

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

*Қўлёзма ҳуқуқида*

УДК: 618.19-006.6:591.41- 036

НОРБЕКОВА МУНИРА ХАМРАКУЛОВНА

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ЭРКАКЛАРДА КЎКРАК БЕЗИ  
САРАТОНИ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ВА  
ПАТОМОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.15 - Патологик анатомия

14.00.14 – Онкология

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)  
илмий даражасини олиш учун ёзилган  
ДИССЕРТАЦИЯ

Илмий раҳбарлар: т.ф.д. Нишанов Д.А.  
т.ф.д. Алимходжаева Л.Т.

Тошкент - 2023

## МУНДАРИЖА

<b>ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ.....</b>	<b>4</b>
<b>КИРИШ.....</b>	<b>5</b>
<b>I БОБ. ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ЭРКАКЛАРДА КБС ПАТОГЕНЕЗИ, ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА ЭТИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ).....</b>	<b>14</b>
§1.1. Эркакларда кўкрак беши саратонининг эпидемиологик ҳолати.....	14
§1.2. Эркакларда кўкрак беши саратонининг прогностик ва предиктив омиллари тўғрисида замонавий тасаввурлар.....	20
<b>II БОБ. ТАДҚИҚОТНИНГ МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАРИ.....</b>	<b>31</b>
§2.1. Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беши саратони клиник кузатувларининг умумий тавсифи.....	31
§2.2. Кўкрак беши саратони бўлган беморларни текширув усулларининг тавсифномаси.....	33
§2.3. Текширувнинг диагностик усуллари.....	38
§2.4. Патоморфологик текширувлар.....	39
§2.5. Иммуногистокимёвий текширувлар.....	41
§2.6. Тадқиқот натижаларини қайта ишлашнинг статистик усуллари.....	44
<b>III БОБ. ЭРКАКЛАР КЎКРАК БЕШИ САРАТОНИ КЛИНИК-ПАТОМОРФОЛОГИК ПАРАМЕТРЛАРИНИНГ ТИЗИМЛИ ТАҲЛИЛИ.....</b>	<b>48</b>
§3.1. Эркакларда КБС морфологик ўзига хос эканлигининг тавсифномаси.....	48
§3.2. Эркакларда КБС патоморфологик ўзига хос эканлигининг прогностик аҳамияти.....	51
<b>IV БОБ. ЭРКАКЛАРДА КБС БИОЛОГИК КИЧИК ТУРЛАРИНИНГ КАСАЛЛИКНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА</b>	

<b>КЕЧИШИДА УЛАРНИНГ РОЛИНИ БАҲОЛАГАН ҲОЛДА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЎЗИГА ХОС ЭКАНЛИГИ.....</b>	<b>53</b>
§4.1. Эркакларда КБС биологик кичик турларининг тавсифномаси ва аниқланиши.....	53
§4.2. Эркакларда КБС кечишида кичик турлар ва генетик ҳолатининг аҳамияти.....	56
<b>V БОБ. ЭРКАКЛАРДА КБС КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЎЗИГА ХОС ЭКАНЛИГИНИНГ ПРЕДИКТОРИ СИФАТИДА ТОМИРЛАР ЗИЧЛИГИНИ ЎРГАНИШ. КБС ДИАГНОСТИКА ВА ПРОГНОЗЛАШ АЛГОРИТМИ.....</b>	<b>61</b>
§5.1. Эркакларда КБС томирлар зичлиги ва бошқа патоморфологик хусусиятларнинг прогностик аҳамияти.....	61
§5.2. Эркакларда КБС ўсма тўқимаси шикастланган томирларининг жойлашуви, нисбати ва таркибига томирлар зичлиги таъсирининг таҳлили.....	68
<b>ХОТИМА.....</b>	<b>87</b>
<b>ХУЛОСАЛАР.....</b>	<b>93</b>
<b>АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....</b>	<b>97</b>
<b>Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....</b>	<b>98</b>

## ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ

СБС–сут беи саратони

КБС–кўкрак беи саратони

ЁСЎ – ёмон сифатли ўсмалар

БССТ- Бутунжаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилоти

ИГК– иммуногистокимёвий текширув

ТВИ–тана вазни индекси

МРТ - магнит-резонансли томография

ПР - прогестерон рецепторлари

ЭР - эстрогенларрецепторлари

ЛИ –лимфоидли инфилтрация

ДК –детилирланган ҳужайралар

АДК – атипик детилирланган ҳужайралар

ТЭЎО – томирлар эндотелийси ўсишининг омили

МТЗ - микромирлар зичлиги

EGFR - epidermalgrowthfactorreceptor

FISH - fluorescenceinsituhybridization

HER - human epidermal growth factor receptor

ЛВИ-лимфоваскуляринвазия

RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RR - Relative Risk

SEER - Surveillance, Epidemiology and End Result

## КИРИШ

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда онкологик касалликлар долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Сўнгги йилларда жаҳон тиббий статистикасининг расмий маълумотларига кўра, дунёда онкологик касалликлар кўпаймоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) статистик маълумотларига кўра, «2030 йилга бориб дунёда хавфли ўсма касаллигига чалинган касаллар сони 15 миллион бўлиши мумкин, лекин онкологик касалликларда эрта ташхис қўйиш, шунингдек, жарроҳлик даволаш ва онкологик касалликларни тизимли даволашдан кейинги башоратлаш тизими ҳозирча аниқ эмас»<sup>1</sup>. ЖССТ аёлларда ташхис қўйилган кўкрак беzi саратонининг ҳар йили ўсишини таъкидлайди, аммо шунга ўхшаш онкологик касаллик эркакларда ҳам аниқланиши, бу жуда камдан-кам ҳолларда қайд этилади ва аниқланган умумий ҳолатларнинг 1% ни ташкил қилади, шу билан бирга бу касаллик тахминан 0,2 ни ташкил қилади. Эркакларда кўкрак беzi саратони бўйича илмий тадқиқотлар бутун дунёда олиб борилади, аммо улар кам, шу муносабат билан бизнинг тадқиқотларимиз эркаклардаги ушбу онкологик патологияни баҳолаш ва илмий тадқиқотлардаги бўшлиқни тўлдиришга ёрдам бериши, эркакларда кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш ва башорталашга бағишланган ноёб илмий тадқиқотлар ҳам мавжуд. Шу сабабли эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологиква молекуляр-генетик хусусиятлар фундаментал тиббиёт ва онкологиянинг энг муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологиква молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада эркакларда кўкрак беzi саратонининг эпидемиологик ҳолати ва ёш хусусиятларини таҳлил қилиш, эркакларда кўкрак беzi саратонининг молекуляр-генетик хусусиятларини касалликнинг ривожланишини башорат

---

<sup>1</sup> ЖССТ маълумотлари.

килиш, касаллик даврида кўкрак беши саратонининг қон томирлари зичлиги ва патоморфологик хусусиятларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш, эркакларда кўкрак беши саратонининг клиник, морфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларининг корреляциясини таҳлил қилиш ҳамда кўкрак беши саратони билан хастланган эркак беморларни ташхислаш ва башорат қилиш алгоритминини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, эркакларда учрайдиган патологик ҳолатларда тўғри мақсадга йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян вазифалар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, эркаклардаги кўкрак беши саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 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 кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада

---

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлар ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республикада фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги вақтда эркакларда кўкрак беzi саратони ривожланишини башорат қиладиган омилларни фаол излаш олиб борилмоқда. Бироқ, ҳозиргача энг эрта ва энг муҳим прогностик омил саратон жараёнининг босқичидир: бирламчи ўсимтанинг катталиги ва минтақавий лимфа тугунларининг ҳолати (Acs G., Paragh G., Chuang S.T. et al., 2019; Acs G., Paragh G., Rakosy Z. et al., 2012; Baretta Z., Mocellin S., Goldin E. et al. 2016; Baum O., Suter F., Gerber B. et al., 2020; Bilecova-Rabajdova M., Urban P., Gregova K. et al., 2014). Шу билан бирга, эркакларда кўкрак беzi саратони клиник ва морфологик маълумотлар, рентген ултратовуш ва морфологик тадқиқотлар натижалари асосида ташхисланади (Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю., 2017; Дмитриев В.Н., 2015; Имянитов Е.Н., 2020; Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. ва бошқ., 2015; Снеговой А.В., Манзюк Л.В., 2021). Эркакларда кўкрак беzi саратони учун хавф омиллар ёш, ирқ, ионлаштирувчи нурланиш, атроф-муҳитнинг салбий экологик ҳолати ва генетик мойилликдир (Cattin S., Fellay B., Pradervand S. et al., 2021; Criscitiello S., Disalvatore D., De Laurentiis M. et al., 2014). Экспериментал тадқиқотлар ва клиник кузатишлар эркаклар ва аёлларда сут безларида хавфли касалликнинг пайдо бўлиши ва ривожланишининг ўхшашлигини, шунингдек, эркаклар ва аёлларда кўкрак саратони ривожланишининг этиологик ва патогенетик механизмларининг умумийлигини исботлашга имкон берди. Эркакларда кўкрак беzi саратонининг ирсий мойиллиги аёлларга қараганда ўн барабар кам учрайди ва кўкрак беzi саратони эркакларда БРСА2 генида мутацияга учраган

такдирдагина ривожланади, бундан ташқари, эркакларда, аёлларда бўлгани каби, кўкрак беши саратони ирсий бўлмаган бўлиши мумкин (Ehinger A., Malmstrom P., Vendahl P.O. et al., 2017). Оилавий кўкрак беши саратони билан оғриган оилаларда ўтказилган тадқиқотларда эркакларда 76% ҳолларда BRCA2 генидаги таркибий ўзгаришлар, 16% ҳолларда бу оилаларда BRCA1 генидаги мутациялар аниқланган (Aird W.C., 2012).

Мамлакатимизда турли тизим ва органларнинг турли патологик касалликларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш тизими ташкиллаштириш, ўткир ва сурункали касалликларни асоратларни олдини олиш ва беморларни умр кўриш давомийлигини узайтириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган (Тиляшайхова М.Н., 2022; Джураев М.Д., 2022; Исроилов Р.И., 2022; Магруппов Б.М., 2022), бироқ, эркаклардаги кўкрак беши саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштирилмаган.

