцияли сут беи саратони рецидивининг бўлиши мумкин бўлган биомаркери сифатида фойдали эканлигини кўрсатди. Wnt-5a нинг йўқотилиши метастазланишни [107] сезиларли даражада оширди, лекин сут беи саратони хужайралари пролиферациясини оширмади.

Кўкрак саратони бўлган беморларнинг маълумотлар базаси статистик тахлилда HBP1 даражасининг камайиши билан (ёки Wnt сигналлари узатилиши кучайиши) ва саратон рецидивлари кўпайиши орасида тўғридан-тўғри боғлиқлик борлиги аниқланди. Debies et al. [79] таргет терапиядан кейин сут беи саратонини рецидивига олиб келадиган Wnt сигналлари узатилишини фаоллаштирувчи тўғридан-тўғри механизмларини тақдим қилишди, ушбу гипотеза ҳам HBP1 даражасини камайтириш учун РНК-интерференцияси қўлланилган ҳолда текширилган.

Энг самарали даволашда Wnt сигналлар узатилиши иштироки унинг, сут беи саратони рецивланишига жавобгар бўлган CSC фенотипда муҳимлигини тахмин қилади. Шундай қилиб, Wnt сигналлар узатилиши CSC фенотипга ҳисса қўшадиганга ўхшайди ва, бундан ташқари, қайталанаётган ва рецидивланаётган сут безининг агрессив саратонини аниқлаш учун транскрипцион сифатда муҳим. Яқиндаги маълумотларда Wnt сигналлар узатилиши одатда сут безининг метапластик карциномаларида фаоллашуви тўғрисида тахминлар билдирилди. Гарчи бу метапластик карциномалар кўкракнинг барча инвазив карциномалари орасида бор-йўғи 1 % ни ташкил қилсада, улар айниқса юқори маҳаллий рецидивланиш хавфига эга [137].

1.6.6 МикроРНК

МикроРНК (мРНК) лар РНК нинг катта бўлмаган (19-20 нуклеотиддан иборат) кодланмайдиган малекулаларидан иборат бўлиб, ўзаро кетма-

кетликда таъсирлашадиган, мРНК-нишоннинг 3'-трансляцияланмайдиган соҳасида жойлашган генлар экспрессиясини сусайтиради, бу ёки трансляция репрессиясига, ёки мРНК деградациясига олиб боради [91].

мРНК инсонларда кузатиладиган турли-туман касалликларида худди янги биомаркер, терапевтик нишон ва янги дори воситаси сифатида кенг қўламда ўрганилаяпти [145]. Кейинги ўн йилликларда бир қатор, паклитаксел ва куркамин каби, табиий агентлар, уларнинг нисбатан кам зарарлилиги туфайли сут беи саратонини даволашда ва олдини олишда ишлатилиб келинмоқда. Бироқ таъсир механизми охиригача тўлиқ ўрганилган эмас. мРНК нинг тадқиқотлари ушбу табиий маҳсулотларнинг ўсмага қарши фаоллигини яхшироқ тушуниб олишда потенциал янги тушунчалар бериши мумкин.

Битта мРНК бир нечта генни нишонга олишини эътиборга олган ҳолда, теоретик жиҳатдан ушбу аниқ бир фенотипда иштирок этадиган генлар, битта ёки бир нечта мРНК билан гуруҳлашган бўлиши мумкин [46]. Бундан кўринадики, табиий агентларнинг плейотроп фаоллигини танлаб олинган мРНК ва унинг нишонлари ўртасидаги ўзаро таъсирлашуви орқали талқин қилиниши керак. Ушбу шарҳда биз, мРНК нинг ҳар иккала, ҳозирги пайтда сут беи саратонини даволашда ишлатилаётган, табиий агентлар (паклитаксел ва куркумин) билан боғлиқ ўзгаришлари акс этган сўнги нашрларни умулаштирамиз, ва мРНК экспрессияси бошқарилишини тартибга солувчи механизм, табиий агентлар плейотроп фаоллигининг [51] асосий тушунчаларидан бири ҳисобланади деган ҳулосага келамиз.

Сўнги бир неча йилларда, сут беи саратони прогрессиясида мРНК нинг функционалливига бағишланган тадқиқотлар сонининг экспоненциал ўсиши кузатилмоқда. Шунингдек, сут беи саратони рецидивланишини кутилиши мумкин бўлган асоратлари билан башорат қилишда мРНК ни тадқиқ қилишга қизиқишлар ҳам бўлган [97, 141].

СБР нинг кучлироқ агрессивликка эга биологик кичик тури учлик негатив СБР (УНСБР) ҳисобланади [45]. У ўсма хужайраларида эстроген, прогестон ва HER2/neu рецепторларининг бўлмаслиги, ёмон башорат, яшаб қолишнинг

пастлиги билан характерланади, Трастузумабом и гормонал доритерапиясига турғун бўлиб, цитостатик терапияни талаб этади [35]. Ҳар хил муаллифларнинг маълумотларига кўра СБР да УНСБР нинг ҳиссаси 11% дан 22 % гача ораликни ташкил қилади [153]. Сўнги йилларда УНСБР хужайралари томонидан андроген (AR) рецепторлари экспрессиясини ИГХ қилинганлигини кўрсатувчи наشرлар пайдо бўлди, бу СБР нинг шу турига таргет терапияни ишлаб чиқиш, ривожлантириш истиқболлини очиб беради.

СБР канцерогенезида андрогенларнинг бевосита жалб қилиниши гипотезаси, сут безининг кўпчилик карциномаларида AR мавжудлигига асосланади [54]. Иммуногистокимёвий маълумотлар, кам дифференциаллашган СБР ларнинг сезиларли қисми – эстроген ва прогестерон негитив, лекин AR позитив эканлигини кўрсатиб турибди. AR мусбат экспрессиянинг ИГХ тажрибалари прогностик аҳамияти тўғрисидаги тадқиқотлар маълумотлари жуда зиддиятли, бироқ AR га позитив ўсмали бемор аёллар жуда яхши деярли рецидивсиз яшаб қолиш имконияти билан характерланади деган фикрлар устунлик қилади [98]. Клиник жиҳатдан ER-СБР да AR-таргет терапияси ишланмалари каттароқ қизиқиш уйғотади. Бу СБР нинг ҳар хил биологик кичик турларида ва айниқса УНСБР [55] да AR ни чуқурроқ ўрганиш зарурлигини таъкидлайди.

1.6.7 Nn сигнализация

Notch ва Wnt сигналлари узатилиш йўллари каби, Nn сигнал узатилиши ва ўсма рецидивлари орасидаги корреляцияни кўрсатиб берувчи далиллар олинган [100]. Сут беи канали инвазив карциномаси бор 279 та бемор баҳоланганда, Nn экспрессияси метастазлар юқори хавфи ва кўкрак саратонидан ўлимнинг, ўсмани рецидивланишининг ва ўлим сони юқори касалликларнинг кучли детерминанти эканлиги аниқланди [127].

Эпителиал Nn лиганди ва стромал Gli1нинг юқори даражаси умумий яшаб қолувчанликнинг ҳал қилувчи башоратчилари эканлиги аниқланди [99]. Шунингдек, лиганд Shh васкуляризацияни кучайтириши ва *in vitro* янги

VEGF-мустақил йўли ангиогенезини кучайтириши, худди шундай кўкрак саратони бор беморлар клиник намуналарида ҳам, кўрсатиб берилди. Ангиогенез ва кучайган васкуляризация ўсма метастазларида муҳим аҳамият касб этади, суякка метастазлар кўкрак саратонини оғир ҳолатли беморларда жуда кўп учрайди. Суяк микро муҳитини ўзгартиришидаги Hh сигналлар узатилишининг ролини кўрсатиб берувчи маълумотлар бор, бу уни кўкрак беzi саратони хужайралари жойлашиб олиши учун қулай қилиб қўяди. Шунинг учун таклиф қилинганки, Hh сигналлар узатилишининг мақсадли танланиши кўкрак беzi саратонини суякка метастазланишини олдини олишда фойдали бўлиши мумкин [143].

Худди бошқа ўсмалар рецидивининг потенциал биомаркерлари ҳолатидаги каби, олдин муҳокама қилинган сут беzi саратони ҳар хил кичик турларида Hh сигналлар узатилишини баҳолашга қизиқиш мавжуд. Шундай тажрибаларнинг бирида Gli1экспрессиясини сут беzi базал саратонининг кичик тури билан яхши корреляция қилинган эди, ва Gli1юқори ядроли экспрессияси бўлган беморларда яшаб қолиш муддати сезиларли даражада камайган эди [113].

1.7 Рецидивланувчи ва метастатик сут беzi саратонини даволашнинг умумий принциплар.

Криворотько П.В. ва ҳ.муал. (2017) [14] фикрига кўра, лимфа тугунларида зарарланишлар бўлмаган ва фақат жарроҳлик йўли билан даволанган беморларни яхши прогнозли гуруҳга киритган. Шунга қарамасдан рецидив ривожланиш хавфи орган сақлаб қолувчи амалиётларда кўпинча кесма позитив қирраси аниқланганлиги ва мос келувчи нур терапияси (НТ) камчиликлари билан боғлиқ ҳолда ошган. Лимфа тугунларининг зарарланишисиз (pN0) бўлган беморлар кейинги адекват терапияни олиб билмайдилар. Барча ER+ беморлар адекват гормонотерапия қабул қилишган.

Маҳаллий рецидив хавфи НТ ўтказилмаганда юқори бўлган. Тажрибалар, локорегионал рецидив ривожланиш хавфи (инвазив саратонда, лекин DCIS

эмас) адекват НТ ўтказилганда пасайишини кўрсатдики. Лекин НТ да салбий эффект бор: сут безлари асимметрияси, имплантатни йўқотиш хавфи, ёмон косметик натижа ва кейинчалик қайта тикланиш қийинчиликлари [131]. Афсуски, НТ да ривожланиб келаётган 5-30 % асоратларга кўпинча, аутопластик амалиётлардан кейин чўлтоқнинг некрози ва капсула контрактураси [155] киради. НТ дан кейин имплантатни йўқотиш сони 40 % га етади. Маҳаллий рецидивлар кўпинча кесма қиррасининг яқин (1мм дан кам) бўлишида ривожланади, кўпгина британия муассасаларида мастэктомиядан кейин тўқимани қайта кесиб олиш, чунки у онкопластик қўлланмаларда [32, 136] тасдиқланмаганлиги учун стандарт муолажа ҳисобланмайди.

Маҳаллий чегараланган рецидивлар терапиясини ҳам мақсадли олиб бориш ва бирламчи ўсмага хос тарзда, ташхислашнинг (шу қаторда РЭ, РП, HER2 ва Ki67 ни аниқлаш) ва даволашнинг зарур усулларида қўлланилган ҳолда ўтказиш талаб этилади. Диссеминирланган касалликни даволаш паллиатив бўлади ва яшаш сифатини яхшилаш ва уни узайтиришга қаратилади. Касалликнинг метастатик турини даволашнинг асосий усули дори терапияси ҳисобланади. Метастатик СБР ни даволашнинг ягона меъзонлари йўқ. Дори терапиясининг вариантыни танлаш биологик маркерларни (РЭ ва РП, HER2, Ki67) ва бемор организмнинг клинико-анатомик ўзига хосликларини ҳисобга олган ҳолда ва кўрсатмаларга мувофиқ зарур бўлса таргет терапия [109] билан тўлдириб, кимё- ва/ёки гормонал терапияни қўшган ҳолда ўтказилади. Зарур бўлганда тизимли терапияга қўшимча тарзда даволашнинг локал турлари (нур ва жарроҳлик) ўтказилади. Гормонга қарам (люминал) СБР ни даволаш усули, гарчи вицерал метастазлар бўлганда ҳам, гормонотерапия ҳисобланади [33, 31]. Истисно тариқасида СБР нинг тез ривожланувчи, вицерал кризис билан бирга кечаётган вариантлари, шу қаторда олдиндан гормонотерапия қилиш жараёнида ривожланганлар ҳам, шунингдек гормонорезистент ҳолатлари ташкил қилади. Вицерал кризис белгиси бўлиб: ички органларнинг кўплаган метастатик шикастланиши;

беморнинг ҳаётига хавф солаётган ва тез фурсатларда ўсмага қарши эффектив [126] талаб қиладиган ички органлар фаолияти бузилишининг клиник ва/ёки лаборатор белгилари ҳисобланади.

HER2-мусбат гормонга қарам СБР бор, тезлик билан кимётерапияни бошланишига мухтож беморларга гормонотерапияни (ароматаза ингибиторлари), анти-HER2-воситани биргаликда қўллаб, тайинлаш мумкин. Бир турдаги гормонотерапия касалликни авж олишигача (кўрик ва инструментал текширув маълумотлари ёки ўсма билан боғлиқ белгиларнинг пайдо бўлиши/кучайиши) ёки чидаб бўлмайдиган токсик белгилар пайдо бўлгунигача ўтказилади. Вицерал кризис белгилари бўлмаганда гормонотерапиянинг барча қаторини кетма-кетликда тайинлаш тавсия этилади. Кетма-кетликдаги уч қатор гормонотерапиянинг наф бермаслиги даволашнинг ушбу турига турғунликдан далолат беради ва кимётерапия тайинланиши зарурлигини билдиради. Гормонотерапия вариантыни танлашда тухумдонлар фаолиятини, олдин ўтказилган гормонотерапияни ва унинг фойдалилигини, ёндош патологияларни ҳисобга олиш зарур.

1.8 СБР нинг регионал, этник ва ижтимоий-иқтисодий хусусиятлари ва ўзига хосликлари.

Сут беи саратони турли ирқ вакилларида бир хилда учрамайди. Сўнги йиллардаги тадқиқотлар Қўшма Штатларда сут беи саратонининг умумий ўсишини кўрсатади, унда энг кўп ўсиш қора танли, осие ва тинч океани оролларида яшовчи аёллар орасида қайд қилинган. Аксинча, европоид аёлларда, испан, америка хиндулари ва Алясканинг туб аҳолиси аёлларида касалланиш стабил ҳолатда қолган [165].

Ижтимоий-иқтисодий маҳрумлик (ИИМ) афроамерикалик ва лотинамерикаликларнинг сут беи саратонидан ўлимининг юқорилиги хавфи сабабчиси бўлиши мумкин [87]. Европоидлар орасида социал маҳрумлик сут беи саратонини етарлича башоратламаслик, эстроген рецепторлари манфий (ER) [110] бўлган хавфли ўсмалар тарқалганлик даражасининг ошганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Nelson et al. семириш кўпгина ҳолларда гиперхолестеринемияга олиб келиши мумкинлигига эътиборини қаратишди. Улар, CYP27A1 ферменти иштирокида ҳосил бўладиган холестерин метаболити 27-гидроксихолестерин, эстроген каби таъсирга эга эканлигини аниқлашди – у эстроген рецепторлари билан ўзаро алоқа қилиш ва сут бези саратони хужайралари пролиферациясини стимуллаш қобилиятига эга [123]. Бундан ташқари, 27-гидроксихолестеринни яна бир рецептор, СБР хужайралари метастазланишида иштирок қилувчи LXR (Liver X receptor) рецептори ҳам стимуллаши мумкин. CYP27A1 сут бези ўсмаларида ажралиб чиқади, бунда ушбу ферментнинг миқдори карцинома хавфлилиқ даражаси ортиши билан кўпайиб боради [70].

Семириш ташхис қўйиш вақтида кенг тарқалган сут бези саратонига, ўсма тарқалишининг юқори тезлиги ва учлик манфий фенотиплар миқдорининг кўплиги билан боғлиқ, буни башоратга салбий таъсир қилишидан кўрса ҳам бўлади. Кўпчилик тадқиқотлар ИИМ ни сут бези саратони билан касалланиш ва оқибатини башоратлашга таъсири борлигини кўрсатади [133]. Тадқиқотлар социал маҳрумликни СБР нинг, афроамерикаликларда ва латиноамерикаликларда, шунингдек бошқа генетик фонли [135] оқ танли европа аёлларида ER экспрессия йўқлиги, хусусиятларига таъсир ўтказишини аниқлади.

СБР да кўкрак безини сақлаб қолиш ва қайта тиклаш амалиётлари сони ёш беморларда кўпроқ учрайди. Ушбу беморларда кўпинча, катта ёшли беморларга қараганда, ўлчами 5 см дан катта, хавфлилиқ даражаси юқори, гормонал рецепторларга манфий, учлик манфий ва III босқичдаги [160] ўсмалар бўлади. Патология турида, лимфа тугунларидаги метастазларда ва HER2 статусида сезиларли статистик фарқлар кузатилмаган. Кузатувларнинг ўртача вақти 96 ойни ташкил қилган. Рецидивсиз яшаб қолиш давомийлиги ёш беморлар гуруҳида сезиларли даражада ёмон бўлган. Бироқ умумий яшаб қолиш давомийлигининг ҳар иккала гуруҳ орасида фарқи кузатилмаган [149].

Сут беги ракининг даволаш усули ўсганинг даври, клиник шакли, беморнинг ёши ва умумий ҳолати, шунингдек ўсмаларнинг, организмнинг ҳолатини характерловчи (гормонал, иммун, б.ш) хусусиятлари каби қўшимча маълумотларни инобатга олган ҳолда танланади. Сут беги ракини даволашда онкологиядаги барча усуллардан: хирургик, нур, медикаментоз (химио-, гормоно-, иммуннотерапия) фойдаланилади. Аммо даволашнинг муваффақияти ўсганинг эрта давлари, унинг лимфоген метасталари бўлмаган муддатларда сезиларли бўлади. Колган кўпгина ҳолатларда эрта ёки кеч касалликнинг рецидиви юзага келади бу эса ўз навбатида бирламчи ўсганинг ёмон сифатлилиги билан характерланади [57].

Баъзи маълумотларга қараганда метастазлар кузатилмаган ҳолатларда рецидивлар 4 % , лимфо тугунларига метастазлар бўлганда эса 22% ҳолатларда кузатилади [65,94,130]. Бошқа маълумотларга қараганда локал рецидивлар 9-17% беморларда 10 йил давомида кузатилади [30,81]. Рецидивсиз беш йиллик яшаш муддати ўсмаларнинг медиал локализациясида 66,3%, латерал жойлашувдаги беморларда - 74,2% ташкил қилган [76]. Сут беги рақларининг 10 йиллик муддатдаги рецидивларнинг юзага келиш эҳтимоли усмаларнинг катталиги 1 дан 2 см гача бўлганда 25%, T2N0M0 бўлганда эса 30-35% га етади [16]. Сут беги рақларининг рецидивлари юзага келишида сабабларнинг турлича эканлиги беморларнинг аҳолини тўғри баҳолашда ҳатоликларга олиб келиши ва умидсизликка сабаб бўлиши мумкин аммо шунга қарамасдан ҳамма ҳолатларда дорилардан, нурдан ва хирургик усуллардан фойдаланиб касалликнинг ремиссиясига ва стабилизациясига эришиш зарур.

Рецидивларни даволаш бир тарафдан уларнинг тез диссеминацияга мойиллиги, бошқа тарафдан организмнинг бирламчи шикастланишида резервларнинг камайишига олиб келганлиги учун жуда мураккаб ҳисобланади.

Бу йуналишда ўтказилган текширувлар натижасида шулар аниқланганки: терапевтик тактика бирламчи ўсгани даволаш ва рецидивларнинг юзага келиши орасидаги интервалнинг муддати, локал ёки

тарқалган характердаги шикастланиш, беморнинг умумий ахволи, ёш ва менструал статус, ўсмалардаги стероид гормонлар рецепторлари микдорига, ўтказилган химио- ва гормонотерапия ва унга қарши жавоб реакциясига боғлиқ. [57,69,76,89,97,121,131]. Юқорида кўрсатилган факторлардан келиб чиқиб даволаш ишларини стандартизациялаш ва ҳар бир индивидуал ҳолатда конкрет ёндошув бўйича уринишлар амалга ошириб келинмоқда.

Шундай қилиб сут бези ракини даволашдаги ҳозирги замон ютуқларига қарамасдан, рецидивларнинг юзага келиш ҳолатлари юқорилигича қолмоқда ва бунда рецидивланувчи ўсмаларни даволаш бўйича ягона даволаш тактикаси ишлаб чиқилмаган, адабиётлардаги маълумотлар эса бир хилда эмас, бу эса ўз навбатида даволаш тактикасини ишлаб чиқиш, натижаларни қайд қилиш бўйича назарий ва амалий қизиқиш уйғотади.

Сут бези саратонининг барча турлари билан касалланиш кўрсаткичлари испан бўлмаган мамлакатларнинг (APC) қора танли аёлларида 2005 йилдан 2009 йилгача (йиллик фоиз ўзгариши, APC = 2,0%, $p = 0,01$) ва Осиё ва Тинч океани ҳудудида 2000 йилдан 2009 йилгача (APC = 1,2%, $p = 0,02$) сезиларли даражада кўпайган. 2004 йилдан деярли барча ирқ/ этник гуруҳларда 40-49 ёшдаги аёллар орасида касалланиш даражаси ортган (умумий APC = 1,1%, $p = 0,001$). Карцинома *in situ* билан касалланиш барча ирқ/этник гуруҳларида APC 2,3 дан 3,0% ($p < 0,005$) диапазонида сезиларли даражада ортган. Локализацияланган сут бези саратони билан касалланиш испан бўлмаган мамлакатлар қора танли аёлларида (APC = 1,3%, $p = 0,004$) ва осиеликларда (APC = 1,2%, $p = 0,03$) сезиларли даражада кўпайган. ER-мусбат сут бези саратони 2005 йилдан кейин деярли барча ёш/ирқ кичик гуруҳларида (ирқ бўйича APC: испан бўлмаган мамлакатлар оқ танли аёлларида 1,5% дан кўпроқ, испан бўлмаган мамлакатлар қора танли аёлларида 4,3%, осиелик/тинч океани оролларида яшовчи аёлларида 1,7%, латинамерикаликларда 1,8%; барчаси $p < 0,05$) сезиларли кўпайгани бир вақтда, ER-манфий сут бези саратони кўпчилик кичик гуруҳларида (ирқ бўйича APC: испан бўлмаган мамлакатлар оқ танли аёлларида 3,9%, испан

бўлмаган мамлакатлар қора танли аёлларида 3,7%, осийлик/тинч океани оролларида яшовчи аёлларида 1,5%, латинамерикаликларда 4,3%; барчаси $p < 0,05$) [144] кўпайган.

Калифорнияда [150] сут беи инвазив саратони ташхиси бўлган аёлларда олиб борилган катта тадқиқотларда, сут беи саратонидан афроамерикаликлар ва евроамерикаликлар орасида ўлим ҳолатлари саратоннинг молекуляр кичик турлари ва ўсманинг босқичларига боғлиқ ҳолатда фарқ қилиб туришини аниқлашди. Сут беи саратони II и III босқичлари HR + / HER2 доирасида улар, ўсма хусусиятларига ўзгартиришлар киритилгандан сўнг, даволашнинг биринчи босқичидан кейин, демографик омиллар, ижтимоий-иқтисодий маҳкумлиқ ва суғурта ҳолати билан боғлиқ ҳолатларда афроамерикалик беморларда, евроамерикалик беморларга нисбатан 31-39% га сут беи саратонидан ўлим ҳолатлари ошганлигини аниқладилар. Шунга қарамасдан, ушбу омиллар, айниқса маҳаллий ИИМ, I HR + / HER2-, I II босқичлардаги HR + / HER2 + ва СБР нинг II босқичларидаги ўлим кўрсаткичининг умумий фарқланишини, эрта аниқлаш ва эрта ташхис қўйиш диспропорцияни бартараф қилишда ҳал қилувчи аҳамият касб этади деб тахмин қилиб, тушунтириб беради. Ушбу ҳулоса сут беи саратонидан ўлим ҳолатларида ирқий фарқларнинг маҳаллий SES таъсири борлиги тўғрисидаги олдинги хабарлар билан мос келади [129, 146].

Ирқий фарқлар барча ёш категорияларида, ёш катталашиб боришида СБР билан касалланиш қора танли аёлларда европоид аёллар билан солиштирилганида кескин ошиб кетиши билан кучли сақланган [82]. Кўрсатилганидек, қора танли аёлларнинг барча ёш категорияларида СБР билан касалланиш, 60-74 ёш категорияларида касалланиш даражасининг энг юқори кўрсаткичи билан, тахминан 2 мартага юқори бўлган. СБР кўпинча эмбрионал қатор BRCA1 мутациялари бўлган аёлларда келиб чиқади. Бирок СБР бор афроамерикалик аёлларнинг <20-25% қисмида BRCA1 эмбрионал қатор мутацияси аниқланади. Ушбу маълумотлар асосида тахмин қилинадики, СБР бошланиши билан боғлиқ молекуляр воқеалар, охириги тилга

олинганларда келиб чиқиши африкалик бўлмаган аёллардаги воқеаларга нисбатан фарқ қилиши мумкин [132].

Дунёнинг бошқа минтақаларида ҳам худди шунга ўхшаш тенденциялар кузатилади [10]. Маори қабиласи этник мансублиги ва паст ижтимоий-иқтисодий ҳолати сут бези саратонининг айрим оғир оқибатлари билан боғлиқ биологик хусусиятлари билан сезиларли даражада боғлиқ [50]. Бирок ўсмаларнинг биологик омилларидаги фарқлар, афтидан, минимал ҳисса қўшади, маориларда ташхислашдаги кечикиш эса, афтидан, маори аёллари ва Янги Зеландиянинг европоеид аёллар орасидаги сут бези саратонидан ўлим ҳолатлари кўрсаткичларидаги тенгсизликка катта таъсир ўтказди. Маориларда сут бези саратонидан ўлим ҳолатларини камайтиришга қаратилган тадбирлар скрининг билан қамраб олишни кенгайтириш ва бошқа усуллар ҳисобига эртароқ ташхислаш ишларига қаратилган бўлиши керак, қайсики, эҳтимол, маори аёллари ва Янги Зеландиянинг европоеид аёллари ўртасидаги сут бези саратонидан ўлим ҳолатларидаги тенгсизликни минималлаштиришда катта таъсир ўтказди [142].

Россия Федерациясининг урал минтақасида ўтказилган тадқиқотлар [12] кўрсатадики, сут бези саратонининг аниқланган регионар метастазланишида эстрогенга рецепторлар, прогестеронга ва онкооксил Her2/neu га рецепторлар ҳолатининг ўзгариш тезлиги тегишли тарзда 9,6%, 16,3%, 8,6% ни ташкил қилган. Гормонал рецепторлар ҳолатининг ижобийдан салбийга ва салбийдан ижобийга ўзгаришлар частотасининг муҳим фарқлари йўқ эди, шу билан бир вақтда эса СБР да Her2/neu ҳолатининг ўзгаришлар частотаси тегишли равишда 31,2% ва 4,6% ни ташкил қилган. Регионар метастазли СБР хужайраларида стероид гормонларга нисбатан рецепторлар ҳолатининг ўзгаришлари частотасининг муҳим фарқлари йўқ, бунда Her2/neu-ҳолати ижобийдан салбийга ўзгариши бўлган ҳолатнинг частотаси қарама-қарши йўналишдаги ҳолатлар частотасидан устунлик қилиши аниқланган.

Гродненск вилоятида (Беларус Республикаси) олиб борилган тадқиқотлар [15] кўрсатдики, HER2/neu гиперэкспрессияси (3+) СБР ҳолатларининг 25,5%

ида (2445 дан 622), ER- и PR-ижобий ўсмалар – 50,05% ида (2008 дан 1105) аниқланди. Учлик негатив СБР кузатувларнинг 19,8% ида (2008 дан 398) ташхисланган, ташхислаш вақтига беморларнинг ўртача ёши 56,2 ни ташкил этган. Учлик негатив СБР да BRCA1 мутацияси 39 та ҳолатдан 5 тасида (12,8%) аниқланган ва бу кўпинча, ирсий мойиллиги ҳисобга олинмаган СБР бор аёлларга (449 дан 17 (3,8%) ҳолатда) қараганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган ($\chi^2 = 4,87$, $p = 0,0274$). Гистологик BRCA1 мутацияси бор ўсмалар 3 та кузатувларда канал инвазив ўсмаси (1 – G2 ва 2 – G3), 1 таси – медуляр ва 1 та дифференциаллашмаган ўсма G3 тақдим қилинган. 1 та беморда метакрон билатерал шикастланиш аниқланди. Шундай қилиб, Гродненск вилоятида СБР бор беморларнинг 50% гормонал терапияга, 25% - трастузумаб билан даволанишга, 20% - цитостатиклар билан даволашга мухтождирлар. BRCA1 мутацияси частотаси ирсий мойиллик ҳисобга олинмаган СБР [52] беморларга нисбатан таққослаган учлик негатив СБР да юқори.

Кўплаб кетма-кет тақдим қилинаётган замонавий маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, кўпгина тадқиқотчилар сут беги бирламчи ўсмалари кейинги кетма-кетлиги янги умумий мутацион сигнатураларини [125, 53] аниқлаши қийин деб ҳисоблашади. Ўз навбатида, кичик тур ичи биологиясида ирқий фарқларнинг кейинги хусусиятларини аниқлашнинг, сут беги саратонини тадқиқ қилишда ирқий фарқланишнинг [154] биолгик асосларига нисбатан янги маълумотлар тўплаш кам-камдан бойитилганлиги каби, катта когортдан ўсмаларни секвенирлаш орқали имкони бўлади. Бироқ, ўсма биологияси ҳисобга олиниши биланоқ, ўсманинг ўхшаш босқилари ва кичик турлари ичида фарқларнинг бўлиши, даволашга яхши берилувчин HR + / HER2- кичик турида бошқаларга таққослаганда фарқларнинг ғайриоддий аҳамияти, шунингдек ўлим ҳолатларида бошқаларга таққослаганда ирқий фарқларнинг кўпайиши кузатилади.

Сўнги йилларда Марказий Осиё [43, 39, 36] ва Кавказ минтақаларида [19] СБР муаммоларининг ўзига хосликлари борлигини кўрсатиб берувчи бир

катор тадқиқотлар ўтказилган. Хусусан, Азарбайжон Республикаси Баку шаҳрида яшовчи аёллар онкологик касалликлар орасида биринчи даражали ўринни сут беги саратони эгаллайди (ҳиссаси 31,6%), касалланишнинг энг юқори хавфи бўлган давр 50-70 ёшдаги аёллар; ўлимнинг энг юқори кўрсаткичи Баку шаҳрининг энг чекка ҳудудларида яшовчи сут беги саратони бўлган аёлларда қайд қилинган, бу ушбу ҳудудларда профилактик ишларни кучайтиришга асос беради [3].

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида СБР билан касалланиш юқори ва паст бўлган вилоятлар бор [20]. Бухоро, Қашқадарё, Навоий, Сирдарё, Сурхондарё ва Тошкент вилоятлари алоҳида эътиборга лойиқ. Қашқадарё ва Сурхондарё вилоятларида касалланиш даражаси барча ёш гуруҳларида Республика бўйича умуман олганда пастроқ, ҳолбуки Бухоро, Навоий, Сирдарё ва Тошкент вилоятларида бошқа манзара кузатилади. Бу айниқса катта ёш гуруҳларида аниқ кўринади. Шундай қилиб, Бухоро, Навоий, Сирдарё, Тошкент вилоятлари ва Тошкент шаҳри аёлларида 60-69 ёш даврида – СБР билан касалланиш энг юқори (43-83% дан), ҳолбуки Қашқадарё, Наманган ва Сурхондарё вилоятларида шу ёшда энг паст 25,3-30,1% дан). Шунга асосланиб хулоса қилиш мумкинки, СБР билан касалланиш даражасига аҳолининг ёш давлари билан бир қаторда бошқа омиллар ҳам муайян таъсир ўтказади. Агарда Қашқадарё, Наманган ва Сурхондарё вилоятларида касаллик ўсишини тўхтатиб турувчи омиллар устунлик қилса, Бухоро, Навоий, Сирдарё, Тошкент вилоятлари ва Тошкент шаҳрида эса унинг ўсишини бошлаб берувчи омиллар устунлик қилади. Юқорида қайд қилинган вилоятлар миллий таркиби бўйича сезиларли даражада фарқ қилади. Қашқадарё, Наманган ва Сурхондарё вилоятларида асосан туб миллат аёллари яшайди. Ушбу маълумотлар касалланиш даражасига аҳолининг ижтимоий-иқтисодий турмуш тарзи, ёш ва этник таркиби маълум даражада таъсир ўтказишини билдиради. Аҳолининг ёш, этник таркиб ва ижтимоий-иқтисодий ҳаёт тарзи ўзига хосликларидан Республика ҳудудида СБР билан касалланишнинг юқори ва паст вилоятлари шаклланган. Республика

вилоятларининг қишлоқ ва шаҳар аҳолиси орасидаги касалланишнинг фарк қилиши, ўрнатилган географик ҳудудларнинг яшаш муҳитига мос қандайдир омилларнинг борлигини билдиради. Эҳтимол, бу кундалик турмуш тарзининг, овқатланишнинг ўзгариши, репродуктив фаолиятнинг пасайиши, урбанизация, мамлакатнинг бошқа вилоятларидан аҳолининг оқими, саноат ҳудудларига аҳолининг миграцияси билан боғлиқ бўлиши мумкин [41].

Боб бўйича хулоса

Сут беи саратони рецидивланишига омилларнинг ўзаро таъсири мураккаб ҳисобланади. Ўсма рецидивининг турли хил молекуляр детерминантлари етарли даражада жуда мураккаб бўлган ўзаро поливалент таъсирларга эга, бу уларни амалий тиббиётда қўлланилишида мантиқий ва иерархик тушунчасини ўрганишни қийинлаштиради.

Рецидивга олиб келадиган алоҳида компонентлар орасидаги ўзаро мураккаб алоқаларни ажратиб, аниқлаб олишга, шунингдек минимал токсик таъсирли, самарали даволаш усулларни ишлаб чиқишга кучли эҳтиёж мавжуд. Ўзаро мураккаб алоқалар тўғрисида гапирганда, рецидивларни ўсма ўзак хужайралари, Notch, Wnt, Hh ЭМЎ, микроРНК ва кўплаб бошқа омиллар каби омиллар билан боғлашда етарли даражада далиллар бор. Тажрибалар рецидивланувчи сут беи саратонида кузатиладиган хужайравий ва физиологик воқеаларнинг турли-туманлигини кўрсатади.

Клиник нуқтаи-назардан, сут беи саратонидан ўлим сезиларли даражада рецидивланишга имкон берадиган ёки терапияга турғунлик билан, ёки айрим органларга метастазлар билан боғлиқ. Ушбу соҳада ривожланишга кучли тўсқинлик қилаётган омиллардан бири бўлиб, ўсма рецидивланишни ўрганишдаги ҳеч қандай мақбул моделнинг йўқлигидир. *in vitro* тажрибалар кўпинча «физиологик аҳамиятли» аҳамиятсиз бўлиб қоладиган бир вақтда, клиник тадқиқотлар барча ўта муҳим омилларни ва кўпгина бошқа сабабларни ҳисобга олишнинг имкони йўқлиги сабабидан кўпинча ноаниқ бўлиб қолади.

Клиник кузатувлар ёки шу даражада турли-туман, ёки шунчаки ишонарсиз. Аҳамиятли тадқиқотлар учун фундаментал олимлар билан клиник тадқиқотчилар орасида конструктив ҳамкорликни ўрнатиш ҳаётий зарурат ҳисобланади. Сут беи саратони рецидиви – уни лаборатор тажрибалар ёрдамида ёки фақат клиник кузатувларда тўлиқ тушуна олиш учун ҳаддан ташқари мураккаб муаммо саналади.

Касалликнинг натижасига шунингдек тухумдонлар ҳолати ва аёллар менструал хусусиятлари, ёши, репродуктив ҳолати, генетик омиллар, овқатланиш хусусиятлари, кўкрак беида дисгормонал касалликларнинг бўлиши ҳам таъсир ўтказади.

«Ёш» аёлларда сут беи саратонинг эрта босқичларида орган сақлаб қолиш амалиётларини бажаришдаги савол очиклигича қолмоқда, чунки айрим муаллифлар ёш аёллардаги маҳаллий ўсмаларда, катта ёшлиларга қараганда, рецидивлар частотаси статистик жиҳатдан кўп, яшаб қолиш давомийлиги кам деб тахмин қилишади, лекин бошқа муаллифлар орган сақлаб қолувчи амалиётларни ўтказишни таклиф қилишади, чунки улар 5 йиллик яшаб қолиш давомийлигида сезиларли статистик фарқланишни топмаганлар.

Сут беи саратони (СБР) рецидивланишида муаммонинг муҳим жиҳати бўлиб, албатта генетик, ижтимоий-иқтисодий, экологик ва шунга ўхшаш бошқа омиллар ҳисобланади. Шу билан бирга мамлакатимизда, чуқурлаштирилган ва морфологик тадқиқотлар, айниқса рецидивланувчи сут беи саратонига нисбатан, ўтказилмаган. Бизнинг фикримизча, биринчи навбатда, бундай тадқиқотлар орол бўйи ҳудудида ўтказилиши зарур.

II БОБ. НАТИЖАЛАРИНИ БАҲОЛАШ УЧУН ФОЙДАЛАНИЛГАН МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

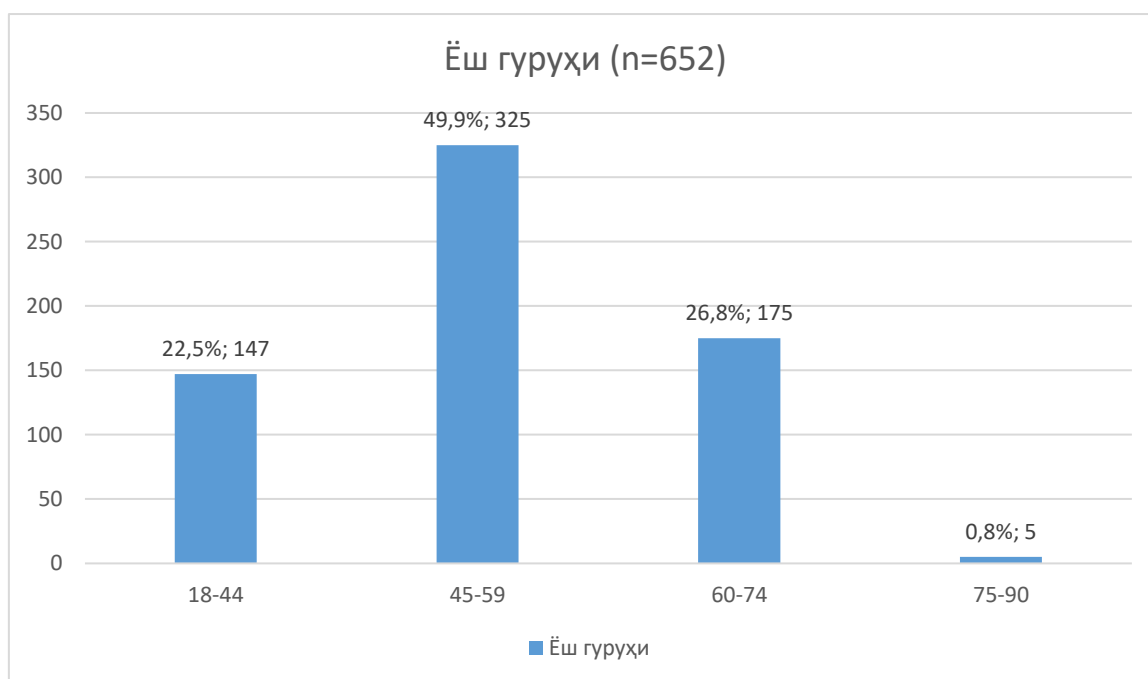
Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказининг (РИОваРИАМ) Хоразм филиалида, сут беги хавфли ўсмаси касаллиги билан оғриб, комплекс даволаш олган, аммо рецидивланган ўсма диагнози билан қайта шифохонада ётқизилган 62 нафар бемор аёлларнинг проспектив ва архив материалларининг ретроспектив таҳлили бизнинг тадқиқотларимизнинг асосини ташкил этди. РИОваРИАМ Хоразм филиали маммология бўлимидаги 2018 - 2021 йиллар ичида даволанган 652 нафар беморларнинг касаллик тарихларининг ва амбулатор карталар маълумотлари, инструментал ва лаборатор, морфологик текширув усуллари натижалари илмий ишнинг материали бўлиб хизмат қилди ва улар проспектив ҳамда ретроспектив таҳлилдан ўтказилиб, улардан рецидивланувчи 62 та патогистологик лаборатория нам архиви, кўрсатилган йиллардаги гистологик блоклар, ҳар бир беморга тўлдирилган текширув карталари қўлланилди. Касаллик тарихлари тўлиқ ретроспектив таҳлил қилинди. Беморларни ёш бўйича энг кичиги 19 ёш бўлса, энг каттаси 88 ёш. Шунинг учун бизлар 18 ёшдан -90 ёшгача сут беги саратони (СБР) билан касалланган беморларни 4 та гуруҳ қилиб бўлдик (жадвал – 1).

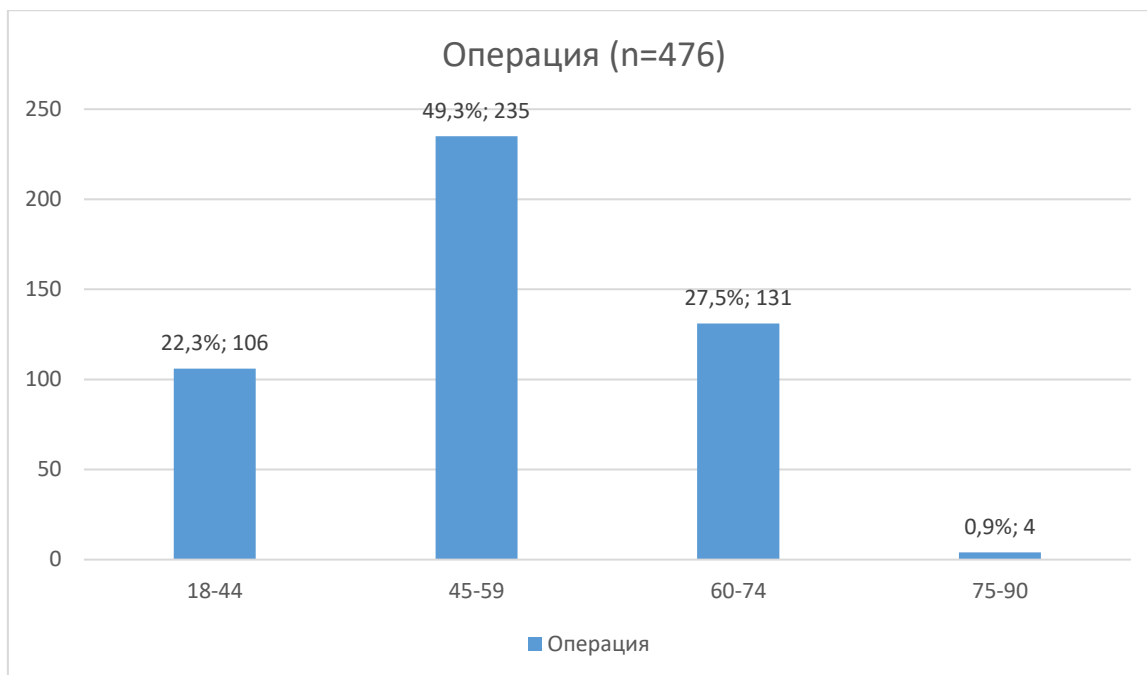
Жами беморлар сони 652 нафар

Ёш гуруҳи бўйича 1-жадвал.

Ёш гуруҳи	Сони	Фоиз	Операция булганлар	Операция булганлари фоиз	Рецидив	Рецидив фоиз	Ўлган	фоиз
18-44	147	22,50%	106	22,27%	13	20,97%	2	1,8%
45-59	325	49,90%	235	49,37%	30	48,39%	40	36,04%
60-74	175	26,80%	131	27,52%	19	30,65%	64	57,66%
75-90	5	0,80%	4	0,84%	0	0,00%	5	4,5%
ЖАМИ	652	100%	476	100%	62	100%	111	100%

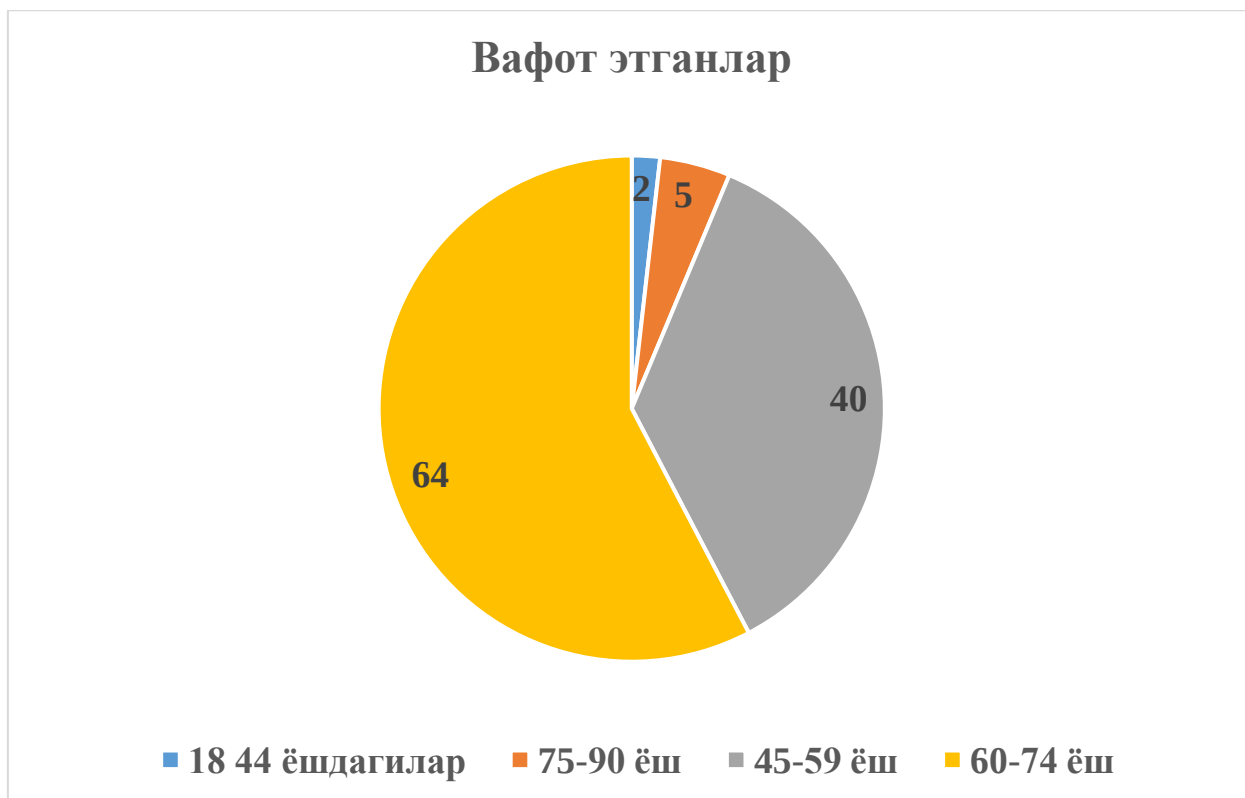
652 нафар беморларнинг барчасига патогистологик текширишдан кейин кўкрак беги саратони диагнози қўйилган. Шулардан 476 нафарида операция ўтказилган бўлиб, 355 тасида аъзо тўлалигича олинган. 121 тасида аъзо сақлаш операцияси амалга оширилиб, фақат ўсманинг ўзи кесиб олиб ташланган. Аъзо сақлаш радикал операцияларининг 27 ҳолатида (22,3%) рецидив кузатилган. Ўтказилган 355 та радикал мастэктомиядан кейин 35 ҳолатда (9,8 %) рецидив аниқланган. Операция бўлганларнинг кўпчилиги 45-59 ёш оралиғига тўғри келади. (расм -2.1).





2.1-расм. Сут беи хавфли ўсмаси аниқланган ва операция қилинган беморлар ёш кўрсаткичи бўйича тақсимоти.

Бирламчи СБР ташхиси қўйилган 65 нафар бемор Тошкент шаҳри ва бошқа вилоятларга даволаниш учун кетиб қайтиб мурожат қилмаган. 2018 - 2021 йиллар ичида даволанишда булган 652 нафар беморлардан 111 нафари шу давр оралиғида вафот этган. Бу 17% ҳолатда ўлим кузатилганидан далолат беради. 75-90 ёш оралиғидаги беморлардан 5 нафарига СБР ташхис қўйилган, кузатув даврда барчаси вафот этганлиги аниқланди. (2.2-расм).



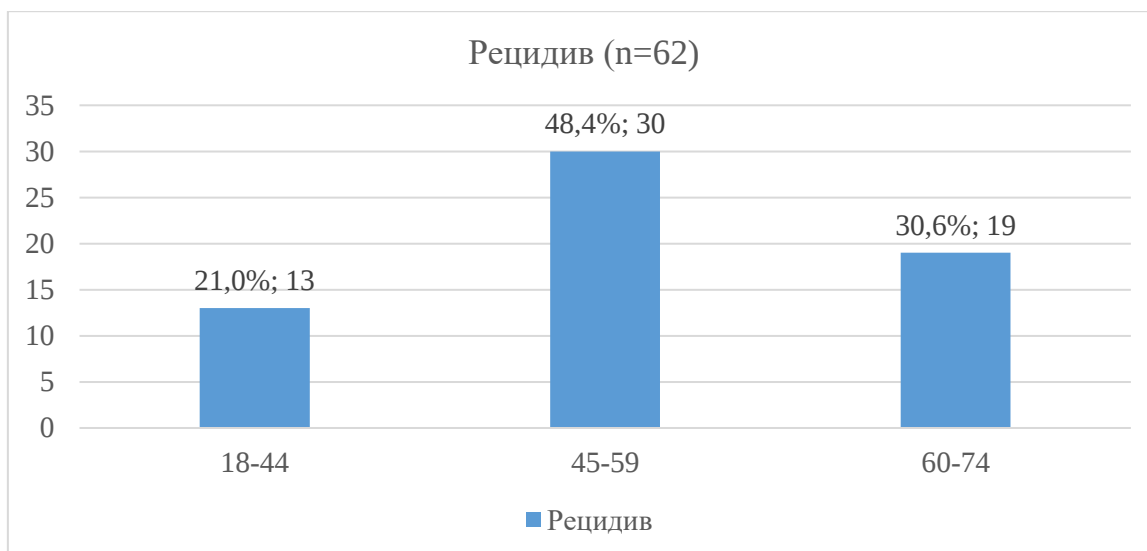
2.2-расм. Сут беги хавфли ўсмаси аниқланган ва 2018-2021 оралиғида жами 111 та вафот этганлар ёш бўйича тахлили.

Вафот этганларнинг 14,5 % шаҳар аҳолисига , 85,5% қишлоқ аҳолисига тўғри келади.СБР рецидив берган беморлар жами 62 нафар бўлиб (9,5%), уларнинг барчаси операция бўлган ва биз уларни беморларнинг ёши бўйича учта гуруҳга тақсимладик. (2- жадвал).

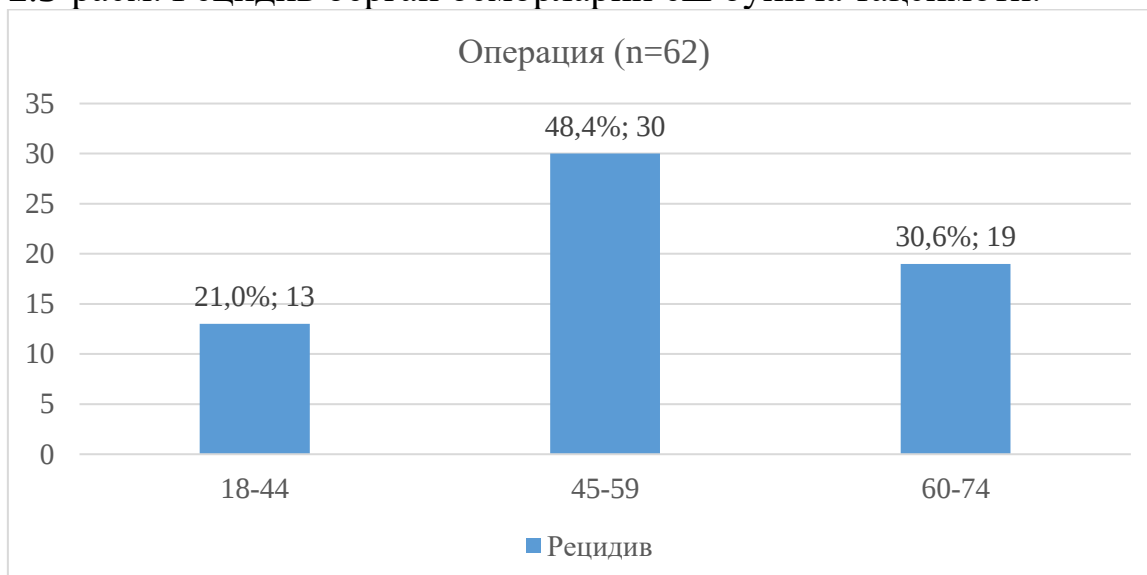
2- жадвал.