Бундай ҳолатнинг сабаблари, эркакларда ушбу нозологик шаклнинг камдан-кам учрайдиганлиги, таҳлил қилинган беморларни узок муддатли жалб қилиш жараёнида рўй берадиган диагностика ва даволаш ёндашувларининг ўзгариши, етарли миқдордаги ходимларни жалб қилиш учун узок вақт талаб этилади. Шунинг учун ушбу йўналишдаги илмий-тадқиқот ишларини ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №005.01.1500216 «Инсон ва тажриба ҳайвонлар организми ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг ҳар хил патологик омиллар таъсиридаги функционал, метаболик ва структур ўзгаришларнинг ўзига хослиги ва уларни коррекциялаш йўллари ҳамда эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** молекуляр-генетик тадқиқотларни жорий этиш ва янги текшириш алгоритмларини ишлаб чиқиш орқали кўкрак беши саратони



билан касалланган беморларни эрта ташхислаш ва прогнозлашнинг замонавий усулларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беzi саратонининг эпидемиологик ҳолати ва ёш хусусиятларини таҳлил қилиш;

эркакларда кўкрак беzi саратонининг молекуляр-генетик хусусиятларини, касалликнинг ривожланишини башорат қилишдаги ўрнини баҳолаш;

касаллик даврида кўкрак беzi саратонининг қон томирлари зичлиги ва патоморфологик хусусиятларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш;

эркакларда кўкрак беzi саратонининг клиник, морфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларининг корреляциясини таҳлил қилиш;

кўкрак беzi саратони билан хасталанган эркак беморларни ташхислаш ва башорат қилиш алгоритмини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар онкология диспансери, Ўзбекистон Республикаси вилоятлар онкология шифохоналарида кўкрак беzi саратони бўйича даволанган ва кузатилаётган 76 нафар эркакларнинг касаллик тарихи олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида Ўзбекистон Республикаси ҳудудларида эркакларда кўкрак беzi саратони билан касалланиш статистикаси, клиник-лаборатор, ултратовуш, радиацион, гистологик ўсма некрозини, ўсма дифференциалланиши, ўсманинг лимфоцитлар томонидан инфильтрацияси, лимфоваскуляр инвазия, паренхиманинг нисбати, ўсма стромасига, жойлашишини, ўсма тўқималарининг таъсирланган томирлари нисбати, қон томир зичлиги индексини, иммуногистокимёвий тадқиқот (RE, RP, Her2/neu, KI67) материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик

хусусиятларини оптималлаштиришда клиник, иммуногистохимёвий, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

RE, RP, Her2/neu, KI67 маркерларнинг эркакларда кўкрак беzi саратони прогнозига таъсирининг аҳамияти, ўсимта томирларининг мавжудлиги ва зичлиги ўртасида тўғридан-тўғри пропорционал боғлиқлик мавжудлиги, беморларда проксимал омилларнинг башоратлаш тартиби асосланган;

текширув гуруҳларида аниқланган фенотипларда эркакларнинг ёши билан манфий эстрогенли ҳолат ўртасида боғлиқликни аниқлаш натижасида эркакларда кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш ва олдини олиш тартиби исботланган;

касалликнинг босқичи ва хавф категориясига боғлиқ равишда онкоэпидемиологик мониторингни ўтказиш орқали эркакларда кўкрак беzi саратони асоратларини олдини олишга қаратилган ташхислаш тартиби асосланган;

эркакларда кўкрак беzi саратони ўсмали томирларнинг гетерогенлигини инобатга олган ҳолда касаллик ривожланишининг клиник-морфологик ва молекуляр-генетик омилларини баҳолашнинг аҳамияти исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

эркакларнинг ёш хусусиятлари касалланиш нуқтаи назаридан баҳоланган;

бирламчи тиббий-санитария ёрдами шифокорлар томонидан эътиборга олиниши, бу эркакларда кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш ва олдини олиш бўйича эътибор ва муаммоларни ҳал қилишга ёрдам берган;

онкоэпидемиологик мониторингни ўтказиш саратонга қарши кураш, эркакларда кўкрак беzi саратони профилактикаси бўйича ишларни ташкил этиш масалаларини ҳал қилинган;

эркакларда кўкрак беzi саратонининг эпидемиологияси, этиологияси, эрта ташхиси ва башоратлаш муаммолари ечимини топган;

эркакларда кўкрак беги саратони ривожланишининг клиник, морфологик ва молекуляр биологик хусусиятларини аҳамияти исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, иммуногистокимёвий, инструментал ва статистик тадқиқот усуллар асосида Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беги саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштиришнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Ўзбекистон Республикасида эркаклар орасида кўкрак беги саратонининг онкоэпидемиологик ҳолатини таҳлил қилиш, замонавий ва эрта ташхислаш тизимини татбиқ этиш, хавф омилларини башоратлаш, ёшга боғлиқ кўрсаткичлар, бу патологиянинг мумкин бўлган хавф омилларини назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти касаллик кўрсаткичларининг мамлакатимизда эркаклар орасида кўкрак беги саратонининг онкоэпидемиологик ҳолатини таҳлил қилиш, олинган натижаларни иммуногистокимёвий таҳлили қилиш орқали касалликни қиёсий баҳолаш, кўкрак беги саратонининг молекуляр-биологик белгиларини ташхислаш, ўсмадаги қон томир зичлигини ташхислаш орқали эркакларда кўкрак беги саратони ривожланиш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳини ажратиш, шунингдек, касалликни башоратлаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беги саратони касаллигини

патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беzi саратони касаллигининг молекуляр-генетик ва патоморфологик хусусиятлари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 сентябрдаги 8н-з/471-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома эркакларда кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

Ўзбекистон Республикасида эркаклардаги кўкрак беzi саратони касаллигини патоморфологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд ва Сирдарё вилоят фиаллари амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 2 декабрдаги 08-38373-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ёши катталашиб борган сари эркакларда кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш, самарали даволаш тартибини ишлаб чиқиш, эрта башоратлаш, операциядан кейинги реабилитация даврини яхшилаш, ўлим кўрсаткични камайтириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 9 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий

натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан, 1 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

# **I БОБ. ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ЭРКАКЛАРДА КБС, ЭПИДЕМИОЛОГИК ЭТИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ПАТОГЕНЕЗИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)**

## **§1.1. Эркакларда кўкрак беи саратонининг эпидемиологик ҳолати.**

Эркакларда кўкрак безининг саратони нисбатан жуда кам учрайдиган онкологик касаллик бўлиб, аёллардаги кўкрак безининг бутун дунёда ташхис кўйилувчи барча хасталикларининг 1 % ошмайди. Эркакларда ушбу патологиядан ўлим барча ёмон сифатли ўсма касалликлари орасида 0,3 % ташкил этади, бу эса бундай камёб касаллик учун етарлича юқори кўрсаткичдир. Сўнгги ўн йилликларда эркакларда КБС ташхис кўйишнинг ортишига мойиллик кузатилмоқда[1,2,4,9,10]. Эркакларда КБС ташхис кўйилган ҳолатлари бутун дунёда бир биридан сезиларли фарқ қилади. Америка саратон жамияти берган хулосага кўра, АҚШ да ҳар йили эркакларда тахминан КБС 2000 ҳолат аниқланиб, 450 атрофидаги беморлар ушбу хасталиқдан ўлади. Буюк Британияда КБС ҳар йили эркак жинсига мансуб бўлган беморларда тахминан аниқланган 250 ҳолатни ташкил қилади [28]. Англияда эркаклар КБС барча ҳолатларнинг тахминан 0,7% ини ташкил этади. Берлин Роберт Кох университетининг маълумотларига кўра, Германияда ҳар йили эркакларда КБС 400 ҳолатда ташхис қилинади.

Эркакларда КБС билан касалланиш турли мамлакатларда яшаш жойи бўйича сезиларли ўзгарувчанликга эгадир. Исроилда истиқомат қилувчи эркак-яхудийларда КБС янада кўпроқ частотаси кузатилади. АҚШ да жанубий ва жанубий-ғарбий штатларга нисбатан шимолий штатларда истиқомат қилувчи аҳолида янада кўпроқ касалланиш аниқланади [43,50].

Россия Федерациясида ҳар йили эркакларда КБС 500 касалланиш атрофида ташхис кўйилади [16]. Шимолий Европа мамлакатлари онкологик касалликлар реестри Ассоциациясининг(NORDCAN) маълумотларига мувофиқ касалланишнинг энг юқори кўрсаткичлари Данияда, кейинчалик камайиб бориш тартибиде: Норвегия ва Швецияда аниқланган [39]. Жанубий

Африкада оқ танли эркакларга нисбатан қора танли эркакларда КБС янада кўпроқ кўрсаткичлари 2,4% атрофида ташхис қўйилади [56, 57]. Японияда эркакларда ҳам, аёлларда ҳам КБС касалланиш частотаси жуда ҳам пастдир, таққослаш учун, эркакларда КБС АҚШ ва Буюк Британияга нисбатан 5-6 мартага пастдир [22].

Ўзбекистонда ёмон сифатли ўсмалар (ЁСЎ) билан касалланиш таркибида эркакларда кўкрак беши саратони ҳам ортиб бормоқда ва 2020 йилда 0,4% ташхил қилди (1-жадвал).

**1-жадвал.**

**Эркакларда онкологик касалланишнинг таркиби**

Ёмон сифатли ўсма	ЖАЪМИ қайд этилди	%
Ошқозон	1213	11,6
Бронхлар ва ўпка	1093	10,4
Простата беши	625	6,0
Бош мия	563	5,4
Жигар	555	5,3
Терининг бошқа ўсмалари	482	4,6
Тўғри ичак	468	4,5
Сийдик пуфағи	428	4,1
Оғиз бўшлиғи ва ҳалқумнинг бошқа ва ноаниқ белгиланган жойлашувлари	418	4,0
Қизилўнгач	377	3,6
Буйрак	342	3,3
Йўғон ичка	340	3,2
Ходжкин лимфомаси бўлмаганлар	318	3,0
Лейкемия	296	2,8
Ошқозон ости беши	291	2,8
Бириктирувчи ва бошқа юмшоқ тўқималар	231	2,2
Ҳиқилдоқ	202	1,9

Суяк, бўғимлар	178	1,7
Ёмон сифатли лимфомалар	174	1,7
Жойлашуви аниқланмаган	158	1,5
Ректосигмоид бирикма	134	1,3
Ретроперитонеал бўшлиқ ва қорин пардаси	87	0,8
Қалқонсимон без	82	0,8
Сийдик қопи	75	0,7
Мустақил (бирламчи) кўп сонли	72	0,7
Ингичка ичак	67	0,6
Тери меланомаси	66	0,6
Милклар	60	0,6
Оғиз бўшлиғи бошқа ва ноаниқ белгиланган жойлашувлари	54	0,5
Лаблар	53	0,5
Оғиз бўшлиғи туби	48	0,5
Кўкрак беzi	43	0,4
Узунчоқ мия	41	0,4
Мезотелиома	40	0,4
Юрак, Кокс оралиғи ва плевра	38	0,4
Ўсимтали бўшлиқлар	38	0,4
Буйрак усти безлари	36	0,3
Анус (анал канали)	33	0,3
Капоши Саркомаси	29	0,3
Айрисимон без [тимус]	24	0,2
Бурун бўшлиғи ва ўрта қулоқ	23	0,2
Танглай	14	0,1
Переферик ва вегетатив асаб тизими	10	0,1
Трахея	8	0,1



Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш Вазирлиги маълумотларига мувофиқ (Хат №31-04/6866 25.06.2021 йил) 2018-2020 йилларда Ўзбекистон Республикаси ҳудудлари бўйича эркакларда КБС 89 ҳолати ташхис қилинди (2-жадвал).

2-жадвал.

**Ўзбекистон ҳудудлари бўйича эркакларда КБС билан касалланишнинг тақсимланиши**

	<i>Жаъми ЁСЎ</i>			<i>КБС</i>		
	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Қорақалпоғистон Рес.	526	555	490		1	1
Андижон вилояти	768	855	813	2	2	3
Бухоро вилояти	647	675	715		2	
Жиззах вилояти	370	354	348	1	2	
Қашқадарё вилояти	854	755	747	4		1
Навои вилояти	319	313	286	4	1	
Наманган вилояти	792	801	564		1	2
Самарқанд вилояти	744	1016	746		1	3
Сурхандарё вилояти	464	612	504	2	6	1
Сирдарё вилояти	171	156	112			3
Тошкентвилояти	1044	1143	851	1	2	
Фарғона вилояти	1012	1079	1034		1	2
Хоразмвилояти	550	528	526	3		2
Тошкент шаҳар	1714	1722	1371	13	15	7
<b>Жаъми:</b>	<b>9976</b>	<b>10564</b>	<b>9107</b>	<b>30</b>	<b>34</b>	<b>25</b>

- 2018 йилда аниқланган саратон касаллиги бўлган эркакларнинг умумий сони 9975 та, улардан эркаклар КБС 30 та беморда;

- 2019 йилда аниқланган саратон касаллиги бўлган эркакларнинг умумий сони 10564 та, улардан эркаклар КБС 34 та;

- 2020 йилда аниқланган саратон касаллиги билан касалланган эркакларнинг умумий сони 9107 та, улардан эркаклар КБС 25 тани ташкил қилган.

Эркакларда кўкрак беи саратони(КБС) билан касалланиши даражаси 2020 йилда барча ЁСЎ беморлардан **100 000 аҳолига 2,8 ни ташкил қилди.**

Ўзбекистонда бир йилда КБС билан ўртача 26 та шахс вафот этади, бу эса КБС дан ўлган беморларнинг 1,3 % ва ЁСЎ лардан ўлган барча эркакларнинг 0,18 % ни ташкил этиб, мантиқан олганда ҳар йили эркаклар орасидаги КБС ўлим ушбу хасталик билан ташхис қилинган беморларнинг сони билан таққосланади. 2018-2021 йилларда эркакларда КБС аниқланган касалланиш асосан Тошкент шаҳрида 10 та беморда ташхис қилинган бемордан 20 та аниқланган ҳолатгача ўсиб, 100 минг эркакларга нисбатан 0,9 дан 1,5 гача ортди(3-Жадвал).

### 3-жадвал.

#### Ўзбекистон Республикаси ҳудудлари бўйича эркаклар КБС тақсимланиши

Худудлар	2016		2017		2018		2019		2020		2021	
	Ҳисобот йилида ҳаётида биринчи марта аниқланган ЁСЎ (мутлоқ сонлар) билан ҳисобга олинган	Ҳар 100 000 аҳолига касалланиш	Ҳисобот йилида ҳаётида биринчи марта аниқланган ЁСЎ (мутлоқ сонлар) билан ҳисобга олинган	Ҳар 100 000 аҳолига касалланиш	Ҳисобот йилида ҳаётида биринчи марта аниқланган ЁСЎ (мутлоқ сонлар) билан ҳисобга олинган	Ҳар 100 000 аҳолига касалланиш	Ҳисобот йилида ҳаётида биринчи марта аниқланган ЁСЎ (мутлоқ сонлар) билан ҳисобга олинган	Ҳар 100 000 аҳолига касалланиш	Ҳисобот йилида ҳаётида биринчи марта аниқланган ЁСЎ (мутлоқ сонлар) билан ҳисобга олинган	Ҳар 100 000 аҳолига касалланиш	Ҳисобот йилида ҳаётида биринчи марта аниқланган ЁСЎ (мутлоқ сонлар) билан ҳисобга олинган	Ҳар 100 000 аҳолига касалланиш
Тошкент ш.	10	0,9	10	0,8	13	1,1	15	1,2	7	0,6	20	1,5
ҚҚР	2	0,2	2	0,2	0	0,0	1	0,1	1	0,1	3	0,3
Хоразм	1	0,1	2	0,2	3	0,3	0	0,0	2	0,2	1	0,1
Фарғона	4	0,2	3	0,2	0	0,0	1	0,1	2	0,1	2	0,1
Тошкент в.	1	0,1	2	0,1	1	0,1	2	0,1	0	0,0	5	0,3
Сурхондарё	1	0,1	1	0,1	2	0,2	6	0,5	1	0,1	0	0,0
Сирдарё	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	0,7	0	0,0
Самарқанд	1	0,1	1	0,1	0	0,0	1	0,1	3	0,2	0	0,0
Наманган	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	2	0,1	3	0,2
Навоий	1	0,2	3	0,6	4	0,3	1	0,0	0	0,0	3	0,6
Қашқадарё	5	0,3	4	0,3	4	0,3	0	0,0	1	0,1	1	0,1
Жиззах	0	0,0	0	0,0	1	0,2	2	0,3	0	0,0	0	0,0
Бухоро	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,2	0	0,0	3	0,3
Анджон	2	0,1	2	0,1	2	0,1	2	0,1	3	0,2	2	0,1
Республика бўйича	28	0,2	30	0,2	30	0,2	34	0,2	25	0,1	43	0,2

Кўрсатиб ўтилган даврда Ўзбекистон Республикасининг бошқа ҳудудлари бўйича ягона ҳолатлар аниқланди, бироқ, уларнинг жаъми Тошкент шаҳри бўйича ташхис қилинадиган беморларнинг ярмидан кўпидан ортиқ бўлади.

КБС касаллигининг эркакларда агрессив кечиши туфайли Тошкент шаҳри бўйича юқори ўлим кузатилди, агар 2018 йилда 3 та бемор ўлган бўлса, 2021 йилда эса бу кўрсаткич 7 тани ташкил қилган, шу билан бир вақтда Ўзбекистон Республикаси ҳудудлари бўйича ташхис қўйилган якка ҳолатлар ҳисобга олинса, ўлим юқори даражани ташкил этади (4-жадвал).

**4-жадвал.**

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудлари бўйича эркаклар КБС ўлимнинг тақсимланиши**

Ҳудудлар	2016й.		2017й.		2018й.		2019й.		2020й.		2021й.	
	ЁЁСЎ ўлим ҳолатларининг мутлоқ сони	100 000 эркакларга нисбатан ўлим	ЁЁСЎ ўлим ҳолатларининг мутлоқ сони	100 000 эркакларга нисбатан ўлим	ЁЁСЎ ўлим ҳолатларининг мутлоқ сони	100 000 эркакларга нисбатан ўлим	ЁЁСЎ ўлим ҳолатларининг мутлоқ сони	100 000 эркакларга нисбатан ўлим	ЁЁСЎ ўлим ҳолатларининг мутлоқ сони	100 000 эркакларга нисбатан ўлим	ЁЁСЎ ўлим ҳолатларининг мутлоқ сони	100 000 эркакларга нисбатан ўлим
<b>Тошкент ш.</b>	6	0,5	5	0,4	3	0,2	4	0,3	4	0,3	7	0,5
<b>ҚҚР</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	3	0,3	1	0,1
<b>Хоразм</b>	3	0,3	2	0,2	2	0,2	2	0,2	0	0,0	2	0,2
<b>Фарғона</b>	0	0,0	5	0,3	0	0,0	1	0,1	2	0,1	1	0,1
<b>Тош. вил</b>	0	0,0	0	0,0	2	0,1	0	0,0	1	0,1	2	0,1
<b>Сурхондарё</b>	0	0,0	3	0,2	1	0,1	2	0,2	0	0,0	2	0,1
<b>Сирдарё</b>	0	0,0	0	0,0	1	0,2	1	0,2	1	0,2	0	0,0
<b>Самарқанд</b>	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	0,1	0	0,0	0	0,0
<b>Наманган</b>	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0
<b>Навои</b>	1	0,2	1	0,2	1	0,2	0	0,0	0	0,0	1	0,2
<b>Қашқадарё</b>	2	0,1	2	0,1	2	0,1	0	0,0	3	0,2	0	0,0
<b>Жиззах</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Бухоро</b>	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0	1	0,1
<b>Андижон</b>	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,1	3	0,2
<b>Республика бўйича</b>	14	0,1	18	0,1	13	0,1	13	0,1	17	0,1	20	0,1

Таҳлил шуни кўрсатадики, 2018 йилда Ўзбекистон Республикасида эркакларда КБС ташхис қўйилган ҳолатлари 30 та бемор ва ўлим кўрсаткичи 13 та беморни ташкил қилган бўлса, 2021 йилда эркакларда 43 та беморда КБС аниқланган, бу ҳолатда ўлим кўпайиб, 20 та беморни ташкил этган.

### **§1.2. Эркакларда кўкрак беzi саратонининг прогностик ва предуктив омиллари тўғрисида замонавий тасаввурлар. КБС нинг прогноз қилиш омиллари.**

Таъкидлаш жоизки, прогностик омиллар, ҳамда ўсманинг ўтказилаётган терапияни аниқ бир турига сезгирлик ёки резистентлигини аниқлаш касалликнинг кечишини прогнозлаш, адекват терапияни режалаштириш, ҳамда ушбу хасталикни даволашда янги йўналишларни излаш учун ҳал қилувчи аҳамиятга эгадир [5,7,85]. Ҳозирги вақтда, КБС ривожланиши билан боғлиқ бўлган клиник, морфологик, молекуляр-биологик ва молекуляр-генетик омиллар ажратилади. Энг муҳим клиник омилларга ёш, ўсманинг ўлчамлари, регионар лимфа тугунлари метастатик шикастланишининг ўзига хослиги, касалликнинг босқичи таълуқлидир. Морфологик омилларга – ўсманинг гистологик тури, унинг ёмон сифатлилик даражаси, ўсманинг гетерогенлиги, лимфоваскуляр инвазия (ЛВИ), ўсма стромаси лимфоид инфильтрациясининг намоён бўлиши киритилади. Муҳим предуктив омиллар бўлиб эса эстрогенлар (РЭ) ва прогестеронлар (РП), HER-2/neu, Ki67 рецепторларнинг ҳолати ҳисобланади.

#### **Клиник омиллар.**

Ёш. Кўкрак безининг саратони 35 ёшгача бўлган эркакларда камдан-кам учрайди, кўпчилик ҳолатларда эса 60-70 ёшда вужудга келади.

**Ўсманинг ўлчами.** Кўпгина муаллифларнинг фикрича, ўсма ўлчамининг катталаниши регионар лимфа тугунларига метастазнинг юқори хавфи [116,136], эрта ва кечки рецидивлар частотасининг ортиши [188,202], КБС беморлар яшовчанлигининг ёмонлашуви билан боғлиқдир. Кўпчилик тадқиқотчилар ўсманинг ўлчамини касаллик прогнозининг мустақил омилига

киритадилар [159,188,189]. Шу билан бирга, қатор тадқиқотчилар ўсманинг ўлчами ва КБС прогнози орасида боғлиқликни кузатмадилар [106].

**РЛТ да бўладиган метастазлар.** Регионар лимфа тугунларида бўладиган метастазлар КБС да беморларнинг умумий яшовчанлиги (УЯ) ва рецидивсиз яшовчанлигига (РЯ) энг аҳамиятга эга бўлган таъсир кўрсатадиган жуда муҳим прогностик омиллардан биридир. Жумладан, РЛТ метастазлари мавжуд бўлган беморларда метастази бўлмаган беморларга нисбатан ўлим тахминан 4-8 марта юқори эканлиги қатор муаллифлар томонидан кўрсатиб берилди [109,116,136,159,187]. Энг ёмон прогноз регионар лимфа тугунларида 10 ва ундан ортиқ метастазлари мавжуд бўлган беморларда аниқланиб, бу ҳолат эҳтимол бу гуруҳда ёмон сифатлилиги юқори бўлган ўсмалар (G3) ва HER-2/neu позитивли КБС кўпроқ кузатилгани ҳисобига бўлиши мумкин. Шунингдек, муаллифлар ушбу гуруҳ беморларида эҳтимол даволашнинг тизимли усуллари ва таргент терапиянинг кенг қўлланиши ҳисобига сўнгги 10-20 йилда яшовчанликнинг яхшиланишини таъкидлаб ўтдилар.