Ёш гуруҳи	Сони			Операция булганлар			Метастаз			
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m	P
18-44	13	20,97	5,17	13	20,97	5,17	9	22,50	6,60	Хи-квадрат = 3,950; p = 0,139
45-59	30	48,39	6,35	30	48,39	6,35	19	47,50	7,90	
60-74	19	30,65	5,85	19	30,65	5,85	12	30,00	7,25	
жами	62	100,00	0,00	62	100,00	0,00	40	100,00	0,00	
P	Хи-квадрат Пирсона =0,467; p = 0,792			Хи-квадрат Пирсона =0,467; p = 0,792			Хи-квадрат Пирсона =0,160; p = 0,923			

Кузатувдаги 62 та рецидив берган беморлар орасида 45-59 ёшлилар кўпчиликни ташкил қилди. Уларнинг барчаси операция бўлган. (2.3-2.4-расм).

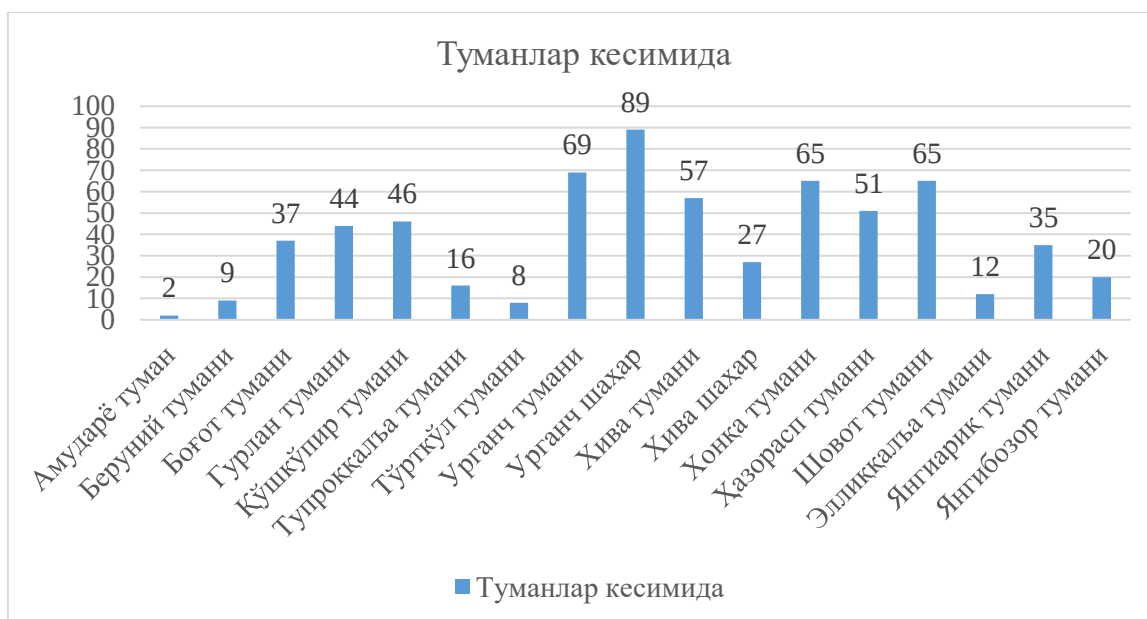


2.3-расм. Рецидив берган беморларни ёш бўйича тақсимооти.

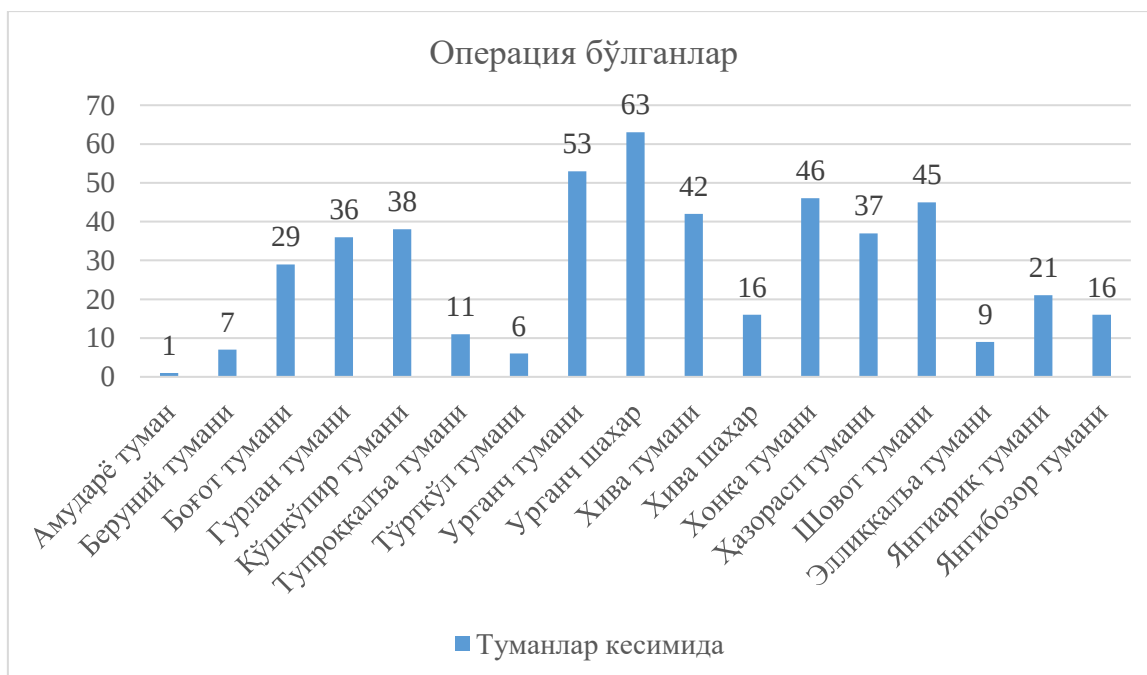


2.4-расм. Операция бўлиб рецидив берган беморлар кўрсаткичи.

Аниқланган ҳолатларни Хоразм вилояти туманлари кесимида кўриб чиқадиган бўлсак, касаллик учраши бўйича кишлоқ аҳолисида кўпроқ аниқланган (536 кишлоқ-116 шаҳар). Урганч шаҳри СБР аниқланганлиги бўйича биринчи ўринда туради , Урганч ва Шовот туманлари иккинчи ўринни эгаллайди. Хоразм вилоятига СБР ташхиси билан қўшни вилоятлар, айниқса Қорақолпоқистондан ҳам беморлар келиб даволанишади.(2.5-расм).



2.5-Расм. СБР ташхиси қўйилган 652 нафар беморларнинг яшаш манзили бўйича тақсимоти.



2.6-Расм. СБР ташхиси қўйилган ва операция бўлган 476 нафар беморларнинг яшаш манзили бўйича тақсимоти.

СБР туфайли операция қилинганлар ичида Урганч шаҳар ва Урганч тумани етакчи ҳисобланишади. (2.6-расмга қаранг).

Клиник морфологик кўринишлари бўйича барча рецидивлар, ўлчамлари, жойлашиши, ўсмаларнинг ўсиш характери бўйича ўзгарувчан кўринишга эга.

Рецидив ўсмаларнинг ўртача ўлчами 2,8см (1,1см дан то 11смгача) ташкил қилди, 13 ҳолатда 21 % ҳолатларда ўсмаларнинг ўлчами 2см ошган эмас; 27 та 43,5% беморларда - 2 дан то 5 см гача; 22 та 35,5 % ҳолатларда эса ўсмаларнинг ўлчами 5 смдан ортиқни ташкил қилди. Биз аниқлаган ҳолатларда барча рецидивларнинг юзага келиш ҳолатлари кўпинча операциядан кейинги чандиқларда 13 та (20,9 % ҳолатда), регионар лимфа тугунларида 19 та (30,6 %), 30 та ҳолатда узокда жойлашган ички аъзоларда аниқланди (48,4%). Текширувимизда чандиқларнинг учдан бири соҳасида ривожланган ўсмалар устунликка эга бўлиб 62 % ҳолатда кузатилган, чандиқларнинг медиал ва латерал учдан бирлигида 19% ҳолатда кузатилди. Сут безининг локал рецидивлари юқори ташқи бўлақларда 26 (41,9 %) та ҳолатда жойлашган, юқори ички квадрантда 10 та (16,1%) ҳолатда, марказий квадрантда 9 (14,5,%) ҳолатда, пастки ташқи квадрантда 9 (14,5%) ҳолатда ва субареоляр соҳада 8 (12,9%) ҳолатда қайд қилинди. Юмшоқ тўқималарда жойлашган рецидивларнинг барчаси операциядан кейинги чандиқлардан юқорида ёки 3 см дан узок бўлмаган масофада жойлашган яъни ўрта –ўмров ва олдинги кўлтиқ ости чизиклари оралигида жойлашган. Рецидивларни ҳам вилоятнинг туман ва шаҳарда учрашлари бўйича кўрадиган бўлсак, бунда ҳам Урганч шаҳар , Урганч ва Шовот туманларида куп кузатилган (2.7-расм).



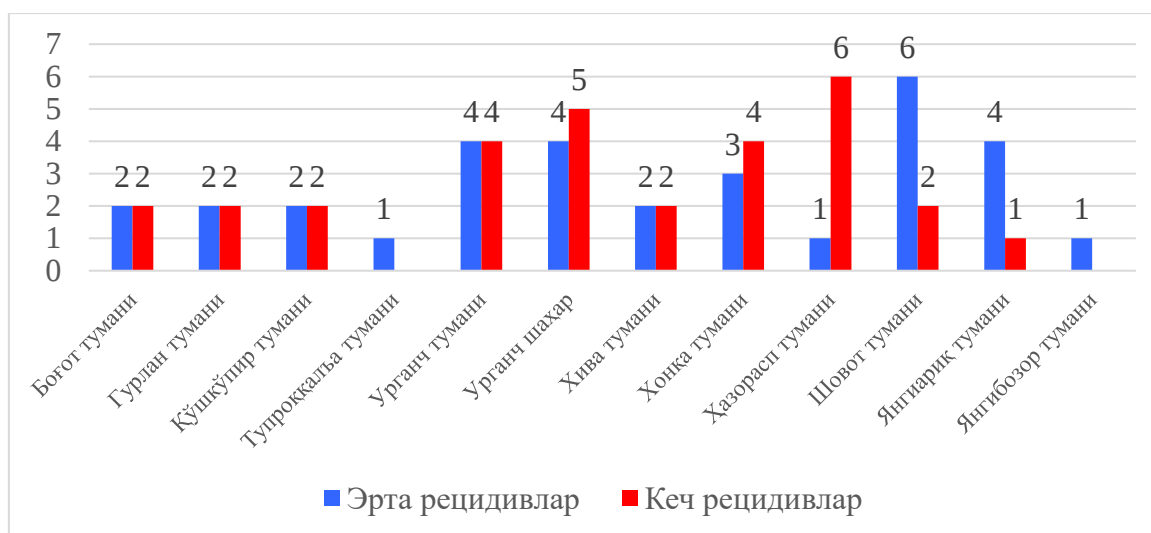
2.7-Расм. Хоразм вилояти бўйича рецидивлар таҳлили.

Биз текширувларимизни умум қабул килинган рецидивлар классификацияси асосида амалга оширдик , яъни рецидивлар уч гуруҳга ажратилди:

- 1.Маҳаллий локал рецидивлар операция соҳасида -13 ҳолат (20,96%).
- 2.Регионар рецидивлар –регионар лимфа тугунларида -19 ҳолат (30,6%).
- 3.Узоққа берилувчи – ички аъзоларда кузатиладиган (отдаленные) -30 ҳолат (48,4%).

Бутун дунё адабиётларида кўрсатилишича кўпгина олимлар 2 йилгача бўлган даврни эрта рецидив даври, 2 йилдан кейинги даврни кеч рецидив давр деб қарашни тўғри деб ҳисоблашади.(2.8-рам). Биз ҳам текширувларимизда шунга асосланиб рецидивларнинг юзага келиш муддатларини эрта ва кеч юзага келувчи рецидивлар гуруҳларига бўлиб ўргандик.

- 1.Эрта юзага келувчи рецидив ҳолатлари- 32 ҳолат (51,6%)
- 2.Кеч юзага келувчи рецидив ҳолатлари - 30 ҳолат (48,4%)



2.8-Расм. Эрта ва кеч рецидивларнинг туманлар бўйича учраши.

Кеч ривожланувчи рецидивларнинг барчасида рецидив ҳолатлари метастазлар билан бирга учраганлиги аниқланди. Уларнинг барчаси мастэктомия бўлган беморлардир.

СБР бошқа айрим вилоятлар билан солиштирганда бизлардаги кўрсаткич ўртача кўрсаткичлардан сал баландроқ эканлиги аниқланди.(2.9-расм).



2.9-Расм. Сут беги саратони учраган беморларнинг вилоятлар кесимида солиштирма таҳлили

Кўпгина муаллифлар (Худайқулов А. ва бошқалар) Хоразм вилоятида ўсма касалликларининг учрашини Республикамизнинг бошқа вилоятлари билан таққослаганлиги сабабли биз чуқур бу борада тўхталиб таҳлил қилиб ўтирмадик.

Морфологик текширувлар.

Микроскопик текширувлар учун кесиб олинган бўлакчалар формалиннинг 10 фоизли нейтралланган эритмасида 48 соат мобайнида қотирилди, кейин оқар сувда 4 соат ювилиб, сувсизлантириш учун концентрацияси ошиб борган спиртлардан ўтказилди ва парафин қуйилиб блоklar тайёрланди. Улардан 5-8 мкм қалинликдаги кесмалар тайёрланиб, умумий гистологик тузилиши гематоксилин-эозин бўёғида, даво патоморфозида пайдо бўладиган бириктирувчи тўқима толалари Ван-Гизон

усулида ва Альциан кўки усулида бўялиб ўрганилди. Кесмалар Лейка фирмасининг ёруғлик микроскопи остида ўрганилиб, керакли соҳаларидан микрорасмлар туширилди.

Бирламчи хужжатлардан материаллар йиғилганда анамнестик, клиник, патоморофлогик ва ИГК маълумотлари бемор ёши, касаллик босқичи, ўтказилган кимё терапиянинг адъювант ва нооадъювант схемалари, жаррохлик даволаш ҳажми, клиник ва патоморфологик ўзгаришларнинг объектив маълумотлари, ўсманнинг гистологик ва ИГК тавсифини ўрганишга асосланди.

Ўтказилган текширувлар бўйича барча беморларда СБР ташхиси операция вақтида ёки бирламчи ўсмани трепан-биопсияси вақтида олинган гистологик препаратлар маълумотлари асосида тасдиқланган.

Замонавий текширув усулларида фойдаланиб, беморларда ўтказилган даволашдан кейин Г.А. Лавникова (1976й) бўйича даволаш патоморфозини баҳолаш ёрдамида ўсма материалыни морфологик ўрганилди. Ўсманнинг морфологик типлари бўйича энг кўп инвазив сут йўли саратони, энг кам апокрин ва метапластик типлари аниқланди, бунда инвазив бўлакчали саратон ва медулляр саратон ҳам кузатилган. Юқорида кўрсатилгандек, хавфлилик даражаси бўйича 2- ва 3-даражали беморлар мос равишда 61,1% ва 39,9 % ни ташкил қилган.

Клиник текширувлар вақтида маммограммаларда одатда турли шаклдаги, четлари нотекис бўлган тугунлар визуализация қилинган. Текширув гуруҳида маммограммаларни ўрганганда УТТ да ўсмалар юқори васкуляризацияли гипоехоген структуралар кўринишида бўлган, турли ўлчамдаги кисталар мавжудлиги, олдинги контурда «йўллар», алоҳида ҳолатларда сўрғичга «йўл» кўринишида бўлган. Ташхисни бирламчи верификация қилишда (56,8 %) трепан-биопсия усули, 100 % цитологик текширув ва кейинчалик ўсмани гистологик текшируви ўтказилган, 54,0% ҳолатларда СБР ташхиси биринчи пункция натижалари асосида қўйилган.

Ўсма локализацияси бўйича 315 ҳолатда 48,31 % ҳолларда чап, 331 ҳолатда 50,76% – ўнг 6 та ҳолатда 0,92 % иккала сут безида жойлашганлиги аниқланди.

Ўсма рецидиви бўлган 62 нафар беморнинг 12 нафарида беморда ўсманинг мультицентрик ўсиш шакли кузатилган, 36 нафар беморда касаллик инфильтратив-шишли шакл клиник симптомлари билан, 14 нафар беморда ўсма некроз емирилиши, операцион жароҳат соҳасининг яраланиши билан кечган. Юмшоқ тўқималарда жойлашган рецидивларнинг барчаси операциядан кейинги чандиқлардан юқорида ёки 3 см дан узоқ бўлмаган масофада жойлашган.

Барча беморларга ултратовуш текшируви, маммография, морфологик тадқиқотлар каби комплекс диагностика усуллари ўтказилган. Иммуногистокимёвий текширув Mediofarm МЧЖ "PREMIUM DIAGNOSTICS" диагностик клиникасида амалга оширилди.

Иммуногистохимик текширувларнинг кўрсаткичларига статистик ишлов бериш Microsoft Excell 7,0 дастурида амалга оширилди. Бу кўрсаткичларнинг ишончлилиқ даражаси Стьюдентнинг t – мезони билан ҳисобланди. $P \leq 0,05$ ва ундан кам бўлганда, маълумотлар ишончли деб ҳисобланди.

Статистик таҳлил усуллариининг таърифи.

Тадқиқот материаллари параметрлик ва параметрлик бўлмаган таҳлил усулларида фойдаланган ҳолда статистик ишлаб чиқилди. Дастлабки маълумотларни тўплаш, тузатиш, тизимлаштириш ва олинган натижаларни визуаллаштириш Microsoft Office Excel 2016 электрон жадвалларида амалга оширилди. Статистик таҳлил IBM SPSS Statistics v.26 дастуридан фойдаланиб ўтказилди.

Номинал маълумотлар мутлоқ қийматлар ва фоизлар билан тавсифланган. Номинал маълумотларни таққослаш ҳар бир тоифага кирувчи намунанинг ҳақиқий натижалари ёки сифат хусусиятлари ва ўрганилаётган гуруҳларда кутилиши мумкин бўлган назарий сон ўртасидаги фаркларнинг аҳамиятини

баҳолашга имкон берадиган Пирсон χ^2 мезонлари ёрдамида амалга оширилди.

χ^2 мезонинг киймати $(r - 1) \times (c - 1)$ эркинлик даражалари сони учун критик кийматлар билан таққосланди. χ^2 мезонининг олинган киймати критик кийматдан ошиб кетган тақдирда, ўрганилаётган хавф омили ва тегишли аҳамиятга эга бўлган натижа ўртасида статистик боғлиқлик мавжуд деган хулосага келинди.

III БОБ. ЭРТА РЕЦИДИВЛАНУВЧИ СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ

Сут беzi ракларида юзага келадиган рецидивларни асосан уларнинг юзага келган локализациясига караб 3 гурухга бўлинади:

I-гурух махаллий рецидивлар, яъни рецидив ўсманинг бирламчи ривожланган жойида қайта юзага келиши;

II-гурух- регионар рецидивлар , ўсманинг якин турувчи лимфа тугунларида пайдо бўлиши;

III-гурух- узоққа берилувчи рецидивлар, ўсманинг организм ички аъзоларида юзага келиши (отдалённые).

Рецидивларнинг юзага келиш муддатлари бўйича уларни 2 гурухга , яъни эрта ва кечки рецидивларга бўлиб ўрганилади, биз тадқиқотимизни ана шу гурух ичида олиб бордик ва кейинги маълумотларимиз шунга асосланган тарзда амалга оширилди.

Текшириш гуруҳидаги 62 нафар беморларнинг 32 нафарида эрта рецидивлар кузатилди (51,6%) ва уларнинг 6 нафари махаллий рецидивлар (I-гурух) бўлиб, уларнинг хаммасида эрта ривожланган рецидивлар аникланди ва уларнинг барчасига аъзо сақловчи секторал резекция операцияси ўтказилган, қолган 7 нафар беморга Мадден бўйича радикал мастэктомия қилинган ва уларнинг барчасида кеч ривожланган рецидивлар кузатилган. Беморларнинг 43 нафарини номаълум сабабларга кўра тўлиқ даво курсини олмаган беморлар ташкил қилган.

Жадвал 3

Ёш гуруҳи	Сони	Тўлиқ даволанмаган	Эрта рецидив	Кеч рецидив
18-44	13	10	6	7
45-59	30	21	13	17
60-74	19	12	13	6
жами	62	43	32	30

Маҳаллий рецидив аниқланган беморларнинг 5 (15,6%) нафари шаҳар аҳолиси қолган 27 (84,4%) нафари қишлоқ жойларида яшовчилар эканлиги аниқланди.

Агар ёшга боғлиқ тарзда кўрадиган бўлсак I –гурухдаги эрта рецидивларнинг катта қисми 45-59 ёш оралиғидаги контингентга 50% (3 ҳолат) ва 18-44 ёшли контингентга 33,3% (2 ҳолат) тўғри келади, 60-74 ёш оралиғидаги аёллар гуруҳида 1 та ҳолатда кузатиш (16,7%).

II-гурухдаги ёш контингентлари ўрганилганда эрта рецидивлар 13 нафар аёлда аниқланди ва бу гуруҳда уларнинг катта қисми 6 нафари (46,15%) 45-59 ёш оралиғига тўғри келди, 4 нафари (30,6%) 60-74 ёш оралиғига, 3 нафари (23,25%) эса ёш аёллар 18-44 ёш гуруҳига тўғри келди.

III- гуруҳ аёллари қисмига ҳам 13 та ҳолатда рецидив тўғри келиб, уларнинг тақсимланиши биров ўзгарган, бу ерда устунлик 45-59 ёш оралиғига тўғри келади ва 7 та ҳолатда кузатилиб 53,8% ни ташкил қилган, 18-44 ёш оралиғида 4 та ҳолатда аниқланган (30,8%), 60-74 ёш гуруҳида 2 та ҳолатни (15,4%) ташкил қилган.

Операциялардан кейин ўтказилган даво чоралари: химиотерапия, нур терапияси, таргет терапия, гормонотерапия кабилар сут беги раки рецидивларининг олдини олишдаги муҳим чора-тадбирлар ҳисобланади, бизнинг текширишларимиз жараёнида аниқланган 32 та эрта муддатларда ривожланган маҳаллий рецидив ҳолатларида операциядан олдинги ва кейинги даврларда 28 нафар беморда химиотерапия, 18 ҳолатда нур терапияси (42 Гр дан 50 Гр гача) химиотерапия билан ўтказилган. Эрта рецидивлар аниқланган беморларнинг биронтасига дастлабки ташхис қўйишда ПЭТ қилинмаган.

Ўсмаларнинг сут бегидаги локализацияси ўрганилганда 32 та ҳолатнинг 20 тасида (62,5%), ўсмалар сут безининг ташки юкори квадрантида, 9 та ҳолатда (28,1%) юкори ички квадрантда ва 3 та ҳолатда (9,4%) сут безининг субареоляр қисмларида жойлашганлиги аниқланди.

Эрта муддатларда юзага келувчи маҳаллий рецидивлар вилоятнинг туманлар кесимида ўрганилганда 6 та ҳолатда (18,7%) Шовот туманида,

Урганч шаҳри, Урганч, Янгиарик туманларида 4 тадан ҳолатда (умумий 37,5%), Хонка туманида 3 та (9,4%) Гурлан , Кўшкўпир, Хива, Богот туманларида 2 тадан (умумий 25%) ҳолат, Хазорасп ва Янгибозор туманларида, Питнак шаҳрида 1 тадан (умумий 9,4%) ҳолатлар аниқланди.

Беморларнинг эрта рецидивгача ва рецидивлардан кейинги даволар натижасидаги яшаш муддатлари таҳлилини биз 7 гуруҳга бўлиб ўргандик.

Беморларнинг яшаш муддатлари бўйича маълумот

Жадвал 4

Муддат	умумий	Рецидивдан кейин
1 йилгача	2	7
2-йилгача	4	10
3-йилгача	3	10
4-йилгача	5	3
5-йилгача	7	1
5+	9	1
10+	2	
Жами	32	32

Таҳлиллар натижасида 28,1% (9 нафар) аёллар касаллангандан кейин 5 йилдан ортиқ умр куришяпти, 5 йилгача умр кураётганларнинг умумий сони 21 нафарни ташкил қилади (65,6%) шулардан 1 йилгача 2 нафар (6,2%), 2 йилгача 4 нафар (12,4%), 3 йилгача 3 нафар (9,3%), 4 йилгача 5 нафар (15,5%) ва 10 йилдан ортиқ муддат умр кураётганлар сони 2 нафарни (6,2%) ни ташкил қилган. Бу ҳолат шуни кўрсатадики агар беморлар ўз вақтида касалликни аниқлаш имкониятини қолдирсалар узок муддат яшаш имкониятига эга бўладилар.

Кўпчилик ҳолатларда ўсма рецидивланиши беморларнинг тўлиқ даво чораларини олмаганлиги натижасида келиб чиққан , буни қуйида амалиётдан келтирилган мисолларда кўрсатамиз:

1. **Бемор Ж.А 1954 й.т.** шикояти ўнг сут беги ўрнидаги операцион чандикқа, ўнг ўмров усти соҳасида ҳосилага, ҳолсизликка.

Anamnesis morbi. Бемор ўнг сут бегида ҳосила борлигини 2014й декабрь ойида сезган, текширилмаган. Беморнинг сўзига кўра ҳосила сўрилгандай бўлган, кейин зътибор қилмаган. 2015 й март ойи ўрталарида ҳосила яна пайдо бўлганини сезган, оғриқ билан пайдо бўлган, 27.03.15 й.да ХВОДга мурожаат қилган. Маммография 27.03.15 и. Хаитбобоев Б-ўнг сут бегида ҳосила разм 4 см. УТТ 27.03.15 й, Ибрагимова Н-ўнг сут бегида ўсма 3,3х3,9 см, ўнг қўлтиқ ости(2,7 см.дан 3,7 см.гача) ва ўнг ўмров ости (2.9х3,1см) лимфа тугунлари катталашган. Цитология .Ns 644(27.03.15й)-.хавфли ўсмага ҳос. Беморга 6 курс НТ1А1 /АС схемасида ўтказилган. 02.09.15 й.да "Ўнг томонлама РМЭ" операциеси ўтказилган. 2 10-13.11.15 й.да ҚРОДда 42 грей нур терапия (Д1 Г), 2016 й январь ойида ХВОДда 1 курс АПХТРАС схемасида ўтказилган. Шундан кейин бемор даволанмаган. Бемор юқоридаги шикоятлар билан 02.11.1 и.да РИОРИАТМ ХФга мурожаат қилган ва МСКТ қилинган ва ўнг ўмров ости соҳада рецидив аниқланиб 2 курс ПХТ РАС схемасида ўтказилган. 2 курсдан кейин тўлиқ регрессия. Беморга назоратда юриш тавсия қилинган. 11 ой танаффус. 12.2018 йИЛДА 1 курс ПХТ АС схемада ўтказилган. Бемор сўзидан 04.02.2019йилда 'МКI) 1.A/.KR PRO хусусий клипикасида "Бурун усти соҳасидаги ҳосилани кесиб олиш амалиёти бажарилган(касаллик тарихидан кўчирма йўқ). ПГХ.N:151: тери базалиомаси.

Status localis. Чап сут беги ўзгаришсиз, ўнг сут беги ўрнидаги операцион чандик тоза. Рецидив аниқланмайди. Ўнг ўмров ости соҳасида 2.5 см. чап томонлама 3.0 см катталиқда ҳосила аниқланади. Диагноз: Ўнг сут беги саратони р TN1Mo. 6 курс НПХТ+операция (РМЭ 02.09.2015й)+НТ+42 гр+ 1 курс АПХТ. рецидив^2 курс ПХТдан к/х. Тўлиқ регрессия. 11 ой танаффус. Рецидив. 1 курс ПХТ(12.18й: АС)дан к/х.

Диагноз. Ўнг ўнг ўмров ости соҳасида ҳажмли ҳосила 30х29 мм перифокал л/туганлари катталашиши (13х9мм) билан. Кўкрак қафаси Р-ск 07. 11.17 й. Камолов А-Ўпка ва юракда ёшга мос ўзгаришлар. УТД 20.11.2018й: Ўнг томонлама ретромаммар соҳада (18х0.8 см тугун, умров ости соҳасида 2.0 см ҳажмдаги конгломерат аниқланади. Чап ўмров ости соҳада 2,7 см ҳажмдаги конгломерат аниқланади.Жигарда 3.2 см ҳажмли мтс ўчоқ аниқланади.

Гистология хулосаси № 451- инвазив карцинома. Беморга Ca glandulae mammae sinistrae T2N1M0 ташхиси қуйилиб, 4 курс НПХТ ўтказилган. 17.06.17й.да чап томонлама Мадден буйича РМЭ бажарилган. ПГХ№ инфильтратив карцинома. Потоморфоз 3 даража. 2 курс АПХТ ўтказилган. 2019й. июлда **рецидив қузатилган**. 3 курс ПХТ олган. 2020 й. июлда УЗИ хулоса: чап сут беги олинган, чандик соҳаси тоза, умров усти л-т- 17х 15 мм., чап қўлтиқ остида л.т. 12мм., 13мм, 9 мм, умров ости л.т. 15мм, 11мм, 7,5мм. Ҳозир бемор махсус даво учун ОГМ бўлимига ётқизилди.

Ҳозирги кунда бемор доимий назоратда ва зарур даволаш чораларини мунтазам қабул қилаёпти.

2. **Бемор И. Г. 1973.й.** Ўнг сут безидаги операциядан кейинги чандикқа, чандик остидаги хосилага, терисида майда хосилалар борлигига, умуртқа поғонасида оғриклар бўлишига, умумий дармонсизликка, иштахасизликка.

Anamnesis morbi. Анамнездан бемор ўзини 1,5 йилдан бери касал хисоблайди. Ушбу касаллиги туфайли 03.12.2018й. куни ўнг сут безида ўсма сезиб РИОРИАТМ ХФ поликлиника бўлимига мурожаат қилганда комплекс текширувлардан ўтказилган: УТТ-14.12.2018-Ўнг сут бези субареоляр қисмида 25x16мм гипоэхоген хосила аниқланган. Маммография 03.12.2018-Ўнг сут бези ўсмаси BIRADS 2. Бемор маммолог маслахати билан 05.12.2018й. куни “Севинч” клиникасида трепан биопсия қилинган. Трепан биопсия-№1 166- инвазив карцинома G2. **Бемор даволанишдан бош тортган.** 15.12.2018й. куни Севинч клиникасида ўнг сут бези секторал резекцияси операцияси бажарилган. ПГХ№ 5675\5678- фиброз-кистоз мастопатия. Гистология Тошкентда қайта кўрилган ПГХ-протоковый С-г G1. Беморга ўнг сут бези саратони pT2N1M0 ташхиси қўйилиб 23.01-25.01.2019й. кунлари АС схемасида 1 курс Г1Х Г, 15.02-18.02.2019й. кунлари АС схемасида 2 курс ПХТ, 1 1.03-14.03.2019й. кунлари FАС схемасида 3 курс ПХТ ва 12.04- 15.04.2019й. кунлари АС схемасида 4 курс ПХТ ўтказилган. Бемор 1 йилу 2 ой давомида мурожаат қилмаган ва даволанишга келмаган (табибларда даволанган). Бемор юкоридаги шикоятлари асосида 2020 йил март ойида РИОРИАТМ Хф поликлиника бўлимига мурожаат - қилганда операциядан кейинги чандик остида рецидив аниқланиб оператив даво тавсия қилинганда **бемор операциядан бош тортган.** Бемор 19.06.20.й. МРТ текшируви **хулоса-** умуртқа поғонасида кўплаган ўчоклар 3 ммдан 22 ммгача. Беморга кейин 3 курс АС+Золодрон схемасида, 2 курс Таксон+Золодрон схемасида пхт ўтказилган.

Status lokalis: Ўнг сут безида операциядан кейинги чандик остида 5,4x4,6см кам ҳаракатчан, қаттик консистенцияли, юзаси ғадир-будур хосила пайпасланади, Ўнг қўлтик остида 1смгача катталашган лимфа тугун пайпасланади. **Диагноз.** Са glandula mammae dextrae pT2N1M0 11 кл гр. Секторал резекция (15.12.18.й.) ва 4 курс ПХТдан кейинги ҳолат. 1 йил. 2 ой танаффус. Рецидив. Умуртқа поғонасига мтс (19.06.20.й.). 3 курс АС+Золодрон, 2 курс Таксон + Золодрон схемасида. 1 курс Капецитабин схемасида пхтдан к/х. Асорати: Анемия ўрта даражаси. Оғрик синдроми. Ёндош касалликлар: Сурункали гепатохолецистит. Текшириш ва даволаш режаси. 1)Умумий кон, сийдик, нажас тахлили. 2) Коннинг биохимик тахлили. Конда Кальцийни аниқлаш. 3.УТТ ўнг сут бези, қўлтик ости, қорин бўшлиги.Хозирги кунда бемор даволанишни давом қилдирмоқда.

Ўсманинг катталиги муҳим прогностик аҳамиятга эга ва биринчи навбатда, макроскопик текширув вақтида кўрсатилиши зарурлиги учун операциядан кейин патогистологик лабораторияга юборилган барча ўсмаларни макроскопик жихатдан баҳолаш ишлари ўтказилди ва бунда ўсмаларнинг

кирғоқлари ҳолатига катта эътибор берилди, чунки ўсмаларнинг кирғоқлари ҳолати рецидив юзага келишидаги муҳим факторлардан саналади.

Макроскопик текширув натижаларига кўра бўлимга олиб келинган барча 32 та ҳолатдаги операцион материаллар бир бўлак килиб кесиб олинган ва кирғоқларининг ҳолати кўздан кечирилганда барчаси нотекис кўринишда бўлган, ўсмаларнинг ўлчамлари ўлчанганда 6 та ҳолатда 1см дан 2 смгача, 7 ҳолатда 2 см , 12 та ҳолатда 2 см дан кўп ,аммо 5 см дан ошмаган яна 7 та ҳолатда 5 см юқори кўрсаткичларга эга бўлди.

Жарроҳлик аралашувининг тўғри босқичи ва радикалигини аниқлаш учун материални битта блок сифатида олиб ташлаш керак бўлади. Материаллар бир нечта этикетланмаган бўлакларда етказиб берилган ҳолларда, ўсимта ҳажмини аниқлаш қийин бўлиши мумкин, айниқса саратон бир нечта бўлакларда топилса ва резекция чегарасини баҳолаш умуман мумкин эмас. Парчаланган материалда ўсма ўчоқларининг ўлчамларини умумлаштириш мутлақо нотўғри. Бундай вазиятда фақат битта, энг катта ўлчамдагиси диққат эътиборга олинади.

Барча бўлаклар макроскопик текширувлар ўтказилганидан кейин гистологик препаратлар тайёрланиб уларни гистологик верификация қилиш жараёнлари амалга оширилди ва бунда текшириш натижалари шуни кўрсатадики кўкрак беzi саратонлари ичида инвазив карцинома кўплаб кузатилган бўлиб, беморларнинг кўпчилиги касалхонага кеч , яъни касалликнинг иккинчи ва учинчи босқичларида мурожаат қилишган. Инвазив карциноманинг кам дифференцирланган тури вилоят онкология марказига мурожаат қилган беморларда кўплаб учраши патоморфологик лабораторияда аниқланган. ҳавфли ўсмаларнинг лимфоцитлар билан инфильтрацияси организмнинг юқори иммунологик ҳимоя белгиси бўлиб ҳисобланиши, у ҳавфли ўсма экспансиясида юқори тўсиқни ҳосил қилиши, башоратлаш белгиларига нисбатан янада қимматли маълумот олиниши эса, ҳавфли ўсманинг иммуно-гистокимёвий маълумотларига асосланиши ҳисобга олинди. Барча ўсмалар

TNM бўйича бахоланиши, сўнгра микроскопия ва рентгенологик усуллар маълумотлари билан солиштирилиши керак.

TNM-классификацияси бўйича юқорида кўрсатилган 32 та ҳолатни қуйидагича тақсимладик:

- Tis (tumor in situ) – 1 ҳолатда (3,1 %) кузатилди ва ўсма локализацияси сут беги бўлакчаси билан чегараланган.
- T1 – 5 та (15,62%) ҳолатда ўсма диаметри энг кенг жойида 2 см ни ташкил қилди.
 - T1a – ўсма диаметри > 1 мм, аммо < 5 мм – 0 та ҳолат.
 - T1b – ўсма диаметри 5 мм дан кўп, аммо 10ммдан кам -0 ҳолат;
 - T1c – ўсма диаметри 10 мм дан кўп, аммо ≤ 20 мм – 7 ҳолат.
- T2 – ўсма диаметри > 20 мм дан кўп, аммо < 50 мм дан -12 та ҳолат.
- T3 – ўсма диаметри 50 мм дан кўп – 7 та ҳолат.
- T4 – турли катталиқдаги ўсмалар : кўкрак қафасига (T4a), териға (T4b), кўкрак қафаси ва териға тарқалиши (T4c), сут безининг яллиғланишли раки (T4d)-учрамади.

Текширув жараёнида аниқланган эрта муддатларда яъни 2 йилгача бўлган муддатлардаги маҳаллий рецидивларнинг барчаси ўсмаларнинг максимал ўлчамлари билан характерланди.

Бизнинг маҳаллий рецидивларнинг патогистологик текшируви натижаларимизда сут беги ракининг қуйидаги гистологик турлари аниқланди:

1.Ноинвазив рак (in situ)- Канал ичи (интраканаликуляр) раки in situ -1

2. Инвазив рак (инфильтрланувчи карцинома):

а) канал ичи -18 ҳолатда: тубуляр,криброз.

б)бўлакли –13 тубуляр,альвеоляр, плеоморф, аралаш.

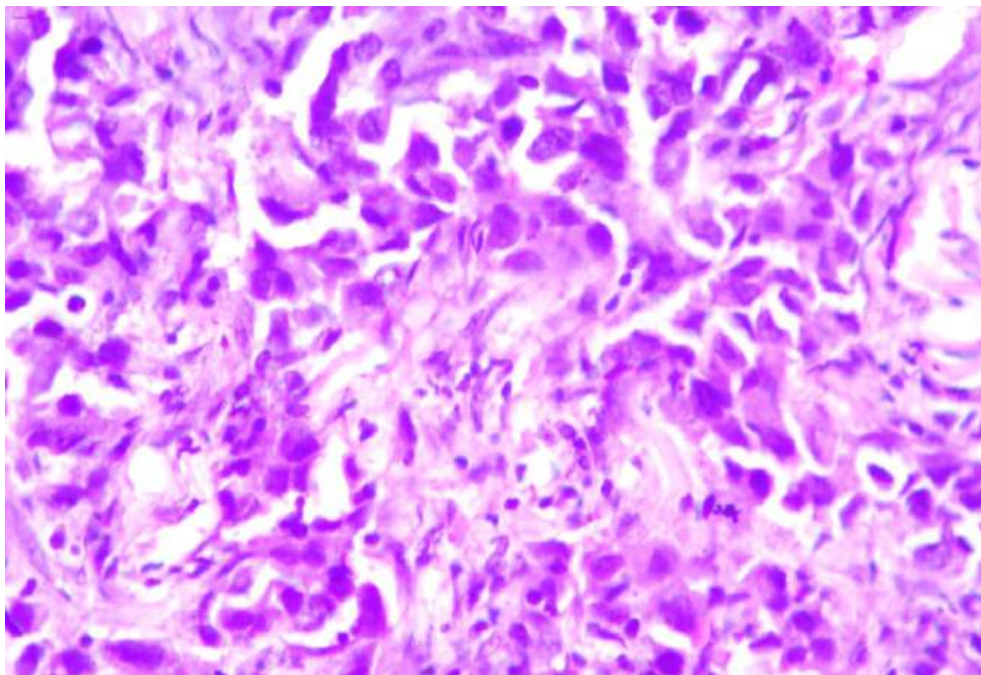
Улар қуйидаги гистологик кўринишға эғалиги аниқланди, ўсмалар стромаси кичик ва бутун бир қисмни эғаллаган (1расм).

Ретроспектив таҳлилда эрта рецидивларда, ҳавфли ўсманинг мультифокал ўсиши ва интрадуктал ҳавфли ўсма компоненти, лимфоваскуляр тизимлар

тумароз тўқимасининг инвазиясини ҳавфли ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрациясининг мавжуд эмаслиги ва тақчил строма билан ўзаро алоқаси тўғрисидаги маълумотлар билан ўзаро алоқаси ўрганилди. Барча мазкур белгилар-юқори ишончли нохуш гистологик белгилар ҳисобланади.

Гистологик тадқиқотларда яққол намоён бўлган строма, интрадуктал компонентнинг мавжуд эмаслиги ва лимфоваскуляр инвазия, ҳавфли ўсма патологиясини, юқоридаги белгилар мавжуд бўлган ҳолатига нисбатан камроқ тажаввузкор кечишидан гувоҳлик беради.

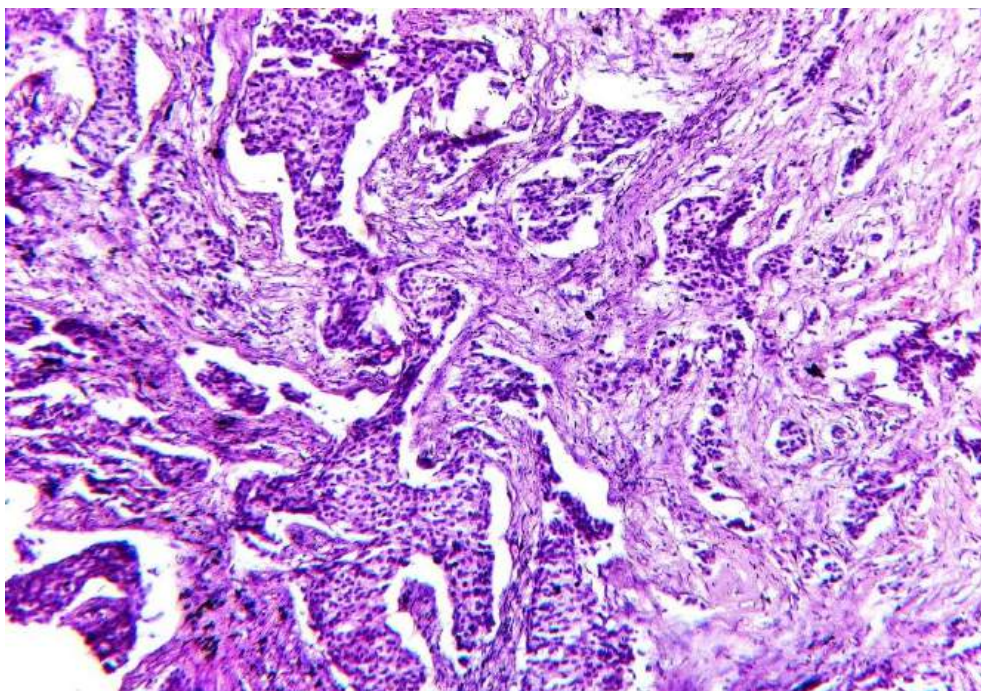
Ёмон сифатли ўсмаларнинг ҳавфлилиқ даражасини баҳолашда ўсманинг тузилиши, ҳосил бўлиш қобиляти (безли ва қувурли тузилмаларнинг шаклланиши), ядро полиморфизми ва митотик фаоллик ҳисобга олинади. Ўсма ҳужайралари тузилишига кўра жуда ўзгарувчан цитоплазма кўпинча кенгроқ ва эозинофил бўлиб кўринади. Сут беги карциномасида ҳам бошқа ёмон сифатли ўсма ҳужайра ядролари каби гематоксилинга кучли буялиши характерли. Ўсимта градиацияси (дифференцирланиши) жуда аҳамиятли бўлиб, прогностик жиҳатдан муҳим омилдир. Агар операциядан олдин терапия бўлмаса, патологанатом саратонни фарқлаш даражасини баҳолаши керак бўлади, чунки бу ҳолат операциянинг радикалигини белгилашда онкоморфологларга катта ёрдам вазифасини утайди. Буни тасдиқловчи гистопрепарат 1 расмда уз аксини топган.



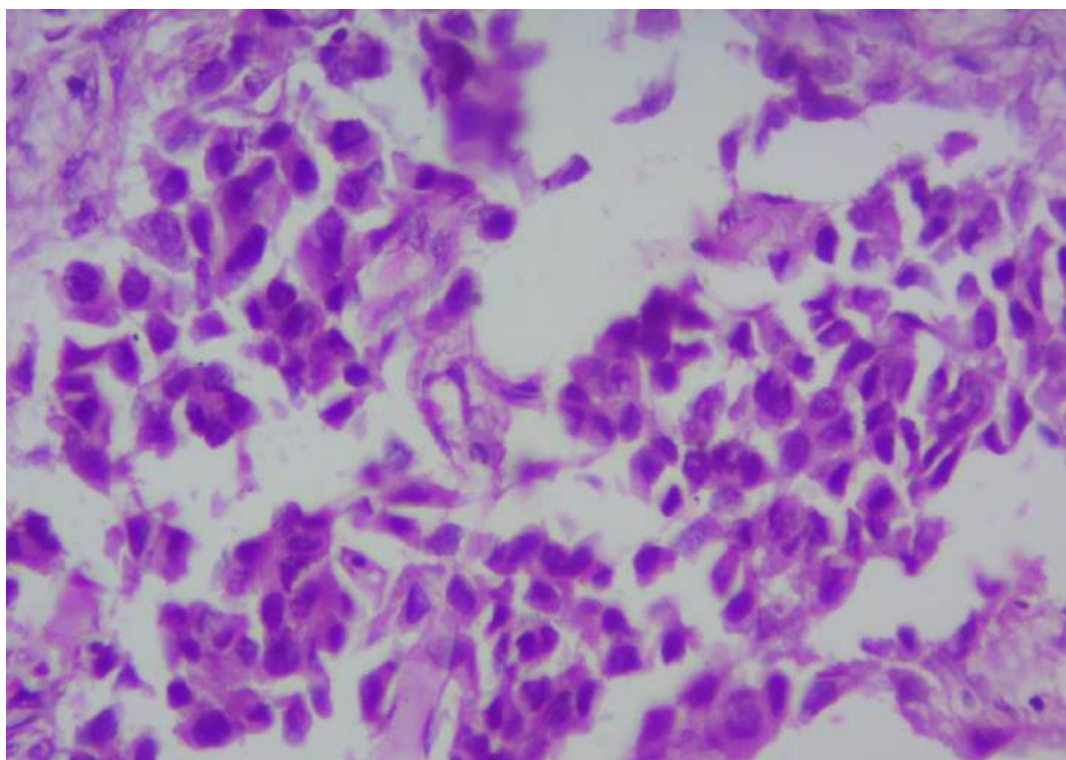
3.1-Расм. Инвазив карцинома. Ўсма хужайраси бутун бир қисмни эгаллаган.
(гематоксилин ва эозин, х400).

Энг қимматли прогностик белги митотик индексдир. Юқори митотик индекс ёмон прогноз билан ишончли тарзда бирлаштирилади. Айрим пайтлари патогистологик текшириш жараёнида ўсма диагностикасида атипик хужайралар билан бирга гиалиноз, некроз ўчоқлари, яллиғланиш инфильтрациясини аниқланишимиз ва кузатишимиз мумкин. Ядролар йирик, полиморфизмли ёки мономорф бўлиши мумкин. Чала даволаниш оқибатида инвазив ўсма хужайралари саркоматоз хужайраларга хос кўриниш беради. Бунда патоморфоз бир кузатилиб, митоз ва хужайра атипизми яққол намоён бўлади.

Ретроспектив таҳлилда эрта рецидивларда, хавfli ўсманинг мультифокал (2-расм) таркалишини куриш мумкин (3 расм).



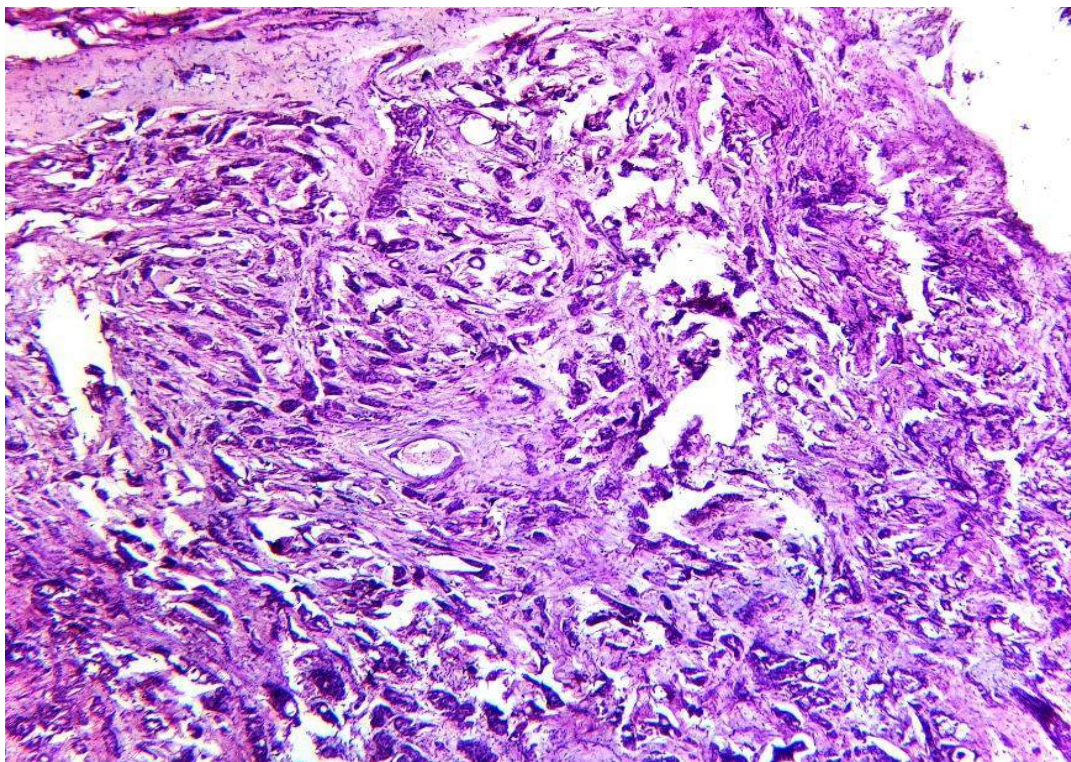
3.2-Расм. Кам дифференцирланган инвазив карцинома. G-2. (гематоксилин ва эозин, x100).



3.3-расм. Чала даволанган беморлардаги инвазив карциномада митоз ва хужайра атипизми. Патоморфоз I. (гематоксилин ва эозин, x400).

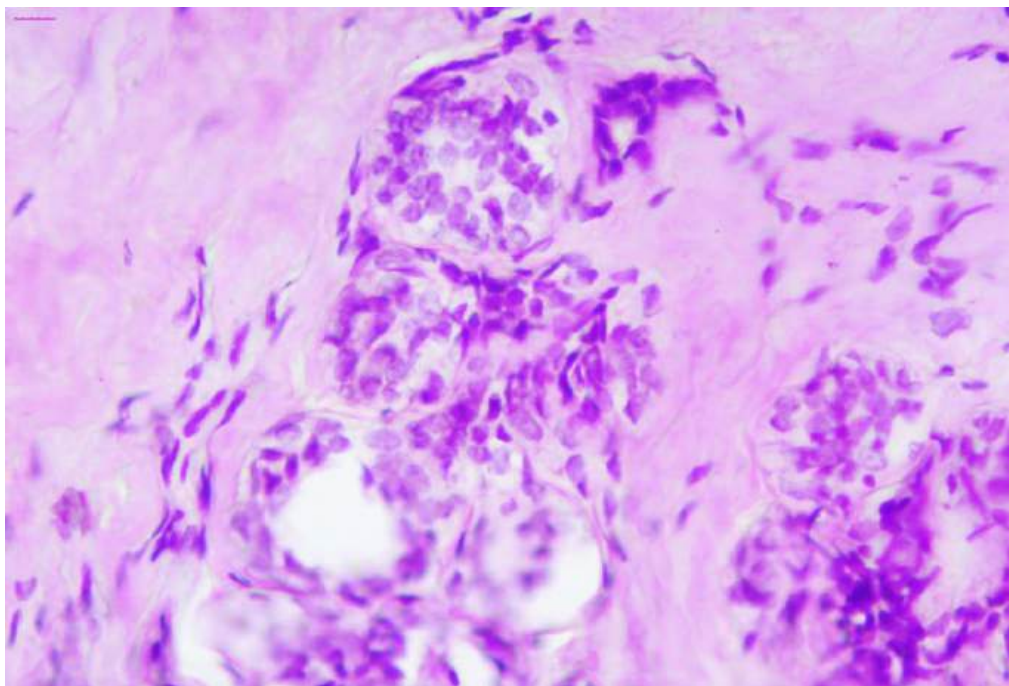
Инвазив карциномаларни ўзига хос бўлмаган турлари ҳам кам ҳолатда учраши мумкин. Улар уялар, кластерлар ва трабекулаларнинг

шаклланиши билан тавсифланади. Баъзи ўсмаларда марказида трабекуляр тузилишли хосилалар аниқланади (4-расм).



3.4-Расм. Инвазив карцинома. Ўсма тубуляр ва криброз тузилмаларни ҳосил қилади. (гематоксилин ва эозин, x50).