Регионар лимфа тугунларининг ҳолати КБС эрта ва кеч рецидиви билан боғлиқ бўлган мустақил прогностик омил эканлигини қатор тадқиқотчилар билдириб ўтдилар [187,188,202].

**Касалликнинг босқичи.** TNM бўйича касалланиш босқичи бирламчи ўсманинг ўлчамлари, регионар лимфа тугунларининг жалб қилинганлиги ва регионар метастазларнинг мавжудлиги тўғрисидаги маълумотни акс эттиради, клиник амалиётда касалликнинг прогнози ва беморларни даволашни индивидуаллаштириш учун кенг қўлланилади. КБС босқичининг узайиши беморларда ўсманинг турли гистологик ва молекуляр-биологик кичик турларида умумий яшовчанлик (УЯ) ва рецидивсиз яшовчанлик (РЯ) ни ёмонлашуви билан боғлиқдир [13,206].

**Морфологик омиллар. Ўсманинг гистологик тури.** Ҳозирги вақтда КБС 20 ортиқ ҳар хил гистологик турлари ажратилиб, улар нафақат морфологик хусусиятлари, балки клиник аҳамияти бўйича ҳам фарқ қилади [3,57].

Қатор муаллифлар ўсманинг гистологик таркибини мустақил прогностик омил сифатида баҳолайдилар. Уларнинг маълумотлари бўйича, энг яхши прогноз 80% 10 йиллик яшовчанлиги бўлган фиброз, тубуляр ва муциноз саратонга [57,118], энг ёмони эса КБС нинг плеоморф бўлакчали карцинома, инвазив микропапилляр аденокарцинома, метапластик аденокарцинома ва инфломатоз шакллариغا хосдир [39,57].

Тадқиқотчилар КБС гетерогенлигига алоҳида эътибор қаратадилар, у эса ўсма ўлчамларининг ўсиши билан ортиб боради[3,79,80,159]. Ўсманинг ҳар бир тури учун рецидивнинг хавфи унинг гетерогенлигига боғлиқ тарзда фарқ қилиши мумкин, бинобарин уларни даволашда турлича ёндошувларни талаб қилади [79,80].

**Ўсманинг ёмон сифатлилик даражаси.** Ўсманинг ёмон сифатлилик даражаси (Grade) КБС да яхши маълум бўлган прогностик омил ҳисобланади. Таснифга мувофиқ С.W. Elston ва I.O. Ellis КБС нинг гистологик дифференциациясини 3 даражасини ажратадилар: юқори даража (G1, 3-5 балл), ўртача (G2, 6-7 балл) ва паст (G3, 8-9 балл). Кўпгина муаллифларнинг фикрича, ўсманинг ёмон сифатлилик даражасининг ортиши касаллик рецидивининг юқори хавфи ва КБС ни даволаш регионар натижаларининг ёмонлашуви билан боғлиқдир [21,54,60,136,159,181,202].

**Лимфоваскуляр инвазия.** Лимфоваскуляр инвазия(ЛВИ) деганда лимфа томирларида (лимфатик инвазия), қон томирларида (томирлар инвазияси) ёки уларнинг иккисида ҳам (лимфоваскуляр инвазия) карцинома хужайраларининг мавжудлиги тушунилади [144,167]. ЛВИ муҳим аҳамиятга эга бўлган прогностик омил бўлиб, маҳаллий ва регионар рецидив ривожланишининг юқори хавфи ҳамда беморларнинг янада пастроқ яшовчанлиги билан бевосита боғлиқ бўлиб, бу ҳолат уларни даволашни режалаштиришда ҳисобга олиниши муҳимдир[18,113,144,167]. ЛВИ ўсмада мавжудлиги прогнознинг бошқа муҳим омиллари, шу жумладан, ўсманинг ўлчами ва ёмон сифатлилик даражаси, РЛТ метастазларнинг мавжудлиги билан бевосита боғлиқлиги кўрсатиб ўтилган [18,72,87,113,]. ЛВИ касалликнинг

маҳаллий ва тизимли рецидивни [18,54,72,87], шунингдек, КБС беморларнинг УЯ ва РЯ пасайиши билан боғлиқ эканлиги кўпчилик муаллифлар томонидан таъкидлаб ўтилган [18,54,72,130].

**Ўсма стромаси лимфоидли инфильтрациясининг намоён бўлиши.** Сўнги йиллардаги тадқиқотлар ўсма стромаси яллиғланишли инфильтрациясининг ёмон сифатли ўсмаларнинг инвазияси ва метастаз беришида муҳим рол ўйнашидан далолат беради [88,142,]. Яллиғланишли инфильтрациянинг ўсмали прогрессияга таъсири иммун хужайралар томонидан цитокинлар, хемокинлар, ўсиш омиллари ва протеазаларнинг юқори секрецияси [61,192], бирикктирувчи тўқимали матрикс ва эпителийлар мембраналарининг протеолитик ферментлар таъсирида бузилиши, ангиогенезнинг фаоллашуви [110,176,196] ва эпителиал-мезенхиал трансформациянинг (ЭМТ) индукцияси билан боғлиқ деб ҳисобланади [88].

Шундай қилиб, адабий манбаъларнинг таҳлили шундан далолат берадики, ўсма стромасида яллиғланиш ўсмали прогрессия билан боғланган муҳим омил бўлиб, уни касалликнинг прогнозини баҳолаш ва КБС беморларини даволашни режалаштиришда ҳисобга олиш зарурдир.

**Молекуляр-биологик омиллар.** КБС гетероген касаллик бўлиб, турли клиник, гистологик ва молекуляр фенотиплар билан тавсифланади. Гарчи КБС клиник-патологик хусусиятлари қўлланиладиган анъанавий тасниф тизимлари яхши маълум бўлиб, уларнинг прогностик аҳамияти кўп сонли клиник тадқиқотлар билан тасдиқланган бўлса-да, улар ўсманинг турли-туман биологик ва клиник гетерогенлигини акс этиши учун етарли эмасдир. Шу билан боғлиқ равишда, касалликни прогнозлаш ва даволашни индивидуаллаштириш учун ҳозирги кунда КБС хилма-хил кичик турларнинг биологик хусусиятларини тавсифловчи турли молекуляр маркерлар кенг қўлланилмоқда [160,168]. Бундай маркерларга қуйидагилар киради:

**Рецепторларнинг эстроген ва прогестеронларга нисбатан ҳолати.** Ҳозирги кунда рецепторларнинг эстрогенлар (РЭ) ва прогестеронга (РП) нисбатан ҳолати муҳим предиктив маркер ҳисобланиб, прогностик аҳамиятга

хам эгадир. Адабиёт маълумотларга мувофиқ, КСБ бўлган тахимнан 70% беморларда РЭ ижобий экспрессияси аниқланади [114,125]. Тамоксифен ёки ароматаза ингибиторлари билан адъювантн эндокринн терапия ушбу гурух беморларини даволаш стандарти ҳисобланади [10,51,78,187]. РЭ ижобий ҳолатида 5 йил давомида тамоксифеннинг қабул қилиниши кимёвий терапиянинг қўлланилиши ва беморнинг ёшидан қатъий назар КБС ўлим коэффицентини 30 % кўпроғига пасайтиради. Ароматаза ингибиторларининг тайинланиши регионар метастазларнинг вужудга келиш хавфини камайтириб, баъзи ҳолатларда УЯ оширган ҳолда РЯ кўшимча тарзда яхшиланган [51,78].

**Рецепторларнинг ўсишнинг эпидермал омилига (HER-2/neu) ҳолати.** HER-2/neu - прото-онкоген, тирозин-киназа рецепторлари гурухига тааълуқли бўлиб, одам эпидермал ўсиш омили (c-erbB-2) рецепторини кодлайди. HER-2/neu гиперэкспрессияси одатда генли амплификация натижаси бўлиб, КБС беморларининг 15-25 % кузатилади ва хужайралар ичи MAPK, PI3/Akt, JAK/STAT сигналли каскадларнинг фаоллашуви ҳамда хужайравий пролиферация, ангиогенез ва метастазлаш жараёнларининг кучайишига олиб келади [11,98,121].

Мазкур маркер аниқланишининг муҳимлиги ҳозирги вақтда трастузумаб (герцептин), рапатиниб (Tyverb/Тykerb) ва бошқалар сингари HER-2/neuга қарши моноклонал антителолардан иборат бўлган таргент препаратларнинг мавжудлиги билан боғлиқдир. Уларнинг қўлланилиши HER–мусбат КБС бўлган беморларни даволашда янги йўналиш очиб берди [11,26,53,147,180,194].

Кўпчилик тадқиқотчиларнинг таъкидлашича, сут безининг HER-2/neu мусбат ҳолатга эга бўлган ўсмалари кўпроқ агрессив кечиши ва ёмон прогноз билан ассоциация қилиниши билан фарқланади [50,98,106120]. Шунингдек ушбу маркернинг ёмон сифатли ўсманинг даражаси (Grade), РЛТ метастазларнинг мавжудлиги, ўсманинг гистологик тури билан боғлиқлиги қайд этилган.



Шу билан бир вақтда, қатор тадқиқотларда кўрсатилишича, HER-2/neu гиперэкспрессияси инвазив ўсиш белгилари бўлмаган *insitu* ирмоқли карциноманинг ярмидан кўп ҳолатларда кузатилади [157]. Бундан ташқари, кўкрак беги йўллари ичи саратонининг HER-2/neu мусбат ҳолатида касаллик рецидивни хавфининг пасайиши кузатилган [35].

**Ўсма хужайраларининг пролифератив фаоллиги маркерлари.** Пролиферация хужайраларининг (PCNA) Ki67 ва ядровий антигени пролифератив фаолликнинг стандарт маркерлари ҳисобланиб, улар одатда хужайравий популяция ўсиши фракциясининг баҳоланиши учун қўлланилади. Ушбу пролифератив маркерларнинг предиктор ва прогностик аҳамияти кўпгина ёмон сифатли ўсмалар, шу жумладан, КБС да ҳам тасдиқланган [100,131,139,141,159]. Ki-67 КБС да ўсманинг нурли ва кимёвий терапияга сезгирлигини баҳолаш учун [134,141], касалликни прогноз қилиш [131,139,159], ҳамда ўсманинг биологик кичик турини аниқлаш учун кенг қўлланилади. Масалан, ушбу маркернинг қийматиға боғлиқ равишда (<20% ёки >20%) «Люминал А» ёки «Люминал В» КБС нинг HER-манфий кичик туриға ташхис қўйилади [79], у нафақат прогнози, балки даволаш тактикаси билан фарқ қилади. Ki-67 ўсманинг юқори ёмон сифатлилиги [56], РЛТ метастазлари ва КБС нинг ҳар хил биологик турларида РЯ ва УЯ пасайиши билан ўзаро мусбат боғланиши қатор тадқиқотларда таъкидлаб ўтилган [63]. Бундан ташқари, Ki-67 билан ўсманинг HER-2/neu мусбат ҳолати билан боғлиқлиги кузатилган [63,139].

**Сут беги саратонининг биологик кичик турлари.** Ҳозирги вақтда РЭ, РП, HER-2/neu ва Ki67 экспрессиясига боғлиқ равишда КБС биологик кичик турлари ажратиб олинган: Люминал А, Люминал В, HER-2/neu-мусбат (базалсимон) КБС шулар жумласидандир [10,160]. Уларнинг аниқланиши касалликнинг прогнози ва КБС адьювант, неоадьювант ва таргент терапия усулларини танлашда ҳал қилувчи ролни ўйнайди [175].

Люминал А кичик гуруҳи РЭ ва РП экспрессиясининг мавжудлиги, HER-2/neu экспрессиясининг йўқлиги ва пролифератив фаолликнинг паст

индекси (Ki67 20% дан кам) билан тавсифланади. У КБС тахминан 30 % ҳолатни ташкил этади, гормонли терапияга юқори сезувчанлик билан ажралиб туради ва яхши прогнозга эгадир.

Люминал В кичик тури Люминал А кичик туридан куйидаги хусусиятлар билан ажралиб туради: гормонал рецепторлардан бири экспрессиясининг йўқлиги ёки пролифератив фаолликнинг юқори индекси (Ki67 20% дан кўп) 2 вариантда учрайди: HER-2/neu –мусбат ва HER- 2/neu - манфий. Кўпроқ номақбул прогноз билан тавсифланади ва кўпинча кимёвий терапиянинг тайинланишини талаб этади [10].

HER-2/neu-мусбатли КБС РЭ ва РП экспрессиялари бўлмайди. Ушбу кичик тур номақбул прогноз, касалликнинг маҳаллий ва тизимли рецидивларига мойиллик билан ажралиб туради [12,50] ва кўпинча даволашда таргент препаратлар тайинланишини талаб қилади[3,11].

Уч карра манфий саратоннинг ўзига хослиги шундан иборатки, унда эстрогенлар, прогестерон ва HER-2/neu рецепторларининг эспрессияси йўқдир. Бундан ташқари, УМС кўпинча BRCA1 генининг мутацияси аниқланади[152].

**Сут беги саратонида ангиогенезнинг тавсифномаси ва унинг прогностик ҳамда предиктив аҳамияти.** Ангиогенез ўсмали прогрессиянинг асосий омилларидан бири ҳисобланади. Ҳозирги вақтда унга баҳо бериш касалликнинг прогнози ва ўсмага қарши терапияга сезгирлигининг муҳим омили сифатида қаралади [8]. Ангиогенезнинг бошқарилиши томирлар эндотелийси ўсишининг омили(ТЭЎО), эндотелинлар, ангиопоэтинлар ва бошқалар сингари омиллар билан боғлиқдир. Маълумки, ТЭЎО ўсмали ва стромал ҳужайралар билан экспрессия қилинади. У иккита рецепторлар (VEGFR-1 ва VEGFR-2) билан боғланиб, уларни фаоллаштиради, шу билан янги ҳосил бўлган қон томирларининг ривожланиши ва яшовчанлигига таъсир қилади [107].

Таъкидлаш жоизки, ангиогенезнинг проангиоген омиллари билан биринчи навбатда ТЭЎО гиперкўзғатади, ўсма томирларининг

ремоделлашувига, уларнинг морфологияси ва функциясининг издан чиқишига олиб келади.

Томирларнинг морфологиясидаги фарқ эҳтимол уларнинг келиб чиқишининг турли эканлиги билан боғлиқ деб тахмин қилинади. Ушбу асосни ҳисобга олиш муҳимдир, чунки келиб чиқиши турли бўлган томирлар ангиогенез ингибиторларига сезгирлиги бўйича ҳам фарқ қилади.

Таъкидлаш жоизки, ҳозирги вақтда кўпгина муаллифларнинг фикрича, ангиогенезнинг баҳоланиши касалликнинг прогнози ва ўсмага қарши терапиянинг танланишида, КБС нинг даволашда катта аҳамиятга эгадир (Arnes JB et al, 2012; Haisan A et al, 2013; Çener E et al, 2016; Ribatti D et al, 2016; Kraby MR et al, 2017; Zhang S et al, 2017). Ўсма ангиогенези фаоллигининг баҳоланишида турли маркерлардан фойдаланилади. Айниқса, кўпроқ ТЭЎО ёки унинг экспрессорлари (VEGFR- 1, VEGFR- 2, VEGFR-3) даражаси (Sa-Nguanraksa D, O-Charoenrat P, 2012; Shahneh F Z et al, 2013; Lebok P et al, 2016), ҳамда МТЗ ўрганилиб, уни CD31, CD34, CD133, D2-40 ва бошқа маркерларни экспрессия қилувчи томирларнинг сони ҳисобланади (Sener E et al, 2016; Shrivastav S et al, 2016).

КБС ангиогенез фаоллиги ўрганилганда етарли даражада қарама-қарши натижалар олинди. Кўпчилик тадқиқотларда таъкидланишича, ўсмадаги юқори МТЗ ва ТЭЎО экспрессиясининг юқори даражаси кўпинча тарқалган ўсма жараёнида, РЛТ метастазлар мавжуд бўлганда кузатилади ва касалликнинг ёмон прогнози билан боғлиқликда бўлади (Sa-Nguanraksa D, O-Charoenrat P, 2012; Han Z et al, 2015; Shrivastav S et al, 2016; Kraby MR et al, 2017; Zhang S et al, 2017). Шу билан бир вақтда, таъкидлаб ўтиш лозимки, Eşener et al (2016) ва B Biesaga (2012) томонидан МТЗ ўсманинг ёмон сифатлилик даражаси, беморларнинг ёши, ЛВИ, РЭ, РП ва HER2/neu ҳолати сингари муҳим прогностик омиллар билан боғлиқ эканлиги аниқланмади. Бошқа муаллифлар, юқорида санаб ўтилган омиллардан ташқари, МТЗ ва ТЭЎО экспрессиясида ўсманинг ўлчами, РЛТ метастазлар ва КБС беморларининг УЯ орасида сезиларли фарқларни кузатмадилар (Biesaga B et al, 2012;

Mohammed ZM, et al, 2013; Liu H, et al, 2014; Chuangsuwanich T et al, 2014). S Kanngurn et al (2013) ўз текширувида ўсманинг ўлчамлари ва РЛТ ўртасидаги боғлиқлик лимфатик томирлар учун эмас, балки қон томирлари учун аниқлади.

ТЭЎО экспрессияси даражаси баҳоланганда, КБС унинг ўсма ўлчамлари, РЛТ метастазлар, TNM бўйича касалликнинг босқичи, ҳамда ўсмадаги МТЗ билан боғлиқ бўлиши аниқланди (Sa-Nguanraksa D, O-Charoenrat P, 2012; Gener E et al, 2016). РЛТ метастазлари бўлмаган КБС да 574 беморда бажарилган ишда ўсма тўқимасида ТЭЎО экспрессиясининг юқори даражаси ўсманинг янада кўпроқ ўлчамлари, беморларнинг кекса ёши ва РП манфий ҳолати билан боғлиқлиги кўрсатиб ўтилган. ТЭЎО экспрессиясининг паст даражасида УЯ ва РЯ қори кўрсаткичлари аниқланган. Шу билан бир вақтда ТЭЎО ва унинг рецепторлари - VEGFR-<sup>1</sup> VEGFR-2 нинг қийматлари касалликнинг ёмон прогнози билан ассоциация қилинди (Ghosh Setal, 2008; Moran M Setal, 2011, Sa-Nguanraksa D, O-Charoenrat P, 2012).

Қатор муаллифлар ҳам ТЭЎО экспрессиясининг КБС биологик кичик турлари билан боғлиқ эканлигини таъкидлаб ўтдилар. Жумладан, VEGF экспрессиясининг юқори даражаси кўпинча Люминал А га нисбатан Люминал В да, мусбат ва ТНР да кўпроқ учрайди. Бу ҳолатда ТЭЎО экспрессиясининг юқори даражаси КБС да ўлимнинг юқори хавфи ва фақатгина Люминал А кичик турида регионар метастазларнинг пайдо бўлиши билан ассоциация қилинди (Liu Y et al, 2011).

Эркакларда КБС наслий мойиллик аёлларга нисбатан ўн мартаба кам бўлиб, КБС эркакларда BRCA2 генида мутация мавжуд бўлганда учрайди, бундан ташқари, эркакларда аёллардаги каби КБС ушбу геннинг мутациясида 40 % ҳолатларда наслий бўлиши мумкин [60].

Турли ташқи ва ички омиллар эркакларда КБС ривожланишини кўзгатувчи асосий патогенетик бўғини ҳисобланади:

Биринчидан, нисбий гиперэстрагениянинг ривожланишида турли стероид гормонлар метаболизмининг бузилишига (семириш, жигар, буйрақларнинг касалликлари ва умумий ҳолсизлик) олиб келувчи ҳар хил ҳолатлар сезиларли рол ўйнайди.

Иккинчидан, бундан ташқари, эркакларда КБС ривожланишида қуйидаги омилларнинг ўрни белгилаб қўйилган: оғирлаштирувчи оилавий анамнез, BRCA-1 ва BRCA-2 генларнинг мутацияси. 15-30 % атрофидаги эркаклар КБС ёки тухумдонлар саратонига нисбатан оғирлаштирувчи анамнезга эгадир. Эркаклар-BRCA2 генида мутация ташувчиларда бутун ҳаёти давомида КБС ривожланиш хавфи 6-40% ташкил этиб, умумий популяцияга нисбатан 150-200 мартага юқори, шу билан бир вақтда аёллар-BRCA2 генида мутация ташувчиларда ҳаёти давомида КБС ривожланиш хавфи 50-85%,тухумдонлар саратони – 10-20% ташкил этиши мумкин [34, 42, 52, 54]. BRCA1 генининг мутацияси КБС касаллиги билан бир оз камроқ боғлиқликга эгадир [30, 33, 51]. Мазкур ген мутациясининг хавфи эркакларда 1-5 % [31] ташкил этса, аёлларда патологик BRCA1-генотип билан ҳаёти давомида КБС ривожланиш хавфи – 50-80%, контралатерал кўкрак безининг ривожланиш хавфи – 40-60% ташкил қилади. Оилавий КБС бўлган оилаларда ўтказилган текширувларда BRCA2 генидаги қайта қурилишлар эркакларда 76% ҳолатларда, мазкур оилаларда BRCA1 генининг мутацияси 16% ҳолатларда топилди [19].

Учинчидан, ташқи муҳит омилларининг (Орол бўйи ҳудудида номақбул экологик вазият, кўкрак безининг жароҳати, ионлаштирувчи радиация, юқори ҳарорат, кимёвий канцерогенлар) таъсири [1,2,3,4,9,10].

Шундай қилиб, касалланиш ва ўлимнинг юқори рақамлари сабабли, КБС долзарб тиббий-ижтимоий муаммо ҳисобланади. КБС билан беморлар даволанишининг индивидуаллашуви касаллик прогнози омилларининг аниқланиши билан бевосита боғлиқдир (GoldhirschAetal, 2011; HammondMetal, 2011; AdamMaciejczykA, 2013).