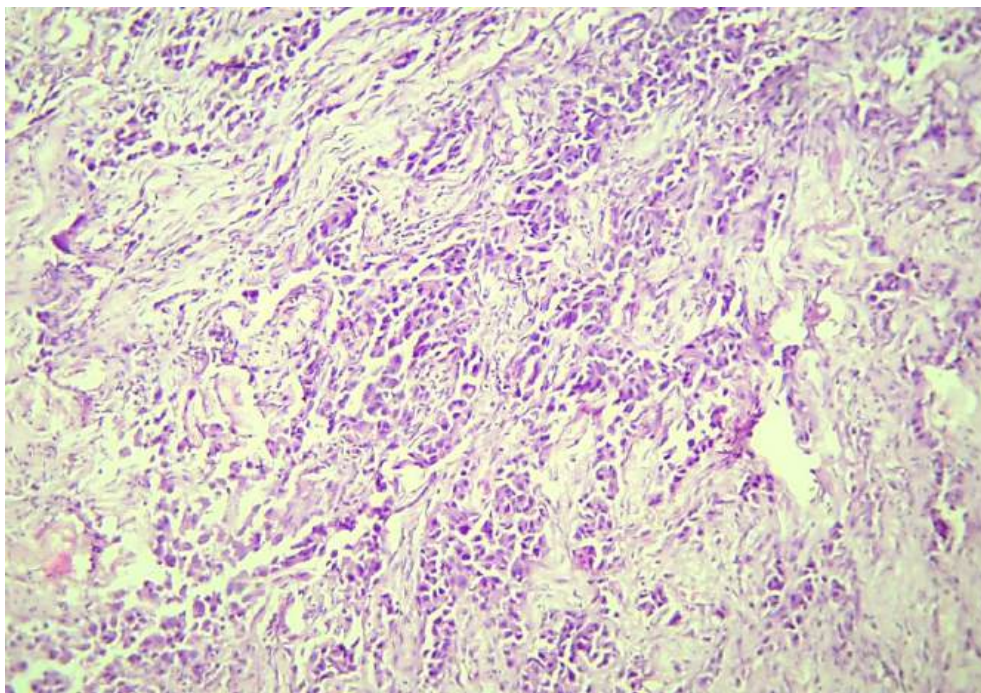
Айрим ҳолатда инвазив ўсмалар билан бирга карцинома *in situ* каналли карцинома ўчоқлари ҳам аниқланилади ва улар кўпинча инвазив карцинома ўчоқлари яқинида жойлашган ҳолатини ҳам кузатиш мумкин (5-Расм).



3.5-Расм. Карцинома in situ каналли карцинома ўчоқлари. (гематоксилин ва эозин, x400).

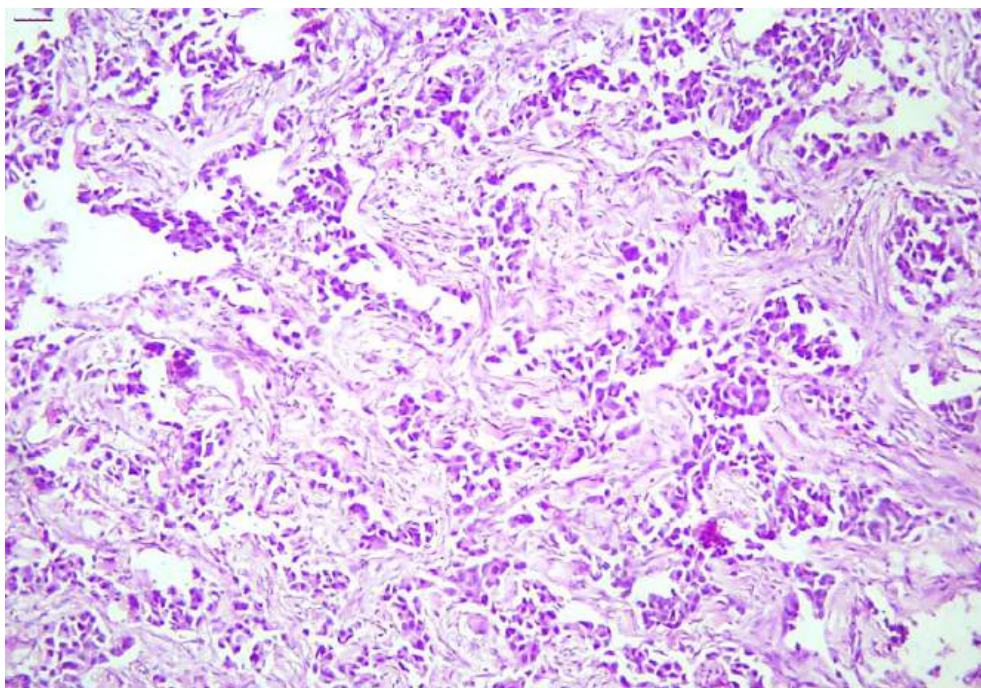
Айрим ҳолларда иккиламчи ўсма ўзгаришларининг ўчоқлари (некроз ва гиалиноз) аниқланади. Ўсманинг қолган қисми маълум бир турга тегишли бўлса, у ҳолда ўсма аралаш ҳисобланади. Митотик фаоллик тўлиқ йўқлигидан бир кўриш соҳасида кам митоз аниқланилади.

Агар ўзига хос бўлмаган турдаги карцинома ўсимта майдонининг 10% дан камини эгаллаган бўлса, унда ташхис ўзига хос турдаги устун компонент томонига мослаб қўйилиши мумкин. Ёши каттароқ беморларда (айниқса 50 ёшдан ошганларда) фиброз толали стромада ўсма ҳужайралари занжирини ёки ҳужайралар кластерини кузатиш мумкин бўлади. У бир нечта вариантларда учраши мумкин(6-7-расмлар).



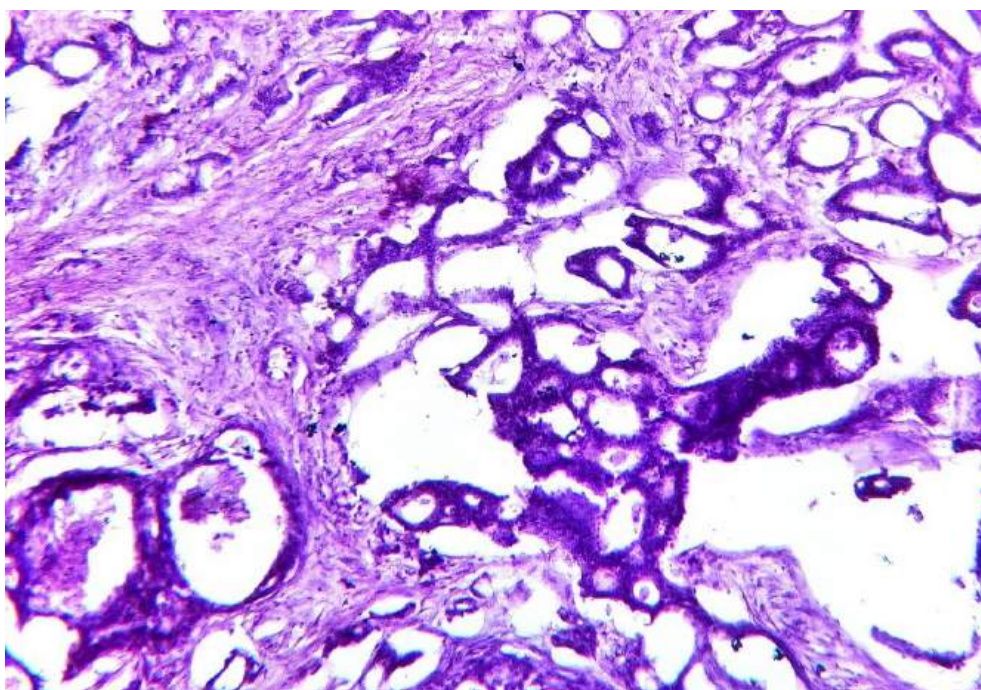
3.6-Расм. Инвазив лобуляр карцинома. Толали стромада тарқалган ягона ҳужайралар, занжирлар ёки ҳужайралар кластерлари.(гематоксилин ва эозин, x200).

Инвазив лобуляр карциноманинг бир неча турлари: классик, қаттиқ, алвеоляр, плеоморфик, тубуло-лобуляр ва аралаш шакллари фарқланиши мумкин.



3.7-Расм. Инвазив лобуляр карцинома. фиброз толали стромада ўсма хужайралари.(гематоксилин ва эозин, x200).

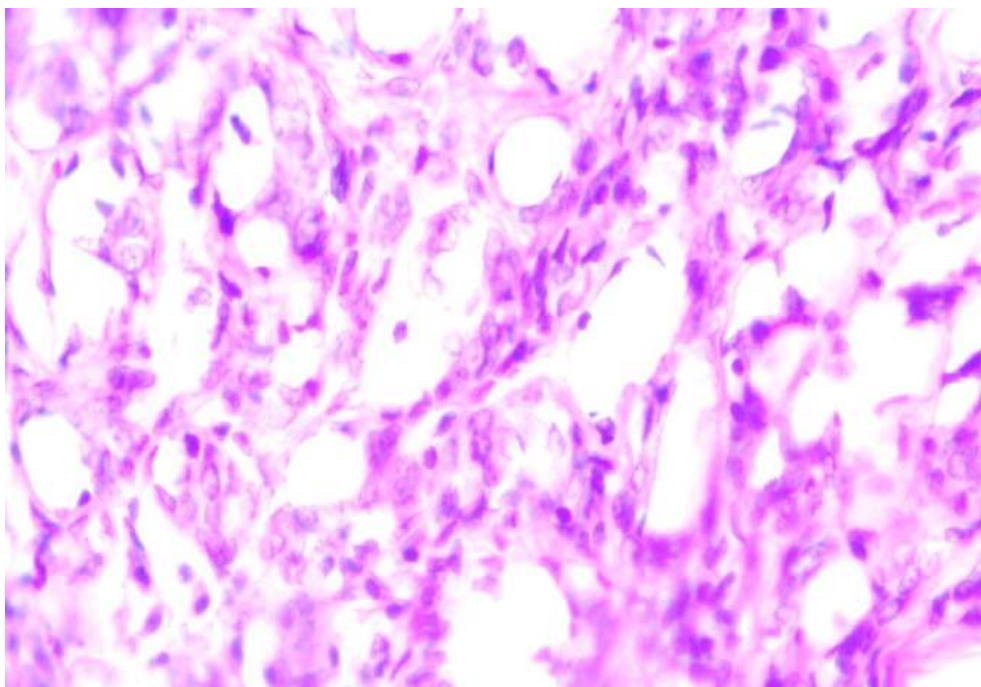
Лобуляр карциноманинг тубуляр варианты толали стромага инфильтрация қилувчи қувурли тузилмалар ва алоҳида хужайралар бирикмаси билан ифодаланади.(8-расм).



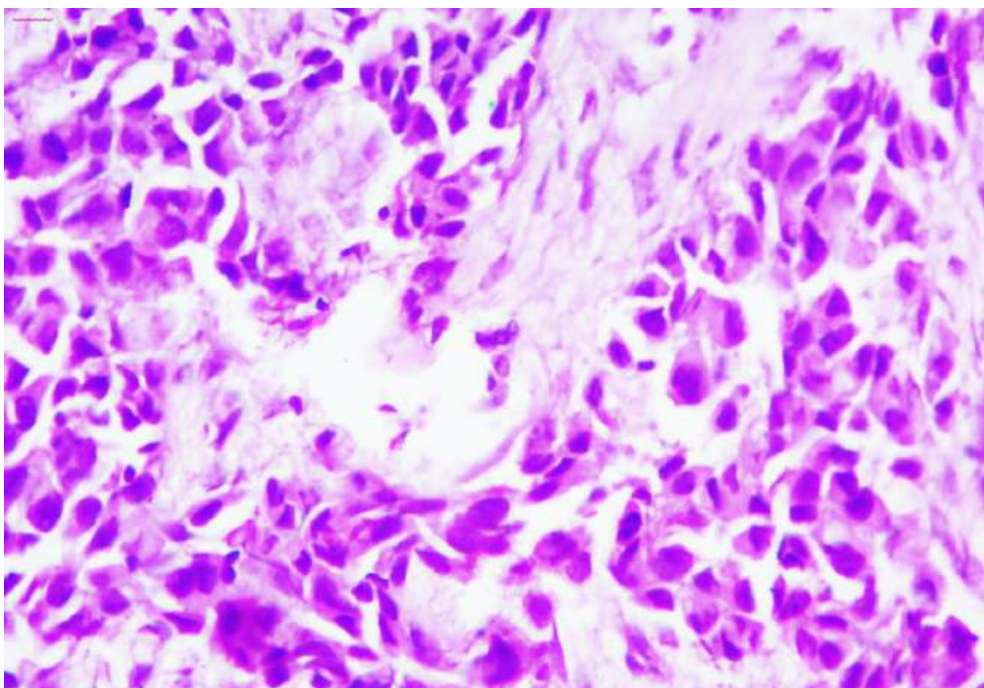
3.8-Расм. Лобуляр карциноманинг тубуляр варианты. Ўсмада тубуляр тузилмаларни ҳосил бўлганлиги кузатилади. (гематоксилин ва эозин, x50).

Лобуляр карциноманинг тубуляр вариантыда ёруғ ўсма хужайраларидан иборат шакли ҳам битта беморда кузатилди, беморга дастлаб нотўғри пролифератив фиброаденома диагнози қўйилган. Шунинг учун тубуляр тузилишли ўсма патогистологик текширишда кузатилганда шошма шошарлик қилмасдан микроскопни катталаштиришни турли хил катталаштиргичга қўйиб текшириш лозим. Албатта бунда тўғри диагностика патологоанатомнинг тажрибасига ва билим савиясига бевосита боғлиқ (9-расм).

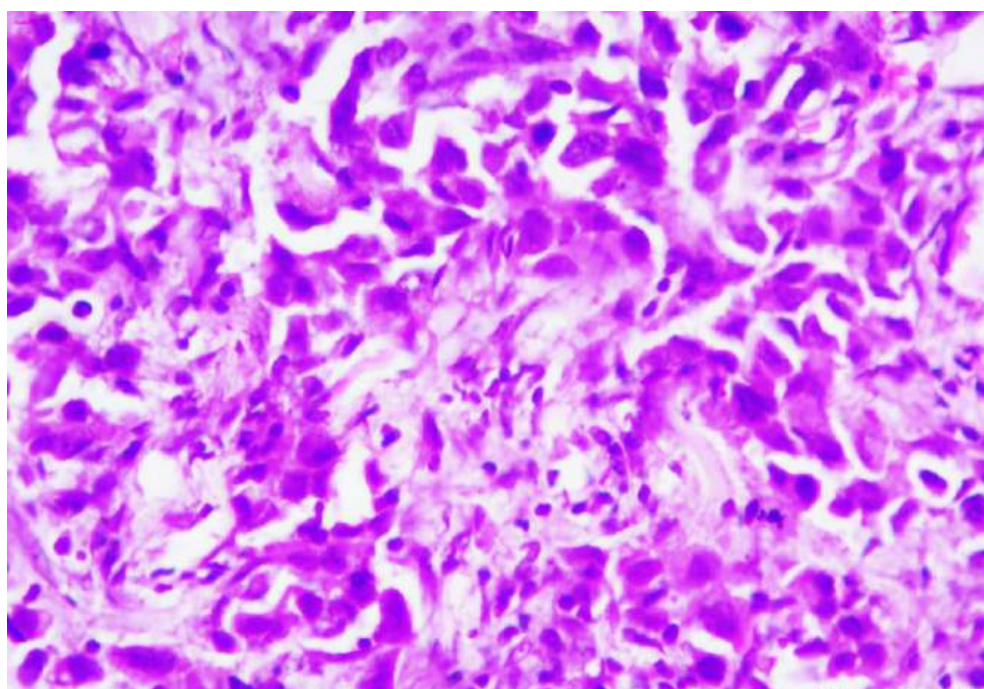
Рецидивловчи инвазив лобуляр карциноманинг плеоморфик варианты турли хил тузилишларни бирлаштиради, аммо у аниқроқ хужайрали атипия ва полиморфизмни намоиш этади, митозлар классик вариантга қараганда кўпроқ учрайди, бирламчи инвазив карциномалардан лимфоцитар инфильтрациянинг мавжуд эмаслиги билан фарқланади (10-11-расмлар).



3.9-Расм. Лобуляр карциноманинг тубуляр варианты. Ўсмада тубуляр тузилмалар ва ёруғ ўсма хужайралари кузатилади. (гематоксилин ва эозин, х400).

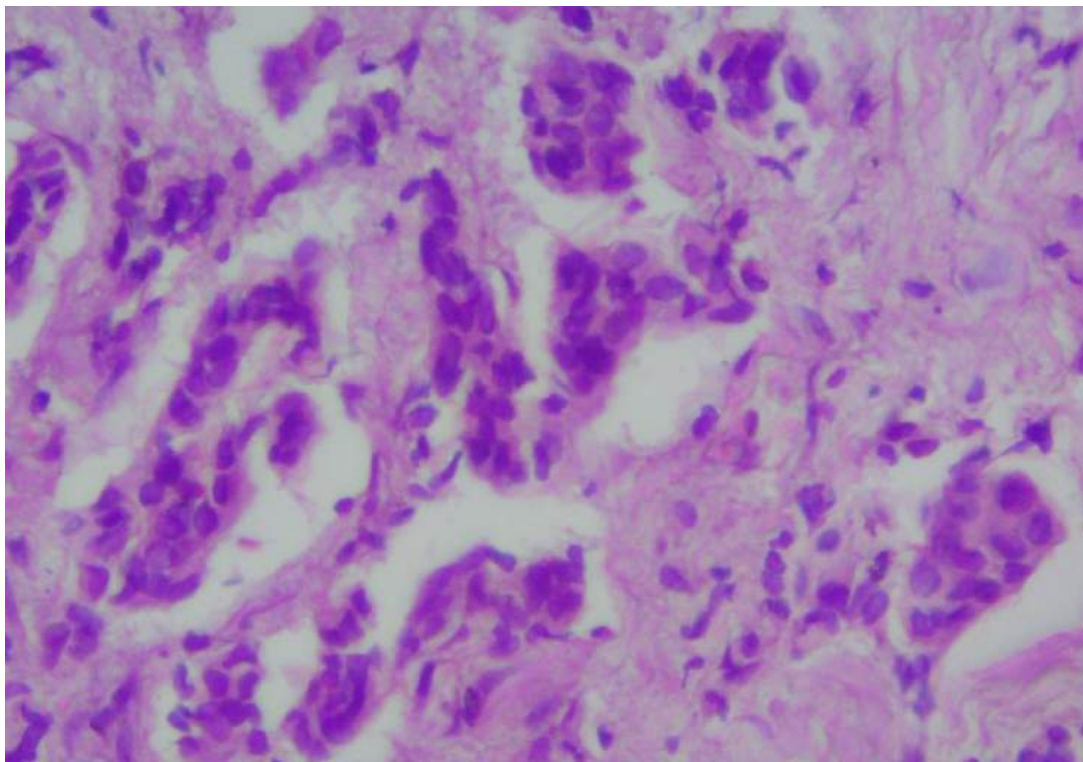


3.10 - Расм. Инвазив лобуляр карциноманинг плеоморфик варианты.
(гематоксилин ва эозин, 400 х).



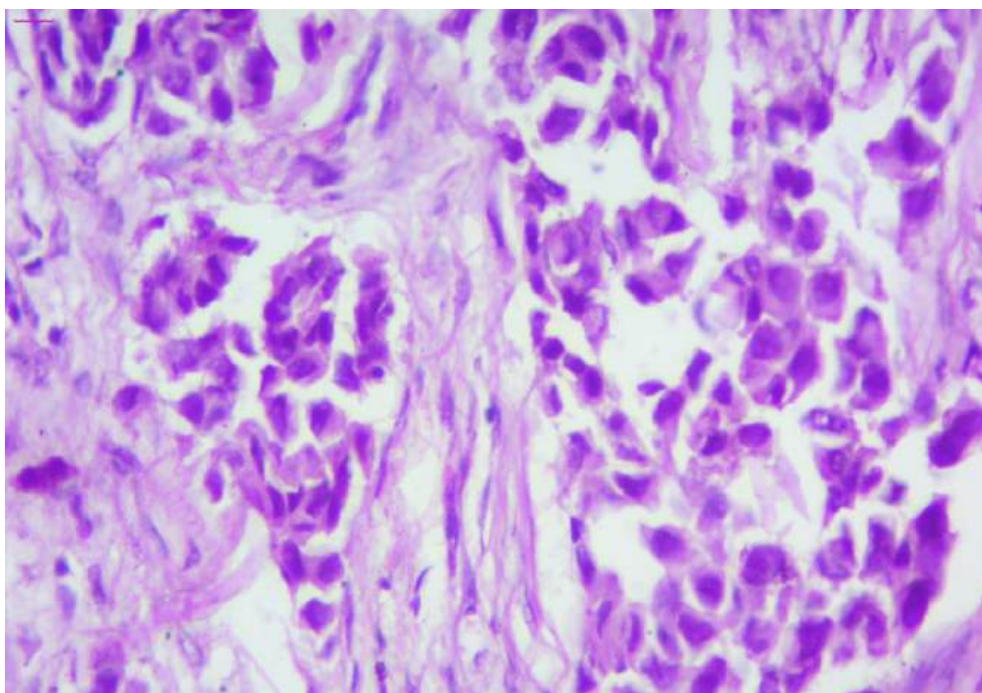
3.11-Расм. Инвазив лобуляр карциноманинг плеоморфик варианты.
Хужайрали атипия ва полиморфизм (гематоксилин ва эозин, 400 х).

Алвеоляр варианты атипик ҳужайралар йиғиндилари ораси фиброз тўқима билан уяли ажратилган шаклланишлар билан тавсифланади (расм 12).

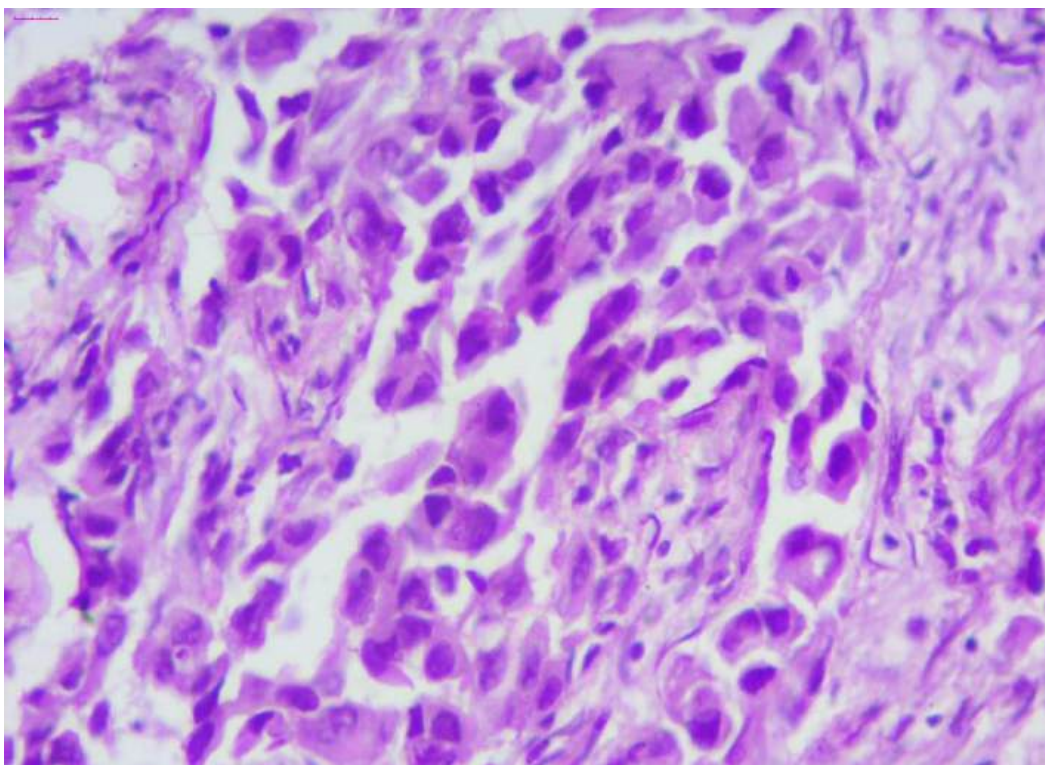


3.12-Расм. Альвеоляр карцинома G-2.

Айримлари уялардан атрофга инвазияланганлигини хужайра полиморфизмлилигини кузатишимиз мумкин (расм 13,14).

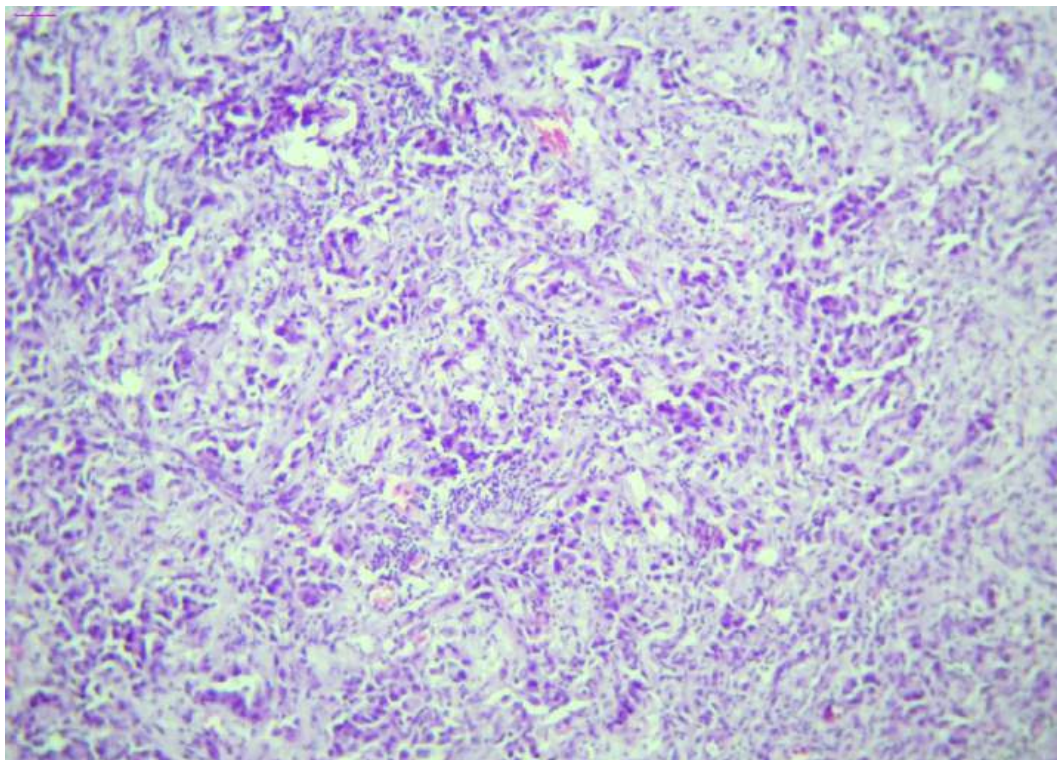


3.13-Расм. Инвазив лобуляр карциноманинг альвеоляр варианты.
(гематоксилин ва эозин, 400 х).

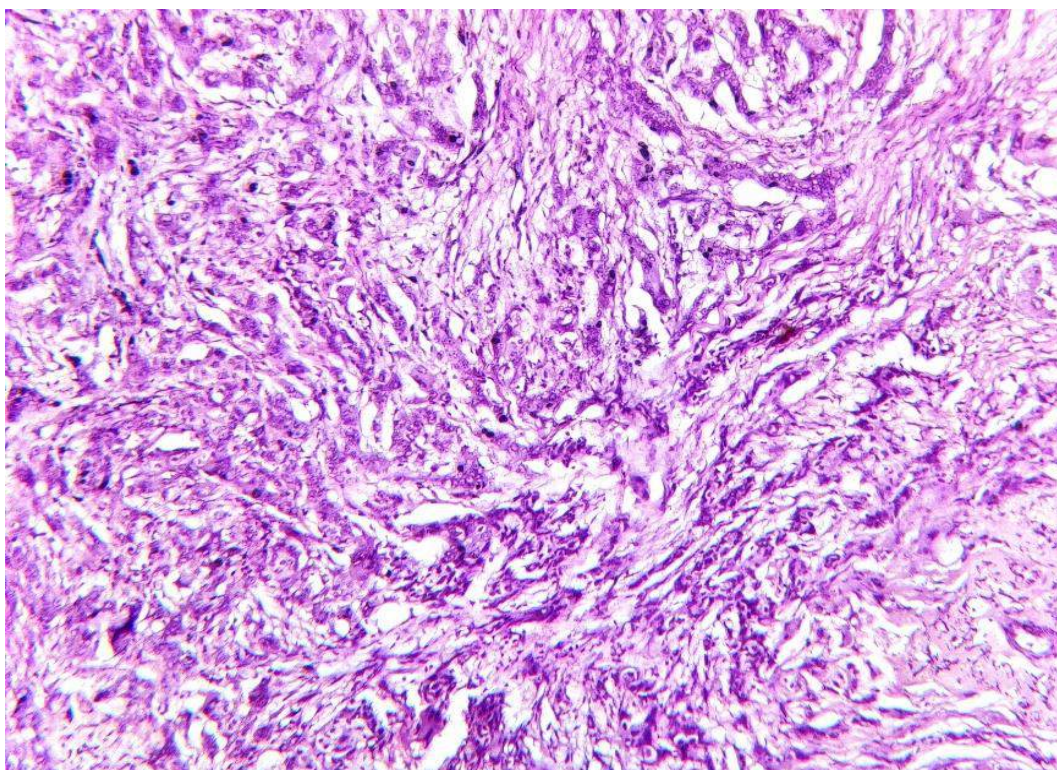


3.14-Расм. Инвазив лобуляр карциноманинг альвеоляр варианты.
(гематоксилин ва эозин, 400 х).

Эрта рецидивлар орасида лобуляр карциноманинг аралаш варианты ҳам учраган бўлиб, классик вариантнинг бошқалар билан комбинацияси ҳисобланади. (расм-15). Қаттиқ лобуляр карциномада консистенция ўта зич, тўқима кесишда бироз қийинлик туғдиради. Бунда ўсма ҳажми кичик бўлсада эрта метастаз бериши мумкин. Қаттиқ лобуляр карциномаларда фиброз тўқима стромаси бироз устунлик қилади. (расм 16).



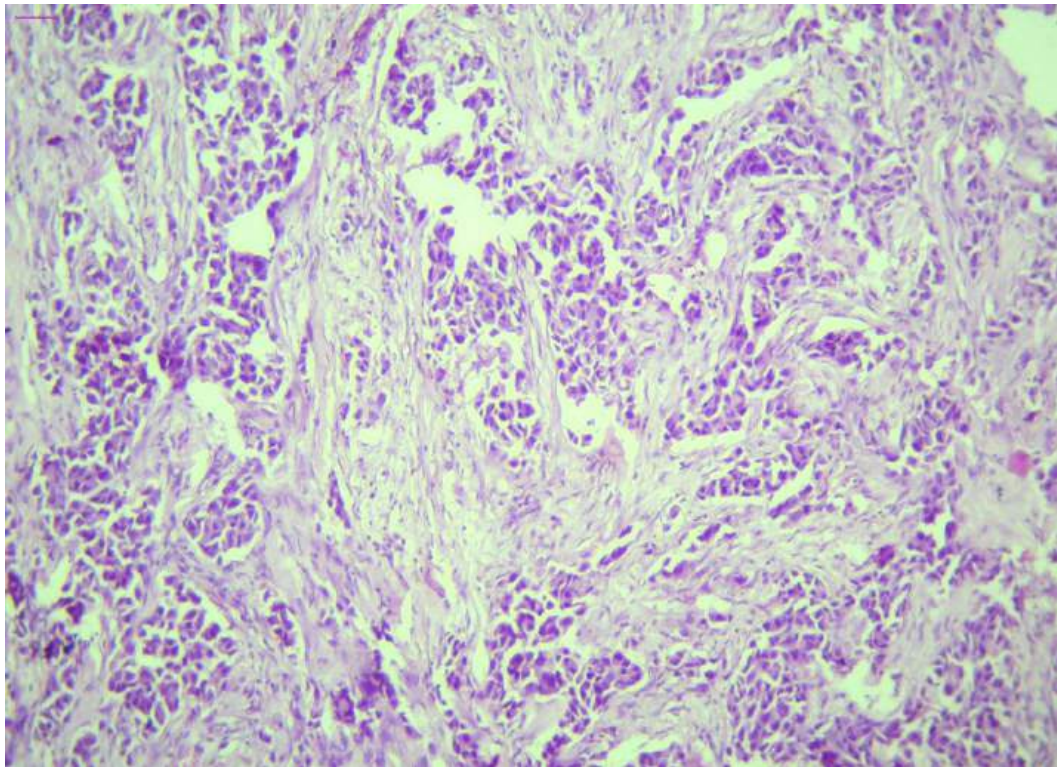
3.15-Расм. Лобуляр карциноманинг аралаш тури. (гематоксилин ва эозин 200х).



3.16-Расм. Лобуляр карциноманинг қаттиқ варианты.
(гематоксилин ва эозин, 100 х).

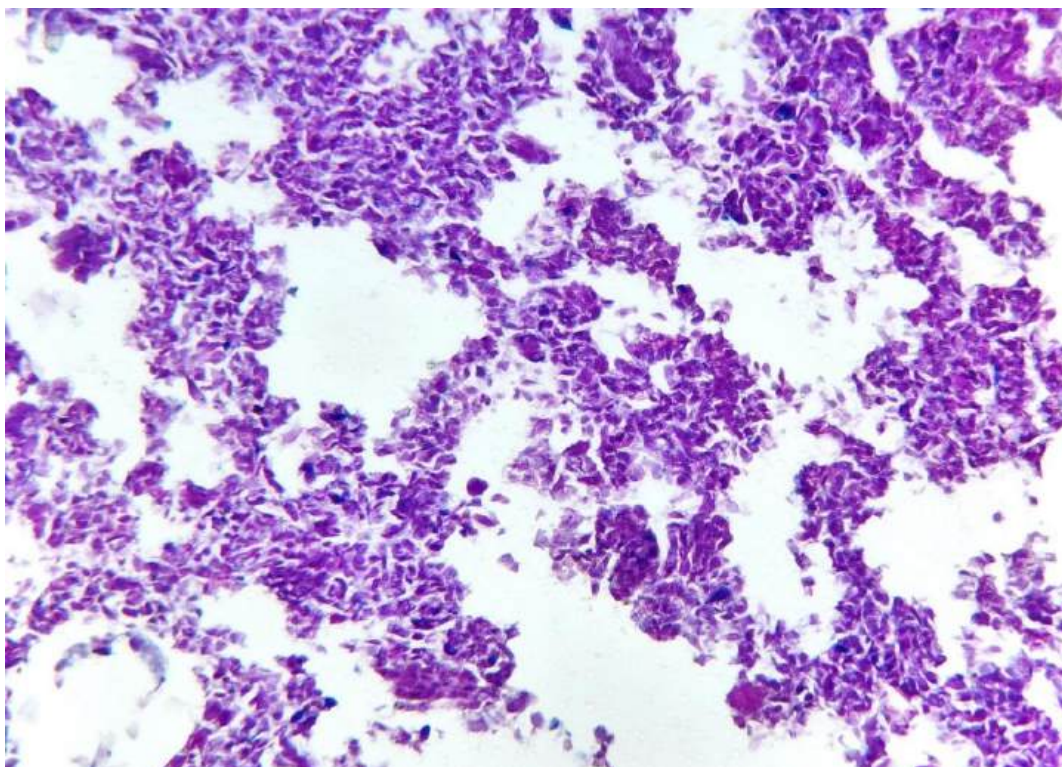
Плеоморфик ва қаттиқ лобуляр инвазив карциномалар ёмон оқибатга эга. Умуман олганда, лобуляр ва дуктал карциноманинг прогнози бўйича

маълумотлар турли адабиётларда ҳар хил якуний натижалар келтирилганлиги сабабли зиддиятли бўлиб қолмоқда. Хатто айрим химиявий терапия олган беморда олти курсдан кейин ҳам патогистологик картиналар ўз кўринишини сақлаб қолганлиги кузатилади. (расм-17).



3.17-Расм. Инвазив лобуляр карцинома. Даволаш самара бермаган. Патоморфоз I. (гематоксилин ва эозин, х200).

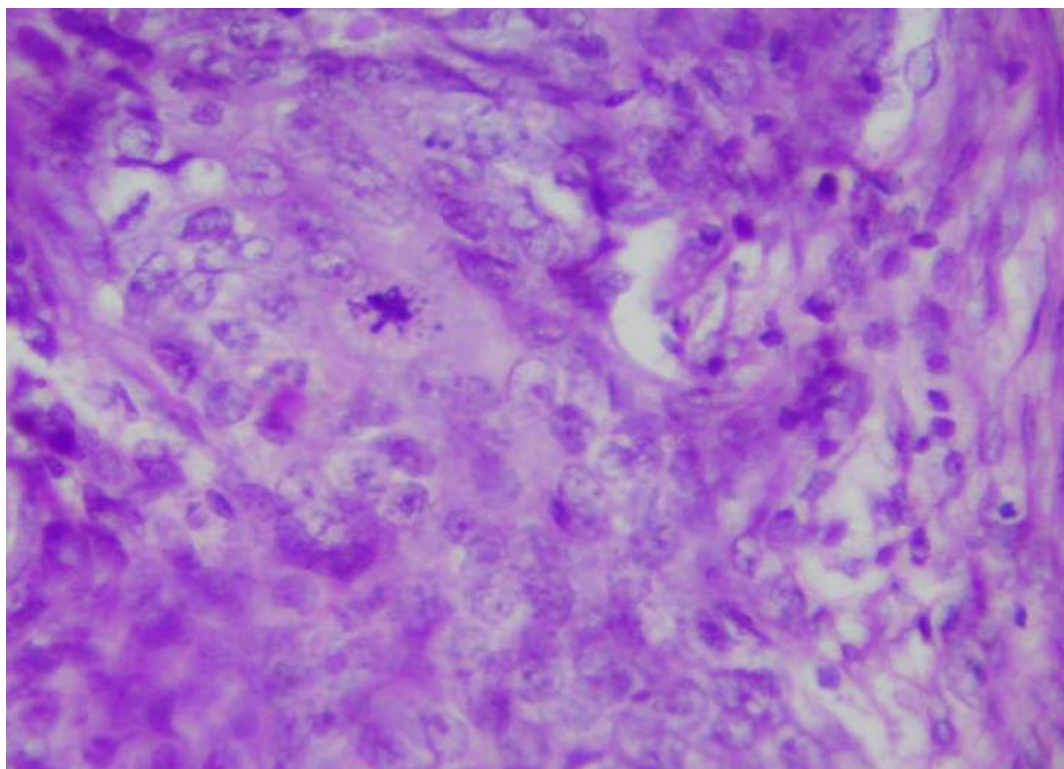
Даволашнинг самарадорлигини баҳолаш учун қолдиқ ўсмани ёки олиб ташланган ўсма бўлагини баҳолаш керак. Патологоанатом қолдиқ ўсимтанинг макроскопик ҳажмини, шунингдек, резекция чегарасидан масофани белгилаши ва кўрсатиши керак. Қолдиқ ўсма ҳужайраларида ўзгаришлар бошқача бўлиши мумкин. Кўпинча карцинома ҳажми камаяди ва унинг ҳужайралилиги пасаяди. Қолдиқ ўсимтанинг катталиги ва ҳужайралилигини кўрсатиб ўтиш керак, чунки лимфа тугунларининг ҳолати билан бирга қолдиқ инвазив карциноманинг тарқалиши муҳим диагностик омил ҳисобланади. (18-расмга қаранг.)



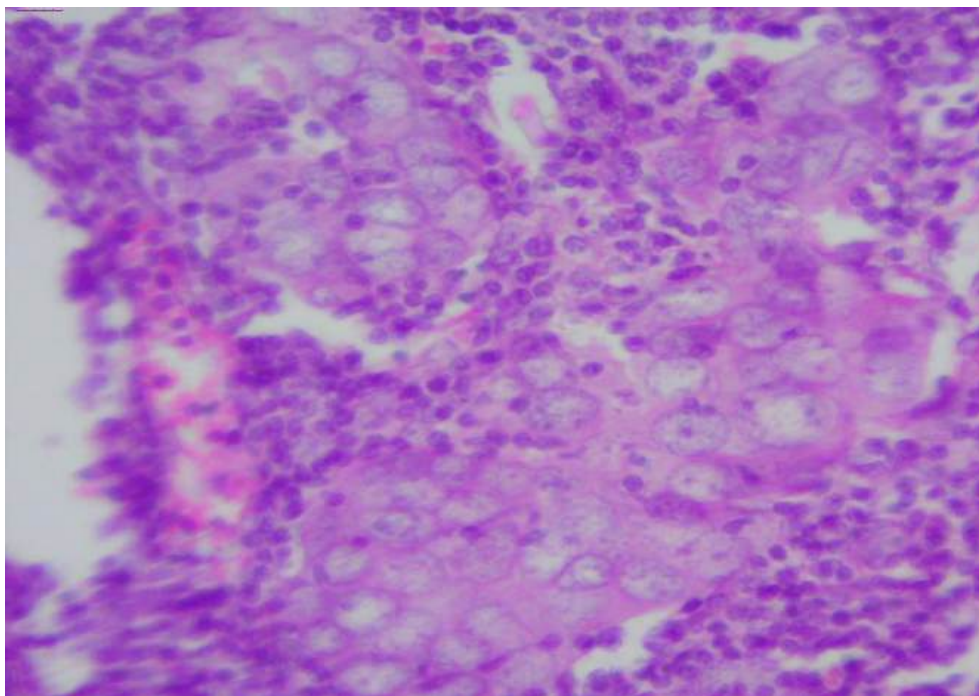
3.18-Расм. Тарқоқ рецидивланувчи ўсма G-3. (гематоксилин ва эозин, x200).

Маҳаллий рецидивланувчи усмаларнинг барча 6 та ҳолатида ҳам усмалар узиши агрессив ҳолатда намоён бўлиб, ҳужайралар паст дифференциллашган қуринишга эга бўлиши кузатилди.

Рецидивланувчи ўсмаларда химиявий терапиядан кейин ҳужайралар морфологик қўриниши ҳам ўзгариши, гематоксилинга яхши бўйланган атипик ҳужайралар билан бирга, ёруғ цитоплазмали, ядролари парчаланган, айрим ҳолатларда аниқланмайдиган ёруғ атипик ҳужайралар ҳам кузатилди (расм-19). Шунинг учун ҳам ҳар қандай шароитда даволанишни охириги босқичгача бажариш керак. Бу саногенезда катта аҳамиятга эга.

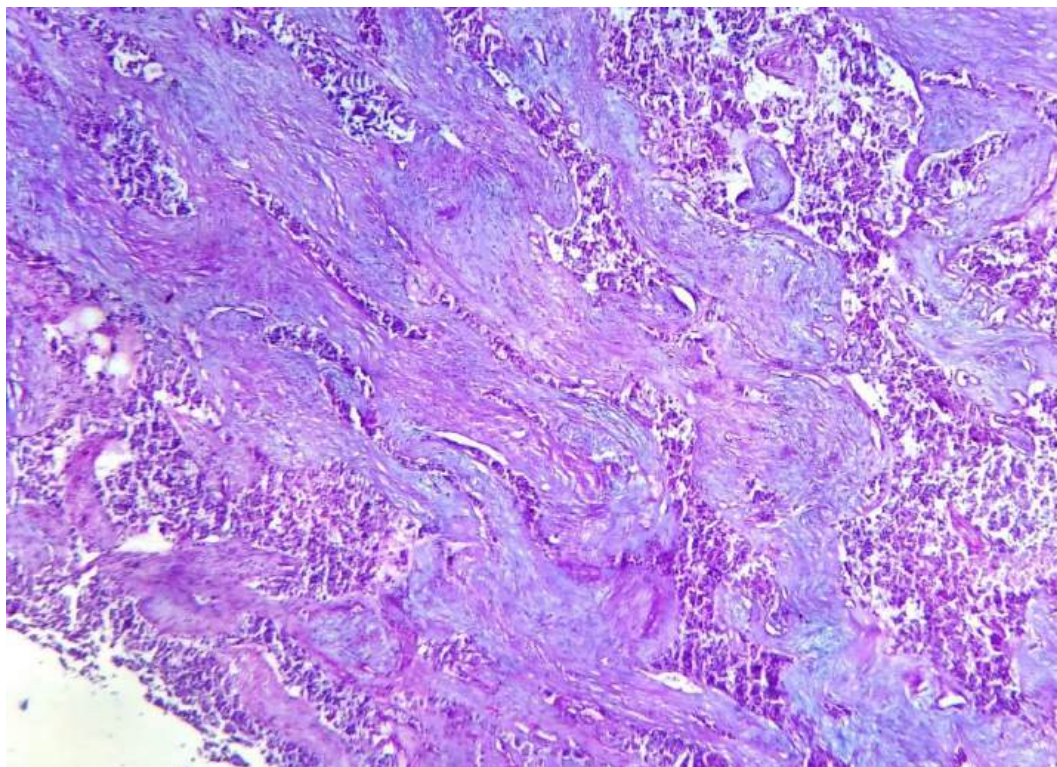


3.19-расм. Чала даволаниб рецидивланган ўсмада, ёруғ цитоплазмали, ядролари парчаланган ҳужайралар. Оз миқдорда лимфоцитар инфильтрация ҳам мавжуд. Бўёқ гематоксилин ва эозин, х400.

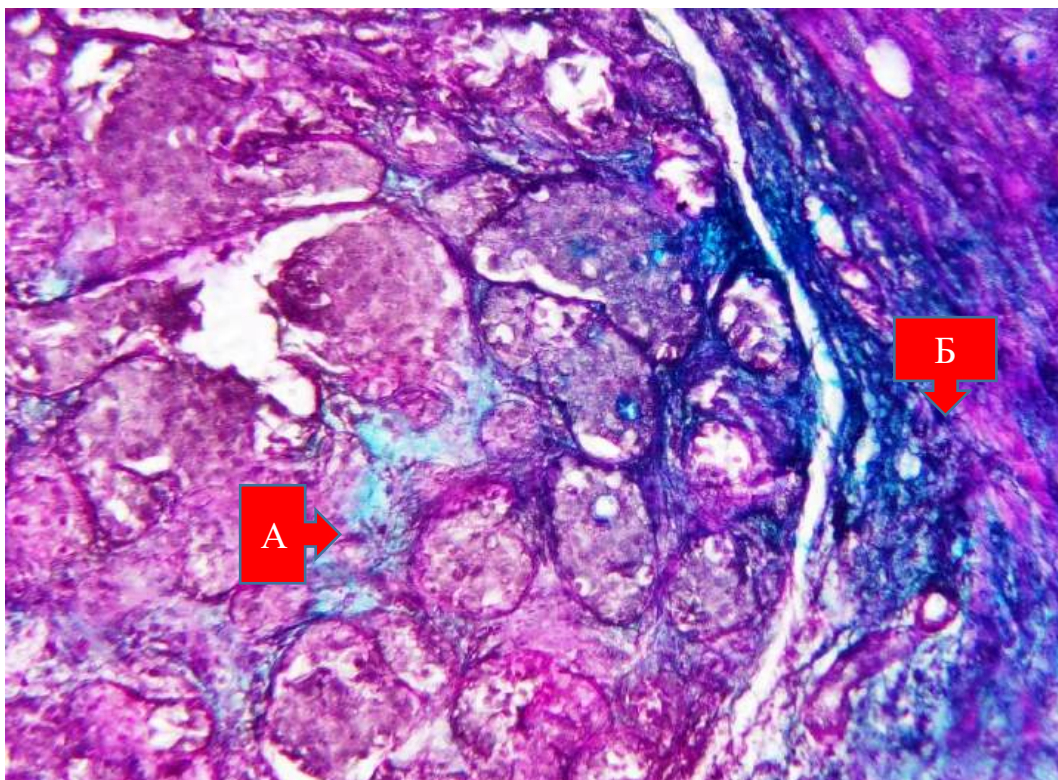


20-расм. Рецидивланувчи сут беши саратонида цитоплазмаси ёруғ атипик ҳужайралар кузатилиши. Бўёқ гематоксилин ва эозин, х400.

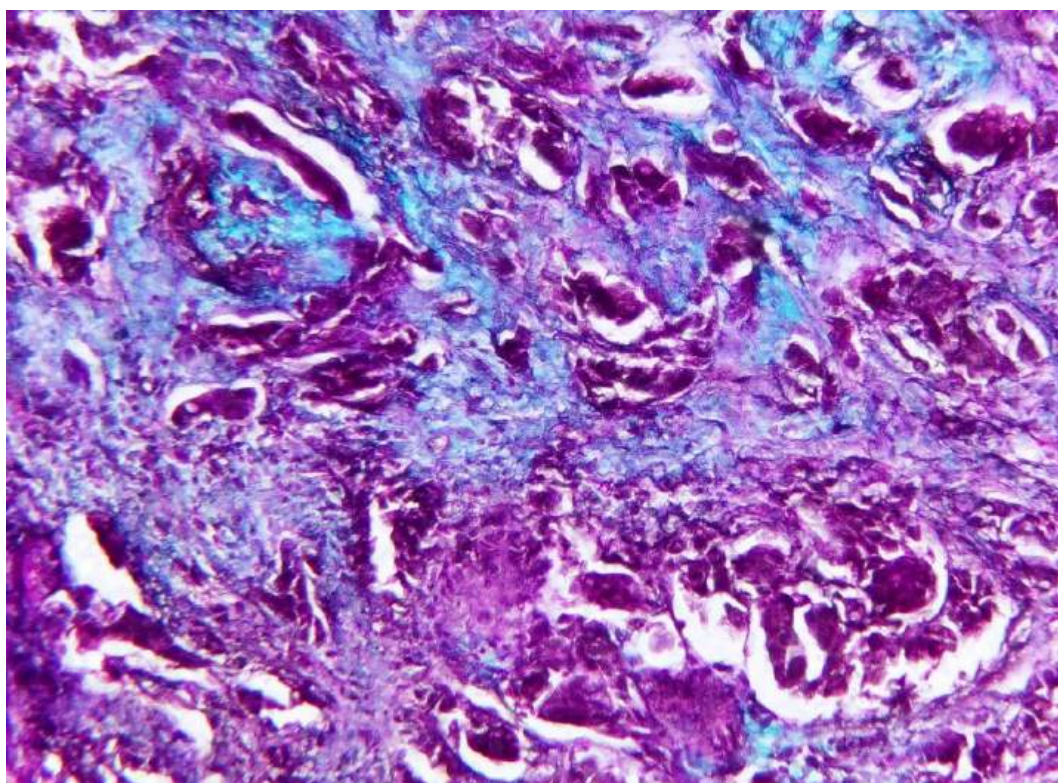
Ўсма хужайраларининг атроф тукимага таркалиш жараёнини тадқиқ қилиш мақсадида гистокимёвий усулда альциан кўки билан бўяганимизда кислотали мукополисахаридлар ўсма хужайралари ораси фиброз тўқимасида тўпланганлиги аниқланди. Ўсма хужайра орасида шилимшиқлар ҳам кислотали мухитга ўтганлиги кузатилади. (21,22,23-расмлар).



3.21-Расм. Альциан кўки билан бўяш. Гистокимёвий бўёқ Альциан кўки x100.



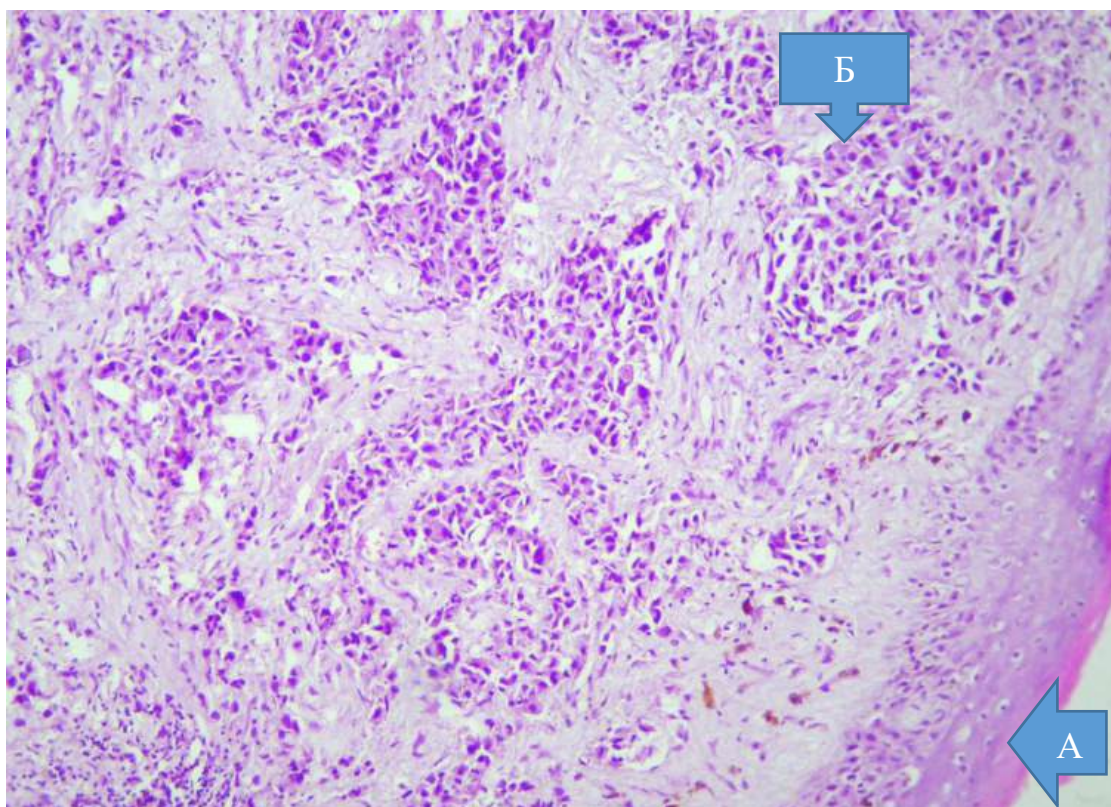
3.22-Расм. Эрта юзага келган рецидивларда саратон хужайралари орасида кислотали шилимшиқ (глюкозамингликанлар)ни (А),атрофида фиброз тўқимада кислотали мукополисахаридларни (Б) кузатиш мумкин. Гистокимёвий бўёқ Альциан кўки х200.



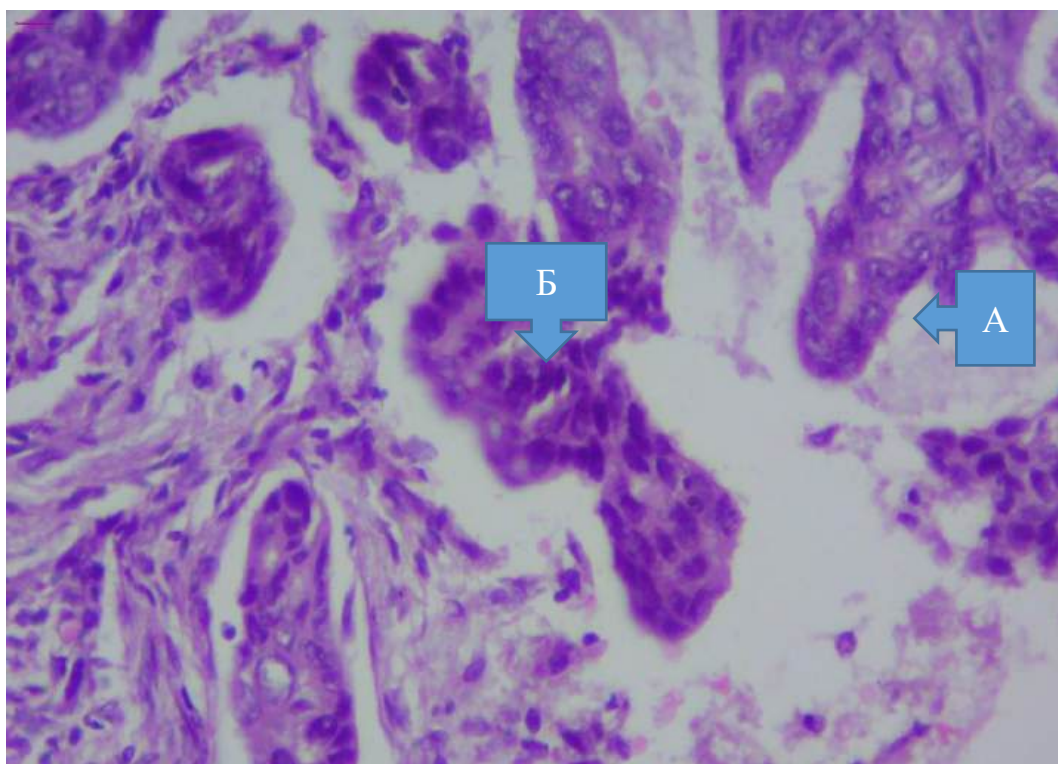
3.23-Расм. Эрта юзага келган рецидивларда саратон ҳужайралари ораси атрофида фиброз тўқимада кислотали мукополисахаридларни кузатиш мумкин. Гистокимёвий бўёқ Альциан кўки х200.

Эрта рецидивларнинг кўпчилиги операцион жароҳат соҳасида кузатилди. Бунда ўсма ҳужайралари чандиқ остида кўплаб кузатилади. (24-расмга қаранг).

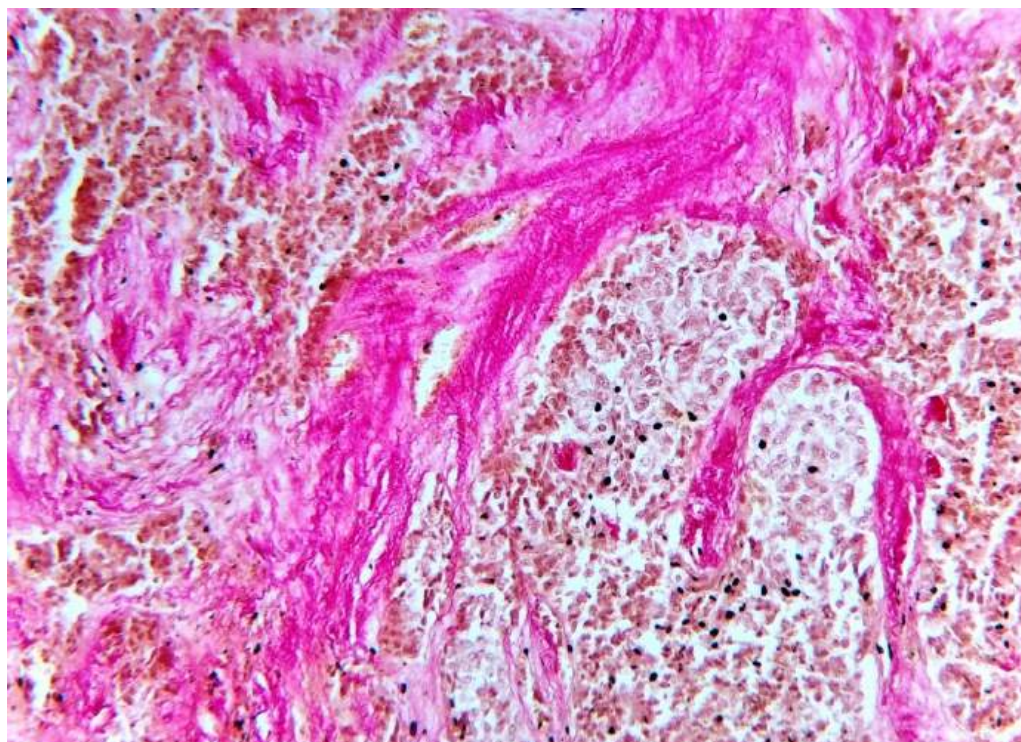
Айрим беморларга химиотерапия ижобий таъсир қилганини кузатишимиз мумкин. Улар охиригача даволанганда балким рецидив бўлмаган бўлар эди. Фақат бир марта химиотерапия олиб, бошқа даво олмаган беморда цитоплазмаси ёруғ, ядроси кичиклашган ҳужайралар ва тўқима шиши, гиперхром ядроли катта атипик ҳужайраларни кузатишимиз мумкин (25-расмга қаранг).



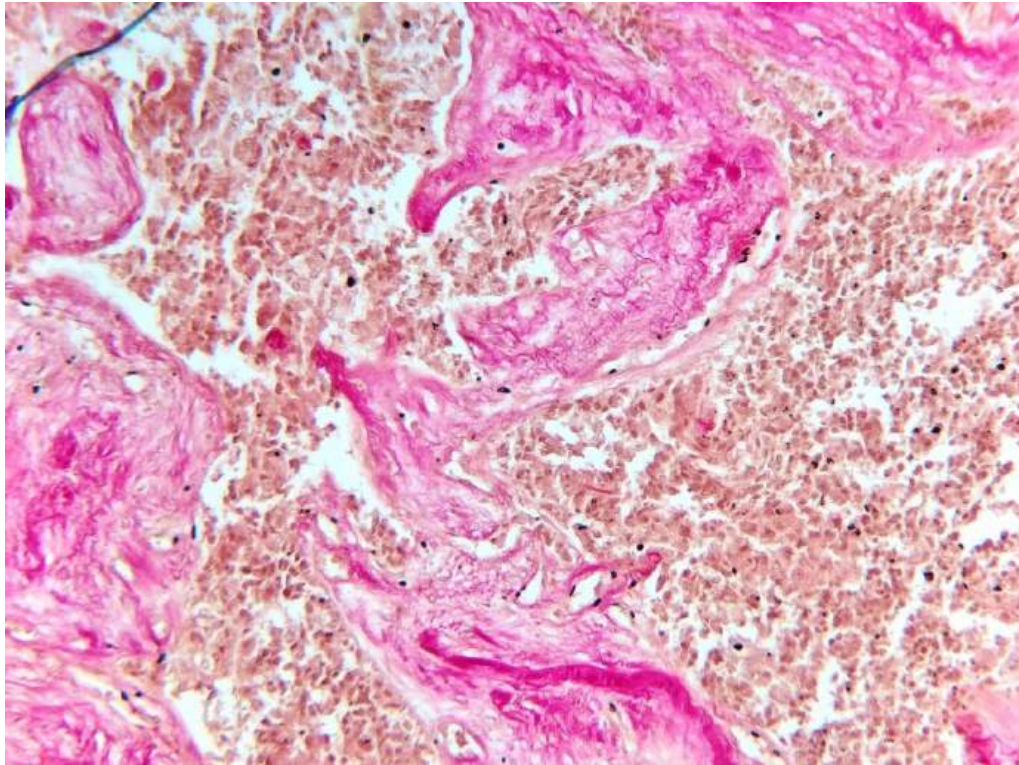
3.24-Расм. Операцион жароҳат жойидаги чандиқ (А)ости соҳасида рецидив инвазив карцинома(Б). (гематоксилин ва эозин, х100).



3.25-Расм. Фақат бир марта химиотерапия олиб, бошқа даво олмаган беморда цитоплазмаси ёруғ, ядроси кичиклашган ҳужайралар ва тўқима шиши (А), гиперхром ядроли катта атипик ҳужайралар. (гематоксилин ва эозин, x200). Ван-Гизон билан бўяб кўрганимизда эрта рецидивларда фиброз тўқимага қараганда ўсма ҳужайралари тарқалиши кўплиги аниқланди.26-27 Расмларга қаранг.

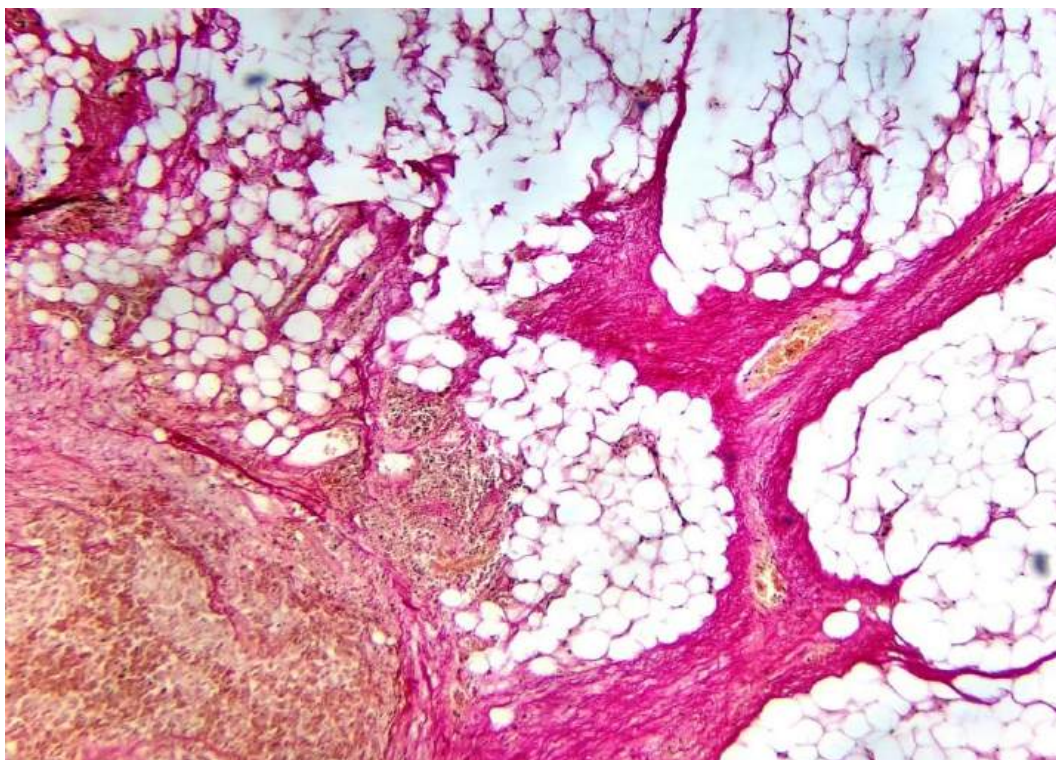


3.26- расм. Эрта рецидивларда фиброз тўқимага нисбатан ўсма ҳужайралари кенгроқ тарқалган. Ван-Гизон бўёқ, x200



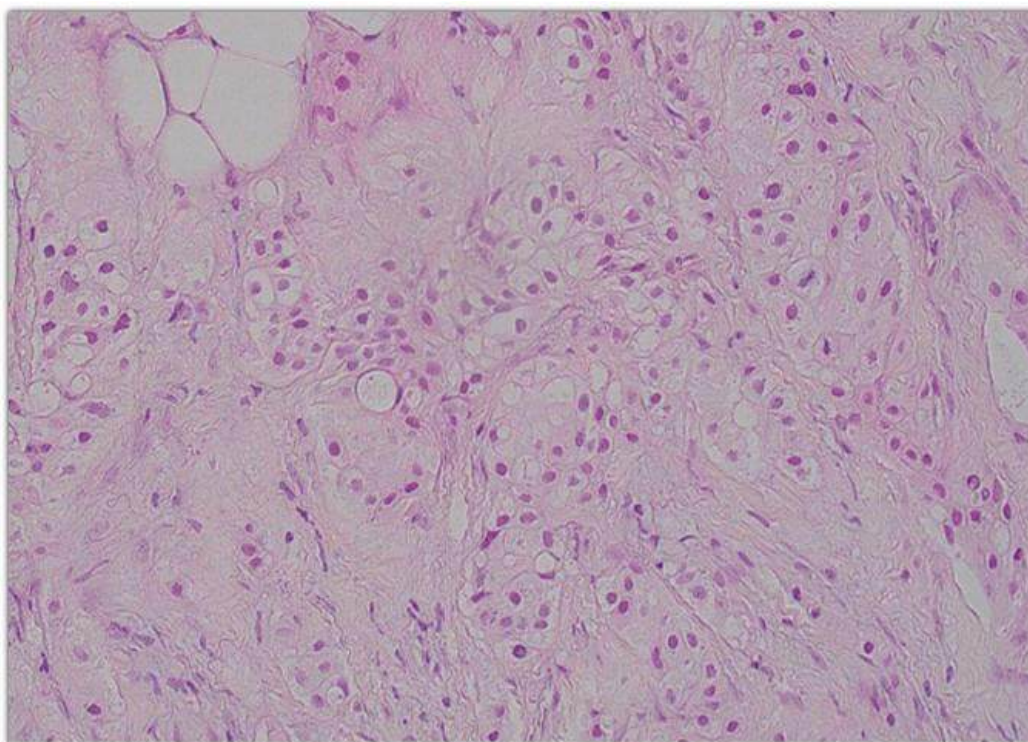
3.27- расм. Эрта рецидивларда фиброз тўқимага нисбатан ўсма ҳужайралари устунлик қилиши. Ван-Гизон бўёқ.х200

Бундан ташқари G-3 аденокарциномаларда ўсма ҳужайралари ёғ ва фиброз тўқима ораларига инвазив ўсганлигини кўриш мумкин.(28-расмга қаранг).



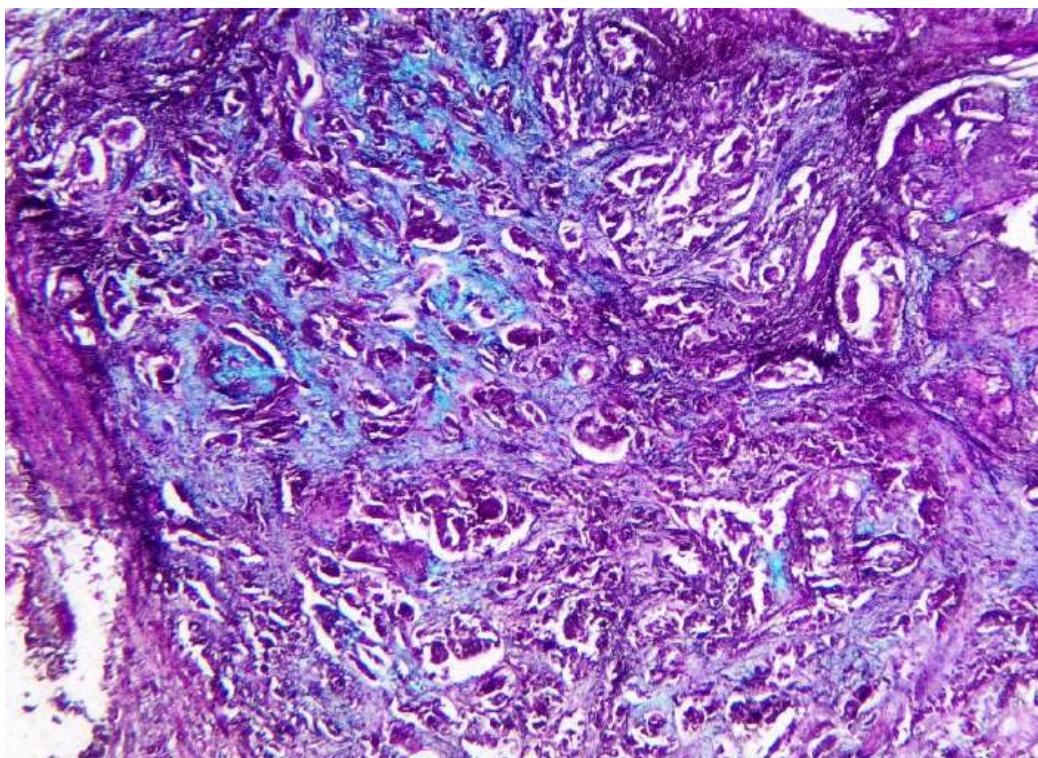
3.28-Расм. Ўсма ҳужайралари бириктирувчи тўқима ва ёғ тўқима ораларига тарқалиши. Ван-Гизон бўёқ. X 100

Битта ҳолатда аппокрин дифференцировкали ўсма учраган ва лимфа тугунларига, ўпка тўқимасига метастазлар билан бирга келган.(29-расм). Бу ўсмада прогноз жуда ёмон эканлигини кўплаб метастазлар билан келганлигидан билиш мумкин. Ўсма касалликларида айниқса рецидивловчи ўсмалар билан касалланган беморларда, ўсмадан бошқа кўплаб бошқа касалликлар билан касаллангалиги аниқланди.



3.29-Расм. Апокрин дифференцировкали саратон. Донадор,эозинофилли цитоплазмага эга, ядролари аниқ аниқ кўриниб туради.Липидлар ҳам аниқланилади. Бўёқ гематоксилин ва эозин, x150.

Бўлакли инвазив карциномаларда ўсма дифференцировкаси камайган сайин ўсмаларда кислотали мукополисахаридларни тўпланиши орта боргани аниқланди.3.30-расм.



3.30-Расм. Эрта юзага келган рецидивларда саратон хужайралари орасида фиброз тўқимада кислотали мукополисахаридларни кузатиш мумкин. Гистокимёвий бўёқ Альциан кўки 20х10.

Эрта рецидив кузатилганларнинг кўпчилигида камқонлик, жигар касалликлари, буйрак, ошқазон ичак, ўпка касалликлари билан касалланганлиги аниқланди. Бунда ижтимоий омилларнинг яшаш тарзига аҳамияти ҳам жуда катта. Беморлар кўпчилигининг сурункали соматик касалликлар билан касалланганлиги, иммун тизимига салбий таъсир кўрсатишига сабаб бўлади ва рецидивларнинг эрта муддатларда ривожланиши учун мойиллик омили булиб ҳисобланиши мумкин.

Хулоса

Боб бўйича шуни такидлаш жоизки локал рецидивлар 100% ҳолатларда олиб ташланган ўсманинг ўрнида пайдо бўлган; ўсмалар локализацияси эса эрта юзага келган локал рецидивлар локализацияси билан 85% ҳолатларда бир хил бўлган. Рецидив юз берган сут безининг қолган сохаларида жойлашган локал рецидивлар кўпинча марказий сохаларда жойлашгани аниқланди. Аъзо сақловчи операцияларда рецидивлар мастэктомияга қараганда кўпроқ кузатилиши аниқланди. Эрта рецидивларнинг барчасида морфологик текширишлар шуни кўрсатдики, рецидив ўсмаларда инвазив ўсмалар кўп учраб, уларда яллиғланиш инфильтрацияларининг учрамаганлиги беморларнинг иммун тизими пастлиги ва бу ёмон кўрсаткич эканлигидан далолат беради. Эрта юзага келган локал рецидивлар локализацияси билан 85% ҳолатларда бир хил бўлганлиги тўлиқ зарурий даво муолажаси вақтида қилинмаганлигидан далолат беради. Бу орол бўйи минтақасида таргет терапия жуда муҳимлигини, ҳар бир беморга иммуногистокимёвий текшириш зарурлигини кўрсатиб беради. Эрта рецидивланган хавфли ўсмаларда морфологик ўзгаришлар яна шуни кўрсатдики, уларда фиброз тўқима кам, ўсма хужайралари орасида кислотали мукополисахаридлар тўплангани аниқланди. Эрта рецидивларда кам учрайдиган ўсманинг морфологик турларини ҳам учратганмиз тубуляр, медуляр ва бошқалар кузатилиши ёмон

натижалардан далолат беради ва айнан шу беморларни даволаш жараёнларида имунотерапия ўтказилиши даволашни комплекс равишда ташкиллаштириш керак эканлигини билдиради.

IV БОБ. БЕМОРЛАРДА КЕЧ РЕЦИДИВЛАНУВЧИ СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ

Ўрганиш жараёнларида 62 та рецидивловчи ўсмалардан 30 та ҳолатда кечки рецидивлар кузатилган бўлиб, улардан 9 нафари шаҳар аҳолиси (30%), 21 нафари қишлоқ аҳолисини (70%) ташкил қилди.

Бу рецидив ҳолатларининг туманлар кесимида тахлилини кўрадиган бўлсак энг кўп ҳолат Урганч шаҳрида 9 нафар аёлда кузатилган ва юқорида кўрсатилган шаҳар аҳолисининг барчасини ташкил қилган. Кейинги ўринларда Урганч, Шовот туманларида 8 нафар аёлда (26,6% дан) ва Хонка туманидан 7 (23,3%) нафар аёлда кузатилган. Бу шуни кўрсатадики бу туманлар аёллари касалликлари бўйича тиббиёт муассасаларига кеч мурожаат қилишган ёки уларда касалликларни аниқлаш вақтида амалга оширилмаган.

Кеч рецидивланувчи ўсмаларни гуруҳлар бўйича яъни маҳаллий рецидивлар I –гуруҳ, регионар рецидивлар, яъни лимфа тугунларига берилган- II-гуруҳ ва узоқ бўлган рецидивлар (ички аъзолардаги метастазлар)-III гуруҳларга бўлиб тахлил қиладиган бўлсак, кечки рецидивларнинг энг кўп микдори III -гуруҳ зиммасига тўғри келиб 16 нафар аёлда кузатилган (53,3%), II- гуруҳ аёллари орасида 8 та ҳолатда (26,6%) ва 6 та ҳолат I- гуруҳ аёлларида (19,8%) кузатилган.

Ёшлар кесимида ўтказилган тахлиллар шуни кўрсатдики кечки рецидивлар 18-44 ёшдаги аёллар орасида 7 та ҳолатда (23,3%), 45-59 ёшдаги аёллар орасида 17 та ҳолатда (56,6%) ва 60-74 ёшдаги аёллар орасида 6 та ҳолат (20,1%) кузатилди.

Аъзоларга берилган метастазлар бўйича тахлиллар шуни кўрсатдики : 12 тага аъзога 58 ҳолатда метастазлар кузатилган бўлиб, улардан энг кўп зарарланиш ҳолати ўпка тўқимасига тўғри келиб 18 та ҳолатда кузатилди (31%), 12 та ҳолат умуртқа поғонасининг турли қисмларига (20,7%), 8 та ҳолат жигар тўқимасига (13,8%), 6 та ҳолат турли суякларга (10,3%), 3 та ковурағаларга (5,2 %), 2 та ҳолатдан плевра, тўш суяги, бош мия, тос суякларига

тўғри келган (умумий 13,8%) ва 1 та ҳолатдан ҳиқилдок ва ғалвирсимон суяклар, терида кузатилди (5,2%).

Беморларда кечки рецидивлар ривожланиши натижасидаги яшаш муддатлари тахлилида :17 нафар беморда рецидивларнинг юзага келиши ўсма аниқлангандан 5 йилдан кейинги муддатларга тўғри келади (56,66%), 10 йилдан ортиқ муддат яшаётган беморлар сони 7 нафар (23,33%), 4 -5 йиллар оралиғида яшаётган беморлар сони 3 нафардан бўлиб (умумий 20 %) 6 нафарни ташкил қилади.Рецидив аниқланиб даво чораларини олаётган беморлар сони 2 ва 4 йилгача бўлган муддатларда 7 нафардан (умумий 46,7%), 5 нафари 5 йилгача муддат (16,7%),3 нафари 1 йилгача (10%), яна 3 нафардан 3 йилгача ва 5 йилдан ортиқ муддатларга (20%) тўғри келса, 2 нафари 10 йилдан ортиқ (6,6%) муддатни ташкил қилади.

Беморларнинг кечки рецидивлар билан яшаш муддатлари

Жадвал 5

Муддат	умумий	Рецидивдан кейин
1 йилгача		3
2-йилгача		7
3-йилгача		3
4-йилгача	3	7
5-йилгача	3	5
5+	17	3
10+	7	2
Жами	30	30

Баъзан ўсмаларнинг малигнизациланиш ҳолатлари , уларни яхши сифатли ўсма деб қабул қилиб органсақловчи операциялар ўтказилиши натижасида, патогистологик хулосалар эса ўсманинг ёмон сифатли эканлигининг тасдиқлагандан кейин, ҳамда беморлар даво чораларини ўз вақтида етарли даражада қабул қилмасликлари рецидивларнинг юзага келишини

кафолатлайдиган омил хисобланади.Қуйидаги бемор тарихи бунга мисол бўла олади.

Бемор М. Ш. 1981 й.т. шикояти ўнг сут беги ўрнидаги чандикқа ,қўл ва оёқларидаги, кўкрак қафаси, белидаги оғрикқа, умумий холсизликка,озиб кетишга.

Anamnesis morbi. Анамнездан бемор ўзини март 2016 йилдан бери касал деб хисоблайди , 9.07.2016 йил ўнг сут беги фиброаденомасини олиш операцияси бажарилган,Гистология№ 819-821-полиморф карцинома.ХВОДда15.07.16 йилдан 16.07.2016 й рецидив деб,нпхт ФАС схемада Фторурацил 1000мг в/и,Циклофасфан 1000мг в/и,Доксарубицин 80мг в/и ,Ташкент ООДа 4.08.2016йилдан 8.08.2016 йил 5.08.2016 йил биопсия 2 курс нпхт ТА схемада Паклитаксел 260мг в/и ,Доксарубицин 80 мг в/и утказилган, ТашООДа 6.09.2016 йилдан 5.10.2016йил нур терапия сод 40 грей ўтказилган,ТашООДа 24.10.201 бйилдан 5.11.2016 йил РМЭ режалаштирилди ,лекин **бемор рози булмагани учун** 27.10.2016 йил ўнг сут беги тери сакланиб,одномомент реконструкцией ТДЛ,Летротера 2,5мг 1табл 1 марта 5 йил давомида ичиш тавсия қилинган.ХВОДда 18.11.2016 йилдан 22.11.2016 йил пхт ТА схемада Паклитаксел 260 мг в/и, доксарубицин 80 мг в/и ,9.12.2016й-14.12.2016й ПХТ ТА схемада Паклитаксел 260мг , Доксарубицин 80 мг в/и, 10.02.2017й-13.02.2017й ПХТ ТА схемада Паклитаксел 260мг, Доксарубицин 80 мг в/и 2.03.2017й-6.03.2017й ПХТ ТА схемада Паклитаксел 260мг в/и,Доксарубицин 80 мг в/и, август-сентябрь 2017 й гормонтерапия18.09.2017й-28.09.2017й Таргет терапия Герцептин 450мг в/и ўтказилган.Бемор назоратга қўйилган, РИОРИАТМХФ ва РИОРИАТМда текширишлардан ўтиб юрган, **2018й ПЭТ текширирувидан ўтган. Март 2020 й Сцинтиграфияда скелет суякларига метастаз аникланиб** ХТБ мудир Гифуров Р.Ш. томонидан кўрилиб,Золедрон кислота тавсия қилингани учун, 2 курс ўтказилди,апрель ,май 2020 й хозир юкоридаги шикоятлар билан ётказилди.

Локал-ўнг сут беги юкори ташки квадрантида операциядан кейинги чандик 5см,пальпацияда юмшок, култик ости лимфа тугуни катталашмаган,чап сут беги ўзгаришсиз. Диагноз:Ўнг сут беги саратони.рТ2141М0 2 кл гр.Операция-норадикал секторал резекция.Рецидив.СП.Комплекс даводан кейинги холат.(2курс нпхт +биопсия -Нур терапия+операция+апхт).+2 курс Золедрон кислота. Асорати: Анемия урта даражаси. Хамрох кас-к: Сур холецистит,панкреатит.

Яхшиямки беморга вақтида ПЭТ, ИГК текширувларининг ўтказилганлиги, гормонтерапия, таргет терапияларнинг ўтказилаётгани бемор хаётининг узайтирилишини таъминламоқда.

Беморларнинг ўз вақтида врачларга мурожаат қилиши , даво чораларини канда қилмасдан вақтида қабул қилиши яшаш муддатларини узайтириш, яхши натижаларга эришиш имкониятини беради ва юзага келиши мумкин бўлган рецидивлар ҳам анча кеч муддатларда юзага келиши кузатилди.

Бемор М.О. 1962.Й. Беморнинг шикояти чап сут беги ўрнида операциядан кейинги чандик борлигига, чап қўл ва чап оёқ шишганлигига, холсизликга, иштахаси пастлигига шикоят килади. **Anamnesis morbi.** Бемор ўзини 2009 йилдан буён касал хисоблайди. Бемор чап сут бегида хосила борлигига шикоят қилиб 2009.й.январ ойида РИО ва РИАТМ ХФга мурожат қилган. Маммолог томонидан кўрилган. Маммография-чап сут бегида ноаниқ хосила. Беморда чап сут бегидаги хосиладан Цитологик суртма олинган. Цитология хулосаси №33/09-хавфли ўсмага хос. Бемор операция олди СОД 25 ЙФТГТ ўтказилган. Беморга 14.01.2009.й.-чап томонлама Мадден бўйича РМЭ ва икки томонлама овариэктомия, консерватив миоэктомия амалиёти бажарилган. Гистология хулосаси №556/09-**сосочковая аденокарцинома.** Беморга операциядан кейин 2 курс АПХТ ўтказилган. Бемор

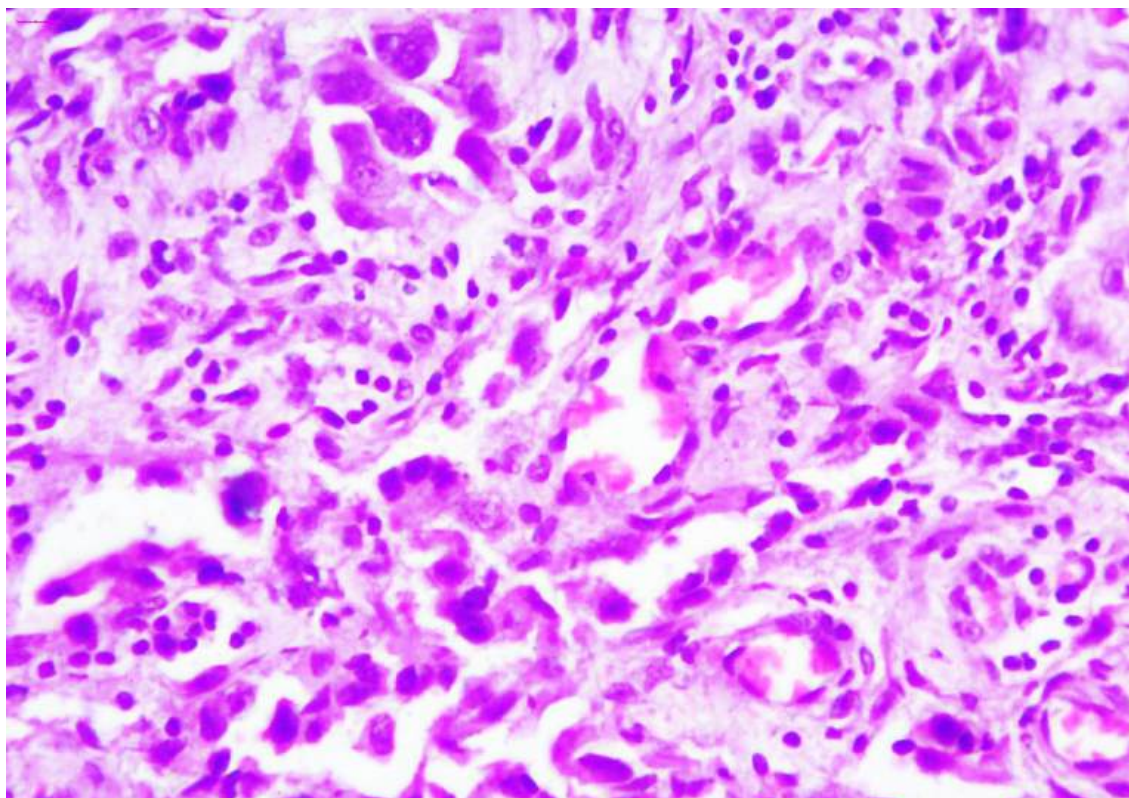
12 йил давомида кузатувда бўлган. Беморда рецидив хосиладан биопсия килинган. Гистология хулосаси №837-**внутрипротоковый канцер G2**. Хозир юкоридаги шикоятлар билан кайта текширилиш ва даволаниш учун ётқизилди. Anamnesis vitae. Бемор қониқарли шароитларда туғилиб ўсган. Ирсияти оғирлашмаган. Зарарли одатларни инкор қилади. Дориларга аллергик реакциялар кузатилмаган.

Status localis: Чап сут беzi ўрнида операциядан кейинги чандик аникланади тоза. Қўлтиқ ости л.т 1,0х1,2 см л/тугун пайпасланади. Чап шишган. Текширишлар: УТТ (24.08.21.й.)-чандик сохаси ўзгаришсиз. Чап қўлтиқ ости сохасида 25х23 мм кам гипоезоген хосила, 11х5 мм, 12х6 мм катталиқда л/тугун аникланади. Диагноз: Чап сут беzi саратони pT2N1M0 II босқич. 11 кл гр (СОД 25 ЙФТГТ. 14.01.2009с.й чап томонлама Мадден бўйича РМЭ ва икки томонлама овариэктомия, консерватив миомэктомия амалиёти. 2 курс АПХТдан к/х. 12 й.танафус. Рецидив. Чап қўлтиқ ости л.т прогрессия (биопсиядан к/х). Асорати:Анемия ўрта даражаси. Чап қўл лимфостази. Ҳамрох кас-к: Сурункали гепатит,панкреатит. Ўт тош касаллиги.

Макроскопик жихатдан ўсмаларнинг ўлчамлари рецидивлар юзага келишида катта ахмият касб этишини хисобга олиб бирламчи ўсмаларнинг макропрепаратлари ўлчамлари атрофлича тахлил килинди (касаллик тарихларида ва патогистологик хулосаларда кўрсатилган маълумотларга асосланиб).Бунда аниқланган 30 та кеч рецидивлардан 17 тасида (56,6%) ўсмаларнинг ўлчамлари 5 см дан, қолган 13 та ҳолатда (43,4,%) ўсма ўлчамлари 5 см дан кичик ўлчамларни ташкил қилиб, 30 рецидив ҳолатининг деярли барчасида 26 та ҳолат (86,66%) ўсма қирғоклари нотекис кўринишда бўлган ва бу рецидив учун яхши шароит яратади.

Кеч рецидивланувчи ўсмалар патогистологик текширувлардан ўтказилганда эрта рецидивларга қараганда ўсма ҳужайралари орасида лимфоцитар инфильтрация кўпроқ кузатилади, бироқ кечки рецидивларда ҳам томир ичига ўсма ҳужайраларининг инвазиясини кўриш мумкин.(Расм-4.1 га қаранг).

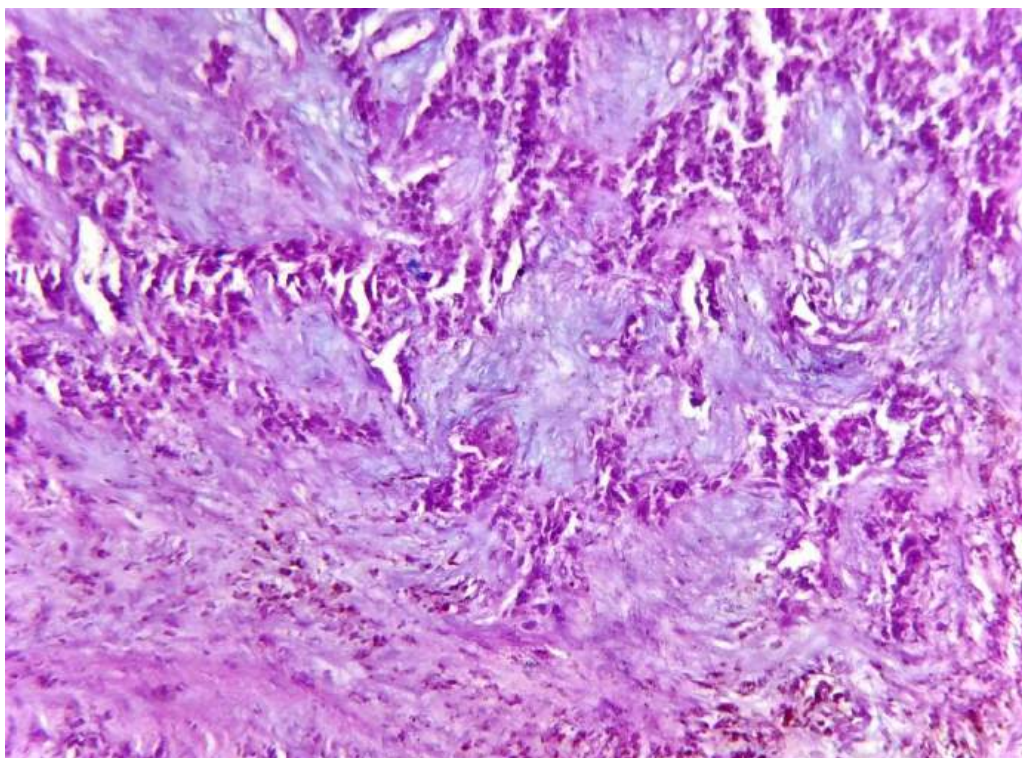
4.1-Расм. Кеч юзага келган рецидивланувчи ўсмаларда ўсма ҳужайраларининг томир ичига инвазияси кузатилиши лимфоцитар инфильтрация билан. Бўёқ гематоксилин ва эозин, х400.
Сут беzi карциномаларининг рецидивларида ўсма паренхимасининг стромага нисбатини кўриб чиқадиган бўлсак, кеч рецидивларда строманинг устунлик қилганлигини кўришимиз мумкин.(6-жадвал).



Жадвал 6

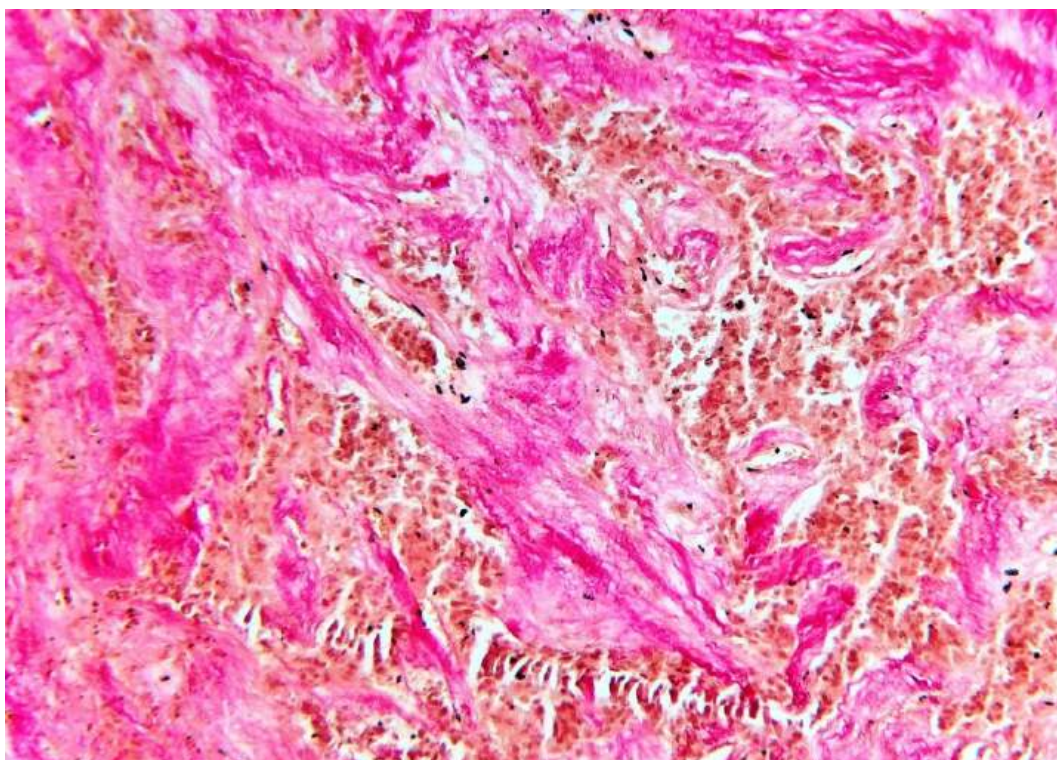
Рецидивлар	Эрта		Кеч		P
Ўсма паренхимасига строманинг нисбати					
Кам тарқалган строма	20	66	7	23	<0,001
Кенг тарқалган строма	10	34	23	77	<0,001
Ўсмалардаги лимфоцитар инфильтрацияси					
Бор	2	6,7	20	66,6	<0,001
Йўқ	28	93,3	10	33,4	<0,001

Морфологик текширувлар гистологик расмларда ҳам кеч юзага келган рецидивларда строманинг устунлик қилиб, фиброз толалари ўсма хужайраларига қараганда кенг тарқалганини кўриш мумкин. 4.2-расм.



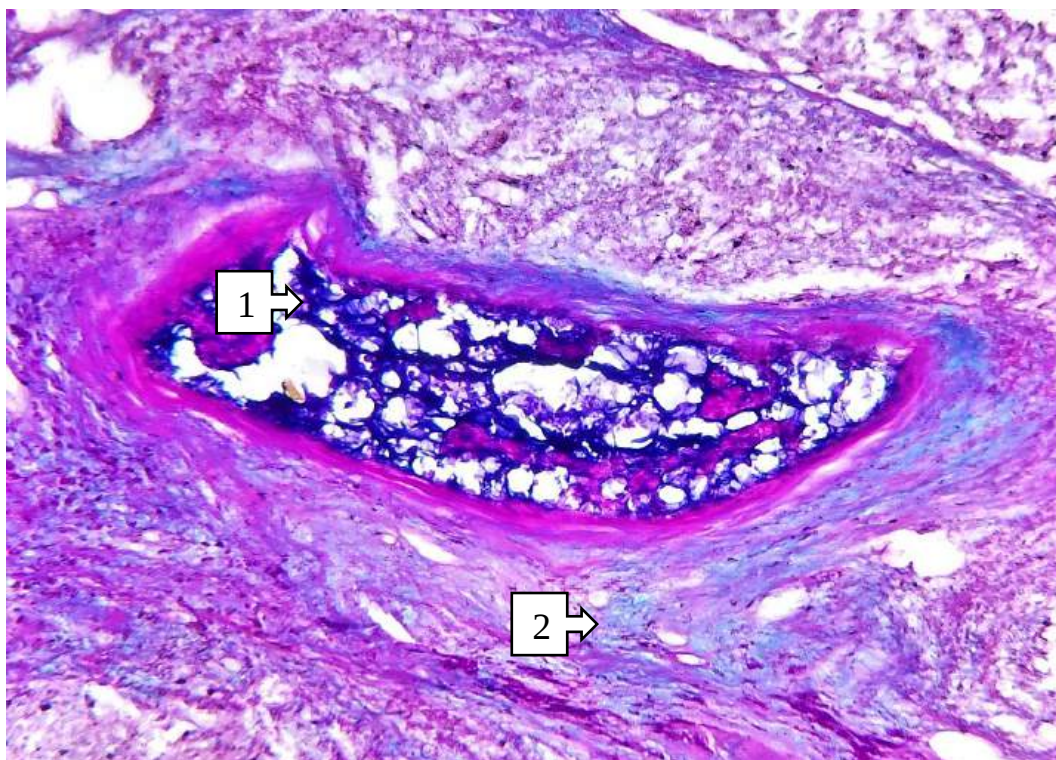
4.2-Расм. Кеч юзага келган рецидивларда саратон хужайралари орасида фиброз , эрта рецидивларга қараганда кўплиги характерли бўлди.

Фиброз тўқимани яққол намоён кўриниши учун бутун морфолог олимлар Ван-Гизон бўёғида буяшни афзалроқ билишади, шу сабли биз ҳам Ван-Гизондан фойдаландик.

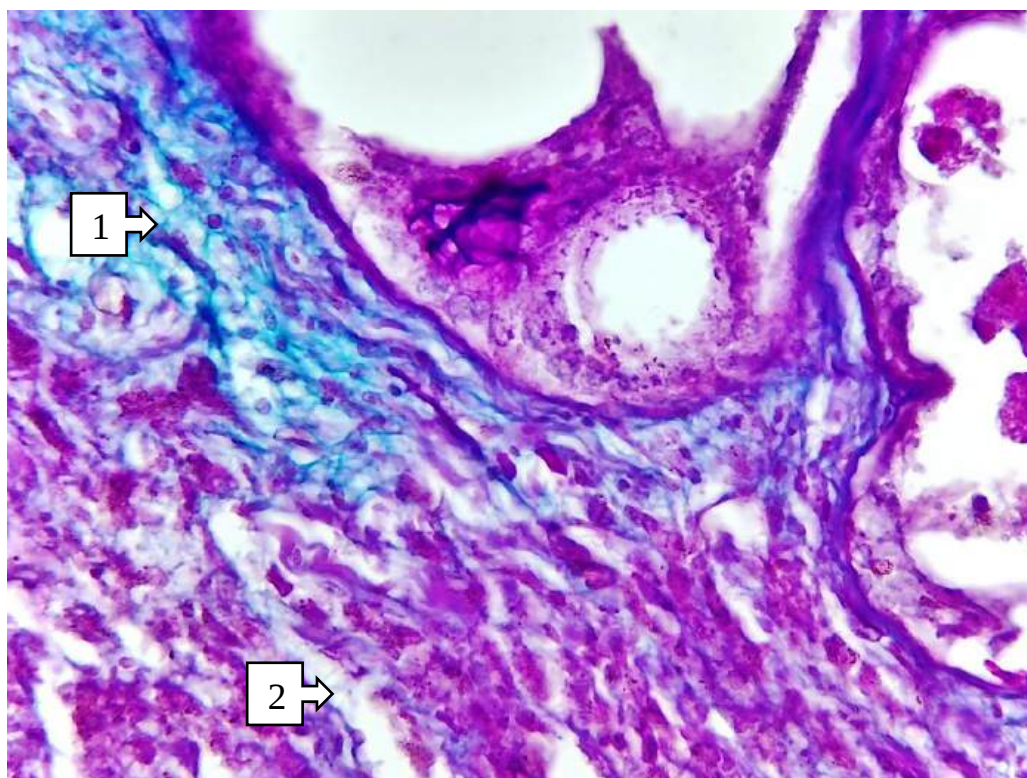


4.2-Расм. Кеч юзага келган рецидивларда строма устунлик қилиши. Ван-Гизон бўёқ. X 200

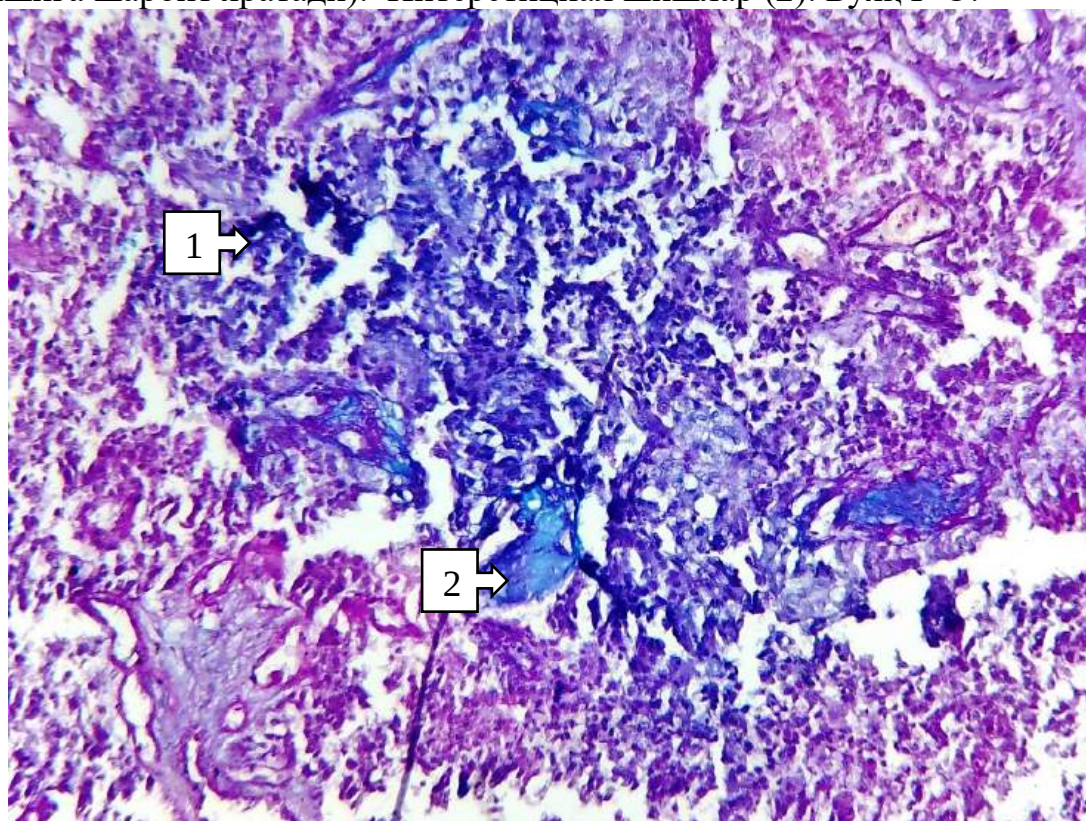
Тўлиқ кимётерапия курси олиб даволанган, кеч рецидив берган беморларнинг анализларини гистокимёвий усулда текшириб кўрганимизда ҳам, эрта рецидивли сут бези саратонларида кузатилгани каби кислотали мукополисахаридлар (гликозаминогликонлар) нинг мавжудлигига гувоҳ бўлдик. Бунда сут бези фиброз тўқимаси оралиғида ўчоқли Шифф мусбат тузилмалар аниқланади. Бу тузилмалар асосан мовий кўкиш рангда фиброз тўқимада кислотали оралиқ метаболит моддаларнинг кескин тўпланганлигини билдиради ва периваскуляр тўқима сохаларида чуқур дистрофик ўзгаришларни ривожланишига, фибробластлар пролифератив фаоллигини кучайишига олиб келади.



4.3-Расм. Сут бези саратони. Без йўли бўшлиғида Шифф мусбат (GX8) тузилмаларнинг мовий кўк рангдалиги аниқланади (ўчоқда жуда кўплаган шилимшиқ кислотали мукополисахаридалар тўпланган бўлиб, ўсмалар учун хос) (1), без йўли атрофида фиброз тўқима оралиғида оч мовий рангдали Шифф мусбат тузилмалар (2) (фиброз тўқимада кислотали оралиқ метаболит моддаларнинг кескин тўпланганлигини билдиради). Бўёқ Альциан кўки 40x10.