**Яқун (Резюме)**

Эркакларда касалланишининг паст эканлиги, ҳамда эркаклар ва аёллар орасида фундаментал анатомик ва физиологик тафовутлардан келиб чиққан ҳолда, ушбу касалликга эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикаси ва прогнозлашни яхшилаш йўли билан эркакларда КБС биологиясини яхшироқ тушуниш мақсадида эркаклар орасида клиник текширувларни ўтказиш учун маълум ҳаракатларнинг қўлланилиши мақсадга мувофиқдир. КБС эркакларда янада тўлиқроқ тушунилиши долзарб вазифа бўлиб қолмоқда. Далилларнинг кўпчилиги қисми ва касаллик прогнозининг асосланиши аёлларда КБС бўйича мавжуд бўлган тажрибадан экстраполяция қилинган. Шу билан бирга таъкидлаш жоизки, КБС диагностикаси ва даволашда эришилган ютуқларга қарамай, янги прогностик маркерларнинг изланиши долзарб бўлиб қолмоқда. Ҳозирги вақтда клиник, морфологик, молекуляр-биологик ва молекуляр-генетик омиллар фарқланади. Муҳим омилларга ёш, ўсманинг ўлчами, лимфа тугунлари метастатик шикастланишининг ўзига хослиги, касаллик босқичи киритилади. Шунингдек, ўсманинг гистологик тури, ёмон сифатлилик даражаси, ўсманинг гетерогенлиги, лимфоваскуляр инвазия, ўсма стромаси лимфоидли инфильтрациясининг намоён бўлиши ҳам морфологик омиллар ҳисобланади. Юқорида айтиб ўтилганлардан ташқари, ўсманинг биологик кичик турлари муҳим предиктив омил ҳисобланиб, касалликнинг прогнози ва тизимли терапиянинг усулини танлашда ҳал қилувчи ролни ўйнайди. Юқорида кўрсатилган омилларнинг қамровли таҳлили уларни ҳар бирини алоҳида кўриб чиқишидан кўра юқорида клиник аҳамиятга эгадир. Беморлар турли гуруҳларини даволаш тактикасини аниқлаш мақсадида бундай ёндошув диагностик схемаларни ишлаб чиқиш имконини беради.

## **II БОБ. ТАДҚИҚОТНИНГ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ**

### **§2.1. Ўзбекистон Республикасида эркакларда кўкрак беи саратони клиник кузатувларининг умумий тавсифи.**

Диссертация иши Республика Ихтисослашган Онкология ва Радиология Илмий-амалий маркази (РИОваРИАТМ) ва унинг филиалларида кўкрак беи саратони туфайли даволанган ва кузатувда бўлган 55-95 ёшдаги эркакларнинг 76 та касаллик тарихининг ретроспектив таҳлилига асосланган. Бизнинг тадқиқотларимиз 2011-2021 (10 йил) йилларда филиаллар ва бизнинг марказимиз маълумотлари бўйича эркаклардаги барча ташхис қўйилган КБС ҳолатлари тўғрисидаги тиббий статистик маълумотларига асосланиб олиб борилди. 76 та касаллик тарихи 2 гуруҳга бўлинди – 1 гуруҳ КБС 48 та бемор ва иккинчи гуруҳ – асосий касалликнинг кучайишидан ўлган 28 та КБС бўлган беморлар. Барча беморларда радикал операциялар – радикал мастэктомия – 50 (76,9%) ҳолатда, тери ости мастэктомияси – 15 (23,1%) ҳолатда амалга оширилди. Клиник ва патологик маълумотлар, шу жумладан, ёш, ўсманнинг ўлчами ва жойлашуви, ёмон сифатлилик даражаси, ҳамда лимфа тугунларининг ҳолати амбулатор карталар ва беморларнинг касаллик тарихидан олинди. Операциядан сўнг регионар метастаз зоналарига нузли терапия 36 та (55,4%) беморга, адъювант кимёвий терапия 42 та (64,6%) беморларга амалга оширилди.

Аслида Ўзбекистон Республикасида КБС камдан-кам ташхис қўйилади, шунинг учун бизнинг тадқиқот аввало, эркаклар КБС хасталигининг профилактикасига қаратилган ва келажакда баъзи бир хавф омилларининг элиминацияси учун, эрта ташхис қўйиш йўли билан касалликларнинг ўз вақтида аниқланишига қаратилган.

Текширувнинг катта вақтли интервали Ўзбекистон Республикаси онкологик муассасаларида ташхис қўйилган кўкрак беи соҳасида патологик ўзгаришлари бўлган турли ёш гуруҳлардаги эркаклар орасида касалланишни ўрганиш зарурати билан тушунтирилади.

Эркакларда ўрганилган КБС ҳолатлари Халқаро касалликлар таснифига (ХКТ-10) мувофиқ гуруҳлаштирилган.

Текширувлар эркакларда КБС касалланиш кўрсаткичларини Ўзбекистон Республикасида онкологик касалликларнинг умумий сонига нисбатан ҳар йили ташхис қўйиладиган беморлар сонининг чегараланган бўлгани ва текширув вақт оралиғининг узайган бўлишига қарамай қўлланиш имконини аниқлади.

Таъкидлаш лозимки, текширилаётган давр учун эркакларда КБС ташхис қўйилган ҳолатлари чегараланган сонини ҳисобга олган ҳолда, ўрганилаётган онкологик касалликдан ўлим юқори бўлиб қолмоқда.

Тадқиқотларда замонавий тиббий-биологик статистикада қўлланиладиган адаптациянинг мақсадга мувофиқ эканлигини аниқланди. Шу билан боғлиқ тарзда эркаклар КБС касалланиш кўрсаткичлари таҳлилин куйидаги кўрсаткичлар билан таснифлаш тавсия қилинади:

1. Онкологик тиббиёт муассасаларининг беморларнинг сони ва ёши тўғрисидаги миқдорий маълумотларни йиғиш ва ўрганиш, касалликнинг клиник тавсифи ва касалликнинг ташхис қўйиш усуллари.

2. Эркакларда КБС касалликларини олдини олиш, эрта ташхис қўйиш ва даволаш бўйича чора-тадбирларнинг қўлланилиш самарадорлигини баҳолаш ва ўрганиш. КБС ташхиси бўлган барча беморлар ўз ичига ҳам умумий клиник, ҳам махсус текшириш усуллари олган стандарт қамровли текширувдан ўтказилди.

КБС беморларнинг ёши ўртача 65,5 ёшни ташкил қилди. Текширувда КБС эркакларда 60-79 ёшдаги беморлар категориясида кўпроқ учради – 47 та(61,8%) (**2.1-жадвал, 2.1-расм**).

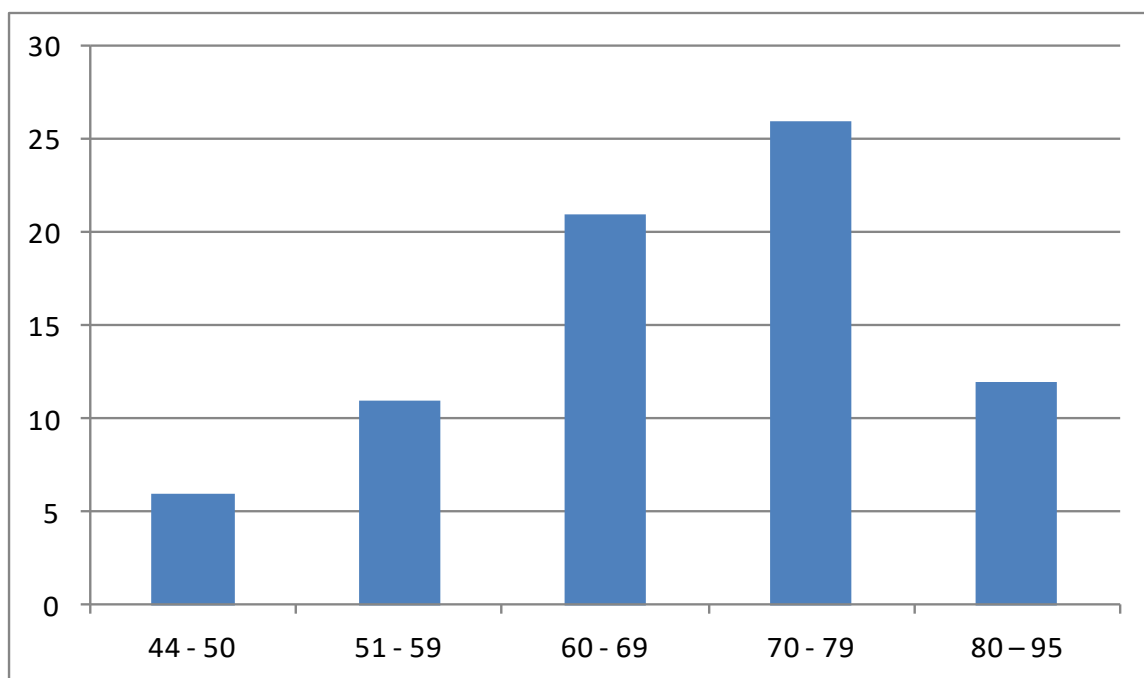
## 2.1-жадвал .

### **FIGO-ЖССТ анатомик таснифи бўйича кўкрак беи саратони билан оғриган беморларни ёш гуруҳлари бўйича босқичма-босқич ажратиш**

Касалликнинг босқичи	44-49ёш, (%)	50-59 ёш (%)	60-69 ёш (%)	70-79 ёш (%)	80-95 ёш, (%)
I	1 (16,7)	2 (18,2)	2 (9,5)	3 (11,5)	1 (8,4)
II	1 (16,7)	2 (18,2)	3 (14,3)	4 (15,4)	2 (16,8)



III	2 (33,3)	3 (27,3)	7 (33,4)	9 (34,6)	4 (33,6)
IV	2 (33,3)	4 (36,3)	9 (42,8)	10 (38,5)	5 (41,2)
Жами (76)	6(7,9)	11 (14,5)	21 (27.6)	26 (34.2)	12 (15.8)



### 2.1-расм. КБС беморларнинг ёши бўйича тақсимланиши

2.1-жадвалга мувофиқ 60 ёшдан катта ва 80 ёшдан кичик ёшга оид когортада КБС ҳолатларининг ярмидан кўпи аниқланди, 44 та бемор (57,8%), мос равишда ушбу ёш диапазони хавф гуруҳида туради, бу ҳолатни эса онкологик касалликга эрта ташхис қўйиш ва прогнозлашда ҳисобга олиш зарур, шу билан бирга 5 та текширилган гуруҳларда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятлидир ( $p < 0,001$ ).

### §2.2. КБС беморларнинг текшириш усуллари тавсифномаси

Ўрганилаётган даврда Ўзбекистон Республикасида эркакларда иккала кўкрак безида ҳам ёмон сифатли ўсма билан шикастланишнинг бирон ҳолати ҳам аниқланмади, бу ҳолатда эса ўсманинг жойлашуви ўнг томонда ҳам, чап томонда сони бўйича ўзаро ўхшаш бўлиб, ҳаттоки ўтказилган ноадъювант ва адъювант даволанишдан кейин рецидивлар ипсолатерал, яъни ўсманинг аниқланган жойида қайд этилган.

Пальпация маълумотларидан ўсманинг консистенция каби хусусиятлари ўрганилди. Пальпация қилинувчи ҳосиласи бўлган 76 та бемордан консистенцияси бўйича 71 (93,4%) ҳолатда зич, 5 (6,6%) ҳолатда юмшоқ бўлди.

Беморларни кузатишнинг бутун даврида ўсмали жараён билан тегилмаган контрлатерал сут беги ўзгармай қолди.

Гуруҳларда беморларнинг касаллик тарихининг ўрганилиши шуни кўрсатадики, беморларнинг қаттиқлашувнинг аниқланиши, кўкрак соҳаси ёки кўлтиқ остидаги оғриқсимон ҳиссиётлар, регионар лимфатик тугунларнинг катталашуви, сўрғич ёки ареол соҳасидаги оғриқсиз қаттиқликга шикоятлардан кейин кўкрак безининг пальпацияси эркакларда КБС бирламчи диагностикаси бўлди.