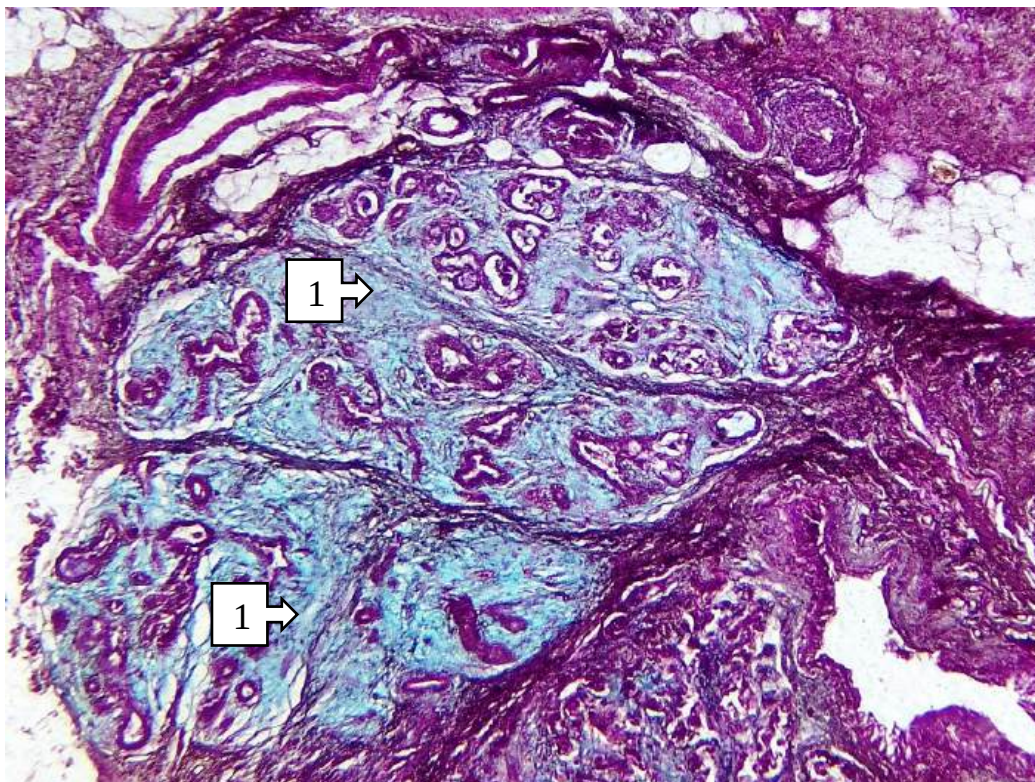


4.4-Расм. Сут беzi саратони. Фокал ўчоқларда мовий кўк рангда бўлиб, асосан кислотали мукополисахаридлар (гликозаминогликонлар) нинг тўпланганидан дарак беради (1) (Бу жараён оралиқ метаболитларнинг экстрацеллюляр матриксда тўпланганлиги ва келажакда фиброз тўқимасининг яънада такомил топишига шароит яратади). Интерстициал шишлар (2). Бўяк Г-Э.

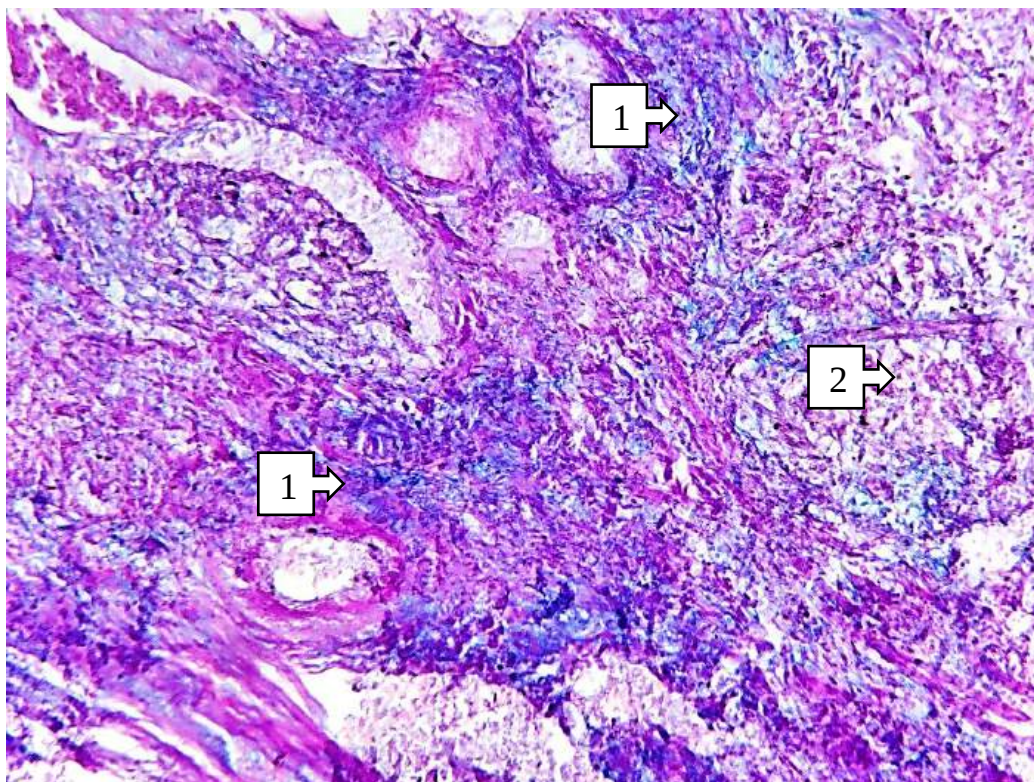


4.5-Расм. Сут беzi саратони. Фиброз тўқима оралиғида Шифф мусбат тузилмалар аниқланади (1) ўчоқли мовий кўк рангда бўлиб, асосан кислотали мукополисахаридлар тўпланганлигидан дарак беради. Деструктив ўзгарган

фибриноид бўккан ўчоқлари (2) (метахромазия ўчоқлари). Бўёқ Альциан кўки . Ўлчами 40x10.

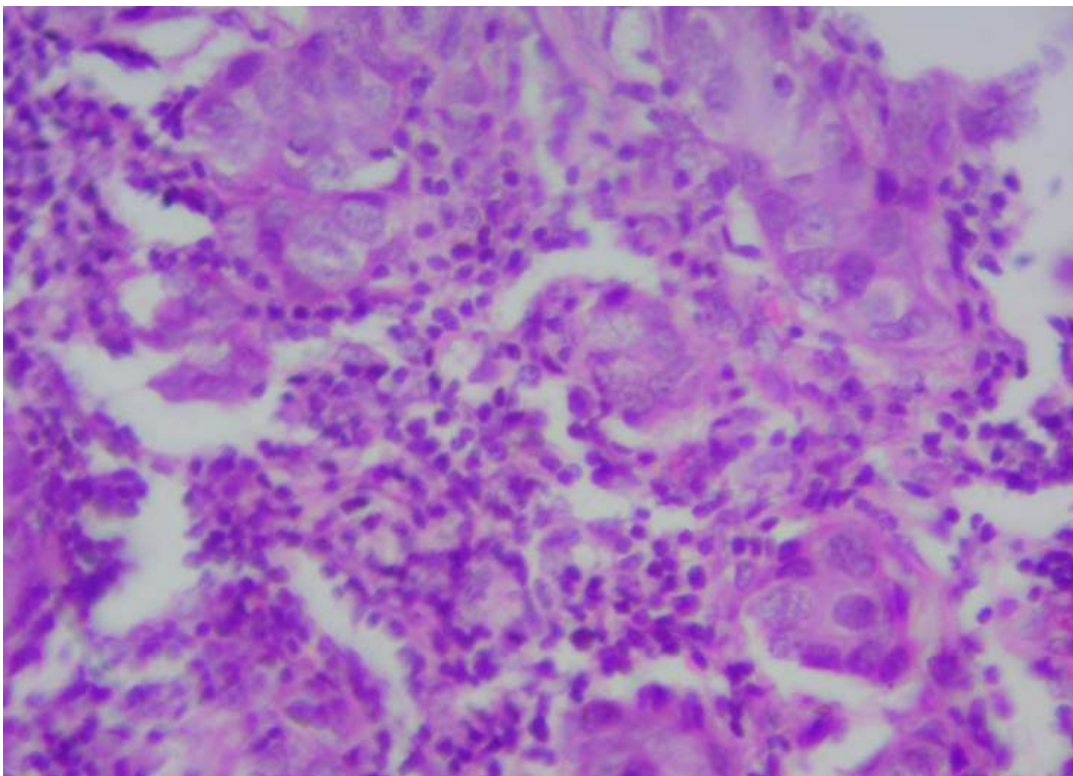


4.6-Расм. Кўкрак беи саратони. Сут беи алвеоласи периметри бўйлаб диффуз Шифф мусбат тузилмалари аниқланади (1). (Без йўллари атрофида диффуз мовий кўкиш рангда кислотали мукополисахаридларнинг тўпланиши, коллаген толалар синтезини стимулланиши ва без йўли атрофида склероз ўчоқларининг ривожланиши учун шароит яратди) Бўёқ Альциан кўки. Ўлчами 40x10.

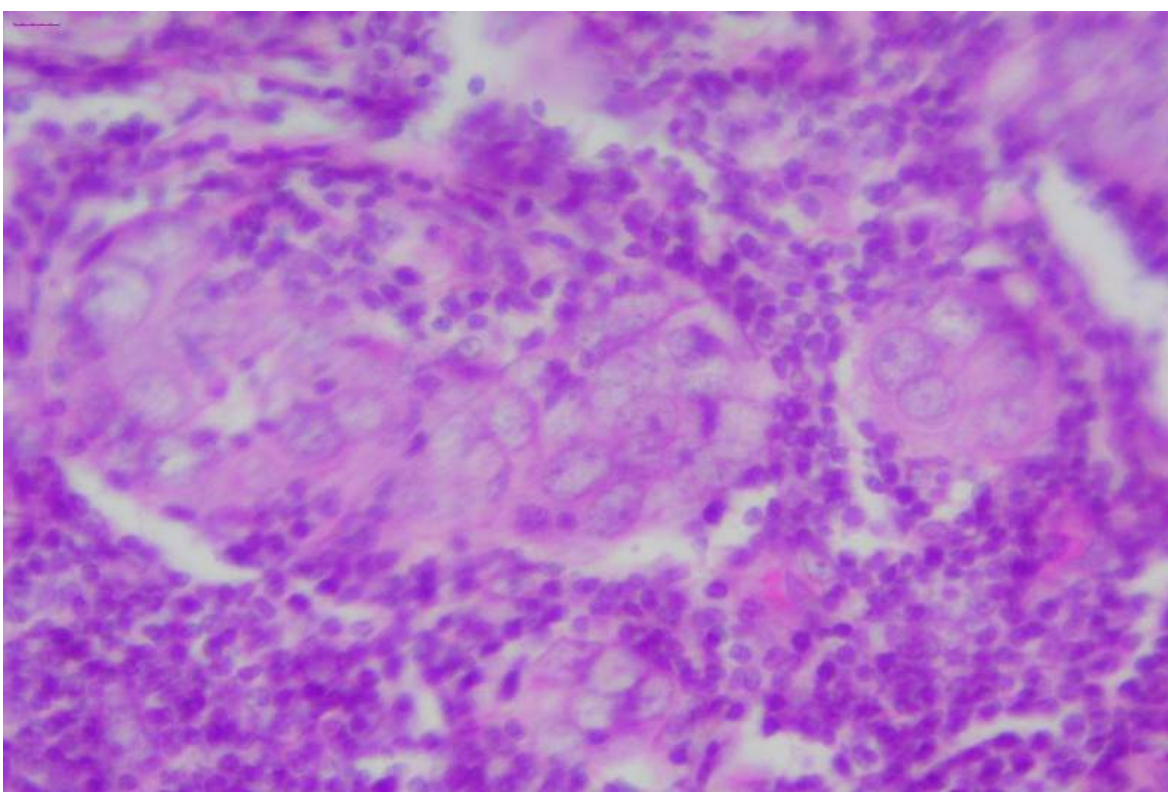


4.7-Расм. Кўкрак беzi саратони. Сут беzi фиброз тўқимаси оралиғида ўчоқли Шифф мусбат тузилмалар аниқланади (1). Интерстициал шишлар (2). Бўёк Альциан кўки. Ўлчами 10x10.

Тўлиқ даволаш курсини олган бўлишига қарамасдан юзага келган рецидивларда ўсма ҳужайраларининг даво курслари таъсирида морфологик кўриниши ўзгарганлигини кўриш мумкин.(8-9- расмлар). Бундай ўзгаришларни эрта рецидивларда ҳам кузатган эдик. Лекин кеч юзага келган сут безининг рецидивли хавфли ўсмаларида лимфоцитар инфильтрация кўплаб учраши, иммун тизимининг ҳали тубдан издан чиқмаганлигининг белгисидир.



4.8-расм. Ёруғ хужайралардан иборат кеч рецидив берган инвазив карцинома. (гематоксилин ва эозин, х200).



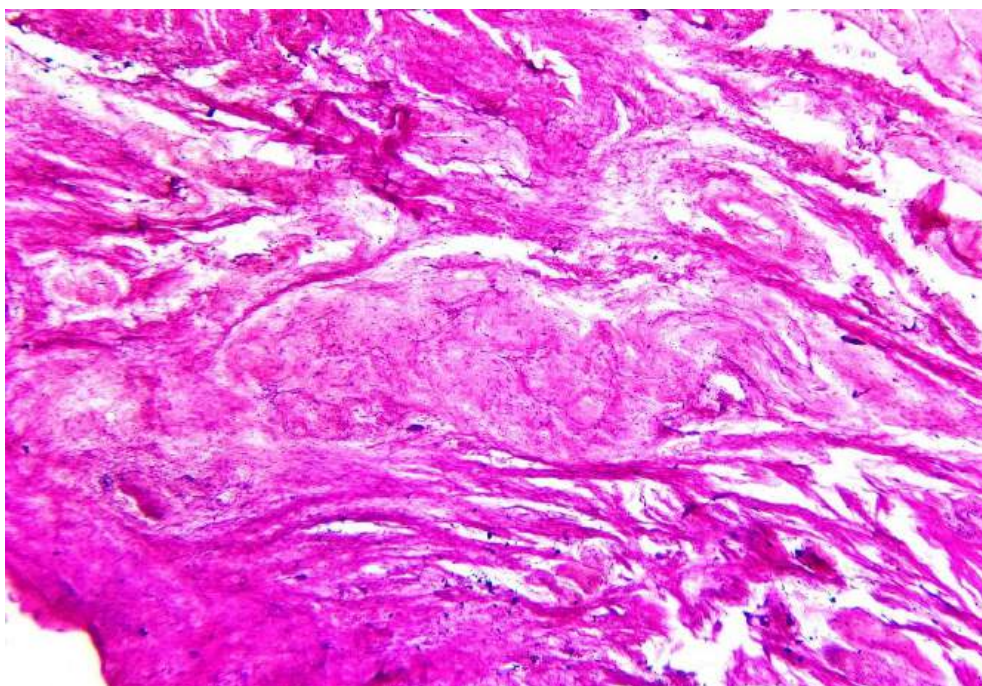
4.9-Расм. Ёғсимон безли кўринишли ёруғ хужайралардан иборат кеч рецидив берган инвазив карцинома. (гематоксилин ва эозин, х200).

Барча рецидив ўсмаларда патоморфозни аниқлаш муҳим аҳамиятга эга.

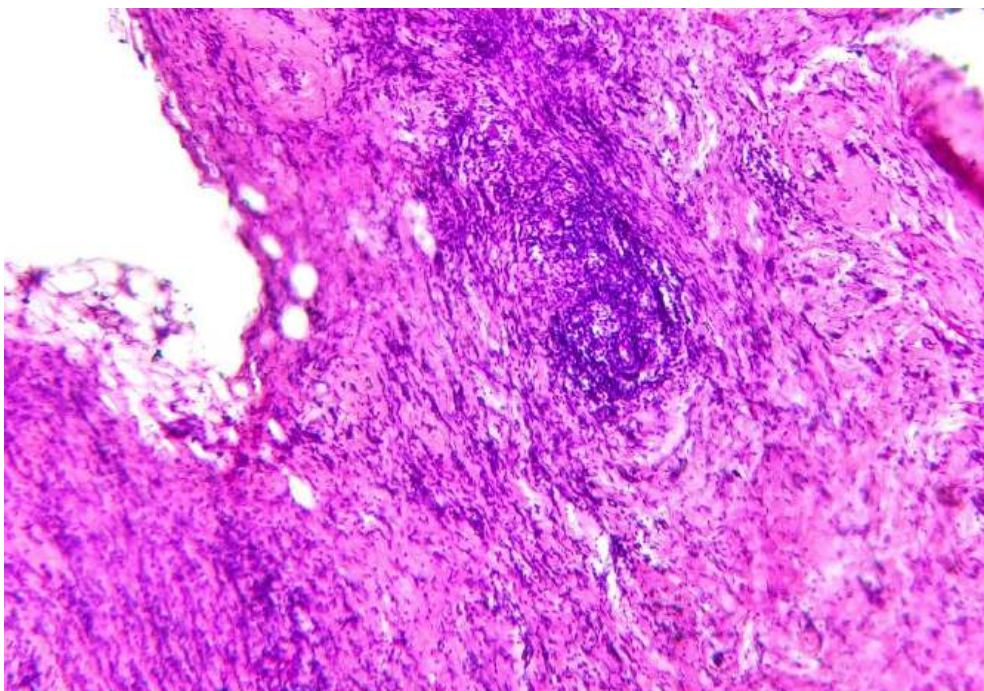
Даволаш яхши самара берганда қандай ўзгариш бўлишини аниқлаш учун ИГК текширувларини утказиш мақсадга мувофиқдир, бу беморларнинг даволаниш жараёнида даво патоморфозини аниқлаш имконини беради, тўлиқ даво олган беморни текширганимизда, патогистологик препаратда фиброз тўқима компонентлари аниқланди ва бу патоморфоз тўртинчи даражаси эканлигидан далолат беради (расм-10).

Патоморфознинг иккинчи даражасида тўқиманинг 50 фоиз қисми некроз ва фиброзланган бўлади. Бунда некротик ўзгаришлар ва бузилмаган ўчоқлар билан биргаликда фиброз билан ўсимта ҳужайраларининг сезиларли даражада шикастланиши кузатилади (расм-11).

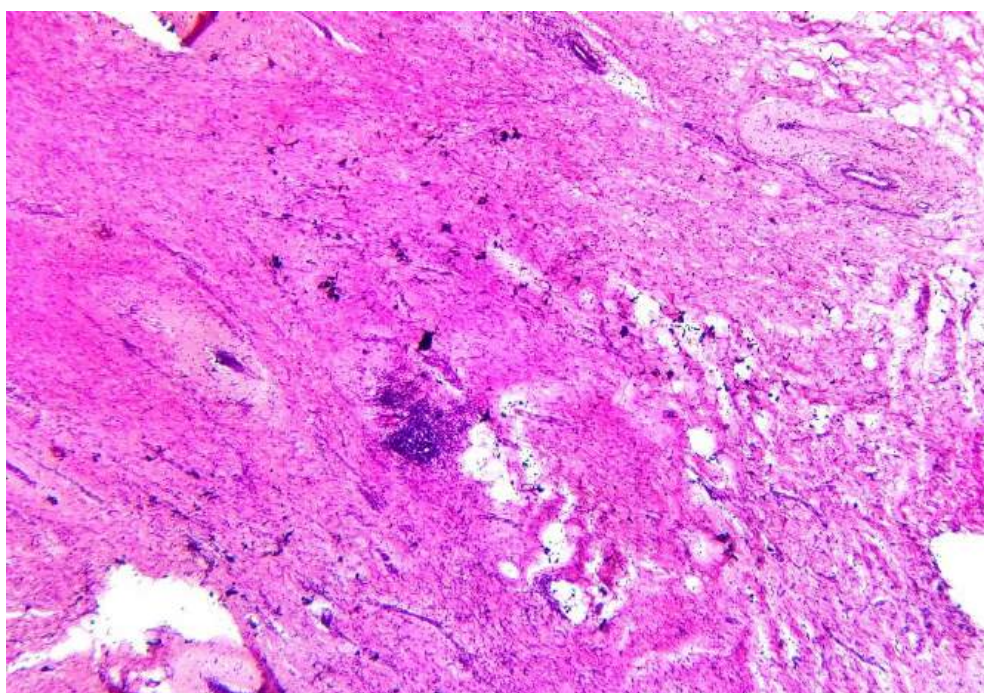
Даво патоморфозининг учинчи даражаси лимфоплазматик инфильтрация, ксантом ҳужайралари ва "шифобахш гигантлар" типигаги кўп ядроли макрофаглар мавжуд бўлган ўсимта ўрнида кенг тарқалган фиброз соҳалари билан тавсифланади; фиброз орасида аниқ дистрофик ўзгаришларга эга ўсимта ҳужайраларининг кичик комплекслари топилади. (расм-12).



4.10-Расм. Патоморфоз IV. препаратда фақат фиброз тўқима компонентлари
Бўёқ гематоксилин ва эозин, х50.

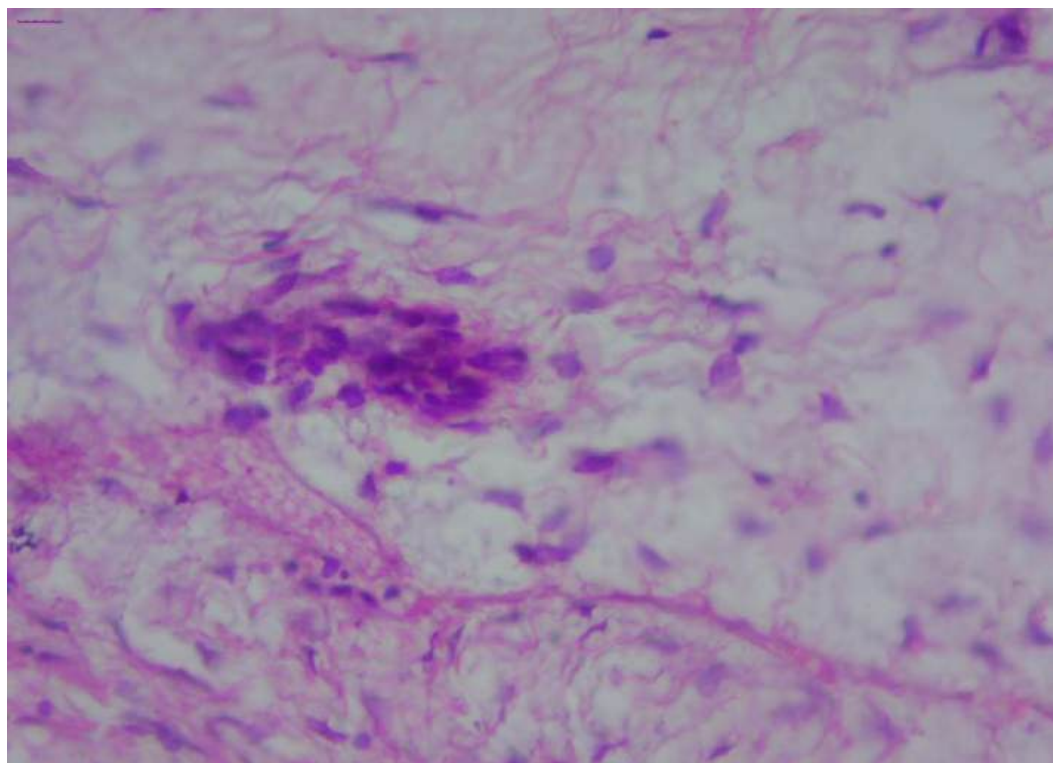


4.11-Расм . Патоморфоз II. препаратда фиброз тўқима, кам микдорда ўсма хужайралари ва лимфоплазматик инфильтрация.(гематоксилин ва эозин, х50).

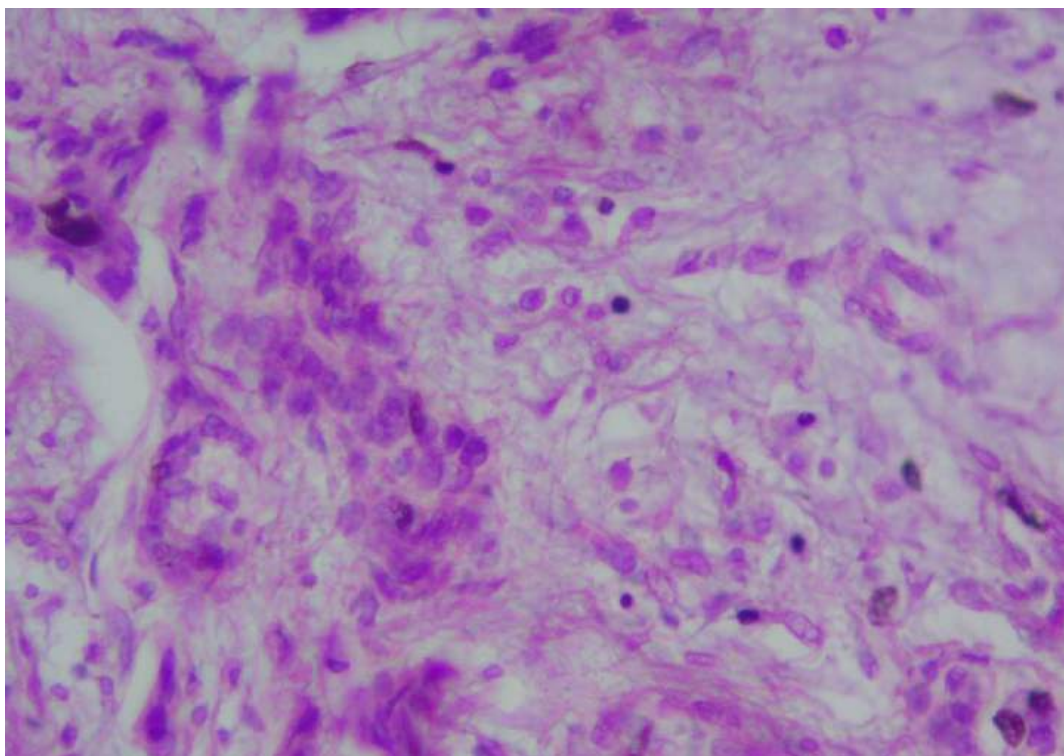


4.12-Расм. Патоморфоз III. препаратда фиброз тўқима компонентлари, лимфоплазматик инфильтрация, кўп ядроли макрофаглар (гематоксилин ва эозин, х50).

Патоморфоз I да ўсма хужайралари инвазияси сақланган, бирламчи ўсма картинасини сақлаб қолади. Атрофида оз миқдорда фиброз тўқима кузатишимиз мумкин бўлади. Бу давонинг самарасиз эканлигини билдиради. Бу эрта рецидивларда кўп кузатилди. Кечки рецидивларда патоморфоз II етакчилик қилди. Лимфоцитар инфильтрация кам ёки айримларида кўп бўлиши мумкин.(13-14 расмлар).



4.13-расм. Патоморфоз II. Ўсма хужайраси, фиброз, лимфоцитлар кам(гематоксилин ва эозин, x400).



4.14-расм. Патоморфоз II. Ўсма хужайраси, фиброз, лимфоцитар инфильтрация.(гематоксилин ва эозин, х400).

Айрим пайтлари ўсма тўқимаси олиниб, лимфа тугун олинмасдан қолади. Бунда клиницист кўпинча лимфа тугун ҳажмига эътибор қаратади, ваҳоланки ПЭТ текшируви қилиб, метастаз бор ёки йўқлигини аниқ қилиб олиш зарур бўлади. Лимфа тугуни ҳажми катталашмасада метастазлар мавжудлиги ПЭТ текширувида аниқланган ҳолатлар кўп кузатилган.

Хулоса

Сут беи раки кечки рецидивларнинг энг кўп миқдори III -гурух зиммасига туғри келиб 16 нафар аёлда кузатилган (53,3%) ва ички аъзоларга метастазлар шаклланиши билан кечган.Метастазлар кўпрок ички аъзолардан ўпка тўқимасига ва умуртқа поғонасининг турли қисмларига берилганлиги аниқланди.

Ёш жихатидан кўпроқ 45-59 ёшдаги аёллар орасида кузатилди ва улар асосан қишлоқ аҳолиси аёлларига тўғри келди, бу улар орасида профилактик

чора-тадбирларнинг етарли даражада ўтказилмагани , онкологик эҳтиёткорлик тадбирлари уюштирилмагани натижаси деб караш мумкин.

Кечки рецидивлар ривожланган ўсмаларнинг катта қисмида ўсма ўлчамларининг 5 см дан юқорилиги қайд қилинди.

Яшаш муддатлари бўйича кечки рецидивларнинг юзага келиши кўпинча 5 йиллик яшаш муддатларидан ортиқроқ бўлганлиги тасдиқланди.

Кечки рецидивларнинг кўпчилигида лимфоцитар инфильтрация сақланиб қолганлиги ва кечки рецидивларда фиброз тўқима компонентлари ўсма хужайраларига қараганда устунлик қилиши тасдиқланди. Бу иммун тизими пасайган беморларда эрта рецидивлар, хали иммун тизими тубдан издан чиқмаган беморларда кеч рецидивлар кузатилишини билдиради. Беморларни даволашда даво патоморфозига катта эътибор берилиши керак, агар даволаш самара бермаётган бўлса даво тактикасини ва препаратларни ўзгартириш керак. Биз кузатувимизда сут беги локал рецидивларнинг қуйидаги морфологик характеристикаларини аниқладик: даво курслари таъсирида кеч рецидивларда патоморфоз II устунлик қилишини, морфологик кўриниши ўзгарганлигини, кеч рецидивларда строма устунлигини кўришимиз мумкин. Атрофдаги тўқимага ўсиб кириши, ўсманинг проток ичи компоненти, рак эмболияси, мульти марказлилик ва строманинг лимфоид тўқима инфильтрациясини ўргандик. Кўпчилик ҳолатларда рецидив ўсмалар (65 %) оралик тўқимага ўсиб кирмаган; кўкрак мушакларига инвазияси 16,5% , дермага - 14,5%; ва 4% ҳолатларда ўсма дермага в кўкрак мушакларига ўсиб кириши кузатилган. Кечки рецидив ўсмаларнинг проток ичи компоненти 21%, мультимарказлилик - 15,5%, строманинг лимфоид инфильтрацияси эрта рецидивларда 18,75% , кеч рецидивларда 66,6% ҳолатларда кузатилиши аниқланди.

V БОБ. “ОРОЛБЎЙИ МИНТАҚАСИДА ЯШОВЧИ АЁЛЛАРДА РИВОЖЛАНГАН СУТ БЕЗИ РАКЛАРИНИНГ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ”

Орол буйи минтақасида яшовчи сут беzi саратони билан касалланган аёлларининг морфологик ўзгаришларини иммуногистокимёвий усулда ўрганиш Республикамизда илк бор ўрганилётган инновацион усул хисобланади. Хозирги вақтда сут беzi саратонига олиб келувчи кўплаб омиллар мавжуд . Яъни оролбўйи худудида яшовчи аёлларнинг ушбу касалликка чалинишида албатта хозирги вақтда ёшга , ирсиятга , дисгормонал бузилишларга , хомиладорликка , менструал цикл, ва хамрох касалликларга боғлиқдир. Морфологик текширув натижалари кўшимча равишда , хозирги вақтда бутун дунёда олтин стандарт сифатида тан олинган иммуногистохимик текширув усули орқали Эстроген , Прогестерон , Her 2 ва Ki 67 ангигенлари орқали ўрганилди. Текширув натижалари хозирги вақтда бутун дунёда тан олинган қуйидаги критерия асосида солиштирилди ва гуруҳларга бўлиб ўрганилди.

Иммуногистохимик хулосалар бериш критерияси. Жадвал-7

№	Ўсма Подтиплари	Клиник патоморфологик критерия
1	Люминал А	РЭ-ва/ёки РП-позитив Her2 –негатив Ki67 <14 %
2	Люминал В (Her2-негатив)	РЭ-ва/ёки РП –позитив Her2-негатив Ki67>14%
3	Люминал В (Her2-позитив)	РЭ-ва/ёки РП –позитив Ki67-турли Her2 Гиперэкспрессияси /амплификацияси
4	Her2-позитив (Но люминал)	Her2 Гиперэкспрессияси /амплификацияси РЭ-ва/ёки РП –негатив

5	Базалсимон (уч карра негатив)	РЭ-ва/ёки РП –негатив Her2-негатив
---	----------------------------------	---------------------------------------

Ушбу лабораторияда олиб борилган тадқиқотлар: Premium Diagnostics МЧЖ, манзил: Тошкент Учтепа тумани, 618а Уйғур кўчаси. № 1260-00 кетма-кет Бир 005951-Сонли лицензияси. Дори бир рўйхатга тасдиқлаш рақами Тв бор / х 00058/03/15, рўйхатга олиш санаси 13.03.2015 бир рўйхатга тасдиқлаш муддати билан 13.03.2020. Моноклонал антителаларни ишлаб чиқарувчи: /С, 42, МАҚСАДИДА-2600 Дания Дакопродуктионсвеж Бир Дания Дако Глоструп Дания – лаборатолиясида олиб борилди.

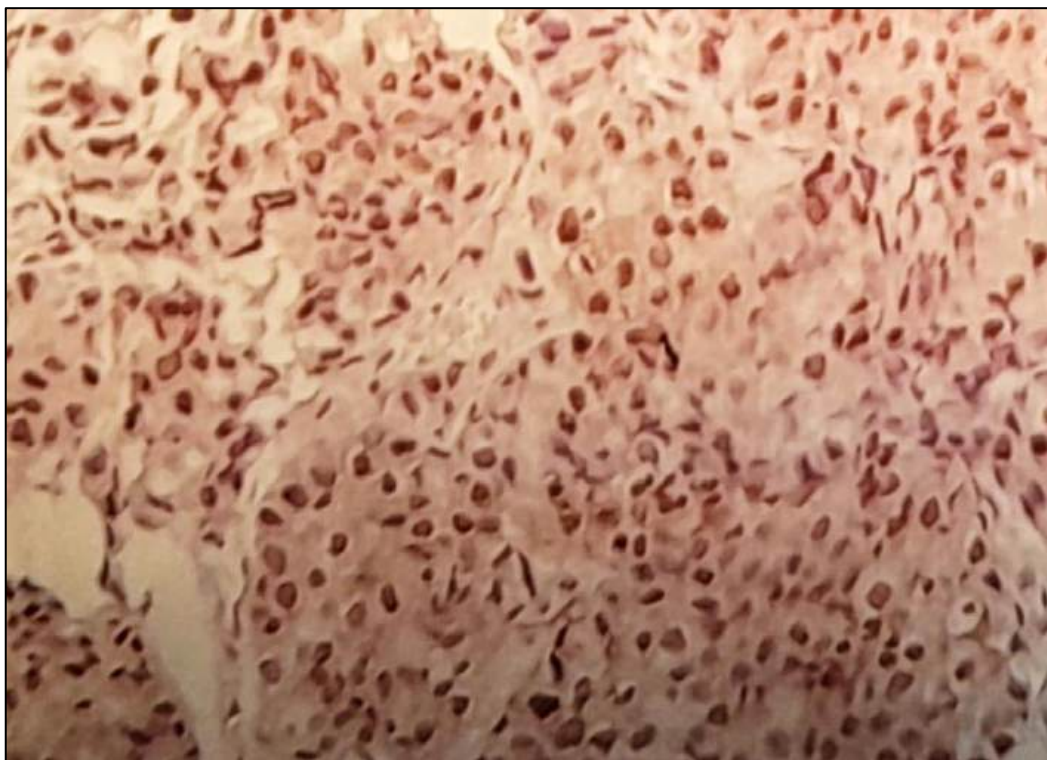
Иммуногистохимия (ИГХ) текширувни ўтказиш босқичлари.

Жадвал 7

№	Иммуногистохимия	Реактивлар	Вақти
1	Кесимларни 4 мкм қалинликда тайёрлаш	Полилизинланган ойначалар	
2	Кесимларни қуритиш		Хона ҳароратида 24 соат
3	Термостатда қуритиш		T-55-60° 60 дақиқа
4	Депарафинлаш	Орто-Ксилол	10 мин 3 маротаба
5	Дегидратациялаш	Спирт 96%	3 мин 3 маратоба
6	Регидратациялаш	Дистиллирланган сув	10 мин
7	Демаскировкалаш	Демаскировоч Буфер	Ҳарорати 98С булган сувда 30-40 мин
8	Ювиш	Эритма трис - буфера (pH=7,5).	5 мин
9	Эндоген пероксидазани блоклаш	Водород перекиси 3%	5 мин
10	Ювиш	Дистиллирланган сув	3 мин
11	Бирламчи (асосий) антитаначаларнинг кашф этилиши ва инкубацияси	Специфик антитаначалар	20-30мин
12	Ювиш	трис-буфер эритмаси (pH=7,5).	5 мин
13	Бирламчи (асосий) антитаначаларнинг кашф этилиши ва инкубацияси	Визуал тзм	20-30мин
14	Ювиш	трис-буфер эритмаси (pH=7,5).	5 мин
15	Диаминбензидин билан аниклаш	ДАБ-хромоген	5 мин
16	Ювиш	Дистирланган сув	3 мин
17	Буяш	Гемотоксилин Майера	5 мин
18	Ювиш	Окава сув	1 мин
19	Дегидратациялаш	Спирт 96%	2 мартаба 5 миндан
20	Деспиртизациялаш	Орто-ксилол	2 мартаба 5 миндан
21	Хулоса	Бальзам, қолагич ойна	

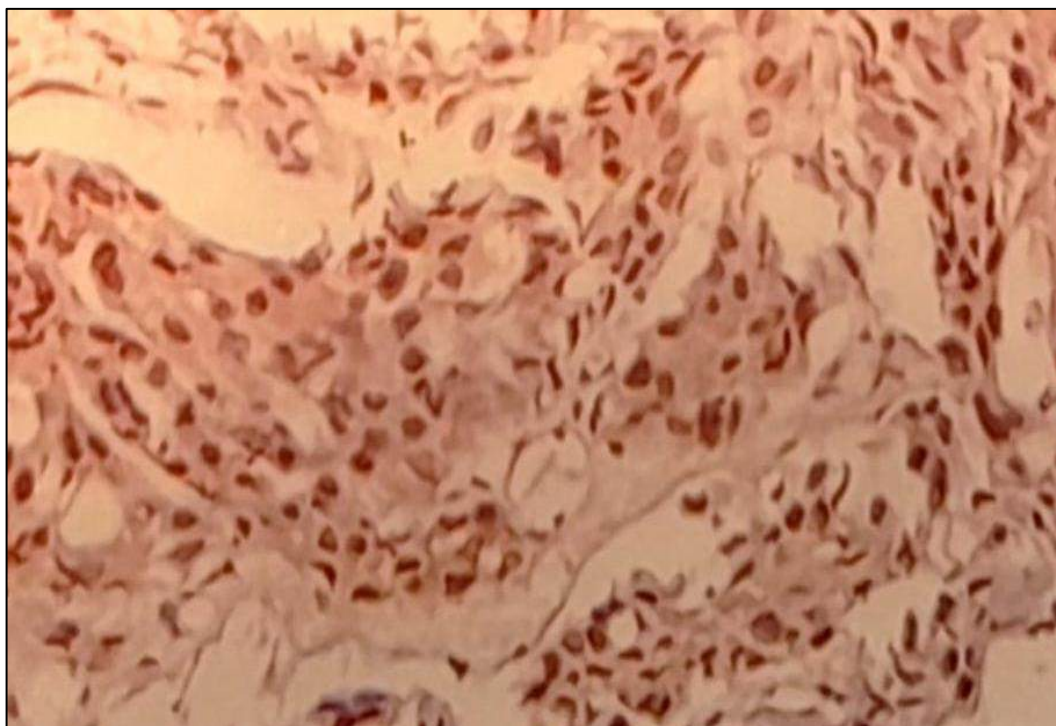
Оролбўйи минтақасида яшовчи сут беши саратони билан касалланган 20 нафар беморларнинг хўл (моқрий) архив ва блоклари иммуногистохимёвий усулда ўрганиш учун алохида ажратиб олинди. Текширув натижалари юқоридаги критерия бўйича алохида гуруҳларга бўлиб ўрганилди.

Люминал А: Иммуногистохимия текшируви ўтказилган 20 нафар беморларнинг 7 нафарида 35 % люминал А тип аниқланди. Бунда эстроген ва прогестерон позитив реакциялари , Her 2 негатив реакцияси ва Ki67 <14 % реагенти яъни хавфли ўсмаларнинг пролифератив активлик кўрсаткичи 14 % гача бўлган беморлар аниқланди. Эстроген реагенти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича солиштирилганда PS 1+IS 1= TS 2 позитив реакциядан PS 4+IS 3= TS 7 балгача бўлган позитив реакция натижалари аниқланди. **Расм-1**



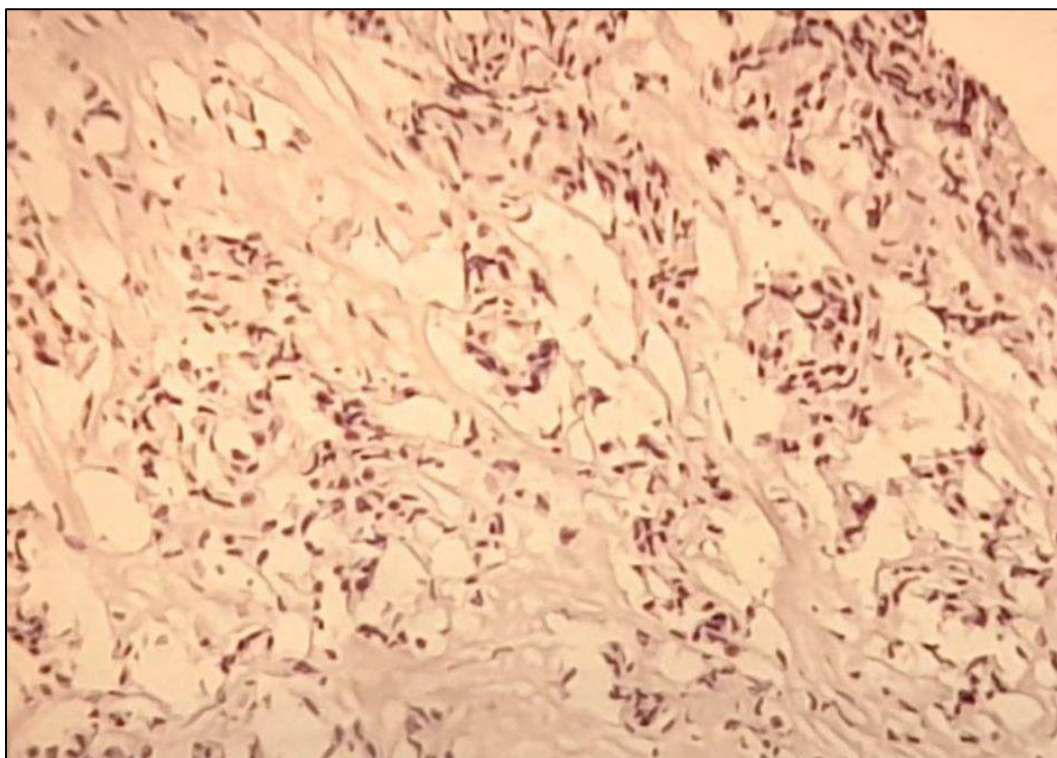
5.1-расм. Эстроген рецепторининг позитив реакцияси PS 4+IS 3= TS 7 . Хавфли ўсмаларнинг ядроси жигарранг рангга бўялган Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Прогестерон реагенти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича солиштирилганда PS 1+IS 1= TS 2 позитив реакциядан **PS 3+IS 3= TS6.** 2баллгача булган позитив реакция натижалари аникланди.



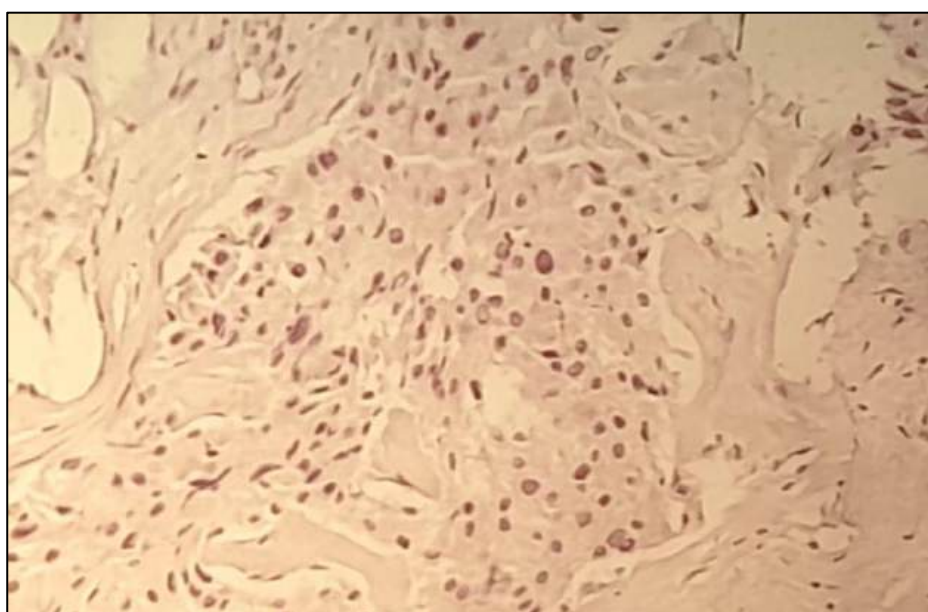
5.2-расм. Прогестерон рецепторининг позитив реакцияси PS 3+IS 3= TS6. Хавфли ўсмаларинг ядроси жигарранг рангга бўялган Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Иммуногистохимия текшируви ўтказилган **Люминал А** тури аникланган 7 нафар беморларнинг барчасида Her2 реагентининг негатив реакция жараёни кузатилди. **Расм-3.**



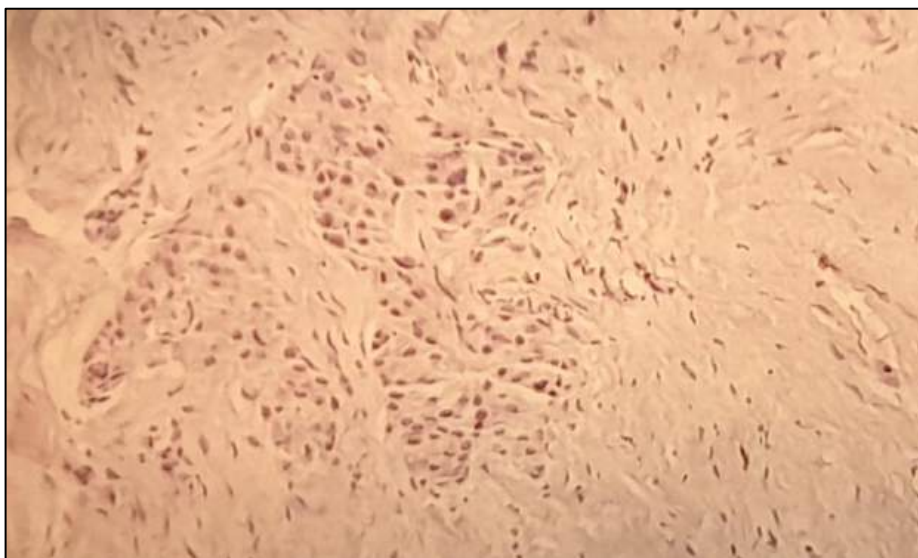
5.3-расм. Her2 реагентида хавфли ўсмаларинг мембранасида негатив реакцияси жараёни Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Хавфли ўсмаларнинг пролифератив активлигини аниқлаш мақсадида ўтказилган Ki67 - реагентининг текшируви 7 нафар беморларнинг барчасида 14 % гача бўлган паст даражадаги пролифератив активлик ҳолати аниқланди.



5.4-расм. Ki67 реагентида хавфли ўсмаларинг 10 % пролифератив активлик реакция жараёни Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

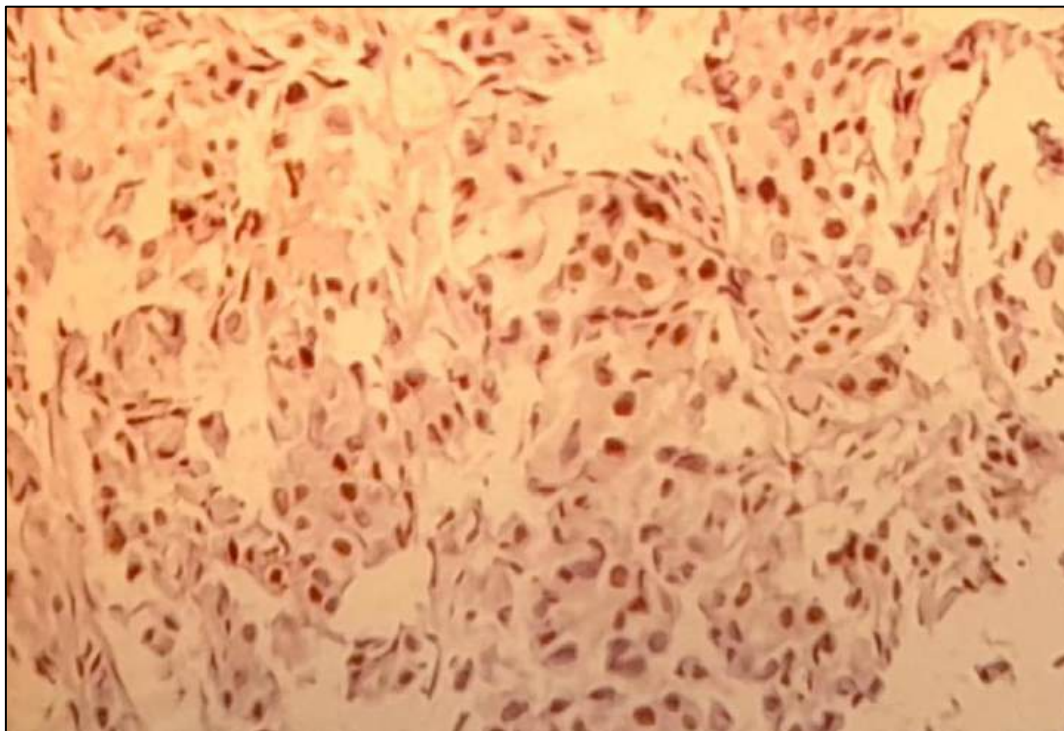
Люминал В (Her2 негатив) : Иммуногистохимия текшируви ўтказилган 20 нафар беморларнинг 6 нафарида 30 % люминал В тип аниқланди. Бунда эстроген ва прогестерон позитив ва негатив реакциялари , Her2 негатив реакцияси ва Ki67 >14 % реагенти яъни хавфли ўсмаларнинг пролифератив активлик кўрсаткичи 14 % дан катта бўлган беморлар аниқланди. Эстроген реагенти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича солиштирилганда PS 1+IS 1= TS 2 позитив реакциядан PS 4+IS 3= TS 7 баллгача бўлган позитив реакция натижалари аниқланди. Текширув натижаларига кўра эстроген реагенти билан 6 нафар беморларнинг 2 таси эстроген негатив реакция жараёни кузатилди.



5.5-расм. Эстроген рецепторинг негатив реакцияси. Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

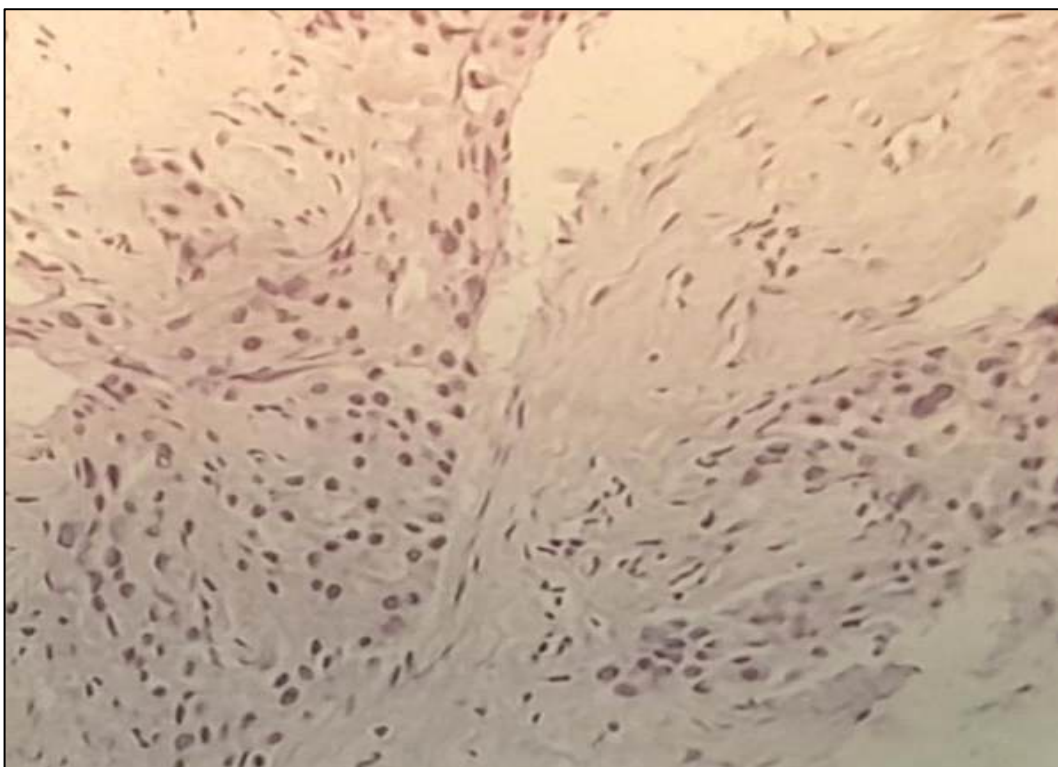
Прогестерон реагенти билан ўтказилган натижалари 8 балли шкала бўйича солиштирилганда 3 нафар беморларда PS 1+IS 1= TS 2 позитив реакциядан PS 3+IS 3= TS 6 баллгача бўлган позитив реакция натижалари

кузатилди ва 3 нафар беморларда негатив реакция ҳолати аниқланди.



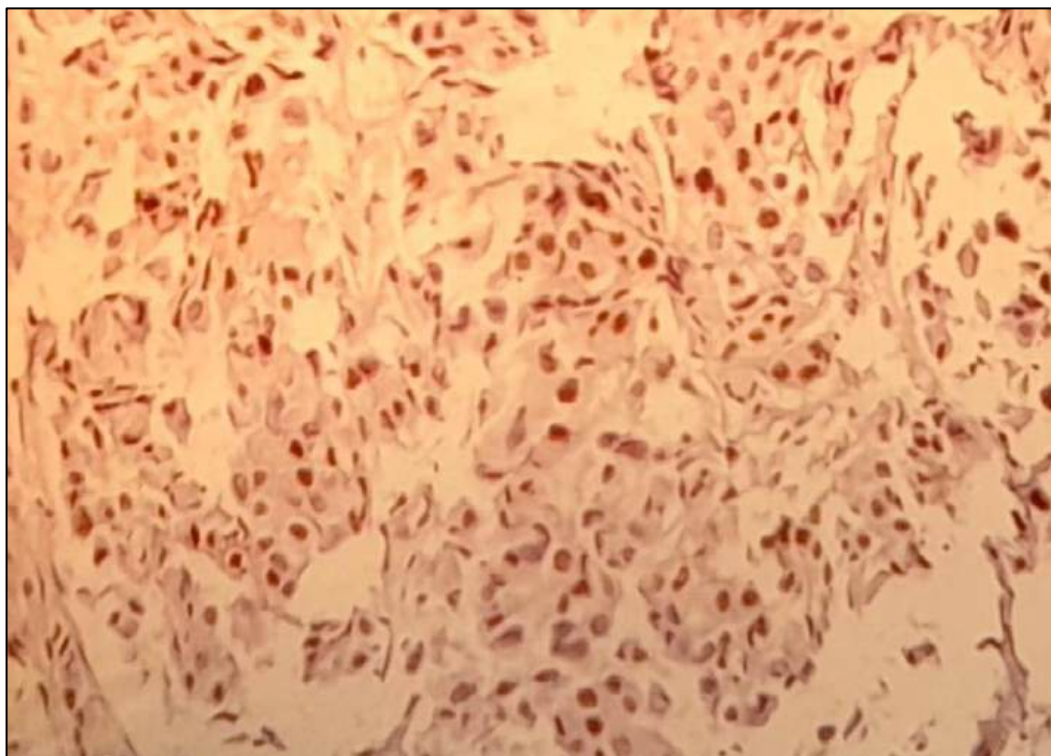
5.6-расм. Прогестерон рецепторининг позитив реакцияси PS 3+IS 3= TS6. Хавфли ўсмаларинг ядроси жигарранг рангга бўялган Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Иммуногистохимия текширув ўтказилган **Люминал В** тури аниқланган 6 нафар беморларнинг барчасида Her2 реагентининг негатив реакция жараёни кузатилди.



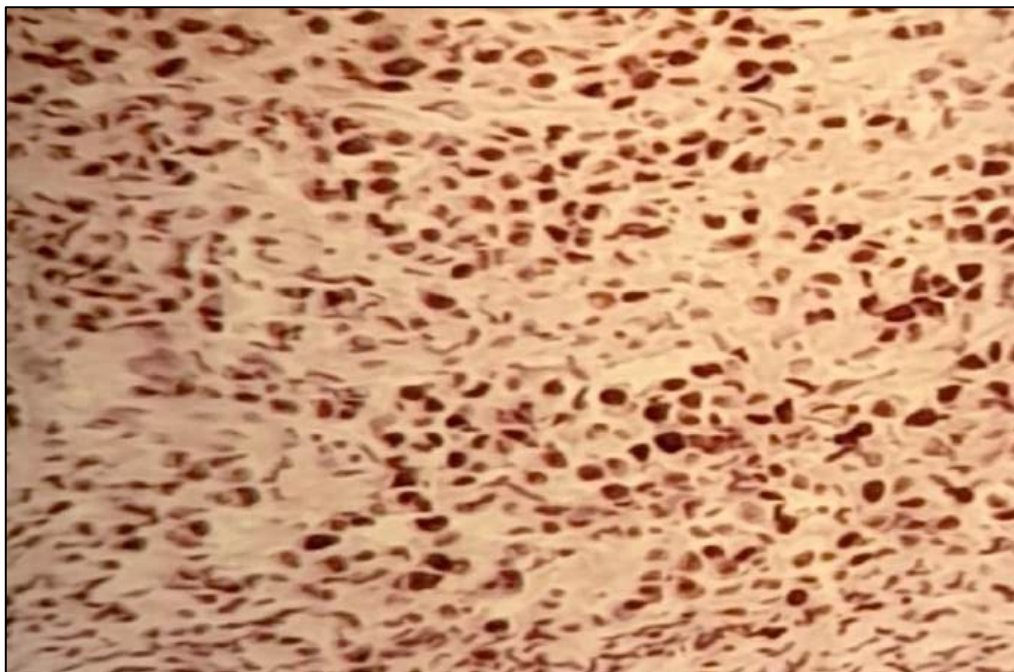
5.7-расм. Her2 реагентида хавfli ўсмаларинг мембранасида негатив реакцияси жараёни Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Люминал В турида хавfli ўсмаларнинг пролифератив активлигини аниқлаш мақсадида ўтказилган Ki67 - реагентининг текшируви 6 нафар беморларнинг барчасида 14 % дан юкори бўлган пролифератив активлик ҳолати аниқланди.



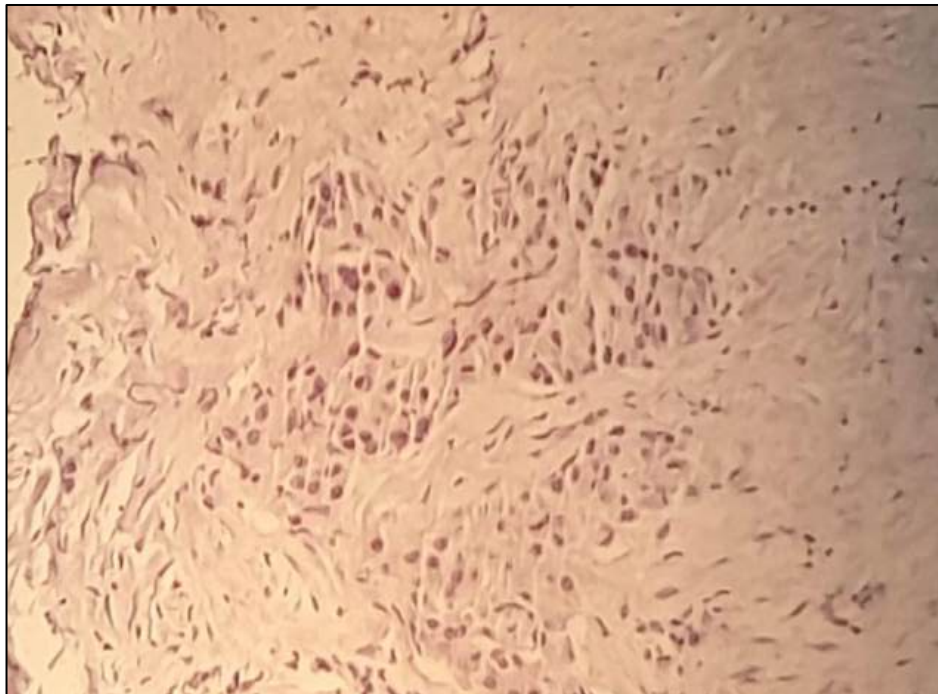
5.8-расм. Ki67 реагентида хавфли ўсмаларинг 70 % пролифератив активлик реакция жараёни Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Люминал В (Her2 позитив) Иммуногистохимия текшируви ўтказилган 20 нафар беморларнинг 3 нафарида 15 % люминал В тип Her2 позитив реакцияси аниқланди. Бунда эстроген ва прогестерон позитив ва негатив реакциялари , Her2 реагентининг юқори позитив реакцияси ва Ki67 реагенти юқори пролифератив активлик кўрсаткичидан ташкил топган беморлар аниқланди. Эстроген реагенти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича солиштирилганда 2 нафар беморларда PS 3+IS 2= TS 5 ва PS 3+IS 3= TS 6 баллгача бўлган позитив реакция ва 1 нафар беморда негатив натижалари аниқланди.



5.9-расм. Эстроген рецепторининг PS 3+IS 3= TS 6 балли позитив реакцияси. Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Текширув натижаларига кўра прогестерон реагенти билан 3 нафар беморларнинг 1 нафари PS 3+IS 3= TS 6 позитив реакция ва 2 нафарида негатив реакция жараёни кузатилди.



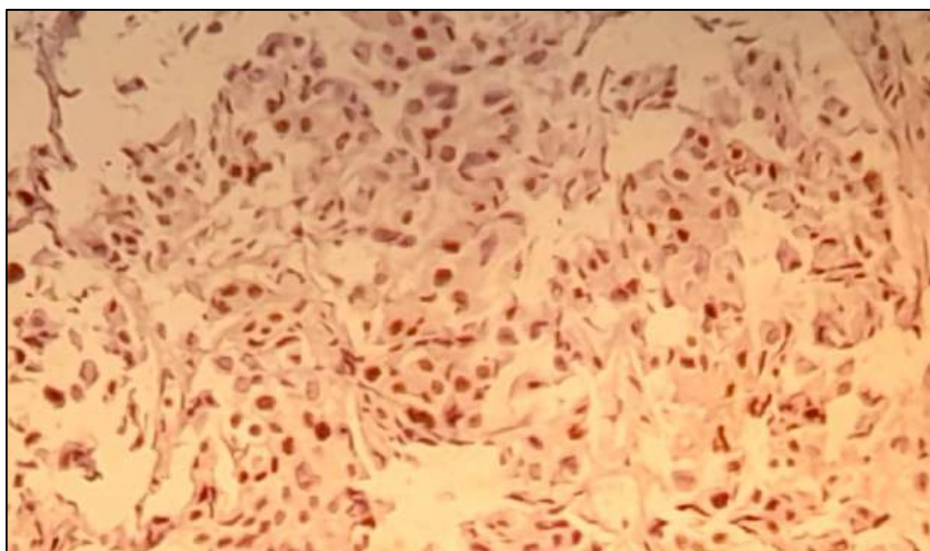
5.10-расм. Прогестерон рецепторининг негатив реакцияси. Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Иммуногистохимия текшируви ўтказилган Люминал В Her2 позитив тури аниқланган 3 нафар беморларнинг барчасида Her2 реагентининг 3 балли шкалада барчасида +++3 реакция ҳолати кузатилди.



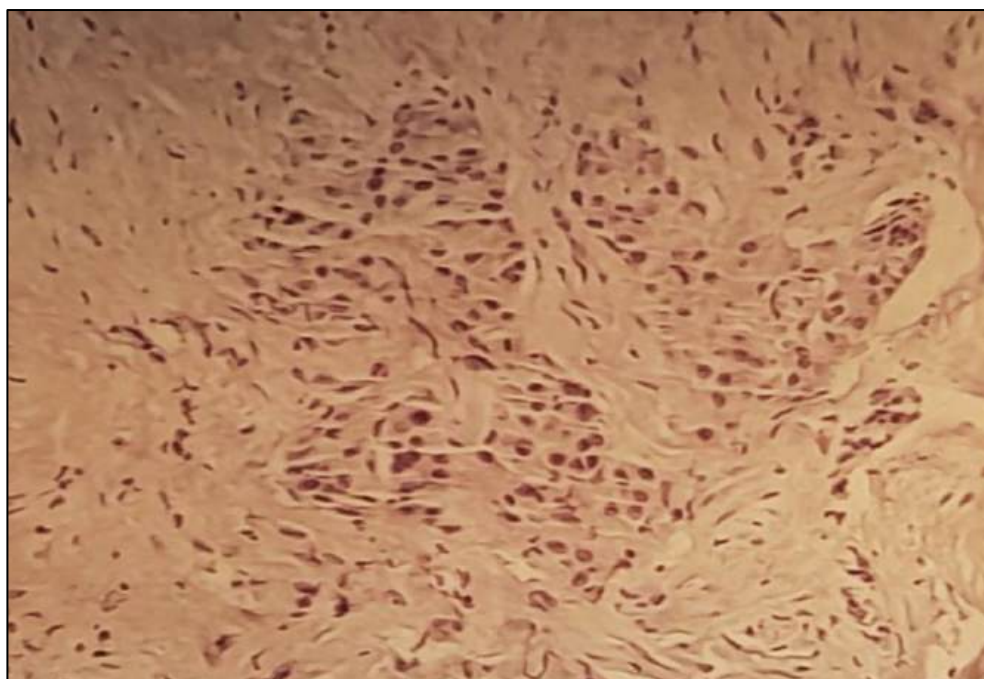
5.11-расм. Her2 реагентида хавфли ўсмаларининг мембранасида +++3 позитив реакцияси жараёни Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Люминал В Her2 позитив турида хавфли ўсмаларнинг пролифератив активлигини аниқлаш мақсадида ўтказилган Ki67 - реагентининг текшируви 3 нафар беморларнинг барчасида 30 % дан юкори бўлган пролифератив активлик ҳолати аниқланди.



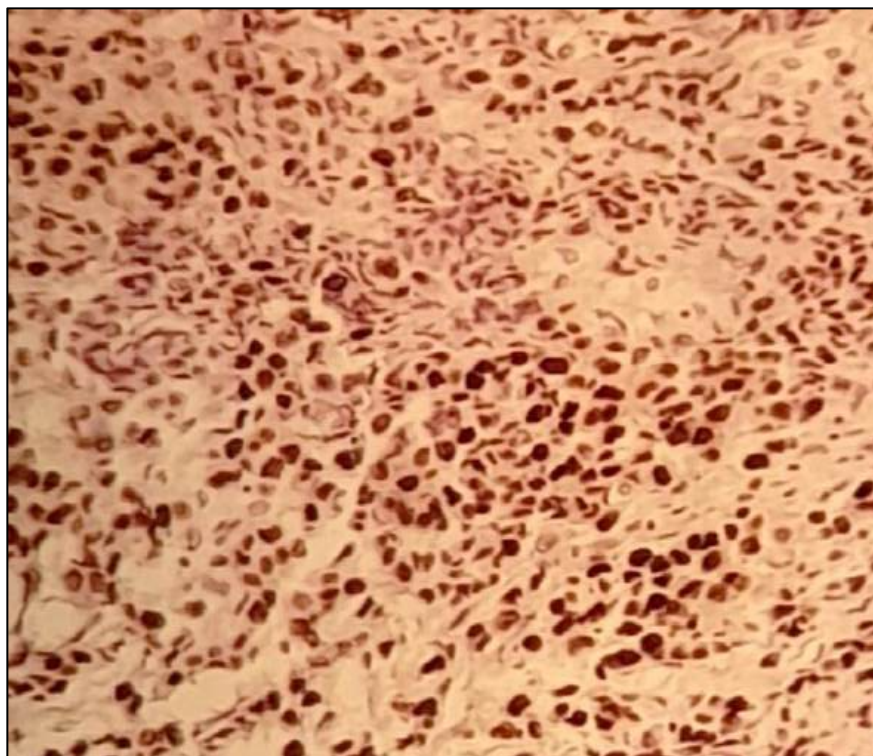
5.12-расм. Ki67 реагентида хавфли ўсмаларнинг 40 % пролифератив активлик реакция жараёни. Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Her2 позитив (Но люминал) Иммуногистохимия текшируви ўтказилган 20 нафар беморларнинг 3 нафарида 15 % люминал Her2 позитив (Но люминал) реакцияси аниқланди. Бунда эстроген ва прогестерон позитив ва негатив реакциялари , Her2 реагентининг юкори позитив реакцияси ва Ki67 реагенти юкори пролифератив активлик кўрсаткичидан ташкил топган беморлар аниқланди. Эстроген реагенти билан ўтказилган натижаларни 8 балли шкала бўйича солиштирилганда 1 нафар беморда PS 3+IS 2= TS 5 позитив реакцияси ва 2 та беморларда негатив реакция натижалари аниқланди.



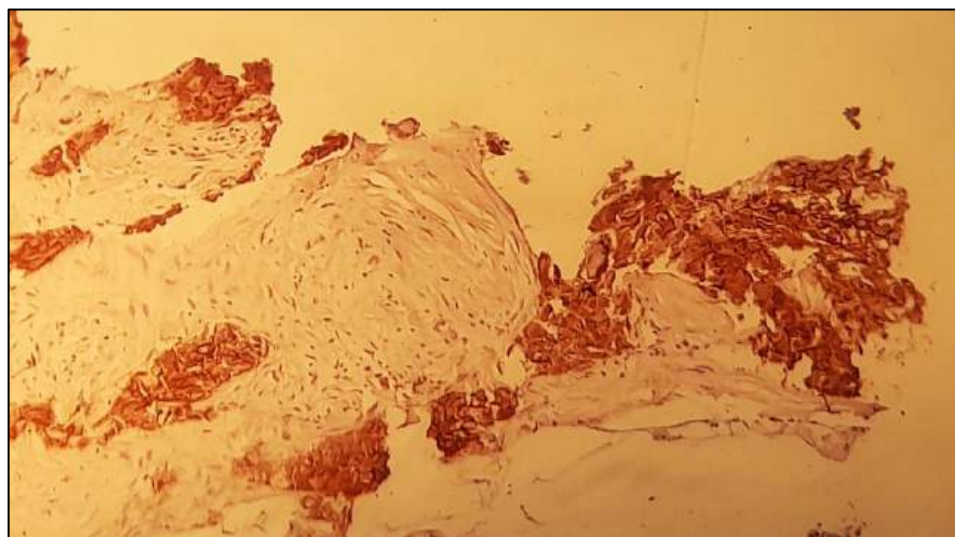
5.13-расм. Эстроген рецепторининг негатив реакцияси. Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Her2 позитив (Но люминал) турида текширув натижаларига кўра прогестерон реагенти билан 3 нафар беморларнинг 2 нафарида PS 3+IS 3= TS 6 ва PS 2+IS 2= TS 4 позитив реакция ва 1 нафарида негатив реакция жараёни кузатилди.



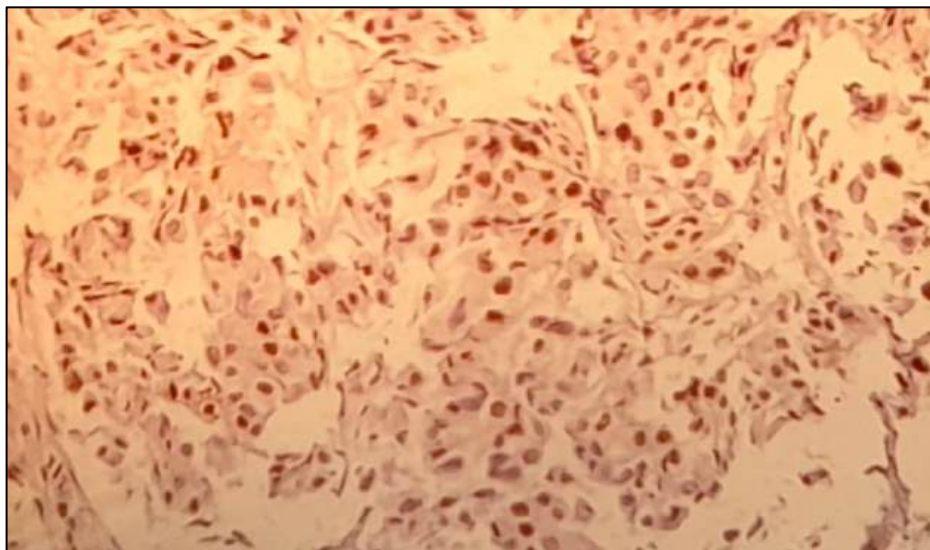
5.14-расм. Прогестерон рецепторининг PS 3+IS 3= TS 6 позитив реакцияси . Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Иммуногистохимия текшируви ўтказилган Her2 позитив (Но люминал) тури аниқланган 3 нафар беморларнинг барчасида Her2 реагентининг 3 балли шкалада барчасида +++3 позитив реакция холати кузатилди .



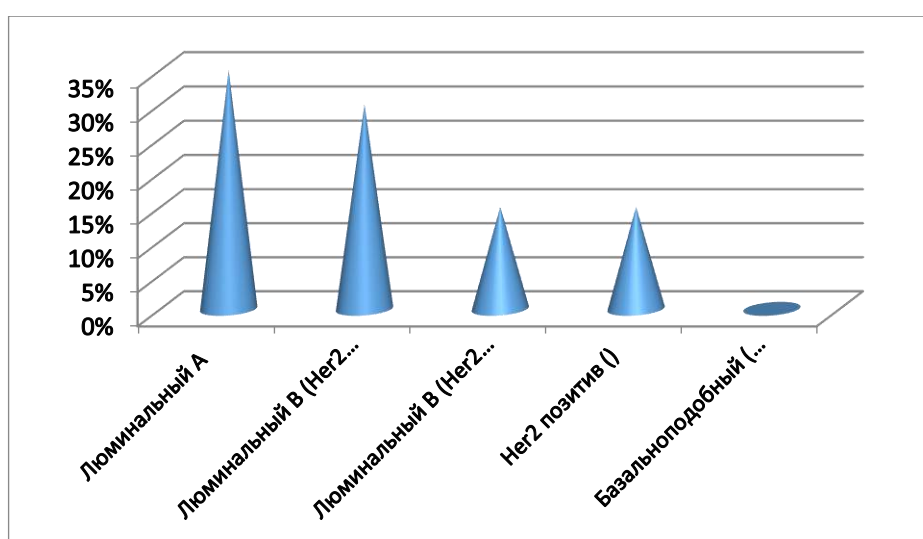
5.15-расм. Her2 реагентида хавфли ўсмаларнинг мембранасида +++3 позитив реакцияси жараёни Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Her2 позитив (Но люминал) турида хавфли ўсмаларнинг пролифератив активлигини аниқлаш мақсадида ўтказилган Ki67 - реагентининг текширув 3 та беморларнинг барчасида 20 % дан юкори бўлган пролифератив активлик холати аниқланди.



5.16-расм. Ki67 реагентида хавфли ўсмаларнинг 50 % пролифератив активлик реакция жараёни. Бўёк: ДАБ-хромоген. Ок10 х ок40.

Критерия бўйича текширув ўтказилган беморларнинг тақсимланиши.



Хулоса

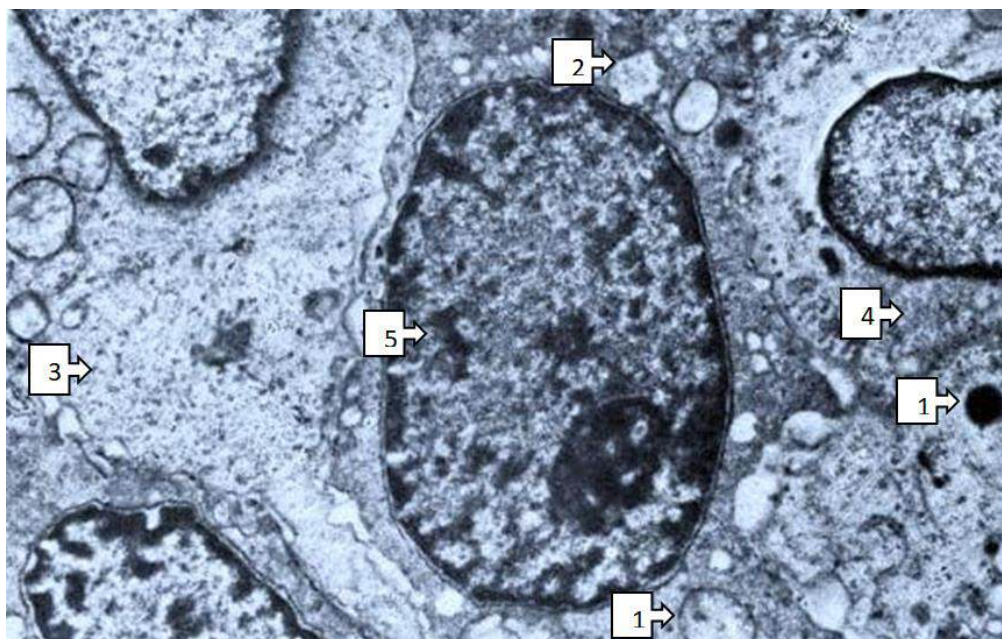
Орол бўйи минтакасида яшовчи сут беши саратони билан касалланган, аммо даволаниб ёки тўлиқ даволанмай қайта рецидив берган аёлларнинг морфологик ўзгаришларини иммуногистокимёвий инновацион усулда 20 нафар беморларга текширув ўтказилди. Натижалар замонавий критерия асосида алоҳида гуруҳларга бўлиб ўрганилди. Гуруҳларга бўлиб ўрганилганда Люминал А 35 % , Люминал В (Her2-негатив) 30 % , Люминал В (Her2-позитив) 15 % , ва Her2-позитив (Но люминал) 15 % беморларда аниқланди. Базалсимон тури текширув ўтказилган 20 нафар беморларда аниқланмади. Бутун дунёда олтин стандарт сифатида тан олинган ушбу иммуногистохимия текшируви ўтказилган беморлардан олинган хулосалар натижасида нафакат беморларда даволаш тактикасини тўғри қўллашга балки кўшимча равишда иктисодий, ижтимоий ва моддий томондан ва ҳаёт сифатини яхшиланишида катта ва муҳим аҳамиятга эгадир.

VI БОБ. СУТ БЕЗИНИНГ ХАВФЛИ ЎСМАЛАРИДА ВА РЕЦИДИВЛАРИДА ЮЗАГА КЕЛАДИГАН УЛЬТРАСТРУКТУР ЎЗГАРИШЛАР.

Сут беzi хавфли ўсмалари гистологик жиҳатдан беzли, папилломатоз ва трабекуляр тузилишга эга бўлади, улардаги рак хужайралар келиб чиқиши беz эпителийси бўлганлигидан субмикроскопик жиҳатдан ўзига хос органеллалари мавжудлиги маълум. Рак хужайраларини субмикроскопик даражада ўрганишда дастлаб рак хужайраларнинг ҳам ядро, ҳам цитоплазмасининг атипиклигига эътибор қаратиш керак. Кейинги навбатда хужайраичи органеллалар ультрaструктураси қай даражада ўзгарганлигини таърифлаб ёзиб чиқиш керак. Айнан сут безининг беz эпителий хужайраларида пролиферaтив фаоллигининг ошиши, хужайралар ҳажман ҳар хил катталиқда бўлиши, хужайра таркибидаги киритмалар кўпайиши (асосан ёғли ва гликоген), органелларининг функционал-морфологик жиҳатдан ҳар хил фаоллиқда бўлишини аниқлатади. Айнан ҳажман каттароқ бўлган эпителий хужайралари цитоплазмасида, ёғли киритмаларнинг кўп бўлиши, донадор эндоплазматик тўр тузилмаларининг кескин кўпайиши ва цистерналарда ҳар хил даражадаги кенгаймаларнинг учраши шу соҳаларда кам сонли полисомаларнинг ўчоқли тўпланиши аниқланади.

Айнан эндоплазматик тўр тузилмаларининг силлиқ турининг кўпайиши, ёғ ва углеводлар синтези ва сафарбар бўлишининг кўпайиши тасдиқлайди. Бу кўрсаткич хужайрада кескин метаболизмнинг ривожланаётганлигидан дарак беради. Цитоплазмада осмиофил ва осмиофоб ҳар хил катталиқдаги томчи шаклидаги таначаларнинг бўлиши нейтрал ёғлар, глицеридлар ва мукополисахаридларнинг кўпайиши ва оқсилли тузилмаларнинг камроқ бўлиши аниқланади. Голджи комплексининг ҳажман кичрайганлиги, цистерналари дистал қисмларида майла цилиндрик бўлиши хужайрада махсус секрет (биологик фаол моддалар, гормонлар ва ҳақ.) синтезининг камайганлигидан ва хужайрада функционал жиҳатдан пасайганлигини билдиради.

Митохондриялар шаклан юмалоқ (меёрда ипсимон узун кўринишда бўлиб, кристалари жуда кўпайиб, зичлашган, осмиофиллиги ошган), хажман кичиклашган, митохондриялар тарқоқ жойлашганлиги нафас циклининг нисбатан камайганлигини билдиради. Толали тузилмалар кам сонли бўлганлиги аниқланади. Ядроси шаклан катталашган, кариолемма мембраналар чегаралари аниқ, поралари бироз катталашган, ядроча шакли ноаниқ формада, осмиофиллиги ошган, кариоплазмада гетерохроматин таначаларининг кариолеммага яқин соҳаларда ўчоқли конденсацияланиши аниқланади. Бу турдаги ўзгаришлар ўсма хужайраларида доимий кўпайиш циклига тайёрланаётганлигидан дарак беради (1-расмга қаранг).



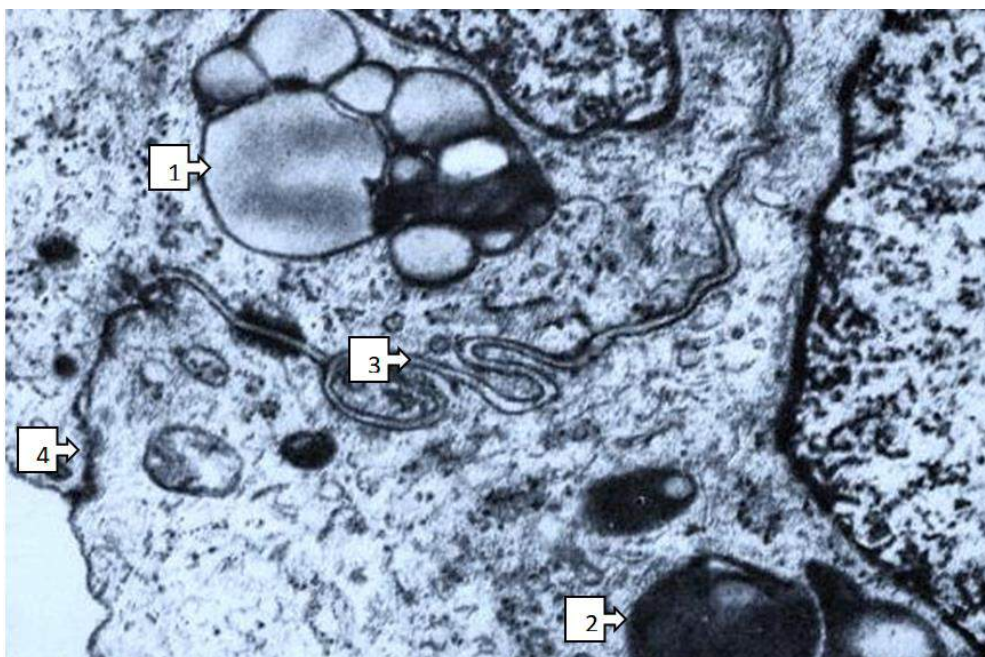
6.1-Расм. Сут безининг хавфли ўсмаси. Пролиферацияланаётган эпителий хужайралари цитоплазмасида алохида алохида жойлашган зич донадор тузилмалар (1), везикулалар (2) аниқланади. Атрофдаги хужайраларнинг цитоплазмаси оч осмиофоб (3), бошқа хужайраларда цитоплазмасида осмиофил киритмалар аниқланади (4). Марказда жойлашган ядро таркибида хроматинларнинг конденсацияси (5). Ўлчами x5000.

Хужайра мембранаси чегаралари контури нотекис кўринишда, десмасомаларининг аниқ контрастли манзараси ўзгарган, десмасома

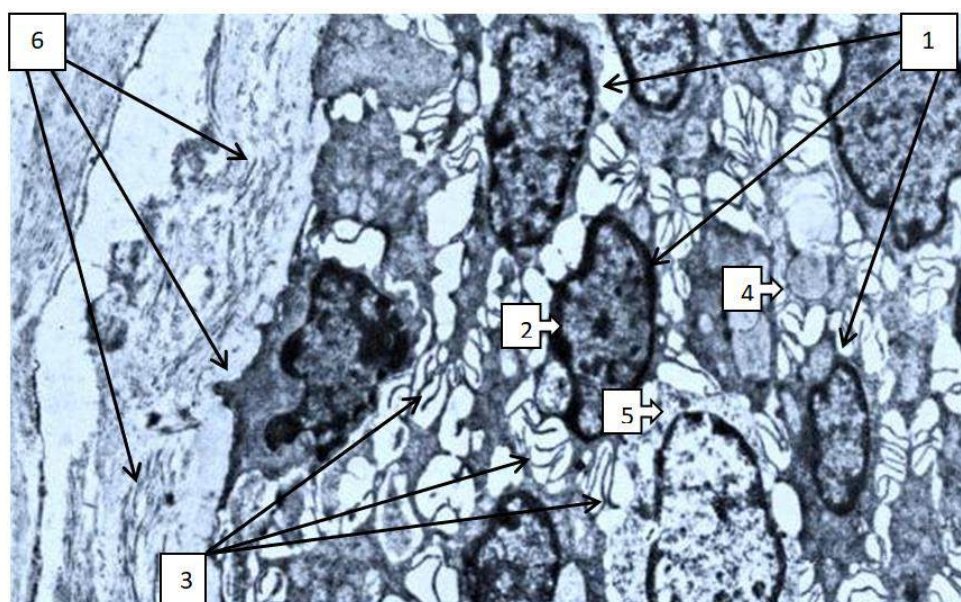
оралиғида тор ва кенгайган сохалар аниқланади (2-расм). Цитоплазманинг ядрога яқин сохаларида ҳар хил шакл ва катталиқдаги осмиофиллиги ҳам ҳар хил бўлган вакуолалар бир-бири билан туташган ҳолда аномал ҳолдаги тузилма кўринишда тўпланганлиги аниқланади. Цитоплазманинг бошқа жойларида нисбатан майда осмиофил доначалар пайдо бўлганлиги кузатилади. Ушбу хужайрага туташган ёнидаги хужайра цитоплазмасида тўқ қора осмиофил бўялган киритмалар пайдо бўлганлиги, уларнинг айримлари ядро билан туташганлиги аниқланади.

Сут безининг миоэпителиал хавфли ўсмасида ҳар хил катталиқдаги фаол пролиферацияланаётган хужайралар гуруҳи аниқланади. Бу хужайралар оралиғидаги экстрацеллюляр матриксда ҳар хил тартибсиз жойлашган толали кўринишдаги тузилмаларнинг бўлиши, хужайралар оралиғидаги боғланишлар хужайраларнинг бир-бирига инвазияланиб жойланишидан далолат беради. Оралиқ модда таркибида ва базал пластинкага туташган ҳолдаги коллаген толали тузилмалари аниқланади. Миоэпителиал хужайралар цитоплазмасида тўқ рангли тармоқланган чизикли кўринишдаги миофиламентларнинг нурсимон жойлашганлиги аниқланади. Миофиламент-ларнинг толали оралиғида ҳар хил катталиқдаги осмиофоб таначаларнинг кўплаб жойлашганлиги аниқланади. Айнан нейтрал ёғ томчиларининг кўп бўлиши хужайрада нафас циклининг камайганлигини ва гликоген таначаларининг кўпайганлиги орқали тушунтирилади.

Хужайра цитоплазмаси ҳажмининг асосий қисмини ядролар ташкил этиб, ядро мембранаси контури аниқ контрастли бўлиб, ядро таркибида хроматин таначаларининг диффуз конденсацияланиши аниқланади. Митохондриялар сон жиҳатдан камайган, шаклан кичиклашган, кристалари нисбатан камайганлиги аниқланади (3-расм). Баъзи бир миоэпителиал хужайраларда базал мембранга инвазияланаётган сохалари аниқланади. Хужайра шаклан амёбасимон бўлиб, ҳар хил шаклда. Эндоплазматик тўрининг донатор тури ва силлиқ турлари аниқланади. Аксарият силлиқ донатор юзали эндоплазматик тўр тузилмаси кўпайганлиги аниқланади (3-расм).



6.2-Расм. Сут беи ўсмаси. Секретор хужайраларнинг липидли томчилари (2) ва зич грануляр тузилмалар аниқланади (2). Хужайралар оралиғида десмасома (3) ва хужайранинг апикал жойлашган мембранаси қайрилган соҳаси аниқланади (4). Ўлчами х 15000.



6.3-Расм. Сут безининг миоэпителиал ўсмаси. Миоэпителиал хужайраларнинг гиперплазияси (1), ядроси катталашган (2), цитоплазмасида тўқ тармоқланган узун чизиқ кўринишидаги тузилмалар аниқланади (3), миоэпителиал хужайра

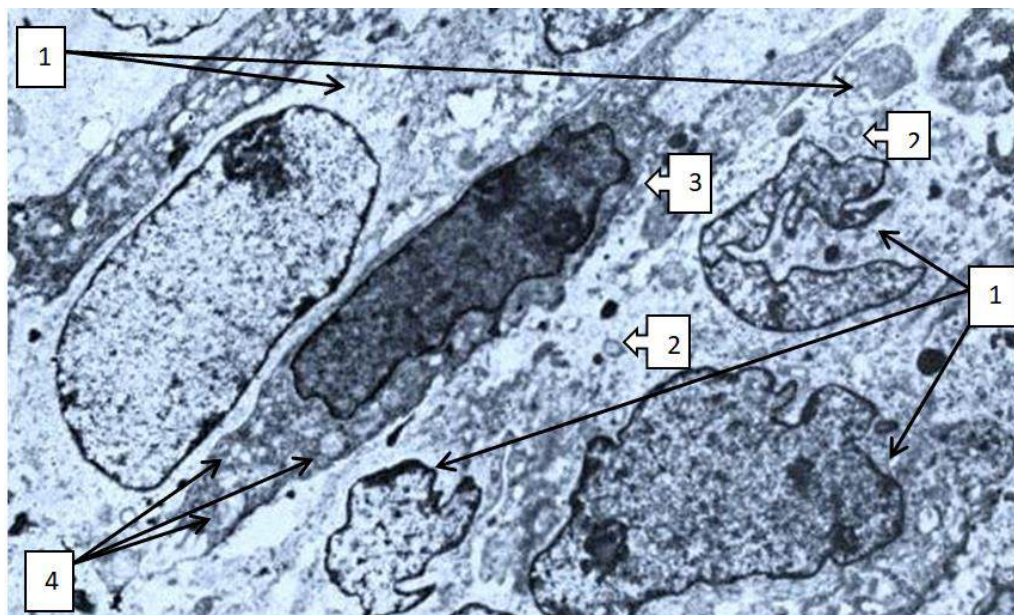
цитоплазмасида липидли киритмалар аниқланади (4). Дифференциаллашмаган оч эпителий хужайралар аниқланади (5). Хужайралар тўплами атрофида базал мембранага инвазияланаётган эпителий хужайраси ва коллаген тола тузилмаси аниқланади (6). Ўлчами $\times 3000$.

Малигнизацияланган фиброаденомада без йўли эпителий хужайралари ва строманинг фаол пролиферацияланиши аниқланади (4-расм). Кескин ўзгаришлар асосан хужайра органелларидан митохондриянинг сон жихатдан камайиши, шаклан юмалоқ бўлиши, кристалларнинг камайиши аниқланади. Аксарият хужайра ичида полиморф электрон зич осмиофил гранулалар аниқланади. Донадор эндоплазматик тўр тузилмасининг кескин кўпайиши, тармоқ цистерналарининг кенгайган ўчоқларининг бўлиши ва ядро таначаси мембранасига жуда яқин туриши ва ядро мембраналарининг инвагинацияси аниқланади. Силлиқ эндоплазматик тўр атрофида майда томчи кўринишидаги ёғ таначалари ва гликоген таначаларининг адгезияланган холда кўплаб учраши аниқланади. Цитоплазмада полисома таначаларининг кўп бўлиши ва баъзи бир рибосомаларнинг шаклан катталшагани вакуоляр кўринишда бўлиши хужайрада малигнизацияланиш жараёнининг ривожланаётганлигидан дарак беради. Ядро мембранаси юзасида донадор бўлиши рибосомаларнинг кўп миқдорда бўлиши аниқланади. Бу кўрсаткич ҳам хужайранинг хавфли хужайрага ўтиш даврида жуда кўп сонли учраши билан характерланади. Натижада ядро мембранасининг деформацияси, ядронинг кенгайиши ва цитоплазма сатҳи бўйича инвагинацияланиши билан давом этади (5-расм). Хаттоки ядро мембранасининг хужайра мембранаси билан ҳам бевосита контактда бўлиши билан ҳам характерланди.

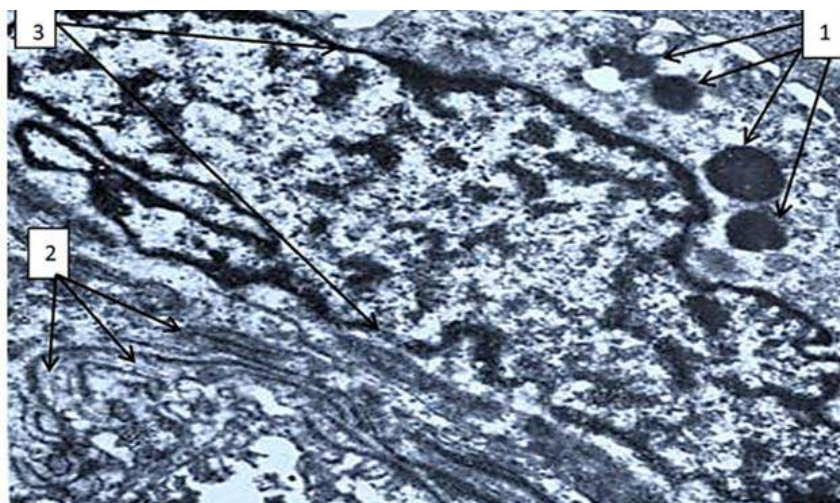
Голджи комплекси цистерналари атрофида вакуол ва везикуляр таначаларнинг кўп бўлиши, шу соҳа ларда ҳам рибосомаларнинг кўп бўлиши билан характерланади. Голджи комплексининг цис- транс – цистерналарининг хаотик жойлашиши (нокоррект) жойлашиши ва паралел жойлашган цистерналари марказида кенгайган сатҳли кўринишда бўлиши, атрофида

цитоплазмага электрон зич осмиофил гранулаларнинг бевосита секреция қилаётган ўчоқлари аниқланади (5-расм, 1 -кўрсаткичи).

Кўкрак беzi хавfli ўсмаларида, ультраструктур дифференцировкаси кескин ўзгаришларга учраган, камдифференциаллашган, эмбрионал кўринишдаги бир бир билан зич жойлашган хужайралар тўпламидан иборат бўлиб, хужайралар оралиғи десмасомалар ва десмасомаларсиз бирик юзалари аниқланади. Ўзаро бириккан жойларида сохта йўлакчалар кўринишида без йўлларини ҳосил қилганлиги аниқланади. Шаклан полиморф эпителий хужайраларининг ҳар хил катталиқда бўлиши, цитоплазма майдонининг тор бўлиши, цитоплазмада шакли ўзгарган вакуолсимон, юмалоқ ва овалсимон шаклдаги, бўшлиғида қирралари декристализацияга учраган атипик митохондрияларнинг бўлиши аниқланади.



6.4-Расм. Малигнизацияланган фиброаденома. Без йўли найи хужайраларининг бир жойда тўпланиши, оч ва тўқ цитоплазмали хужайралар тўплами аниқланади(1). Фокусда хужайра цитоплазмасида секреторлик белигилари сақланган майда грануляр ажралмалар аниқланади (2). Миоэпителиал хужайра (3) ва цитоплазмасида жуда кўплаб гликогенли киритмалар аниқланади (4). Ўлчами х3500.

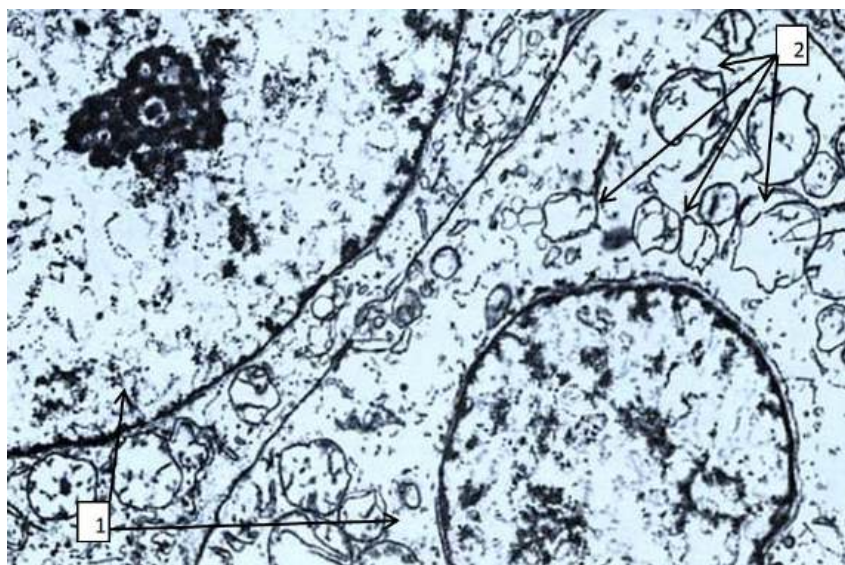


6.5-Расм. Малигнизацияланган фиброаденома. Секретор типдаги хужайра, цитоплазмада бевосита жойлашган зич осмиофил киритмалар аниқланади (1), грануляр эндоплазматик тўрда рибосомалар деярлик аниқланмайди (2), ядро мембрана текстураси нотекис кўринишда бўлиб, гетерохроматинларнинг маргинал жойлашиши ва хужайра мембранасига жуда яқин жойлашган (3). Ўлчами x8300.

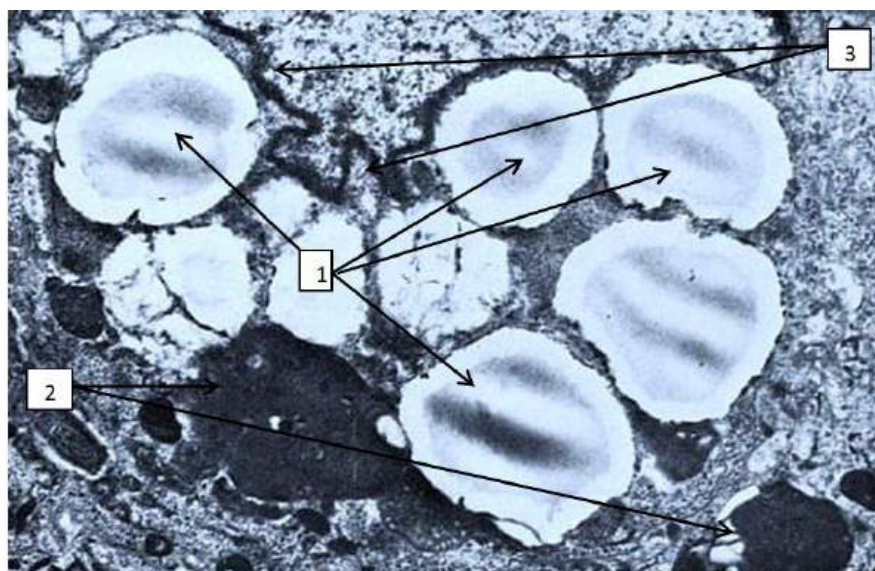
Бу ўзгаришлар асосан хужайра атипизмига хос бўлиб, ўсма хужайраси анаэроб гликолиз жараёнининг кескин ривожланиши, нафас ферментларининг фалажланишига ва хужайра ичида метболик ацидоз ривожланишини кўрсатади. Натижада цитоплазмада эркин жойлашган зич электрон осмиофил оксил (ферментлар) таначаларининг фаолашишига ва органелларда вакуолизациялашган таначаларнинг кўпайишига олиб келади (6-расм).

Натижада морфофункционал жиҳатдан, цитоплазмада гликоген, холестерин, нуклеин кислоталарнинг ҳар хил фракцион бирикмалари ва аномал оксил тузилмаларининг шаклланиши билан давом этиши аниқланади. Цитоплазма хажман камайиб, йирик ёғ томчиларининг цитоплазмада конденсацияланиши (бир жойга тўпланиши), гликоген таначалари атрофида рибосомаларнинг тўпланиши билан давом этади (7-расм). Дифференциаллашмаган атипик хужайралар оралиғи стромасида периканаликуляр коллаген толаларнинг жойлашганлиги аниқланади.

Йирик ядро таркибида ядроча ва кариоплазмада асосан гетерохроматинларнинг диффуз маргинал жойлашиши, ядро мембранси калинлашган манзарани шакллантиради. Донадор эндоплазматик ва силлик эндоплазматик тўр суи шаклланган, троєкторияси жуда кам, цитоплазманинг аксарият сатҳини инвагинацияланган ядро мембранаси эгаллаган. Аксарият дифференциаллашмаган хужайраларнинг без йўли ёки солид кўринишдаги жойлашганлиги хос ўзгаришлар туркумига киради. Баъзида базал мембрана бўйлаб жойлашганлиги ва қон томирлар перицитар соҳасига инвагинациялашган юзалари аниқланади.



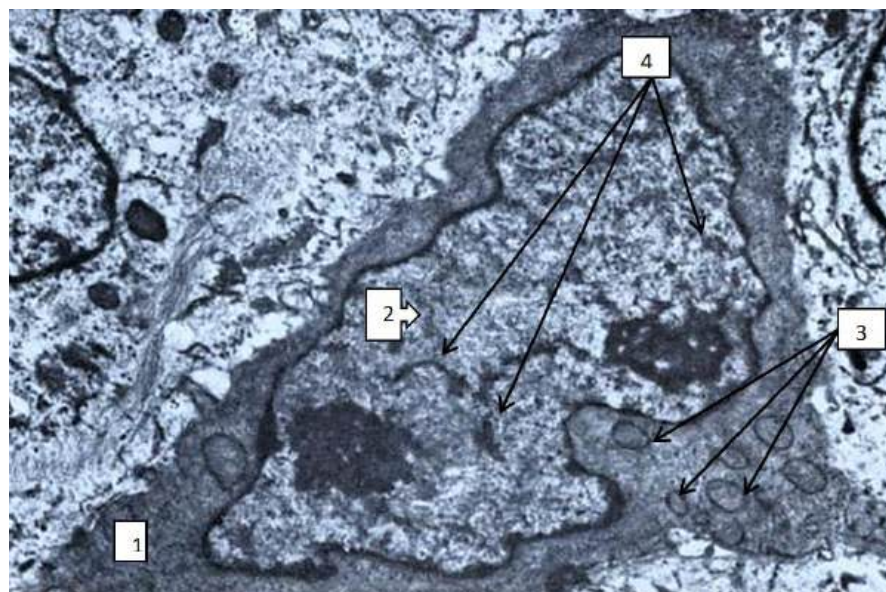
6.6-Расм. Кўкрак беи саратони. Дифференциялашмаган оч хужайра, бир бирига яқин жойлашган (1), цитоплазмасида митохондриялар шаклан ўзгарган ва функционал майдонларини (кристаларини) йўқотганлиги аниқланади (2). Ўлчами x5000.



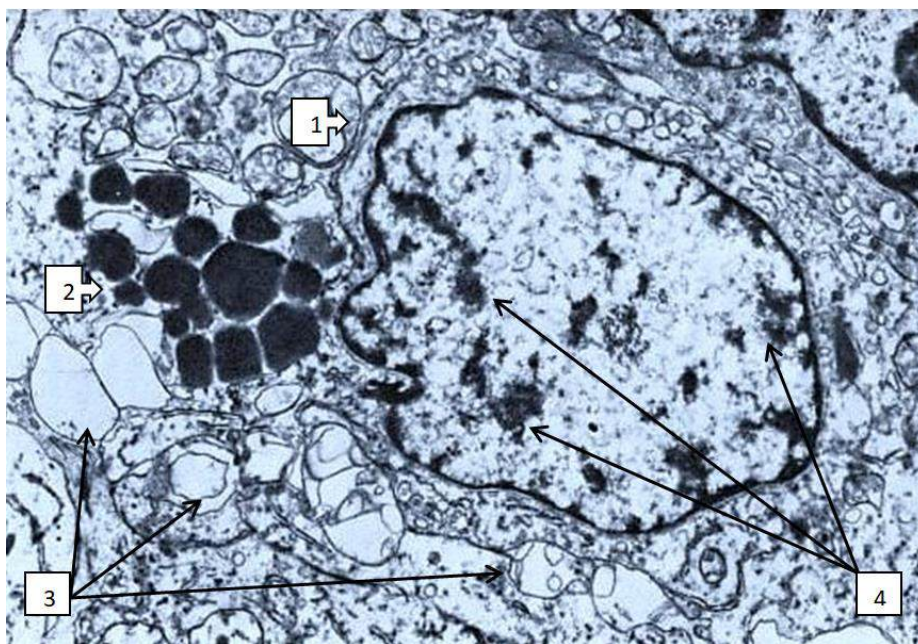
6.7-Расм. Сут безининг хавфли ўсмаси. Хужайра цитоплазмасида йирик ёғ томчилари аниқланади (1), зич осмиофил грануляр киритмалар аниқланади (2). Ядро мембранасининг ёғли киритмалар атрофига инвагинацияси аниқланади (3). Ўлчами x7000.