Ҳаттоки тўлиқ жиҳозланган клиника шароитларида эркакларнинг динамик кузатуви вақтида ёки профилактик кўрик вақтида ёмон сифатли ўсманинг ўтказиб юборилган эҳтимол ҳолатлари мавжуд бўлиб, беморларнинг касаллик тарихидан ҳам тасдиқланади, яъни иккита гуруҳнинг ҳам барча беморлари шифокорларга пальпация қилинувчи ҳосила мустақил тарзда аниқлангандан сўнг мурожаат қилганлар.

Ушбу вазият асосан кўкрак безларининг пальпация қилинмайдиган ҳосилаларига таълуқли бўлиб, юқорида таъкидлаб ўтилганидек, диагностикада эркакларда энг мураккаб кўкрак беги хасталиги ҳисобланади, саратоннинг эрта шакллариининг аниқланиши касалликнинг прогнозини яхшилайдди.

Эркакларда КБС диагностикасининг яхшиланганига қарамай, кўкрак безлари тўқималарининг зич тузилмасида пальпация қилинмайдиган ҳосилаларнинг аниқланиши алоҳида муаммони ташкил қилишда давом этмоқда. Пальпация қилинмайдиган ҳосилалар оғриқли ҳиссиётларни чақирмайди ва эркаклар кўкрак беги тўқимасининг юқори зичлигида уларнинг катта бўлмаган ўлчамлари туфайли узоқ вақт уларнинг мавжуд эканлигини билмасликлари мумкин. Босқичларга тақсимланганда қуйидагилар аниқланди.

Касалликнинг босқичлари тўғрисидаги маълумотлар қуйидаги жадвалда келтирилган (2.2-жадвал).

2.2 жадвал.

**TNM клиник таснифи бўйича дастлабки қўйилган ташхис билан КБС беморларнинг тақсимланиши**

<b>Босқич</b>	<b>Беморларнинг сони</b>	<b>(%)</b>
TXN2M0	2	2,63
TisN0M0	1	1,32
T1NxM0	1	1,32
T1N0M0	3	3,95
T1N1M0	4	5,26
T2N0M1	11	14,48
T2N1M0	5	6,58
T2N1M1	5	6,58
T2N2M1	6	7,89
T3N0M1	6	7,89
T3N1M1	4	5,26
T3N2M1	4	5,26
T4N0M0	2	2,63
T4N0M1	9	11,85
T4N1M0	2	2,63
T4N1M1	3	3,95
T4N2M1	5	6,58
T4N3M1	3	3,95
<b>Жаъми:</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

2.2 жадвалда келтирилган маълумотларга мувофиқ, бизнинг тадқиқотда КБС беморларнинг энг кўп сони II босқичга (35,5%) ва IV (31,5%) босқичга таълуқли эди. Вужудга келган ҳолатнинг сабаби эҳтимол эркакларнинг анча кечроқ муурожаат қилишлари ва ушбу гуруҳдаги беморларда скринингнинг йўқлиги билан боғлиқдир.

Жадвалдаги маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, босқичларга қўйилган дастлабки барча ташхисларда (клиник ташхис) 56 та (73,7%) беморда регионар органларга метастазлар аниқланган ва 20 та (26,3%) беморда метастазлар кузатилмаган.

Шу билан бирга, ушбу онкологик касалликнинг барча босқичларида кўпчилик ҳолатларда, беморларнинг умумий сонидан 43 тасида (56,6%) 1 тадан кўп лимфа тугунида шикастланиш билан саратон хужайраларининг лимфа тугунларига тарқалиши аниқланган. Эркаклар КБС дастлабки қўйилган ташхис (клиник) бўйича кейинчалик оператив аралашув ва ўтказилган даволашдан кейин рецидивлар, регионар метастазларнинг ривожланиши, қўйилган патолого-анатомик ташхис, ҳамда беморларнинг кекса ёшини ҳисобга олиб касаллик тарихини ўрганиш давомида ушбу касалликдан етарлича юқори ўлим кўрсаткичи аниқланди.

Текширувга киритилган КБС беморларда симптомларнинг пайдо бўлишидан стационарга мурожаат этишигача бўлган давр 1-3 йилни ташкил қилди.

Аёллар билан таққосланганда, эркаклар КБС касалликнинг кеч босқичлари учун хос бўлган клиник белгилар кузатилди. Бироқ эркаклар КБС ўтказиб юборилганлиги нафақат беморлар томонидан ўзига кам эътиборли муносабати билан, балки умумий йўналишдаги шифокорларда зарур бўлган онкологик ҳушёрликнинг йўқ эканлиги билан ҳам боғлиқдир.

Шу билан бирга, бизнинг тадқиқотда беморларнинг ёшини ҳисобга олган ҳолда, лимфа тугунларининг шикастланиши прогнознинг ёмонлашуви ва беморларнинг яшовчанлигини пасайишига олиб келувчи муҳим омил ҳисобланади. Иккита гуруҳда ўсмалар 54 беморда асосан 3 ва 4 даражадаги ёмон сифатлиликга эга бўлиб, бу ҳолатда 1 ва 2 даража фақатгина 22 беморда аниқланган (**2.3-жадвал**).

## 2.3-жадвал.

**FIGO таснифи бўйича регионар лимфа тугунлар шикастланишини  
хисобга олган ҳолда беморларнинг тақсимланиши**

Ёмон сифатлилик даражаси	Жаъми (n=76)	Асосий гуруҳ (n=48)		Назорат гуруҳи (n=28)		$\chi^2$	P
		Мутл оқ	%	Мутл оқ	%		
<b>I – даража (1 - 2- тугунлар)</b>	11	8	16,7	3	10,7	7,661	<0,01
<b>II – даража (2–3 тугунлар)</b>	11	7	14,6	4	14,3	6,79	<0,01
<b>III – даража (3–4 тугунлар)</b>	25	16	33,3	9	32,2	0,425	>0,05
<b>IV – даража (4 кўп тугунлар)</b>	29	17	35,4	17	60,8	1,539	>0,05

Ҳамроҳ хасталикнинг мавжуд эканлиги биз томондан ўрганилганда, куйидаги ҳамроҳ патологиялар аниқланди (2.4-жадвал).

## 2.4-жадвал.

**КБС беморларнинг ҳамроҳ касалликлар бўйича гуруҳларда тақсимланиши**

Хасталикнинг номи	Сони, N	%
Хасталик йўқ	24	31,6
Гипертония касаллиги	7	9,2
ЮИК (ИБС)	7	9,2
Кардиосклероз	2	2,6
Ўртача кардиомегалия	2	2,6
Гидроперикард	2	2,6
Қандли диабет 2-тур	2	2,6
Сурункали холецистит	6	7,9
Сурункали бронхит	9	11,9
Простата аденомаси	4	5,3
Вирусли гепатит В	2	2,6
Ёғли гепатоз	4	5,3
Бошқалар	5	6,6

Кўпчилик беморларда соматик касаллиги йўқ бўлиб, улар умумий касалларнинг 31,6% ни ташкил этади, мавжуд бўлганлар орасида кўпроқ даражада сурункали бронхит кузатилди, бу эса эҳтимол беморларнинг чекиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (11,9%).

### §2.3. Диагностик чора-тадбирлар, текширувлар.

КБС беморларнинг қамровли текшируви УТТ, МСКТ ва МРТ текширувлар, операциядан кейинги материалнинг гистологик, иммуногистокимёвий текшируви, ҳамда томирларнинг зичлиги ва лимфоидли инфильтрациянинг текширувини ўз ичига олди.

2.1-жадвал.

#### КБС беморларнинг прогностик гуруҳга боғлиқ равишда УТТ

##### тавсифномаси

Параметр	Жаъми (n=76)		I гуруҳ (n=48)		II гуруҳ (n=28)	
	мутл	%	мутл	%	мутл	%
<b>УТТ таркиби</b>						
Бир жинсли	9	11,9	6	12,5	3	10,7
Бир жинсли бўлмаган	67	88,1	42	87,5	25	89,3
<b>УТТ кўриниши</b>						
Аниқ	7	9,2	4	8,3	3	10,7
Аниқ бўлмаган	69	90,8	44	91,7	25	89,3
<b>УТТ шакли</b>						
Овалсимон	8	10,5	6	12,5	2	7,2
Нотўғри	68	89,5	42	87,5	26	92,8
<b>Ўсманинг парчаланиш белгилари</b>						
Мавжуд	14	18,4	9	18,8	5	17,9
Йўқ	62	81,6	39	81,2	23	82,1

Toshiba-Xario-200 аппаратида 7,5 МГц чизикли датчиги ёрдамида стандарт усулга мувофиқ ультратовушли текширув ўтказилди. УТТ жараёнида кўкрак безининг ҳолати, шакли ва тузилиши ҳам яхлит, ҳамда алоҳида турли тузилмалар бўйича баҳоланиш ўтказилди.

Кўкрак безининг ҳажмли тузилмаси, жараённинг маҳаллий ва регионар тарқалганлик даражасини аниқлаш, томир тизими тузилишининг анатомик хусусиятлари, регионар лимфатик тугунларнинг ҳолатини баҳолаш, ҳамда жарроҳлик аралашуви ҳажмини режалаштириш мақсадида мультиспирал компьютерли томография GENESIS (Canon Medical Systems, Япония) авлодига мансуб «Aquilion One – 640» аппаратида ўтказилди. МСКТ текшируви ўтказилганда МСКТ сканирлашнинг қуйидаги протоколлари қўлланилди: натив текширувда – 120 кВ, 200 мАс; динамик текширувда –100 кВ, 100-450 мАс (текширилувчининг вазнига боғлиқ тарзда). МСКТ одатдаги протоколи вена ичига ўзида йод сақловчи контрастли модда юборилгандан сўнг бажариладиган дастлабки контрастли тасвирини олиб, кейинчалик динамик тасвирнинг олиншини тасдиқланган ҳолда ўз ичига олди. Таянч нативли КТ-сканирлаш кейинчалик динамик сканирлашни ўтказиш учун анатомик сканирлаш соҳасининг диапазонини аниқлаш мақсадида хизмат қилади.

Магнит-резонансли томография МСКТ текширувга қўшимча тарзда маҳаллий тарқалиш ва унинг яқин атрофдаги органлар ва анатомик тузилмаларга ўсиб киришини баҳолаш учун қўлланилди.

#### **§2.4. Патоморфологик текширувнинг тавсифномаси.**

Юқорида келтирилганлар билан боғлиқ равишда, тадқиқотга КБС I гуруҳ, яъни асосий гуруҳга 48 та бемор киритилиб, улар РИО ва РИАТМ ҳамда унинг барча филиалларида текширилган ва даволаниш олган асосий гуруҳига тайинланди.

II гуруҳ, яъни назорат гуруҳи сифатида КБС билан даволанган ва назорат қилинган ва касалликнинг зўрайишидан ўлган 28 та беморларда текшириш ўтказилган. Бизнинг тадқиқотда гуруҳлар қуйидаги тартибда бўлинди:

**I гуруҳ**–КБС 48 та беморлар, ўтказилган радикал даволанишдан сўнг 5 йил давомида рецидивлар ва регионар метастазлар ривожланмаган;

**II гуруҳ** – КБС ўлган 28 та бемор, ўтказилган радикал даволанишдан сўнг, динамик кузатув давомида уларда онкологик жараённинг агрессив зўрайиши кузатилган. Тадқиқотимизда қўлланилган усуллар ўсма томирларининг келиб чиқиши ва морфологиясининг хусусиятлари касалликнинг прогнози учун, ҳамда ўсманинг ўтказиладиган даволашга сезгирлигини баҳолаш учун ҳам аҳамиятга эга эканлиги туфайли йўналишларни аввалдан белгилаб берди.