Айнан шу хужайралар цитоплазмасида липидли киритмаларнинг кўп бўлиши, протеинли зич электрон осмиофил гранулаларнинг липидли томчилар атрофида тўпланганлиги оксил липидли когломератлар ҳосил қилиши аниқланади. Липидли ва оксилли киритмалар нисбати ҳар хил даражада бўлиб, асосан ёғли киритмаларнинг кўплиги билан характерланади. Бу киритмалар хужайралараро сохта без йўлларида ва стромада эркин жойлашиши мумкин. Айрим кучли атипизмга учраган хужайраларда ядроси ноаниқ шаклда, ундаги эухроматини сийрак, ноаниқ шаклдаги иккита ядроча борлиги аниқланади (8-расм). Ядронинг бевосита атрофида, кариолеммага туташган ҳолдаги нисбатан тўқроқ осмиофилли майда донатор кўринишдаги модда йиғилганлиги кузатилади. Унинг атрофида нисбатан осмиофоб ҳолдаги ҳар хил катта-кичик дон ва ноаниқ шаклдаги киритмалар жойлашган майдон аниқланади. Яна бир атипик хужайрани субмикроскопик даражада таҳлил қилинганда аниқланадики, унинг ядроси нисбатан йириклашган, эухроматини жуда сийрак, гетерохроматини ҳам камайган, фақат майда-майда ўчоқли концентратлар тарқоқ ҳолда жойлашганлиги кузатилади (9-расм).

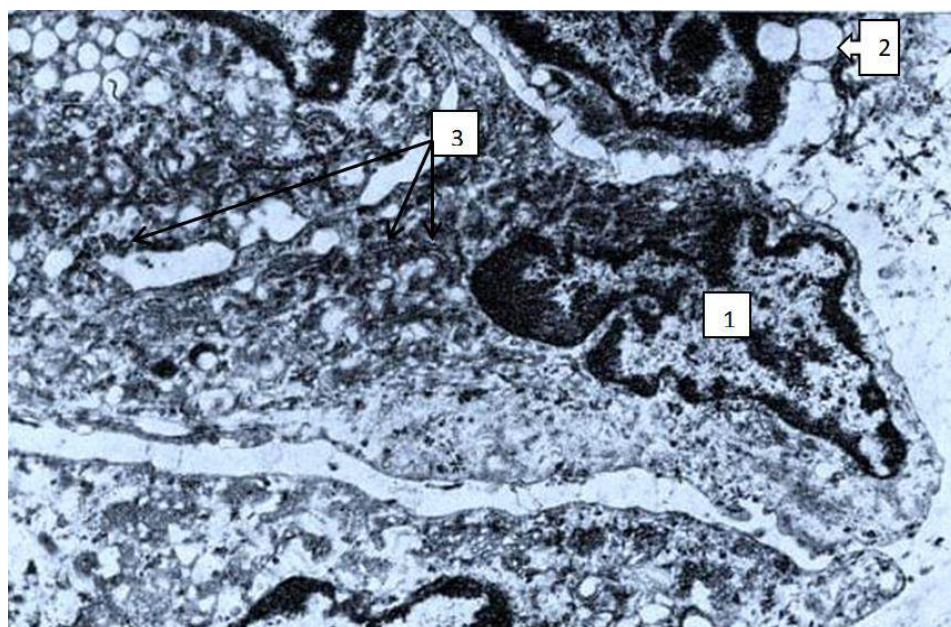
Цитоплазмасида ҳар хил шаклдаги атипик тузилмалар пайдо бўлганлиги, жумладан ядрога яқин соҳада тўқ қора рангли осмиофил доначалар бир жойда тўпланганлиги аниқланади. Айнан ёғ томчилар жойлашган соҳадаги рақ хужайралари юзасида микросўрғичларнинг бўлиши хос белиглардан ҳисобланади. Рақ хужайраларининг цитоплазмаси тўқ ёки оч рангда бўлиб, киритмаларнинг табиатига боғлиқ бўлади (10-расм). Без йўли (проточные) рақ хужайралари цитоплазмасида зич осмиофил оқсилли киритмалар жуда кам бўлиб, органелладаридан миофибриллалар, пиноцитоз пуфакчалари деярлик аниқланмайди.



6.8-Расм. Кўкрак беи рақ хужайраси. Цитоплазмаси тўқ (1), аксарият хужайра цитоплазмасини ядро эгаллаган (2), хужайра органеллари деярлик аниқланмайди. Хужайранинг апиқал соҳасида кам сонли шаклан ўзгарган митохондриялар аниқланади (3). Хроматин таначаларининг диффуз тарқалганлиги аниқланади (4). Ўлчами х5000.

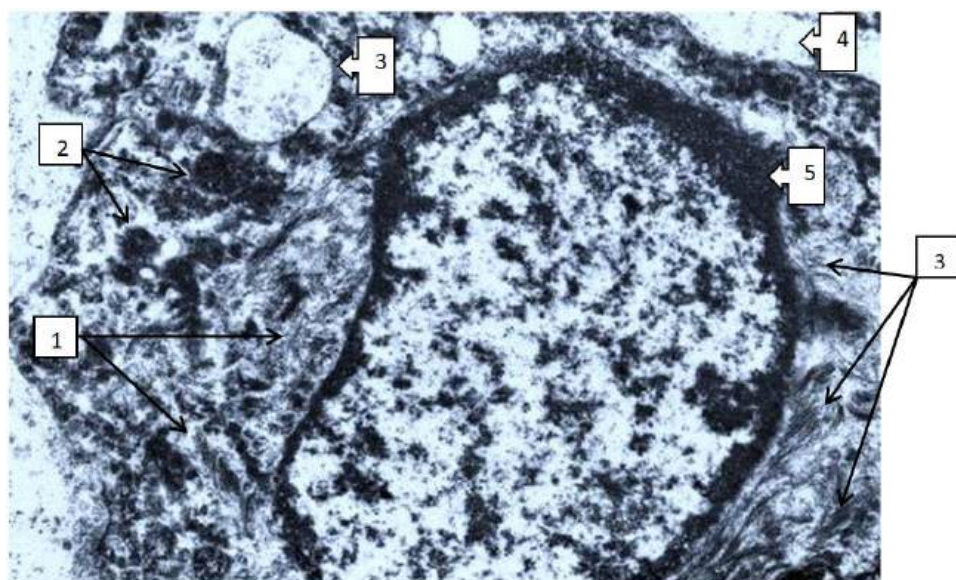


6.9-Расм. Сут безининг ҳавфли ўсмаси. Без йўли рак хужайраси (1), цитоплазмада осмиофил зич жойлашган киритмалар аниқланади (2), хар хил шаклдаги везикулаларнинг цитоплазма бўйлаб тарқалганлиги аниқланади (3), конденсацияланган хроматин таначаларининг ядро бўшлиғида диффуз жойлашиши (4). Ўлчами х6000.

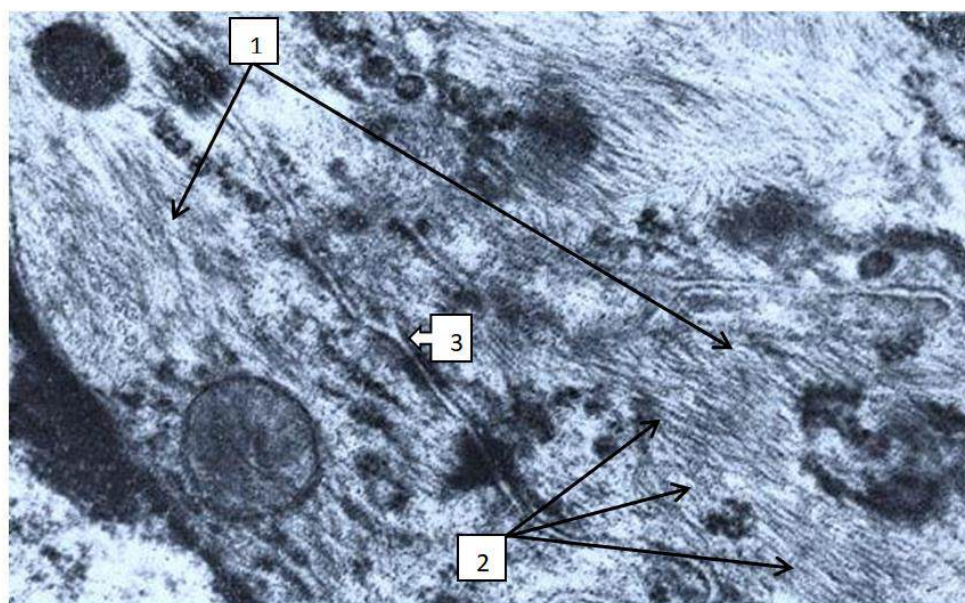


6.10-Расм. Сут безининг ҳавфли ўсмаси. Без йўли типидagi хужайралар ядроси полиморф (1), цитоплазмада хар хил катталиқдаги везикулалар (2), митохондриялар жуда кам сонли бўлиб, фрагментацияга учраган кичик шаклдаги атипик митохондриялар аниқланади, донатор эндоплазматик тўр яхши шаклланган (3). Ўлчами х6000.

Миоэпителиал рак хужайралари хажман кичиклашган, цитоплазмаси тўқ, шаклан нотўғри учбурчак бўлиб, цитоплазмасида жуда кўплаб миофибриллала тутамларининг сақланиб қолганлиги аниқланади. Асосан миофиламент кўринишида бўлиб, гурухли ёки тутамли жойлашганлиги билан аниқланади (11-расм). Цитоплазмада хар хил хаотик жойлашган миофиламентлар аниқланади, миофиламентларнинг асосий қисми ядро мембранаси атрофида жойлашган, периферияда полисомалар аниқланади, йирик везикулалар аниқланади, хужайра атрофида коллаген толали тузилмалар аниқланади. Ядро мембранасининг сегментар қалинлашиши ва цитоплазмага қараб инвагинация кўринишида чўзилиши аниқланади. Миофибрилларнинг аксарияти зич кўринишда, атрофида рибосамаларнинг кўплиги аниқланади. Хужайра мембранаси атрофида липидли доначалар аниқланади. Ядролари йирик нотўғри шаклда бўлиб, жуда кўплаган ўсимталари аниқланади. Ўсимталар липидли киритмалар атрофида инвагинацияланаётганлиги аниқланади (12-расм). Хужайралар оралиғи ва базал мембрана атрофида полидесмасомалар аниқланади. Цитоплазмада миофибриллардан ташқари хар хил катталиқдаги везикуляр тузилмалар аниқланади. Донадор эдоплазматик тўр тузилмаларининг суст шаклланганлиги, гольджи комплекси цистерналарининг кичиклашгани ва липидли киритмаларнинг нисбатан кам учраши аниқланади.



6.11-Расм. Сут безининг хавфли ўсмаси. Миоэпителиал рак хужайраси. Цитоплазмада хар хил хаотик жойлашган миофиламентлар аниқланади (1), миофиламентларнинг асосий қисми ядро мембранаси атрофида жойлашган, периферияда полисомалар аниқланади (2), йирик везикулалар аниқланади (3), хужайра атрофида коллаген толали тузилмалар аниқланади (4). Ядро мембранасининг сегментар қалинлашиши ва цитоплазмага қараб инвагинация кўринишида чўзилиши аниқланади (5) Ўлчами x10000.



6.12-Расм. Сут безининг хавфли ўсмаси. Иккита миоэпителиал рак хужайраси (1). Хужайра цитоплазмасида миофибриллаларнинг кескин шалланиши ва мушак тутамли кўринишга келиши зич кўринишга келиши (2), хужайра мембранаси чегарасида десмасоманинг кўриниши (3). Ўлчами x 20000.

Хулоса

Сут беи ацинар типдаги беи ракида атипик эпителий хужайралари бир жойда зич ҳолда тўпланганлиги, оралик тўқима тузилмалари камлиги, рак хужайраларида полиморфизм кучлилиги, ҳам ядроси, ҳам цитоплазмаси ундаги органеллаларининг турли-туманлигидан кучли атипизмга учраганлиги аниқланади.

Чиқарув найи эпителийсидан ўсган интраканаликуляр ракда хавфли ўсма хужайралари учун хос бўлган ультраструктур ўзгаришлардан, хужайралараро сохта беи йўлларининг бўлиши, рак хужайраларида зич электрон осмиофил протеинли дончаларнинг кўп бўлиши хослиги кузатилди.

Миоэпителиал хужайралар цитоплазмасида хаотик жойлашган зич тутамли кўринишдаги миофибрилляр тузилмалар мавжудлиги, митохондриялари кристалари декристаллизацияга учраганлиги, асосан ипсимон кўринишдалиги, атрофида бириктирувчи тўқима хужайралари жойлашганлиги аниқланди.

VII.БОБ

Сут беи рецидивланувчи ўсмаларининг полифактор тахлили ва рецидивланиш ва метастазланишни башоратлашни моделлаштириш.

Халқаро Саратон тадқиқотлари агентлигининг ҳисоб китобларига кўра , 2020 йилда дунё бўйлаб 19,3 миллион янги саратон касаллиги ва деярли 10 (9,9) миллион саратондан ўлим қайд қилинган.

Аёллардаги сут беи ва бачадон бўйни ракларидан ўлим кўрсаткичлари ўтувчи иқтисодиётга эга давлатларда ривожланган иқтисодиётли давлатларга қараганда анча юқори бўлган (15,0 ва 12,8 100 000 аҳолига ва 12,4 ва 5,2 100 000 аҳолига мос равишда).2040 йилга ракларнинг кўпайиши 28,4 миллион ҳолатга етиши кутилмоқда, бу 2020 йилдагига қараганда 47 % кўпдир ва асосан ривожланаётган давлатларда (64 % дан 95 % гача), ривожланган давлатларга қараганда (32 % дан 56 % гача) демографик ўсишлар ҳисобига кузатилади⁵.

Марказий Осиё давлатларида сут беи раки билан касалланиш даражаси ҳар 100 минг аёлга 4 дан14гача бўлган.Касалликнинг ўзгариши алоҳида давлатларнинг турли минтақаларида ҳудди шу ҳудудда яшовчи маҳаллий ва маҳаллий бўлмаган этник гуруҳлар ўртасидаги касалланиш даражасидаги фарқлар мавжудлиги эпидемиологлар томонидан ҳам аниқланган. Ютуқларга қарамай сут беи саратони диагностикаси ва даволаш соҳасида сўнгги 2 ўн йилликда беморларнинг тахминан 1/3 қисмида касалликнинг ривожланиши кузатилади.Ушбу муаммони тушунтиришнинг калити, албатта , генетик профилга ва қўшимча иммуногистокимёвий хусусиятларга қараб саратоннинг молекуляр субтиплари ва турли ҳуқ-атвор чизиқларини аниқлашдир.

⁵ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. .CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.PMID: 33538338

Охирги тадқиқоталар шуни кўрсатадики, натижалардаги аввал ҳисобга олинмаган тафовутлар этник гуруҳлар ўртасидаги ўсмалар биологиясидаги қўшимча ички фарқларнинг натижаси бўлиши мумкин, турли хилдаги мутацион ўзгаришлар ва люминал ўсмалар ортиб бориши частотасига қарамасдан улар одатда аниқланмайди⁶.

Ҳозирги вақтда сут бези саратонининг дастлабки босқичларида бўлган беморларни тизимли даволаш режаси ўсманинг молекуляр кичик турига асосланади, бошқа томондан бундай мултиген таҳлиллар кам сонли клиникаларида ўтказилади, иммуногистохимик таҳлиллар эса ҳар доим ҳам у ёки бу турдаги молекуляр кичик гуруҳларни аниқлаб беравермайди.

Бу эса яна бир марта прогностик омилларни излаш ва ўсманинг барча хусусиятларини ҳисобга оладиган мураккаб кўп функцияли алгоритмларни ишлаб чиқариш заруриятини таъкидлайди⁷.

Ҳозирги замон тадқиқотлари операция қилиниши мумкин бўлган сут бези раklarини башоратловчи кундалик клиник амалиётда фойдаланиладиган 3 та энг кучли асосий белги – лимфатик тугунларнинг жараёнга тортилиши, бирламчи ўсма ўлчамлари, ва ўсма градацияси эканлигини тан олади.

Ўсманинг рецидивланишини башорат қилиш учун Ноттингем прогностик индекси (НПИ) , тугун ҳолати, ўсма ҳажмини , гистологик даражасини , ўсма

⁶ Hill HE, Schieman WP, Varadan V. Understanding breast cancer disparities-a multi-scale challenge. Ann Transl Med. 2020;8(14):906.

⁷ Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хузина Д.Р. Разработка прогностической модели для рака молочной железы I стадии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2021;17(2):14-22. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-14-22>

биологик хусусиятларини ва метастаз эхтимолини бирлаштирадиган восита сифатида қўлланилади.

НПИ кўрсаткичи қуйидагича ҳисобланади $[0,2 \times \text{ўсма хажми (см)} + \text{лимфа тугунлари босқичи (1- тугун манфий; 2 .1-3 мусбат тугунлари; 3. } \geq 4 \text{ мусбат лимфа тугунлари)} + \text{гистологик даража (1- яхши дифференциаллашган; 2 – ўртача дифференциаллашган; 3 – паст дифференциаллашган)}$.

Ушбу маълумотни олиш учун патология ҳисоботлари сўралган ва ҳар бир иштирокчи учун НПИ ҳисоблаб чиқилган. Олдинги тадқиқотларга асосланиб, яхши прогноз НПИ $\leq 4,4$ ва ёмон прогноз НПИ $> 4,4$ сифатида белгиланган.

Рецидивсиз яшаш учун таъсир қиладиган алоҳида омилларни баҳолаш учун Каплан-Мейер эгри чизикларидан фойдаланилади (log-rank test). Рецидивсиз яшашга таъсир қилувчи прогностик омилларни баҳолаш учун Коксинг пропорционал рисклар модели жамланмаси қўлланилди. НПИ инвазив сут беи раки билан оғриган беморларда оқибатга таъсир қилувчи ишончли предиктор ҳисобланади.

Тиббий омилларни қайта ишлашнинг математик алгоритмларини ишлаб чиқмасдан рақамли технологияларни муваффақиятли амалга ошириш мумкин эмас. Ҳозирги вақтда омиллар тахлили ҳар қандай жиддий статистик тахлилнинг, жумладан рақамли технологиялардан фойдаланишнинг ажралмас қисми бўлиб социология, иқтисод каби ўрганилаётган объектларнинг кўп параметрли тавсифи билан шуғулланадиган илмий фахнларнинг асосий воситаларига киритилган⁸.

⁸ Лебедев, С. Н. Показатели общественного здоровья и критерии оценки деятельности системы здравоохранения // Главный врач: вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2020. – N 7. – С. 3-6.

§ 7.1 . СУТ БЕЗИ ЎСМАЛАРИНИНГ РЕЦИДИВЛАНИШИ ВА МЕТАСТАЗЛАНИШИНИНГ МАТЕМАТИК ТАХЛИЛИ.

Биз қиймат ва ишончлиликини ҳисоблаш учун оддий математик алгоритмни ишлаб чиқдик ва улар бинар маълумотлар тахлили учун қўлланилади - "Махсус вазнли омил қиймати" (МВОҚ) ёки "Омил коэффиценти" (ОК).

Сут беzi рақларини математик тахлилини ўтказиш учун 75 анамнестик, клиник ва гистологик омиллар (мезонлар) танлаб олинди (Расм 7.1). Омиллар тахлилини ўтказиш учун кузатувдаги барча ҳолатлар Гистологик классификацияни⁹ ҳисобга олган ҳолда нозологик принципга асосан бир гуруҳга бирлаштирилди. Бу гуруҳлашга асос қилиб ўсмалар инвазивлиги тамойили олинди. Материалнинг ретроспектив тахлили рецидивлар ва метастазлар беморлар гуруҳлари контекстида бундай белгиларсиз гуруҳларга нисбатан ва ўрганилган ҳолатларнинг асосий қисмига нисбатан ўтказилди. (7.1 жадвал)

Омилли факторнинг амалиётда қўлланиши учун биз тақдим қилаётган ишимизда бинар маълумотлар учун қуйидаги формулалардан фойдаландик

$$OK = (S_{TG} / SK_{Gc}) / N_{TG}$$

Вариацион қаторлар учун:

$$OK = (S_{TG} / S_{Gc})$$

ОК- омил коэффиценти

S_{TG} – суммар коэффицент (миқдор суммаси ёки текширилаётган гуруҳдаги омилнинг ўртача миқдори)

⁹ Tan PH, Ellis I, Allison K, et al The 2019 WHO classification of tumours of the breast . *Histopathology* . 2020 ; 77 (2) : 181 – 185 .

S_{гс} – суммар коэффициент (миқдор суммаси ёки умумий жамаланган омилнинг ўртача қиймати)

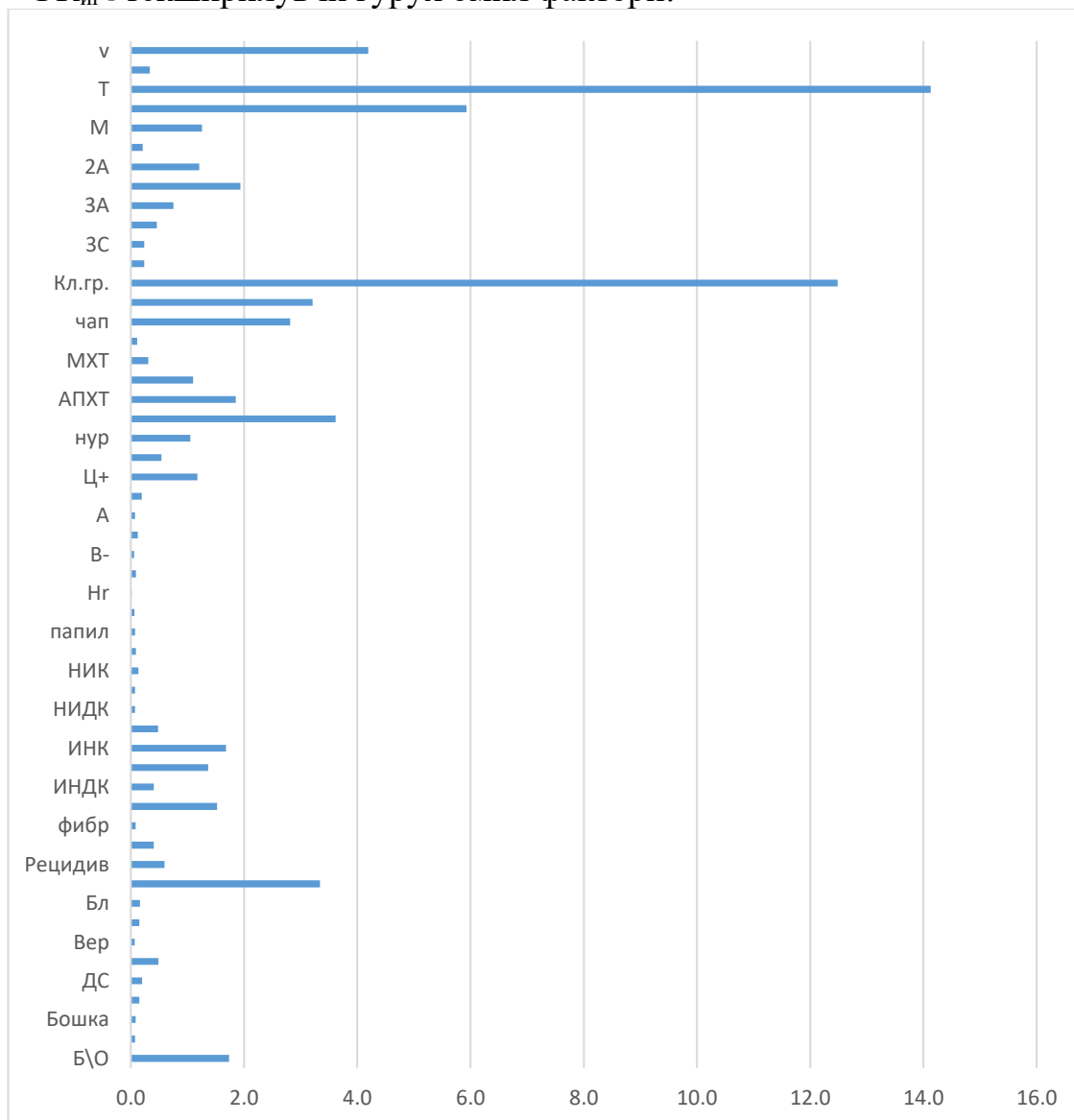
N_{тг} – текширилаётган гуруҳдаги кузатувлар сони

$$ИВО_{иг} = \Phi K_{гс} - \Phi K_{иг}$$

ИВО оғишнинг интеграл вектори

$\Phi K_{гс}$ – умумий жамланган омил коэффициентини

$\Phi K_{иг}$ – текширилувчи гуруҳ омил фактори.



Расм 7.1. Сут беги ўсмаларининг рецидивланиш ва метастазлари билан юқори корреляция қилувчи омилларининг мутлақ қийматлари ва пайдо бўлиш частотаси.

Таблица 8

Сут беги ўсмаларининг жамланган омиллари ва гурухларнинг омилли
коэффициентлари (n 821) /

	Умумий гр	НИК	in situ	ИДК	ИДК-Рц	ИПК	ИПК-Рц	Бошқалар	Бошқалар-Рц
v	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,00	0,03	0,03	0,04
заб	0,33	0,59	0,14	0,37	0,22	0,41	0,55	0,39	1,24
1	0,04	0,12	0,07	0,04	0,10	0,08	0,07	0,01	0,05
2	0,29		0,89	0,13	0,59	1,08	0,58	0,03	0,22
3	0,09				0,54				0,54
T	14,13	0,08	0,17	0,01	0,06	0,01	0,07	0,02	0,12
N	5,93	0,04	0,12	0,00	0,03	0,00	0,03	0,01	0,07
M	1,26	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,02
Кл.гр.	12,49	0,08	0,17	0,01	0,06	0,01	0,06	0,02	0,12
унг	3,21	0,41	0,09	0,52	0,47	0,54	0,44	0,57	0,65
чап	2,81	0,59	0,91	0,46	0,50	0,44	0,50	0,41	0,35
икки	0,11			0,02	0,03	0,02	0,06	0,02	
1A	0,21	0,04	0,09	0,02	0,03	0,05	0,03	0,02	
2A	1,21	0,26	0,18	0,15	0,19	0,24	0,31	0,16	0,06
2B	1,94	0,30	0,36	0,35	0,28	0,34	0,19	0,21	0,35
3A	0,75	0,30		0,13	0,17	0,14	0,13	0,03	0,12
3A	0,75	0,30		0,13	0,17	0,14	0,13	0,03	0,12
3B	0,46		0,09	0,08	0,03	0,08		0,11	0,06
3C	0,24	0,04	0,18	0,04	0,03	0,03	0,03	0,05	0,06
4	1,28	0,07	0,09	0,23	0,28	0,13	0,31	0,41	0,35
МХТ	0,31	0,04		0,05	0,06	0,05	0,09	0,03	0,18
ПХТ	1,10	0,11	0,27	0,14	0,50	0,12	0,50	0,24	0,65
ПХТ+МТ									
X	1,30	0,11	0,27	0,18	0,53	0,15	0,56	0,26	0,71
АПХТ	1,85	0,11	0,18	0,38	0,50	0,24	0,50	0,28	0,47
НПХТ	3,62	0,70	0,64	0,74	0,50	0,56	0,44	0,44	0,47
Нур	1,05	0,04	0,18	0,15	0,47	0,11	0,50	0,22	0,59
регрес	0,54	0,04	0,18	0,08	0,14	0,09	0,06	0,08	0,12
Ц+	1,17	0,11		0,17	0,50	0,08	0,31	0,47	0,53
Ц-	0,19		0,09	0,04	0,14	0,01	0,09	0,04	0,06
A	0,08			0,00		0,02		0,01	
B	0,13			0,02		0,03		0,01	
B-	0,06			0,01		0,01	0,03	0,01	
B+	0,09		0,09	0,02		0,01		0,03	
Hr	0,01			0,00		0,00			
TH	0,06					0,02	0,03	0,01	
фибр	0,08							0,04	
папил	0,08					0,00		0,08	0,06
in situ	0,09		1,00			0,01			

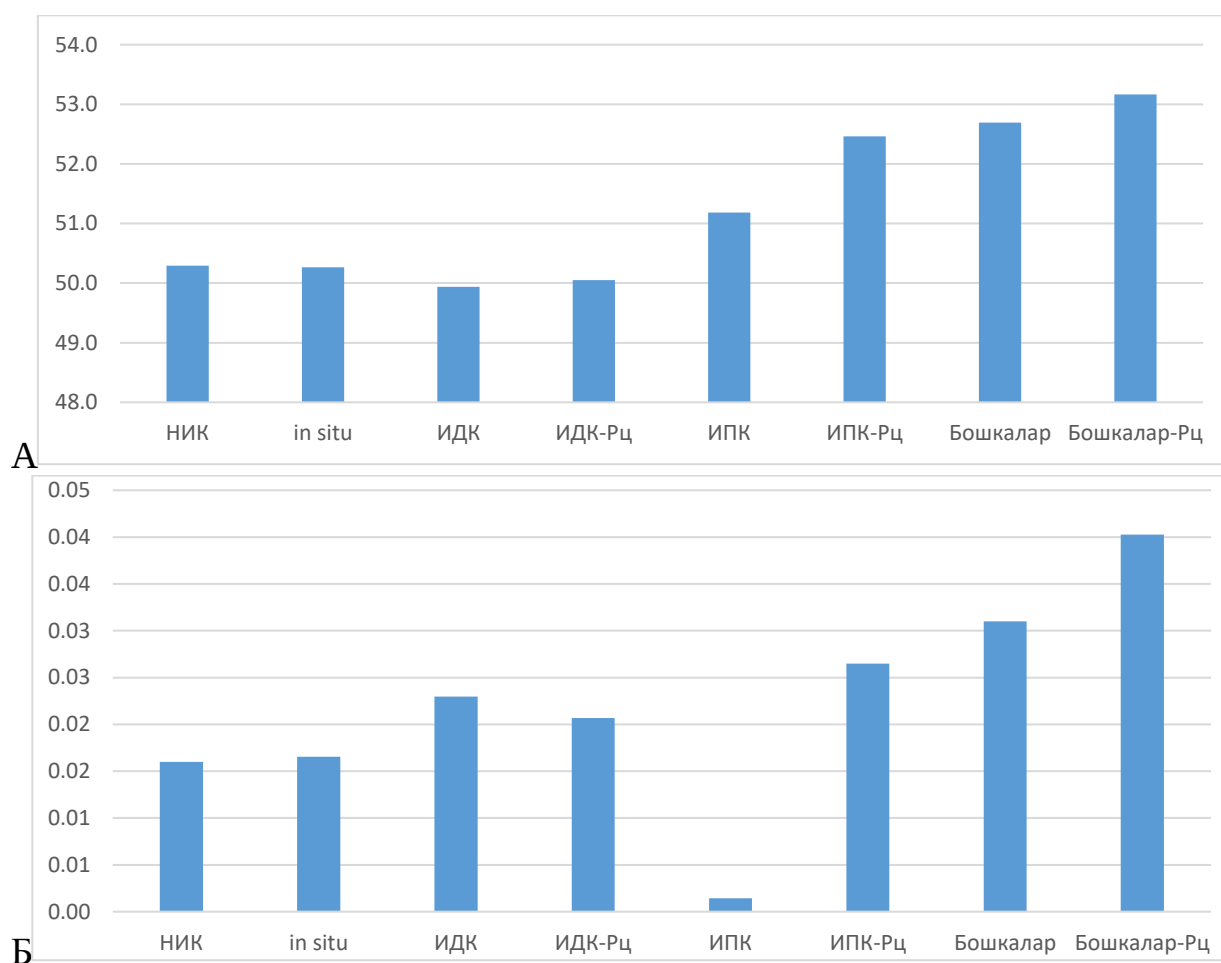
	Умумий гр	НИК	in situ	ИДК	ИДК-Рц	ИПК	ИПК-Рц	Бошкалар	Бошкалар-Рц
НИК	0,13	0,22		0,00		0,03	0,03		
НИПК	0,08	0,41							
НИДК	0,08	0,37						0,01	
АДК	0,48			0,01	0,03	0,01	0,06	0,45	0,47
ИНК	1,68			0,83	0,86				
ПК	1,37					0,47	0,53		
ИНДК	0,40			0,17	0,08	0,03			
ИНПК	1,52					0,53	0,47	0,01	0,06
пр	0,40				0,06			0,42	0,41
Мд	3,34	0,52	0,55	0,54	0,75	0,57	0,63	0,43	0,53
Бл	0,16			0,02	0,03	0,03	0,09	0,02	0,12
РМЭ	0,15			0,03		0,02	0,06	0,03	0,12
Вер	0,07				0,06	0,02		0,01	
СР	0,49	0,07	0,27	0,06	0,06	0,06	0,19	0,09	
ДС	0,20	0,04	0,09	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	
Пл	0,15			0,03		0,02	0,03	0,03	0,06
Бошка	0,08			0,00		0,02	0,03	0,02	0,06
ТОЭ	0,08			0,02		0,01			0,06
Б\О	1,74	0,41	0,18	0,33	0,11	0,27	0,03	0,38	0,12
ЛУ	0,32	0,04	0,09	0,04	0,11	0,05	0,09	0,04	0,06
Мет-мн	1,34	0,07	0,27	0,18	0,36	0,15	0,47	0,41	0,53
Мет-ед	1,12	0,07	0,27	0,18	0,33	0,15	0,38	0,20	0,24
Рецидив	0,60		0,09		1,00		1,00		1,00
Мд	3,34	0,52	0,55	0,54	0,75	0,57	0,63	0,43	0,53
Бл	0,16			0,02	0,03	0,03	0,09	0,02	0,12
РМЭ	0,15			0,03		0,02	0,06	0,03	0,12
Вер	0,07				0,06	0,02		0,01	
ДС	0,20	0,04	0,09	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	
Пл	0,15			0,03		0,02	0,03	0,03	0,06
Бошка	0,08			0,00		0,02	0,03	0,02	0,06
ТОЭ	0,08			0,02		0,01			0,06
Б\О	1,74	0,41	0,18	0,33	0,11	0,27	0,03	0,38	0,12

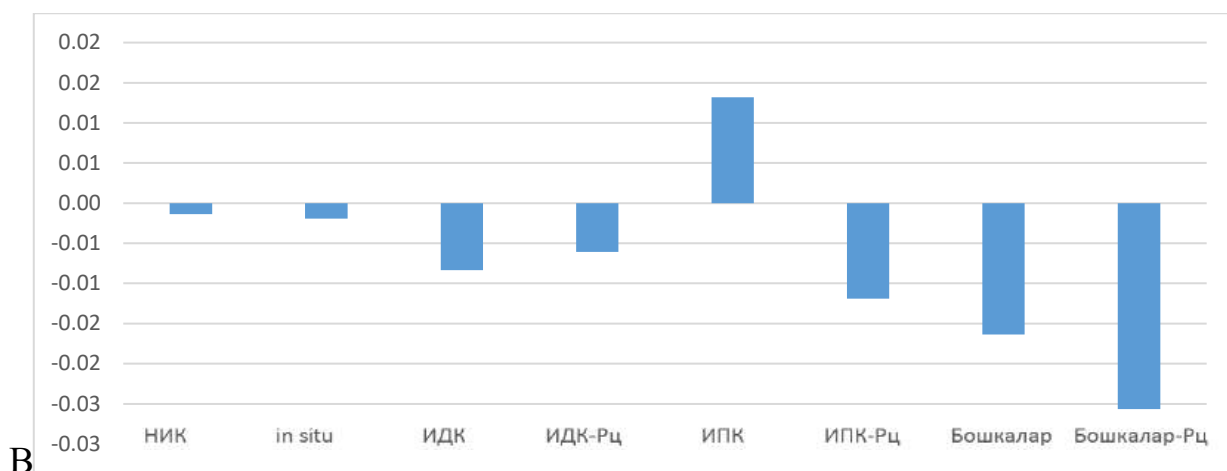
Изох: $\Phi K < 0,05$.нинг барча кўрсаткичлари учун ишончлилиқ интервали.

Ўртача ёшнинг корреляция тахлили юқори гистологик даража ва беморнинг ёмон натижалари орасидаги боғлиқликни кўрсатди. Инвазив бўлмаган ва инвазив саратон ўртасидаги энг муҳим тафовутга эга бўлган беморлар гуруҳларида фарқлар аниқланди (log-rank = 104; $P < 0,001$; ва log-rank = 44; P

<0,001). 001), такрорий гурухлар ўртасидаги нисбат ҳам муҳим эди (log-даражали = 90; $P < 0,001$; ва log-даражаси = 30; $P < 0,001$), кейин эса лобуляр ва каналли (log-rank = 18; $P < 0,001$; ва логарифмик даражаси = 9,3; $P = 0,002$ мос равишда рецидивлар учун).

Инвазив дуктал карцинома билан оғриган беморлар гуруҳида кузатилган экстремум бу белгининг сезиларли даражада кенгайиши билан боғлиқ эди. Шунини таъкидлаш керакки стандарт миқдорий статистик ишлов бериш ушбу тенденцияни очиқ бера олмади (7.2-А-расм), ўз навбатида ОК ва ИВО кўрсаткичлари ушбу тенденцияни ишончли акс эттира олди (7.2-расм, Б,В).

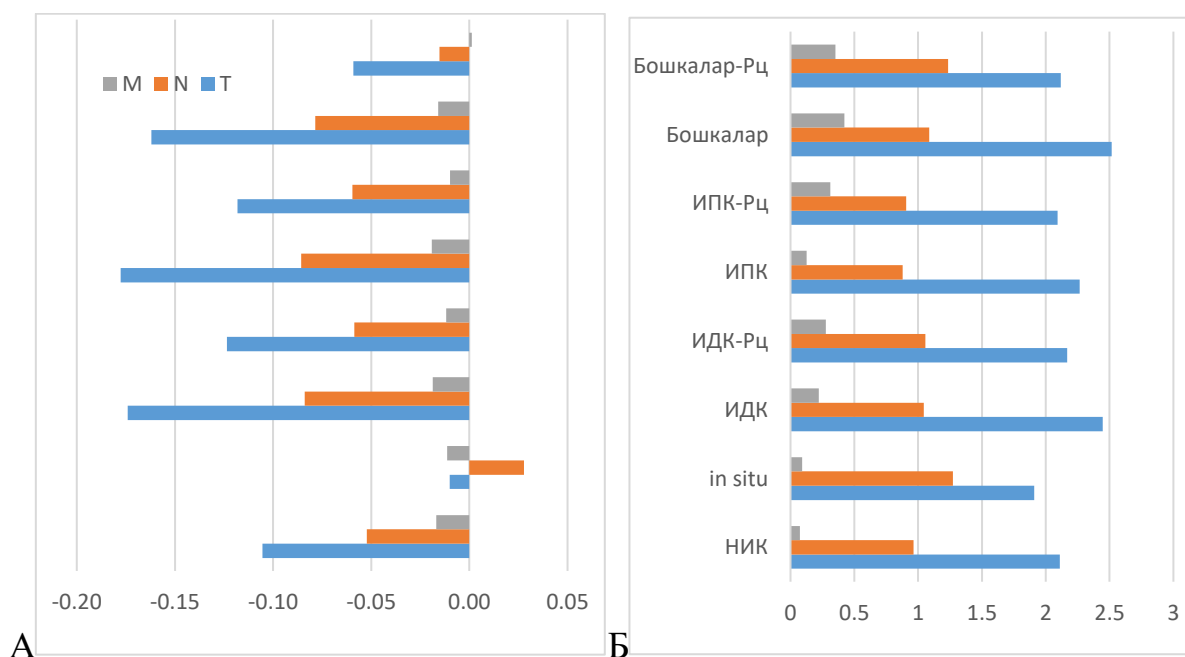




Расм 7.2. Ёш медианасининг омилли фактори графиги.

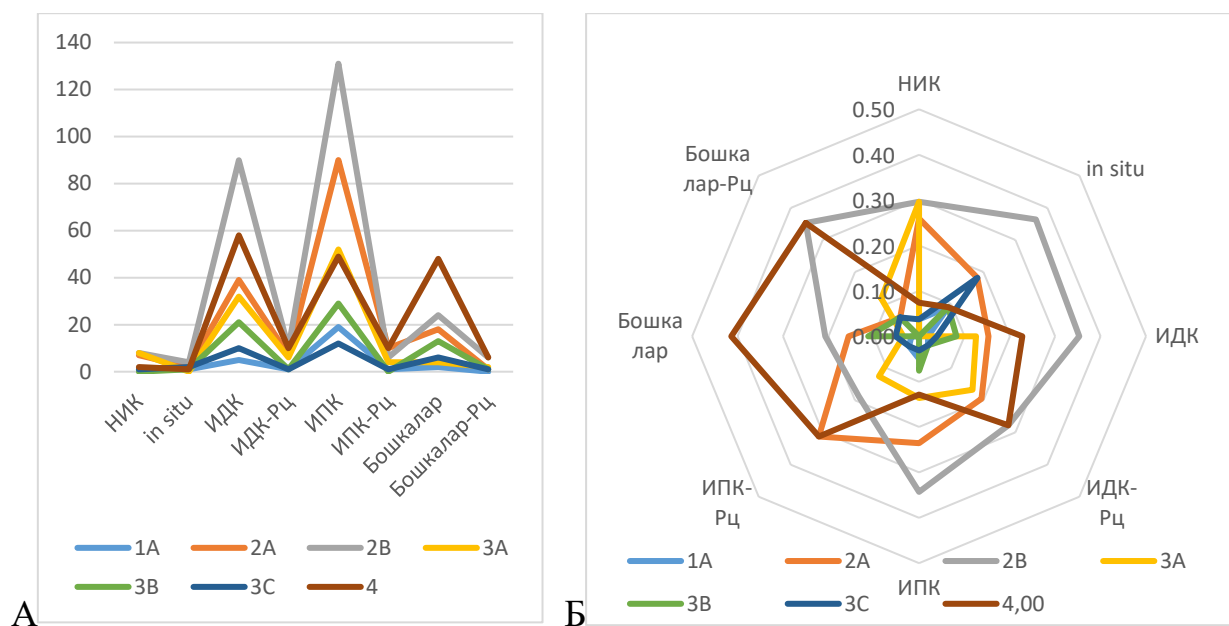
А) мутлоқ кўрсаткичлар, Б) ОК кўрсаткичлари. В)ИВО кўрсаткичлари.

Гистологик гурухлар бўйича TNM кўрсаткичларининг кўп омилли тахлили рецидивлагниш ва метастазланиш векторларига (Расм. 7.3, 7.4.) нисбатан паст поғонали корреляцияни кўрсатди ($P = 0,73$; $\Phi K = 0,96$ [95% ДИ, от 0,76 до 1,2] и $P = 0,33$; ИВО = 1,1 [95% ДИ от 0,9 до 1,3]). Бунда in situ гурухида инверсион тенденция кузатилди (Рис 7.3), бу эса кейинги инвазия ва метастазланишга кўрсатадиган «хийла» тенденциясидир.



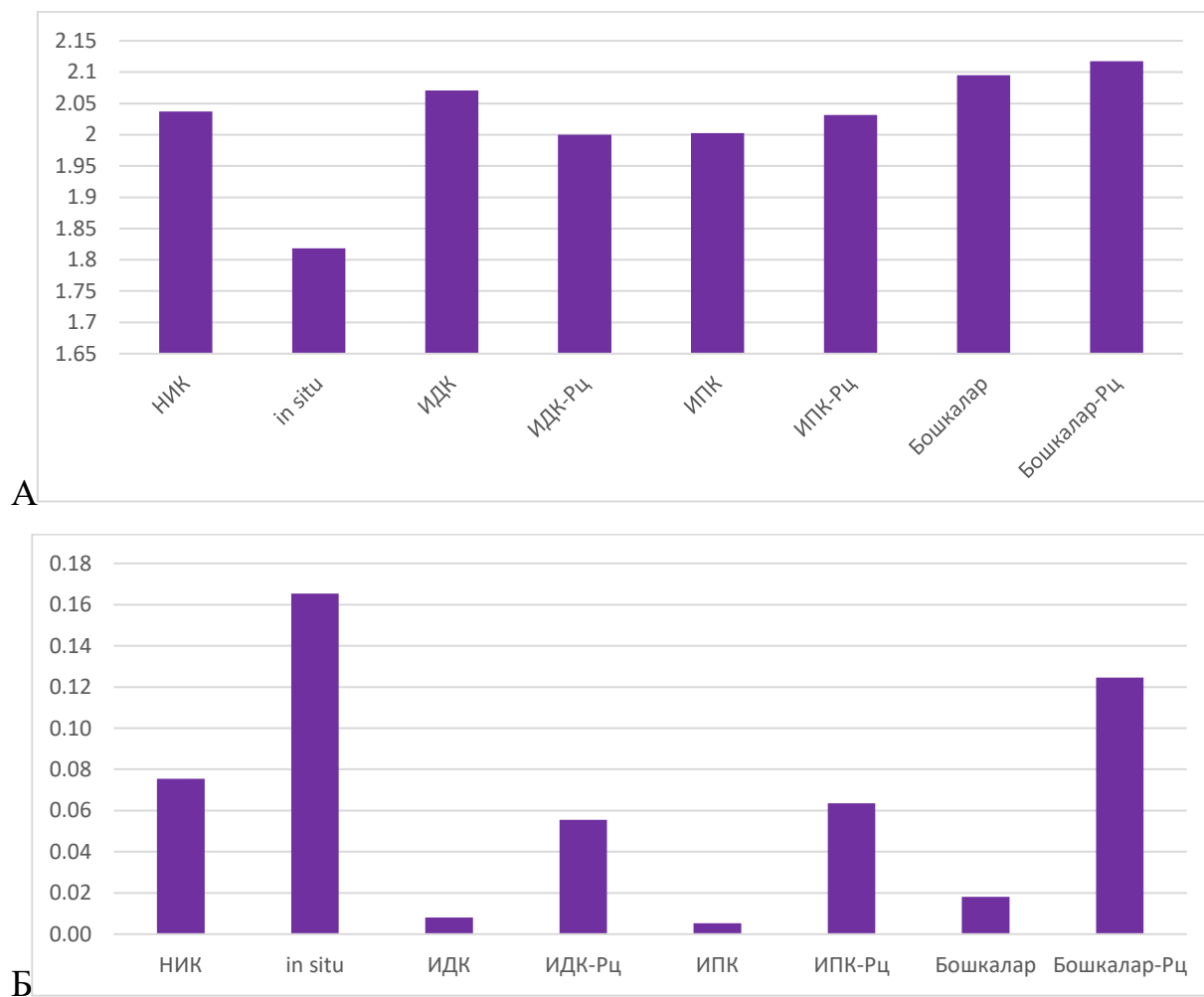
Расм 7.3.Рецидивланишнинг TNM омиллари статусига боғлиқлиги.

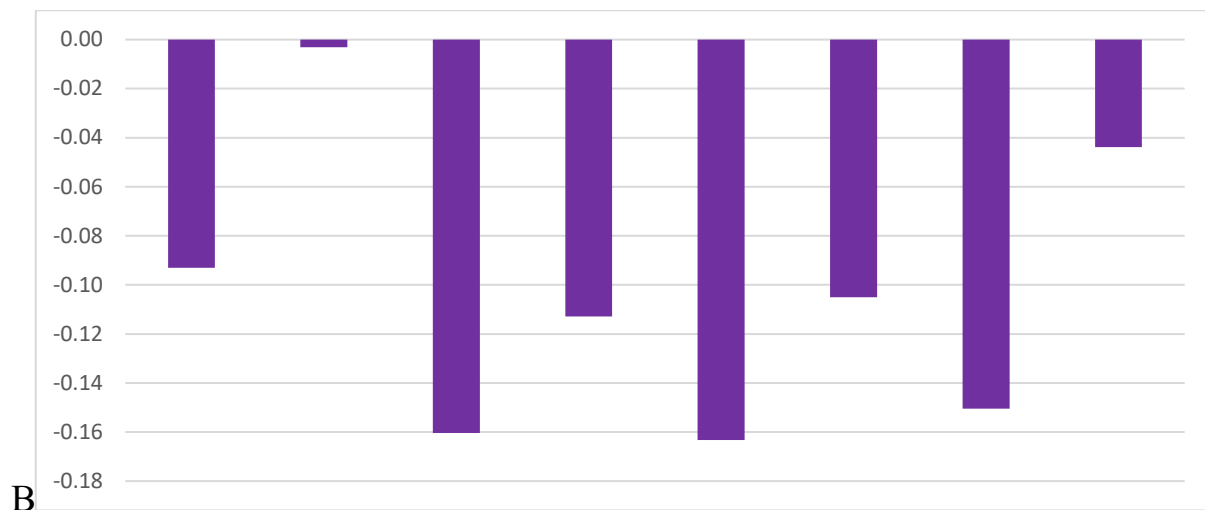
А), ИВО, Б). мутлоқ кўрсаткичлар /



Расм 7.4. Ўсма даврларининг график омилли тахлили – поляризация 2В ва 4- давр , рецидивланиш билан паст корреляцион боғлиқлик

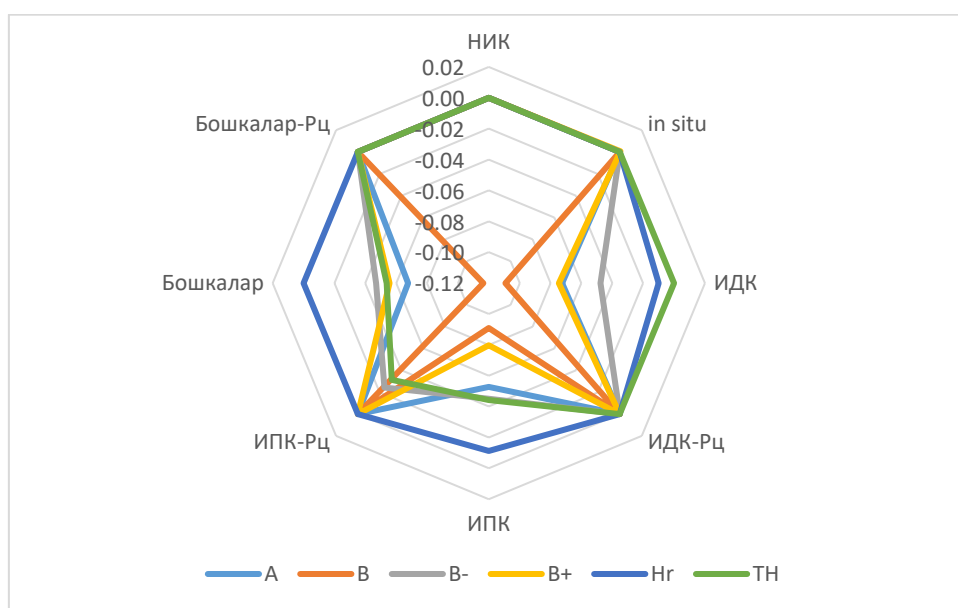
А). мутлоқ кўрсаткичлар Б), ИВО,



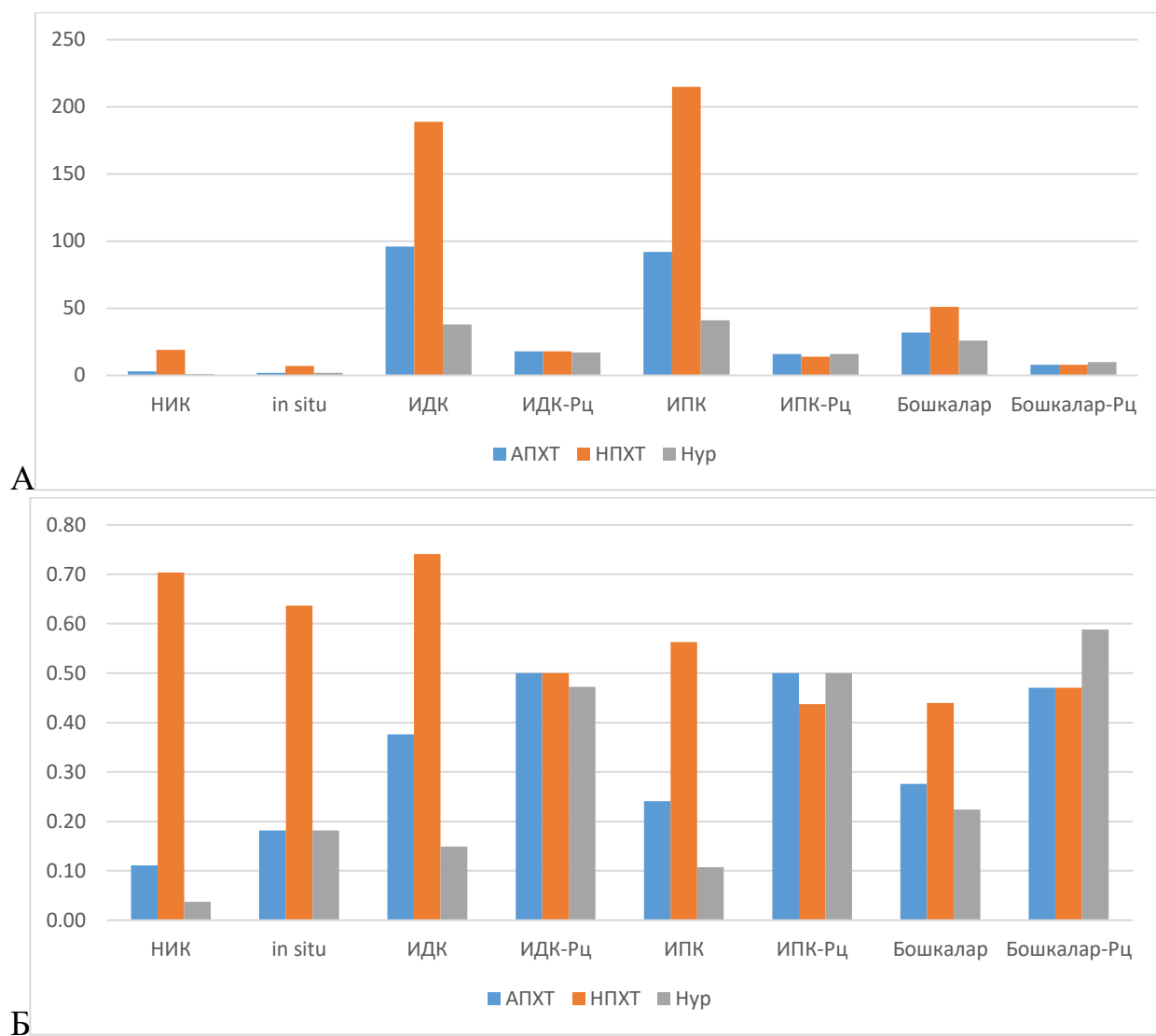


Расм 7.5. Хужайра градацияси даражалари, ОК ва ИВО нинг чизиқли боғлиқлиги.

.А) мутлоқ кўрсаткичлар, Б). ОК кўрсаткичлари.В) ИВО кўрсаткичлари.

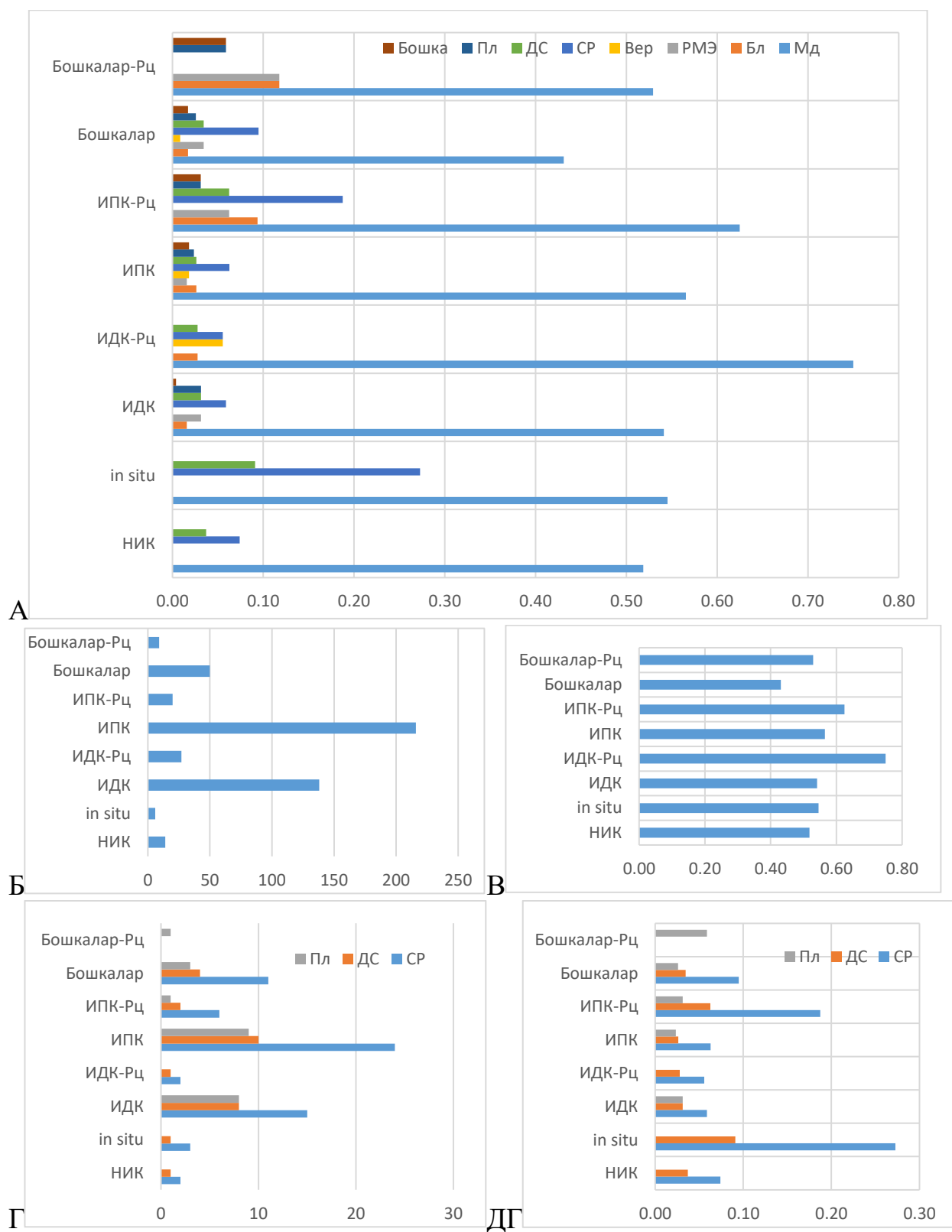


Расм 7.6 Рецидивланувчи ўсмаларнинг молекуляр-генетик статуси (ИВО).



Расм 7.7 Химио- ва нур терапиясининг рецидивланган сут беги ўсмаларига таъсири

А) мутлоқ кўрсаткичлар, Б) ОК.



Расм 7.8 Рецидивланувчи ўсмаларнинг оператив аралашувлар хажми билан боғлиқлиги.

**§ 7. 2 . Кўкрак беги ўсмаларининг рецидивланиш ва метастазланишини
башоратлашни компьютерда моделлаштириш усули.**



Расм 7.8 Кўкрак беги ўсмалари билан касалланишни башоратлаш модели.

ХОТИМА

Сут беи саратонининг рецидивланиши клиник ва морфологик нуқтаи-назардан долзарб бўлиб, етарли даражада охиригача ўрганилмаган ва бир канча муаммоларни юзага келтиради. Йиллар давомида СБР касаллиги рецидивини башорат қилиш, даво тактикаларини ишлаб чиқиш бўйича бир қатор ишлар амалга оширилган. Сут беи саратонининг асоратларини эрта ташхислаш ва клиник - морфологик жиҳатларини такомиллаштириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва самарали даволаш тизимини яратиш бугунги кунда жуда долзарб ҳисобланади, чунки нотўғри даволаш рецидивлар ва ўлим кўрсаткичларининг ошишига сабаб бўлади. Сут беи саратони, бирламчи ўчоғи кўкракда жойлашган ва эрта босқичларда даволанган, ўсма ўзак ҳужайралари мавжудлиги ва ўсма ҳужайраларининг нисбатан агрессив фенотипга трансформацияланиши сабабли ҳали ҳам рецидивланиш имкониятига эга [42]. Ўсма ўзак ҳужайралари, шунингдек трансформацияланган ўсма ҳужайралари анъанавий даволаш усулларига турғун ва метастазланишнинг юқори даражасига эга. Сут безининг рецидивланувчи саратони одатда агрессив ҳужайралар фоизининг юқорилиги билан характерланади [48]. Сут беи ракиннинг локал рецидивлари тахминан 75 фоиз ҳолатларда ўтказилган операциялардан кейин 5 йил давомида юзага келади, адабиётларда ундан каттароқ муддатларда юзага келиши мумкинлиги тўғрисида ҳам маълумотлар келтирилган. К.А. Joseph et al. эса 90 ёшар аёлда радикал мастэктомия операциясидан 40 йил ўтиб кўкрак соҳасида локал рецидив юзага келганини ёзишган. Локал рецидивларининг юзага келиш муддатлари жуда катта прогностик аҳамият касб этади. Рецидивларнинг юзага келиш муддатлари ўсмаларнинг биологик ҳаракатини белгилаши мумкин, секин ўсувчи ўсмаларда у 2 йилдан кўпроқ, тез ўсувчи ўсмаларда 1 йилдан камроқ муддатларда ривожланиши мумкин [2]. Бошқа тарафдан рецидивларнинг юзага келиши муддатлари беморларнинг ёши, бирламчи ўсма ўлчамлари, аксилляр лимфатик тугунлар шикастланиши, ёмон сифатлилик даражалари каби прогностик омиллар билан корреляция қилинади [4, 6] [1].

Сут беи ракини даволашда онкологиядаги барча усуллардан: хирургик, нур, медикаментоз (химио-, гормоно-, иммунотерапия) фойдаланилади.

Сут беи ракининг даволаш усули ўсманнинг даври, клиник шакли, беморнинг ёши ва умумий ҳолати, шунингдек усмаларнинг, организмнинг ҳолатини характерловчи (гормонал, иммун, б.ш) хусусиятлари каби кушимча маълумотларни инобатга олган ҳолда танланади. Аммо даволашнинг муваффақияти усманинг эрта даврлари, унинг лимфоген метасталари бўлмаган муддатларда сезиларли бўлади. Колган купгина ҳолатларда эрта ёки кеч касалликнинг рецидиви юзага келади бу эса уз навбатида бирламчи усманинг ёмон сифатлилиги билан характерланади [57].

Баъзи маълумотларга караганда метастазлар кузатилмаган ҳолатларда рецидивлар 4 % , лимфо тугунларига метастазлар бўлганда эса 22% ҳолатларда кузатилади [65,94,130]. Бошқа маълумотларга караганда локал рецидивлар 9-17% беморларда 10 йил давомида кузатилади [30,81]. Рецидивсиз беш йиллик яшаш муддати усмаларнинг медиал локализациясида 66,3%, латерал жойлашувдаги беморларда - 74,2% ташкил қилган [76]. Сут беи рақларининг 10 йиллик муддатдаги рецидивларнинг юзага келиш эҳтимоли усмаларнинг катталиги 1 дан 2 см гача бўлганда 25%, T2K0M0 бўлганда эса 30-35% га етади [16]. Шундай қилиб сут беи ракини даволашдаги ҳозирги замон ютуқларга қарамасдан, рецидивларнинг юзага келиш ҳолатлари юқорилилигича қолмоқда ва бунда рецидивланувчи усмаларни даволаш бўйича ягона даволаш тактикаси ишлаб чиқилмаган адабиётлардаги маълумотлар эса бир хилда эмас, бу эса уз навбатида даволаш тактикасини ишлаб чиқиш, натижаларни қайд қилиш бўйича назарий ва амалий қизиқиш уйғотади. Сут беи рақларининг рецидивлари юзага келишида сабабларнинг турлича эканлилиги беморларнинг аҳолини тугри баҳолашда ҳатоликларга олиб қилиши ва умидсизликка сабаб бўлиши мумкин аммо шунга қарамасдан ҳамма ҳолатларда дорилардан, нурдан ва хирургик усуллардан фойдаланиб касалликнинг ремиссиясига ва стабилизациясига эришиш зарур. Сут беи ракининг локал рецидивлари радикал мастопатияни утқазган 42,5 % беморларда ва сут безининг радикал

резекциясини утказган 55,8 % беморларда кузатилди. Органсақловчи операциялар учун беморларнинг саралаб танлаб олиниши (ёш аёллар, усманинг кичик хажми, аксилляр лимфа тугунларининг шикастланиши йуклиги) ва операциядан кейинги нур терапиясининг кулланилиши уларда рецидивларнинг юзага келишини кечки муддатларга чузилишига сабаб була олади. Рецидивларни даволаш бир тарафдан уларнинг тез диссеминацияга мойиллиги, бошқа тарафдан организмнинг бирламчи шикастланишида резервларнинг камайишига олиб келганлиги учун жуда мураккаб ҳисобланади. Бу йуналишда ўтказилган текширувлар натижасида шулар аниқланганки: терапевтик тактика бирламчи ўсмани даволаш ва рецидивларнинг юзага келиши орасидаги интервалнинг муддати, локал ёки тарқалган характердаги шикастланиш, беморнинг умумий ахволи, ёш ва менструал статус, усмалардаги стероид гормонлар рецепторлари микдори, ўтказилган химио- ва гормонотерапия ва унга қарши жавоб реакциясига боғлиқ [57,69,76,89,97,121,131]. Хужайраларининг базал дифференциаллашган сут беzi саратони [37] мисолида маҳаллий (локал) ва регионар рецидивларни эътиборга олган ҳолда саратон рецидивлари таҳлили ўтказилган. Маҳаллий (локал) рецидивлар теридаги амалиёт чандиғи ўрнида ва безнинг тери ости ёғ тўқимасида келиб чиққанлиги аниқланган. Регионар рецидивлар безнинг секторал ёғ тўқимасида, олиб ташланган ўчоқ атрофи соҳасида, шунингдек мастэктамияда ёки секторал резекцияда сақлаб қолинган кўкракнинг катта мушагида келиб чиққан. Муаллифлар, рецидивлар келиб чиқиш сонини белгилайдиган омили бўлиб, сут беziдаги амалиёт кесмаси қирраларининг ҳолати деб ҳисоблашади. Сут безининг базал дифференциаллашган хужайрали инфильтратив саратони бор гуруҳидаги беморларда ўсмани комбинирланган ва комплекс даволашдан кейин рецидивланиш ҳолатлари кузатилмаган. Хужайралари люминал дифференциаллашган сут беzi саратони бор беморларда 6,8 % ҳолатларда кўпинча маҳаллий рецидив ривожланган. Бу шу билан боғлиқки, ушбу гуруҳдаги беморларда орган сақловчи амалиётларни нисбатан кенг

кўлланилган. Беморларнинг учта гуруҳида рецидивлар келиб чиқиш сонидан статистик аҳамиятга эга фарқлар аниқланмаган. Лимфатик тугунлар шикастланиши ва ўсма ўлчамлари мастэктомиядан кейинги даврдаги асосий хавф омили ҳисобланса, беморнинг ёшлиги ва *in situ* канал карциномасининг борлиги кўкракни сақлаб қолиш билан қилинган даволашдан кейинги асосий хавф омили бўлади. Турли хил клиник ва гистопатологик детерминантлар нур терапиясига нисбатан ҳар хилдаги жавоб реакцияларига олиб келади ва янада ишончли индивидуаллаштирилган ва кейинчалик беморлар танлаган ҳар хил жарроҳлик аралашувлари орқали бажариладиган даволаш усуллариининг зарурлигини кўрсатади [96]. Юқорида курсатилган факторлардан келиб чиқиб даволаш ишларини стандартизациялаш ва ҳар бир индивидуал ҳолатда конкрет ёндошув бўйича уринишлар амалга ошириш, ижобий самарага олиб келиши аниқланмоқда. Рецидивланувчи сут бези саратонларида патоморфологик текширишлардан шулар аён бўлдики, энг кўп рецидив инвазив карциноманинг иккинчи ва учинчи даражалари билан касалланган беморларда учрар экан. Сут бези саратонини электрон микроскопда текширганимизда сут бези ацинар типдаги безли ракида атипик эпителий хужайралари бир жойда зич ҳолда тўпланганлиги, оралик тўқима тузилмалари камлиги, рак хужайраларида полиморфизм кучлиги, ҳам ядроси, ҳам цитоплазмаси ундаги органеллаларининг турли-туманлигидан кучли атипизга учраганлиги аниқланади. Безнинг чиқарув найи эпителийсидан ўсган интраканаликуляр ракда хавфли ўсма хужайралари учун хос бўлган ультраструктур ўзгаришлардан, хужайралараро сохта без йўллариининг бўлиши, рак хужайраларида зич электрон осмиофил протеинли дончаларнинг кўп бўлиши хослиги кузатилди. Рецидивловчи ракларда миоэпителиал хужайралар цитоплазмасида хаотик жойлашган зич тутамли кўринишдаги миофибрилляр тузилмалар мавжудлиги, митохондриялари кристалари декристаллизацияга учраганлиги, асосан ипсимон кўринишдалиги, атрофида бириктирувчи тўқима хужайралари жойлашганлиги аниқланди. СБР ларини иммуногистохимик текшириб кўрганимизда Орол буйи минтакасида яшовчи сут бези саратони

билан касалланган, аммо даволаниб ёки тўлиқ даволанмай қайта рецидив берган аёлларининг морфологик ўзгаришларини иммуногистохимёвий инновацион усулда 20 нафар беморларга текширув ўтказилган бўлиб, улар гуруҳларга бўлиниб, ўрганилганда люминал А 35 % , Люминал В (Her2-негатив) 30 % , Люминал В (Her2-позитив) 15 % , ва Her2-позитив (люминал бўлмаган) 15 % беморларда аникланди. Базалсимон тури текширув ўтказилган 20 нафар беморларда аникланмади. Бутун дунёда олтин стандарт сифатида тан олинган ушбу иммуногистохимия текшируви ўтказилган беморлардан олинган хулосалар натижасида нафакат беморларда даволаш тактикасини тўғри қўллашга балки қўшимча равишда иктисодий, ижтимоий ва моддий томондан ва ҳаёт сифатини яхшиланишда катта ва муҳим аҳамиятга эгадир.

ХУЛОСА

1. Рецидивларнинг юзага келиши, бирламчи ўсмалар таркалиши билан тўғри пропорционал тарзда ривожланади. Рецидивларнинг юзага келиши ўртача муддати регионар лимфа тугунларда метастазлар булганида қисқа бўлади.
2. Паст дифференциаллашган инвазив сут бези раклари, рецидивларда етакчи бўлиб, рецидивларнинг юзага келиши тулик даво олмаганларда тезрок ва қисқа муддатларда ривожланади.
3. Тулик даволанмаган ёш аёлларда патоморфоз I етакчи бўлиб, улардан фойдаланган ҳолда тез тез назорат текширувларини ўтказиб туриш зарур, бу рецидивларни уз вақтида аниқлаш, тўлиқ комплекс ва комбинацияланган даволашни ўтказиш, беморларнинг рецидивсиз муддатларини, ҳамда ҳаёт сифати умумий кўрсаткичларини яхшилашга имконият яратади.
4. Сут бези ракларининг эрта рецидивларида паренхима устунлик қилса, кеч рецидивларда строма устунлик қилади. Рецидив раklar операцион жарохат, ҳамда бирламчи ўсма аниқланган соҳада юзага келади.

5. Орган сақловчи операцияларда рецидивлар, мастэктомияга қараганда кўпроқ кузатилади. Эрта рецидивларда лимфоцитар инфильтрация жуда кам кузатилиши, кеч рецидивларда аксинча фиброз ва яллиғланиш инфильтрация устунлиги исботланди.

6. Сут бези раки рецидивлари билан даволанган беморларга уларнинг умумий ҳолати, ёши, жараённинг давомийлиги, хирургик аралашувнинг ҳажмини ҳисобга олган ҳолда мажбурий тарздаги тўлиқ даволашни ичига олган комплекс реабилитацион чораларни операциядан кейинги биринчи кунлардан бошлаб тайинлаш рецидивларни даволашдан кейин юзага келадиган асоратларни бартараф қилишда, ҳамда аёлнинг ишга ва oilавий ҳаётга қайтишида катта аҳамият касб қилади.

7. Сут бези раки рецидивларини аниклаш бўйича ишлаб чиқилган математик алгоритмларни қўллаш, сут бези ракиннинг рецидивланиши бўйича прогностик факторларни аниклаш ёндошувларида, узок муддатли натижаларининг яхшилинашига, реабилитацион чораларнинг такомиллаштирилишига хизмат қилади, бу уз навбатида бирламчи усмаси бор беморларга даволаш чораларини белгилашда коррекция киритиш имкониятини яратади

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Александрова Л.М., Старинский В.В., Каприн А.Д. с соавт. Профилактика онкологических заболеваний как основа взаимодействия онкологической службы с первичным звеном здравоохранения // Исследования и практика в медицине. - 2017. - Т. 4, № 1. - С. 74-80.
2. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М. Результаты комплексного лечения операбельного формы трижды негативные рака молочной железы // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №1. – С. 48- 53. (14.00.00; №17).
3. Ватанха С.С. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком молочной железы в городе Баку // Казанский медицинский журнал, 2018 г., том 99, №2 .- С. 287-290.
4. Высоцкая И. В., Летягин В. П., Воротников И. К., с соавт. Очаговая патология молочных желез у девочек подросткового возраста // Вопросы современной педиатрии Том 19, № 4 (2020) с. 303-308. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2139>
5. Герштейн Е.С., Иванников А.А., Чанг В.Л., Огнерубов Н.А., Давыдов М.М., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Иммуноферментное исследование матриксных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевого ингибитора 2-го типа в опухолях больных раком желудка: клинико-морфологические корреляции. // Альманах клинической медицины. 2018;46(4): С. 323–329. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-323-329.
6. Герштейн, Е.С. Тканевые маркёры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // Практическая онкология / под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб. : Центр ТОММ, 2004. – С. 41–50.
7. Гладилина И.А., Федосеенко Д.И., Шабанов М.А. и др. Лучевая терапия больных раком молочной железы I-IIА стадий после

- органосохраняющих операций. Злокачественные опухоли 2017;7(4):5-12.
8. Гришина К.А., Хайленко В.А., Хайленко Д.В., Карпухин А.В. Роль микроРНК в развитии рака молочной железы и их потенциал в качестве биомаркеров этого заболевания. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(3):40-47.
 9. Имянитов Е. Н., Хансон К. П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – СПб.: СПбМАПО, 2007. – 212 с.
 10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) под редакцией. Москва. 2014. [URL:www.oncology.ru/service/statistics/morbidity/2012.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/morbidity/2012.pdf)
 11. Квиникадзе Р.Д. Современные направления лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы (обзор литературы) // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2012 - N12: http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v12/papers/kvini_v12.htm.
 12. Коньшев К.В., Сазонов С.В. Исследование изменений статусов рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и HER2/NEU в опухолевых клетках при регионарном метастазировании рака молочной железы // Общая патология.- Вестник Уральской Медицинской Академической науки, 2019, Том 16, № 3. - с. 322-329. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-322-329
 13. Кравченко Д.Н., Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Никитина Е.А., Хакуринова Н.Д. Рак молочной железы у больных молодого возраста. Особенности прогноза и адъювантной гормонотерапии (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(3):55-63.
 14. Криворотько П.В., Семиглазов В.В., Зернов К.Ю., Палтуев Р.М. Хирургическое лечение. Изучение расстояния от иссекаемого края до опухоли и частота местного рецидива при органосохраняющем

- лечении инвазивного РМЖ //Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы, приложение к журналу «Медицинский совет» № 14, 2017. – с 13-25.
15. Крылов А.Ю., Зубрицкий М.Г., Курстак И.А., Ляликов С.А., Басинский В.А. Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации BRCA1 в тройном негативном раке. Альманах клинической медицины. 2017;45(4): 302-308. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308>.
 16. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. // Практическая онкология. 2010. №11. С. 203-216
 17. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Молекулярные маркеры опухолей в клинике: современное состояние, проблемы и перспективы. // Журнал поликлиника.- 2019.- № 4(1).- С.16-23.
 18. Летягин В.П., Высоцкая И.В., Ким Е.А. Факторы риска развития рака молочной железы // Маммология #4 ' 2006.- с. 10-12.
 19. Марданлы Ф.А., Алиева Ф.К., Джафарова Е.Р. и др. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике за период с января по апрель 2014 года. Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri. 2015; (1): 148–154.
 20. Наврузов С.Н., Ходжаев А.В., Худайкулов А.Т. Рак молочной железы. Проблемы ранней диагностики и профилактики. Методические рекомендации. — Ташкент, 2013.- 24С.
 21. Никитенко Н.В., Сеньчукова М.А., Томчук О.Н. и др. Морфологическая характеристика и прогностическое значение разных типов сосудов при раке молочной железы. Российский биотерапевтический журнал 2016; (3):15-21.
 22. Нурманова А., З.И. Султанова З.И., Аннаоразов Ы.А. Факторы и их роль в заболеваемости, смертность // Vestnik KazNMU №1-2018. – с. 112-114.

23. Орлова Р.В., Вазьян Р.И., Иванова А.К., с соавт. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы / // Вопр. онкологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 244-251.
24. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. Автоматизированный анализ клеточной плотности при раке молочной железы как дополнительный способ повысить объективность и достоверность прогноза рака молочной желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(3):12-6.
25. Порядок патологоанатомической диагностики биопсийного и операционного материала при новообразованиях молочной железы: клинические рекомендации / Г. А. Франк, Ю. Ю. Андреева. Л. Э. Завалишина с соавт. — Москва : Челябинск, 2018. — 40 с.
26. Пузин С.Н., Шургая М.А., Мутева Т.А. с соавт. Возрастная структура и уровень повторной инвалидности вследствие злокачественных новообразований взрослого населения в Российской Федерации в динамике за 2005-2014 гг. // Российский онкологический журнал. - 2015. - Т. 20, № 6. - С. 34-38.
27. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. - 4-е изд., расш. и доп. - Москва : Практ. медицина, 2015. - 688 с.
28. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология. - 2011. - Т. 11. - №. 2. - С. 60-65
29. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2):49-52.
30. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В. с соавт. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / // Вопросы онкологии. - 2017. -Т. 63, № 3. - С. 375-384.
31. Слонимская Е.М., Дорошенко А.В., Казанцева П.В., Тарабановская Н.А., Вернадский Р.Ю. Индивидуальный подход к выбору варианта адъювантной гормональной терапии у пациенток с ранним раком

- молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(3):48-54.
32. Соболевский В.А., Азимова Р.Б., Ивашков В.Ю. Предоперационное планирование реконструкции молочной железы перфорантным лоскутом: алгоритм подбора пациенток и возможные осложнения // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2016. – Т. 27. – № 2. – С. 137–141.
 33. Стенина М.Б., Фролова М.А., Купчан Д.З., Тюляндин С.А. Изменения в нео- и адьювантном лечении рака молочной железы за последние 5 лет. Практическая онкология 2017;18(3):256-64.
 34. Тагибова Т.Ш., Никогосян С.О., Анурова О.А. с соавт. Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей органов женской репродуктивной системы // Гинекология.- 2014 №3.- с. 86-92.
 35. Тюляндин, С. А. Тройной негативный рак молочной железы / С. А. Тюляндин, М. Б. Стенина, М. А. Фролова // Практ. онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 247-252.
 36. Умарова С.Г., Зикиряходжаев А.Д., Зикиряходжаев Д.З. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин в Таджикистане. - Душанбе: Оптима, 2013. -120 с.
 37. Фаель М.М., Близнюков О.П., Мельникова Н.В. Рак молочной железы с базальной дифференцировкой клеток: клиническое течение и 5-летние исходы.- Технологии живых систем -2015.-12.-2.-с.27-35;
 38. Франк Г.А., ред. Руководство по интерпретации HER2-статуса методом in situ-гибридизации Ventana INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay. М.: Рош Диагностика Рус; 2011
 39. Хмельницкая Н.М. Морфология рака молочной железы у женщин Республики Таджикистан и славянской этнической группы / Н.М. Хмельницкая, Ф.Ю. Мелиева // Медицинский альманах. - Нижний Новгород, 2011, №5. - С. 127-129.

40. Ходорович О.С. Клинико-экономический анализ методов профилактики BRCA – ассоциированного рака молочной железы / Солодкий В.А., Ходорович О.С., Дергач Е.В. // Менеджер здравоохранения – 2017. - №7. - С. 13-21
41. Худайкулов Т.К., Худайкулов А.Т. Заболеваемость раком молочной железы в Узбекистане // Поволжский онкологический вестник. - 2016. - №2. - С. 38-42.
42. Цыганов М.М., Дерюшева И.В., Гарбуков Е.Ю., Ибрагимова М.К., Казанцева П.В., Бычков В.А., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Явление потери гетерозиготности в опухолевой ткани молочной железы: связь с экспрессией генов монорезистентности. // Бюллетень сибирской медицины. -2017.- 16 (4).- С. 250–259.
43. Чичуа Н.А., Талаева Ш.Ж., Омарбаева Н.А., Смагулова Г.К. Особенности течения тройного негативного рака молочной железы. Онкол. и радиол. Казахстана. 2015; (3): 26–31.
44. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей / И. В. Высоцкая и др.;- Москва : Спец. изд-во мед. кн. (СИМК).- 2014. – 126 с.
45. Abramson V.G., Lehmann B.D., Ballinger T.J., et al. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. // Cancer 2015;121:8–16.
46. Aceto N., Weber W.P., Rochlitz C. et al. Circulating Tumor Cell Clustering Shapes DNA Methylation to Enable Metastasis Seeding // Cell. — 2019-01-10. — Т. 176, V. 1. — p. 98–112.
47. Ademuyiwa F.O., Tao Y., Luo J., Weilbaecher K., Ma C.X. Differences in the mutational landscape of triple-negative breast cancer in African Americans and Caucasians. Breast Cancer Res Treat. (2017) 161:491–9. doi: 10.1007/s10549-016-4062-y
48. Albain K.S., Barlow W.E., Shak S., et al. Prognostic and predictive value of the 21gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-

- positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:55–65.
49. Al-Mahmood S., Sapiezynski J., Garbuzenko O.B., et al. Metastatic and triple- negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res* 2018;8:1483–507.
 50. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., Renehan P.A.G., Stevens G.A., Ezzati P.M., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* (2015) 16:36–46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4
 51. Arola-Arnal A. and Bladé C. Proanthocyanidins modulate microRNA expression in human HepG2 cells //PLOS ONE, vol. 6, no. 10, Article ID e25982, 2011
 52. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W., et al. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple- negative breast cancer. *Cancers* 2017;9:4.
 53. Austin D., Hamilton N., Elshimali Y., et al. Estrogen receptor- beta is a potential target for triple negative breast cancer treatment. *Oncotarget* 2018;9:33912–30.
 54. Ayoub N. M. Al-Shami K.M., Yaghan R.J Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches *Breast cancer* (Dove Medical Press) vol. 11 53-69. 17 Jan. 2019, doi:10.2147/BCTT.S175360.
 55. Bado I., Nikolos F., Rajapaksa G., et al. ER β decreases the invasiveness of triple- negative breast cancer cells by regulating mutant p53 oncogenic function. *Oncotarget* 2016;7:135 99–611.
 56. Bado I., Pham E., Soibam B., et al. ER β alters the chemosensitivity of luminal breast cancer cells by regulating p53 function. *Oncotarget* 2018;9:22509–22.
 57. Badve S. and Nakshatri H. Breast-cancer stem cells-beyond semantics // *The Lancet Oncology*, vol. 13, pp. e43–e48, 2012

58. Badve S.S., Gökmen-Polar Y. Tp53 status and estrogen receptor- beta in triple- negative breast cancer: company matters. *J Natl Cancer Inst* 2019;93.
59. Bae S.Y., Jung S.P., Lee S.K., et al. Prognostic value of immunohistochemically detected p53 in adjuvant chemotherapy- treated triple negative breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2018;34:663–72.
60. Bandera EV, Chandran U, Hong CC, Troester MA, Bethea TN, Adams-Campbell LL, et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER consortium. *Breast Cancer Res Treat.* (2015) 150:655–66. doi: 10.1007/s10549-015-3353-z
61. Barkan D. and Chambers A. F. Beta1-integrin: a potential therapeutic target in the battle against cancer recurrence // *Clinical Cancer Research*, vol. 17, pp. 7219–7223, 2011.
62. Barkan D., El Touny L. H., Michalowski A. M. et al. Metastatic growth from dormant cells induced by a Col-I-enriched fibrotic environment // *Cancer Research*, vol. 70, no. 14, pp. 5706–5716, 2010.
63. Barreno L. et al. Vasculogenic mimicry-associated ultrastructural findings in human and canine inflammatory breast cancer cell lines // *BMC Cancer* (2019) 19:750 <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5955-z>.
64. Baumann M., Krause M., and Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance // *Nature Reviews Cancer*, vol. 8, no. 7, pp. 545–554, 2008.
65. Beneduci A., Chidichimo G., Tripepi S., Perrotta E. Transmission Electron Microscopy Study of the Effects Produced by Wide-band Low-power Millimeter Waves on MCF-7 Human Breast Cancer Cells in Culture // *Anticancer research* 25: 1009-1014 (2005).
66. Browne B. C., O'Brien N., Duffy M. J., Crown J., and O'Donovan N. HER-2 signaling and inhibition in breast cancer // *Current Cancer Drug Targets*, vol. 9, no. 3, pp. 419–438, 2009.

67. Buono G., Gerratana L., Bulfoni M. et al. Circulating tumor DNA analysis in breast cancer: Is it ready for prime-time? *Cancer Treatment Reviews*, 2019; Volume 73, 73 - 83
68. Cavalli L. R. Molecular markers of breast axillary lymph node metastasis // *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 9, no. 5, pp. 441–454, 2009.
69. Chacón R. D., Costanzo M.V. Triple-negative breast cancer // *Breast Cancer Research*, vol. 12, no. 2, article S3, 2010.
70. Chen L., Cook L.S., Tang M.T., Porter P.L., Hill D.A., Wiggins C.L., et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* (2016) 157:545–54. doi: 10.1007/s10549-016-3825-9
71. Chidichimo G., Beneduci A., Nicoletta M., Critelli M., De Rose R., Tkachenko Y., Abonante S., Tripepi S. and Perrotta E: Selective inhibition of tumoral cells growth by low power millimeter waves. *Anticancer Res* 22: 1681-1688, 2002.
72. Chollet-Hinton L., Olshan A.F., Nichols H.B., Anders C.K., Lund J.L., Allott E.H., et al. Biology and etiology of young-onset breast cancers among premenopausal African American women: results from the AMBER consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2017) 26:1722–9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0450
73. Christiansen J. J. and Rajasekaran A. K. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis // *Cancer Research*, vol. 66, no. 17, pp. 8319–8326, 2006.
74. Clinical practice guideline for management of breast cancer <http://www.moh.gov.my/attachments/6915.pdf>
75. Dahmke I.N., Trampert P., Weinberg F., et al. Correlative Fluorescence- and Electron Microscopy of Whole Breast Cancer Cells Reveals Different Distribution of ErbB2 Dependent on Underlying Actin // *Frontiers in Cell and Developmental Biology.*- June 2020.- Volume 8.- Article 521 p 1-12.

76. De Boer M., Van Dijck J. A, Bult P., et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases // *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 102, no. 6, pp. 410–425, 2010.
77. De La Cruz-Merino L., Chiesa M., Caballero R., et al. Breast cancer immunology and immunotherapy: current status and future perspectives. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2017;331:1–5.
78. De La Cruz-Merino L., Moody A.M., Tappy E.E., Blankenship S.A., Hecht E.M. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3241–3249.
79. Debies M. T., Gestl S. A., Mathers J. L. et al. Tumor escape in a Wnt1-dependent mouse breast cancer model is enabled by p19Arf / p53 pathway lesions but not p16Ink4a loss // *Journal of Clinical Investigation*, vol. 118, no. 1, pp. 51–63, 2008
80. Deshmukh S.K., Srivastava S.K., Bhardwaj A., Singh A.P., Tyagi N., Marimuthu S., et al. Resistin and interleukin-6 exhibit racially-disparate expression in breast cancer patients, display molecular association and promote growth and aggressiveness of tumor cells through STAT3 activation. // *Oncotarget*. -2015.- 6.- pp. 11231–41. doi: 10.18632/oncotarget. 3591
81. Dieci M.V., Tsvetkova V., Griguolo G., et al. Androgen receptor expression and association with distant disease-free survival in triple negative breast cancer: analysis of 263 patients treated with standard therapy for stage I- III disease. *Front Oncol* 2019;9:452.
82. Dietze E.C., Sistrunk C., Miranda-Carboni G., O'Regan R., Seewaldt V.L. Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. *Nat Rev Cancer*. (2015) 15:248–54. doi: 10.1038/nrc3896
83. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials/

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) //Lancet, vol. 365, pp. 1687–1717, 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
84. Esposito A., Viale G., Criscitiello C., Curigliano G. A clinical perspective on escalating or de-escalating adjuvant therapy in HER2+ breast cancerExpert Rev Clin Pharmacol. 2018 Nov 22.
 85. Ferla R., Calt V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes // Ann. Oncol. - 2007. - V.18, Suppl. 6. - P. 93- 98.
 86. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitorpalbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16: 25–35.
 87. Flegal K.M., Kruszon-Moran D., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA. (2016) 315:2284–91. doi: 10.1001/jama.2016.6458
 88. Franchi M., Piperigkou Z., Karamanos K. et al. Extracellular Matrix-Mediated Breast Cancer Cells Morphological Alterations, Invasiveness, and Microvesicles/Exosomes Release // Cells 2020, 9, 2031; doi:10.3390/cells9092031.
 89. Fredriksson A., Rosenberg E., Z. Einbeigi Z. at all. Gonadotrophin stimulation and risk of relapse in breast cancer // Human Reproduction Open – 2021.- pp. 1–9, doi:10.1093/hropen/hoaa061.
 90. Gangopadhyay S., Nandy A., Hor P., Mukhopadhyay A. Breast cancer stem cells: a novel therapeutic target // Clinical Breast Cancer, vol. 13, no. 1, pp. 7–15, 2013
 91. Garzon R., Fabbri M., Cimmino A., Calin G. A, and Croce C. M. MicroRNA expression and function in cancer // Trends in Molecular Medicine, vol. 12, no. 12, pp. 580–587, 2006.

92. Gerratana L., Basile D., Buono G., et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: a potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev* 2018;68:102–10.
93. Gewirtz D. A. Autophagy, senescence and tumor dormancy in cancer therapy // *Autophagy*, vol. 5, no. 8, pp. 1232–1234, 2009.
94. Gordon W. R., Vardar-Ulu D., Histen Get al. Structural basis for autoinhibition of Notch // *Nature Structural and Molecular Biology*, vol. 14, no. 4, pp. 295–300, 2007.
95. Goss P. E., Chambers A. F. //Does tumour dormancy offer a therapeutic target? *Nature Reviews Cancer*, vol. 10, no. 12, pp. 871–877, 2010.
96. Haffty B.G., Yang Q., Reiss M., et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. // *J Clin Oncol*. 2006. V.24. P.5652-5657.
97. Hagiwara K., Kosaka N., Yoshioka Y., Takahashi R., Takeshita F., and Ochiya T. Stilbene derivatives promote Ago2-dependent tumour-suppressive microRNA activity. *Scientific Reports*, vol. 2, article 314, 2012
98. Haiman C. A. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study // *Cancer. Res.* – 2009 Feb. – Vol. 62, N 4. – P. 1045-1049.
99. Harris L. G., Pannell L. K., Singh S., Samant R. S., Shevde L. A. Increased vascularity and spontaneous metastasis of breast cancer by hedgehog signaling mediated upregulation of *cyr61* Oncogene, vol. 31, pp. 3370–3380, 2012.
100. Hassounah N. B., Bunch T. A., and McDermott K. M. Molecular pathways: the role of primary cilia in cancer progression and therapeutics with a focus on Hedgehog signaling, *Clinical Cancer Research*, vol. 18, pp. 2429–2435, 2012.
101. Hölzel D., Emeny R. T., and Engel J. True local recurrences do not metastasize // *Cancer Metastasis Reviews*, vol. 30, no. 2, pp. 161–176, 2011

102. Hossain F., Danos D., Prakash O., Gilliland A., Ferguson T.F., Simonsen N., et al. Neighborhood social determinants of triple negative breast cancer. *Front Public Health.* (2019) 7:18. doi: 10.3389/fpubh.2019.00018
103. Houssami N., MacAskil P., Marinovich M. L. et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy // *European Journal of Cancer*, vol. 46, no. 18, pp. 3219–3232, 2010.
104. Ilie S.M., Bacinschi X.E., et al. Potential clinically useful prognostic biomarkers in triple-negative breast cancer: preliminary results of a retrospective analysis // *Breast cancer (Dove Medical Press)* vol. 10 177-194. 23 Nov. 2018.
105. Iqbal J., Ginsburg O., Rochon P.A., Sun P, Narod S.A. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA.* (2015) 313:165–73. doi: 10.1001/jama.2014.17322
106. Jin M.S., Park I.A., Kim J.Y., et al. New insight on the biological role of p53 protein as a tumor suppressor: re-evaluation of its clinical significance in triple- negative breast cancer. *Tumor Biol.* 2016;37:11017–24.
107. Jönsson M., Dejmek J., Bendahl P.O., and Andersson T. Loss of Wnt-5a protein is associated with early relapse in invasive ductal breast carcinomas // *Cancer Research*, vol. 62, no. 2, pp. 409–416, 2002.
108. Keenan T., Moy B., Mroz E.A., Ross K., Niemierko A., Rocco J.W., et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in african american versus white women and the association of racial differences with tumor recurrence. *J Clin Oncol.* (2015) 33:3621–7. doi: 10.1200/JCO.2015.62.2126
109. King T. Optimal surgical management for high risk populations. // *THE BREAST*, 2015, 2a(Suppl.): abstr. 69.01.
110. Kohler B.A., Sherman R.L., Howlader N.. at al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast

Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. //L.J Natl Cancer Inst. 2015 Mar 30;107(6):djv048. doi: 10.1093/jnci/djv048. Print 2015 Jun.PMID: 25825511

111. Lacerda L., Pusztai L., and Woodward W. A. The role of tumor initiating cells in drug resistance of breast cancer: implications for future therapeutic approaches // Drug Resistance Updates, vol. 13, no. 4-5, pp. 99–108, 2010
112. Lambertini M., Viglietti G., de Azambuja E. Controversies in oncology: which adjuvant endocrine therapy is to be given to premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer? ESMO Open 2018;3:000350.
113. Li Y., Yang W., Yang Q., Zhou S.Nuclear localization of GLI1 and elevated expression of FOXC2 in breast cancer is associated with the basal-like phenotype, Histology and Histopathology, vol. 27, pp. 475–484, 2012.
114. Lianidou E. S. and Markou A. Circulating tumor cells in breast cancer: detection systems, molecular characterization, and future challenges // Clinical Chemistry, vol. 57, pp. 1242–1255, 2011.
115. Liu T., Zhang X., Shang M. et al. Dysregulated expression of Slug, vimentin, and E-cadherin correlates with poor clinical outcome in patients with basal-like breast cancer // Journal of Surgical Oncology, vol. 107, no. 2, pp. 188–194, 2013.
116. Llanos A.A., Chandwani S., Bandera E.V., Hirshfield K.M., Lin Y., Ambrosone C.B., et al. Associations between sociodemographic and clinicopathological factors and breast cancer subtypes in a population-based study. // Cancer Causes Control. (2015) 26:1737–50. doi: 10.1007/s10552-015-0667-4
117. Lowery A. J., Kell M. R., Glynn R. W. at all. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype // Breast Cancer Research and Treatment, vol. 133, pp. 831–841, 2012.
118. McDermott S. P. and Wicha M. S. Targeting breast cancer stem cells // Molecular Oncology, vol. 4, no. 5, pp. 404–419, 2010.

119. Meng S., Tripathy D., Frenkel E. P. et al. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy // *Clinical Cancer Research*, vol. 10, no. 24, pp. 8152–8162, 2004.
120. Meng X., Zhong J., Liu S., Murray M., and Gonzalez-Angulo A. M. A new hypothesis for the cancer mechanism // *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 31, pp. 247–268, 2012.
121. Mersha T.B., Abebe T. Self-reported race/ethnicity in the age of genomic research: its potential impact on understanding health disparities. *Hum Genomics*. (2015) 9:1. doi: 10.1186/s40246-014-0023-x
122. Moody S. E., Perez D., Pan T. C. et al. The transcriptional repressor Snail promotes mammary tumor recurrence // *Cancer Cell*, vol. 8, no. 3, pp. 197–209, 2005.
123. Nelson E.R., Wardell S.E., Jasper J.S. et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology // *Science*. – 2013. – Vol. 342. – № 6162. – P. 1094–1098.
124. Nelson W. J. and Nusse R. Convergence of Wnt, β -Catenin, and Cadherin pathways // *Science*, vol. 303, no. 5663, pp. 1483–1487, 2004
125. Nik-Zainal S. Mutational Signatures in Breast Cancer: The Problem at the DNA Level. *Clin Can Res*. Jun 1;23(11):2617-2629. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2810.
126. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. (2014) 311:806–14. doi: 10.1001/jama.2014.732
127. O'Toole S. A., Machalek D. A., Shearer R. F. et al. Hedgehog overexpression is associated with stromal interactions and predicts for poor outcome in breast cancer, *Cancer Research*, vol. 71, no. 11, pp. 4002–4014, 2011.
128. Pandya K., Meeke K., Clementz A. G. et al. Targeting both Notch and ErbB-2 signalling pathways is required for prevention of ErbB-2-positive

- breast tumour recurrence // *British Journal of Cancer*, vol. 105, pp. 796–806, 2011.
129. Parise C.A., Caggiano V. Disparities in race/ethnicity and socioeconomic status: risk of mortality of breast cancer patients in the California cancer registry, 2000-2010. *BMC Cancer*. (2013) 13:449. doi: 10.1186/1471-2407-13-449
 130. Petra van der Groep Pathology of hereditary breast cancer / Petra van der Groep, Elsken van der Wall, Paul J. van Diest // *Cell Oncol (Dordr)* – 2011 – 34(2):71–88;
 131. Prabhu R., Godette K., Carlson G. et al. The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82: e587-93
 132. Prakash O., Hossain F., Danos D. et al. Racial Disparities in Triple Negative Breast Cancer: A Review of the Role of Biologic and Non-biologic Factors // *Front Public Health* . 2020 Dec 22;8:576964. doi: 10.3389/fpubh.2020.576964.
 133. Reeder-Hayes K.E., Anderson B.O. Breast Cancer Disparities at Home and Abroad: A Review of the Challenges and Opportunities for System-Level Change. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017 Jun 1; [PubMed PMID: 28572260]
 134. Reedijk M., Pinnaduwa D., Dickson B. C. et al. JAG1 expression is associated with a basal phenotype and recurrence in lymph node-negative breast cancer // *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 111, no. 3, pp. 439–448, 2008.
 135. Ren J.X., Gong Y., Ling H., Hu X., Shao Z.M., Racial/ethnic differences in the outcomes of patients with metastatic breast cancer: contributions of demographic, socioeconomic, tumor and metastatic characteristics. *Breast cancer research and treatment*. 2019 Jan; [PubMed PMID: 30293212]

136. Robertson S.A., Rusby J.E., Cutress R.I. Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. *Br J Surg*, 2014, 101(8): 899-911.
137. Rungta S. and Kleer C. G. Metaplastic carcinomas of the breast: diagnostic challenges and new translational insights // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 136, pp. 896–900, 2012.
138. Russo J., Bradley R.H., McGrath Ch., et al. Scanning and Transmission Electron Microscopy Study of a Human Breast Carcinoma Cell Line (MCF-7) Cultured in Collagen-coated Cellulose Sponge // *Cancer Res* 1977;37:2004-2014. Published online.
139. Sampieri K. and Fodde R. Cancer stem cells and metastasis // *Seminars in Cancer Biology*, vol. 22, pp. 187–193, 2012.
140. Sanguinetti A., Bistoni G., and Avenia N. Stem cells and breast cancer, where we are? A concise review of literature // *G Chir*, vol. 32, pp. 438–446, 2011
141. Sarkar S., Dubaybo H., Ali S. et al., Down-regulation of miR-221 inhibits proliferation of pancreatic cancer cells through up-regulation of PTEN, p27(kip1), p57(kip2), and PUMA. *American Journal of Cancer Research*, vol. 3, no. 5, pp. 465–477, 2013
142. Seneviratne S., Campbell I., Scott N., Shirley R., Peni T., Lawrenson R. Accuracy and completeness of the New Zealand Cancer Registry for staging of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(5):638–44. pmid:25037979
143. Siddappa C. M., Watson M. A., Pillai S. G. et al. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients using multiplex gene expression measurements identifies new therapeutic targets in patients at high risk for the development of metastatic disease. *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 137, no. 1, pp. 45–56, 2013.
144. Sisti A., Huayllani M.T., Boczar D., Restrepo D.J., Spaulding A.C., Emmanuel G., Bagaria S.P., McLaughlin S.A., Parker A.S., Forte A.J. Breast cancer in women: a descriptive analysis of the national cancer

- database // Acta Biomed. 2020 May 11;91(2):332-341. doi: 10.23750/abm.v91i2.8399.PMID: 32420970
145. Slaby O., Sachlova M., Brezkova V. et al., Identification of microRNAs regulated by isothiocyanates and association of polymorphisms inside their target sites with risk of sporadic colorectal cancer // Nutrition and Cancer, vol. 65, no. 2, pp. 247–254, 2013.
 146. Stewart P.A., Luks J., Roycik M.D., Sang Q.X., Zhang J. Differentially expressed transcripts and dysregulated signaling pathways and networks in African American breast cancer. PLoS ONE. (2013) 8:e82460. doi: 10.1371/journal.pone.0082460
 147. Sultana R., Kataki A.C., Borthakur B.B., Basumatary T.K., Bose S. Imbalance in leptin-adiponectin levels and leptin receptor expression as chief contributors to triple negative breast cancer progression in Northeast India. Gene. (2017) 621:51–8. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.021
 148. Sun H., Zou J., Chen L., Zu X., Wen G., Zhong J. Triple-negative breast cancer and its association with obesity. Mol Clin Oncol. (2017) 7:935–42. doi: 10.3892/mco.2017.1429
 149. Sun X., Liu J., Ji H., Yang M., Lu Y. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Breast Cancer in Young Women - A Single Center Study in a Developing Country // Cancer Manag Res. 2021 Feb 17;13:1601-1607. doi: 10.2147/CMAR.S299066. eCollection 2021.PMID: 33628050
 150. Tao L., Gomez S.L., Keegan T.H., Kurian A.W., Clarke C.A. Breast cancer mortality in african-american and non-hispanic white women by molecular subtype and stage at diagnosis: a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. (2015) 24:1039–45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0243
 151. Thike A.A., Tan P.H., Ikeda M. et al. Increased Id4 expression, accompanied by mutant p53 accumulation and loss of BRCA1/2 proteins in triple- negative breast cancer, adversely affects survival. Histopathology 2016;68:702–12.

152. TNM Классификация злокачественных опухолей. Международный противораковый союз. / Перевод и редакция проф. Н.Н. Блинова. 6-е издание, «ЭСКУЛАП», 2003.- 244 с.
153. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? / L. Carey et al. // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2010 Dec. – Vol. 7, N 12. – P. 683-692.
154. Troester M.A., Sun X., Allot E.H., Geradts J., Cohen S.M., Tse C.H. et al. Racial Differences in PAM50 Subtypes in the Carolina Breast Cancer Study. J Natl Cancer Inst. 2017 DOI: 10.1093/jnci/djx135.
155. Van der Heiden-van der Loo M., Siesling S., Wouters M.W., van Dalen T., Rutgers E.J., Peeters P.H.. The value of ipsilateral breast tumor recurrence as a quality indicator: hospital variation in the Netherlands. Ann Surg Oncol, 2015 Dec, 22(Suppl 3): 522-8.
156. Volante M., Papotti M. Poorly differentiated thyroid carcinoma. 5 years after the 2004 WHO classification of endocrine tumours. Endocr Pathol 2010;21(1):1–6.
157. Vu T., Claret F. X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer // Frontiers in Oncology, vol. 2, article 62, 2012
158. Wang S. Y., Shamliyan T., Virnig B. A., Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis // Breast Cancer Research and Treatment, vol. 127, no. 1, pp. 1–14, 2011.
159. Wang Z., Li, Z. and Sarkar F. H. Signaling mechanism(s) of reactive oxygen species in epithelial-mesenchymal transition reminiscent of cancer stem cells in tumor progression // Current Stem Cell Research and Therapy, vol. 5, no. 1, pp. 74–80, 2010.
160. Warner E..T, Tamimi R.M., Hughes M.E., Ottesen R.A., Wong Y.N., Edge S.B., et al. Racial and ethnic differences in breast cancer survival: mediating effect of tumor characteristics and sociodemographic and

- treatment factors. *J Clin Oncol.* (2015) 33:2254–61. doi: 10.1200/ JCO. 2014.57.1349
161. Weinberg F., Peckys D,B. , de Jonge N. EGFR Expression in HER2-Driven Breast Cancer Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9008; doi:10.3390/ ijms 21239008
 162. WHO classification of tumours of the breast. Lakhani, Sunil R; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2012. 240 p.
 163. Williams D.R., Mohammed S.A., Shields A.E.. Understanding and effectively addressing breast cancer in African American women: Unpacking the social context. *Cancer.* (2016) 122:2138–49. doi: 10.1002 /cncr. 29935
 164. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (2): 241–56.
 165. Yedjou C.G., Sims J.N., Miele L.et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Advances in experimental medicine and biology.* 2019; [PubMed PMID: 31456178]