#### 2.4-жадвал.

#### Ўсманинг гистологик тузилишини ҳисобга олган ҳолда КБС беморларнинг гуруҳларда тақсимланиши

КБС тузилиши гистологик вариантининг тавсифномаси	Жаъми (n=76)	Асосий гуруҳ (n=48)		Назорат гуруҳи (n=28)		$\chi^2$	P
		Абс	%	Абс	%		
Инфильтратив- кўкрак беzi йўллари саратони	51	32	66.6	19	67.8	<0,01	<0,01
Инфильтратив- кўкрак беzi бўлакли саратони	17	11	22.9	6	21.4	<0,01	<0,01
Аралаш саратон	3	2	4.2	1	3.6	>0,05	>0,05
Паджет саратони	5	3	6.3	2	7.2	>0,05	>0,05

2.4-жадвалида кўриниб турганидек, асосий гуруҳдаги текширувда ўсманинг морфологияси бўйича инфильтратив-кўкрак беzi йўллари КБС беморлар устунлик қилган (32 та бемор ёки 66,6% – яъни барча беморларнинг



2/3 қисми), назорат гуруҳида эса беморларнинг КБС нинг ушбу гистологик тури эса 19 та бемор яъни 67,8% ни ташкил этди. Юқорида келтириб ўтилган маълумотларга асосан эркаклар КБС да эрта ташхис қўйишнинг зарурати кеч муурожаат этиш билан бир қаторда долзарб муаммо бўлиб қолаётганини кўриб турибмиз.

## **§2.5. Иммуногистохимёвий текширув**

Иммуногистохимёвий текширув стандарт методикасига мувофиқ Mediofarm МЧЖ "PREMIUM DIAGNOSTICS" хусусий клиникаси базасида ўтказилди. Операцион материалнинг иммуногистохимёвий текшируви (ИГК) серияли парафинли кесмаларда Mediofarm ООО "PREMIUM DIAGNOSTICS" лабораториясида ўтказилди (манзил – Тошкент ш., Учтепа тумани, Уйғур кўчаси 618А; лицензия № 1260-00 серия А № 005951). Препаратнинг рўйхатдан ўтиш гувоҳномаси № Тв/Х 00058/03/15, рўйхатдан ўтиш санаси 13.03. 2015, рўйхатдан ўтиш гувоҳномаси муддати 13.03.2020 й.: ишлаб чиқарувчи Dako Denmark A/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK-2600 Glostrup Denmark. Иммуногистохимёвий текширув босқичлари ўз ичига тўқима кесимларининг депарафинизацияси ва уларнинг регидратацияси, К протеинкиназини суртиш йўли билан антигенни демаскировка қилиш ва ТBS қўйиш, антигенни демаскировка қилиш учун эритмага жойлаштириш, 95-99 градус ҳароратда 25-40 дақиқа давомида сувли ҳаммомда қиздириш, 20 дақиқа давомида ҳаво ҳароратида совутиш, дистилланган сув билан ювиш ва рН 7,6 да TBST жойлаштириш, аслини олганда рецепторга моноклонал антитело билан бўйаш жараёни, қуйиш муҳити билан дегидратация ва стабиллаштириш, олинган микропрепаратларни текшириш. ИГК бўйлиши учун учун қуйидаги антителолар қўлланилди:ER-, и PR-, Her/neu2,Ki67.

ИГК текширувлар КБС ташхиси тасдиқланган 76 беморда ўтказилди, RE, RP, Her2/neu, Ki-67 экспрессияси «ДАКО» тўплами билан аниқланди, бунда хужайралар жигар рангга бўялди (REваRP экспрессиясига боғлиқ тарзда сарғиш рангдан тўқ жигар ранггача), уларнинг аниқланиши ҳозирги кунда

гормонал ва таргент даволашни муваффақиятли ўтказиш учун стандартлардан бири сифатида қаралмоқда (2.1-расм, 2.2-расм).

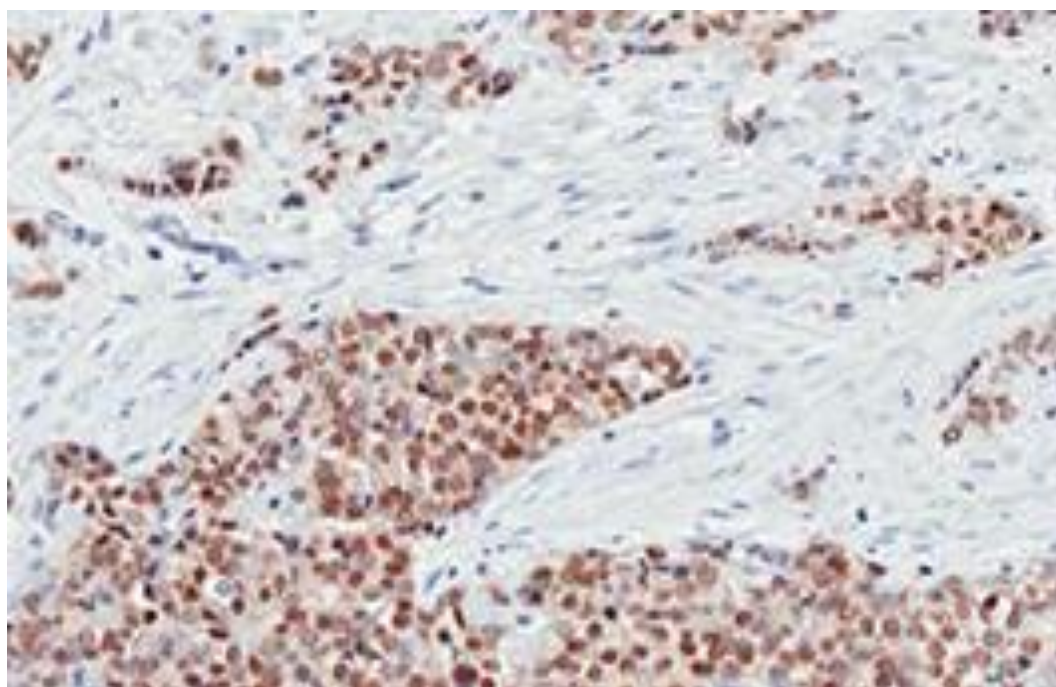
76 та беморда КБС Her2/neu рецепторларнинг экспрессиясини аниқланиш ИГК-текшируви билан биопсияли материалда ўтказилди, бунда экспрессиянинг даражасига кўра беморлар 4 гуруҳига ажратилди:

1-гуруҳ–ўсмаларда Her2/neu онкологик оқсил йўқ (0);

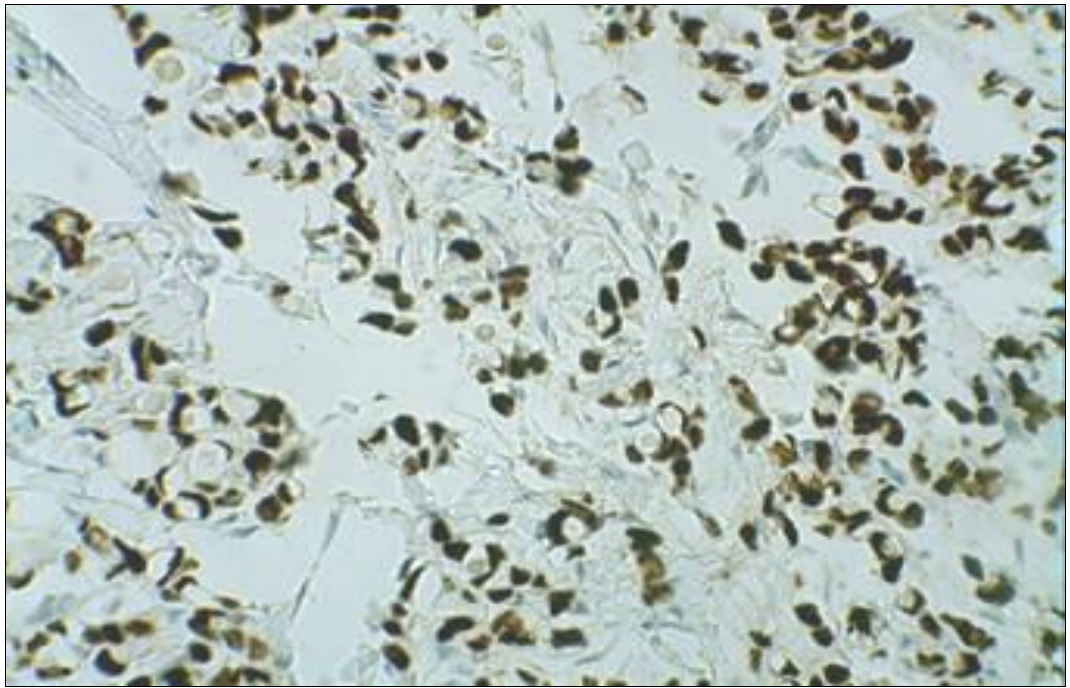
2-гуруҳ - Her2/neu онкологик оқсилнинг кучсиз экспрессияси билан (1+);

3-гуруҳ - Her2/neu онкологик оқсилнинг ўртача экспрессияси билан(2+);

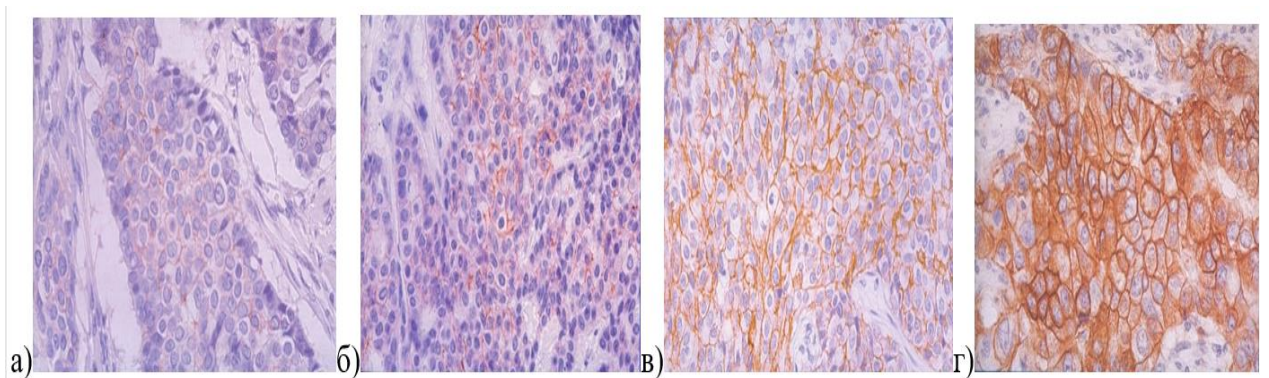
4-гуруҳ - HER-2 кучли гиперэкспрессияси билан (3+) (2.3, а, б, в, г расмга қаралсин).



2.1-расм. КБС хужайраларда эстроген рецепторларининг экспрессияси (ИГКусул, кат.х200)

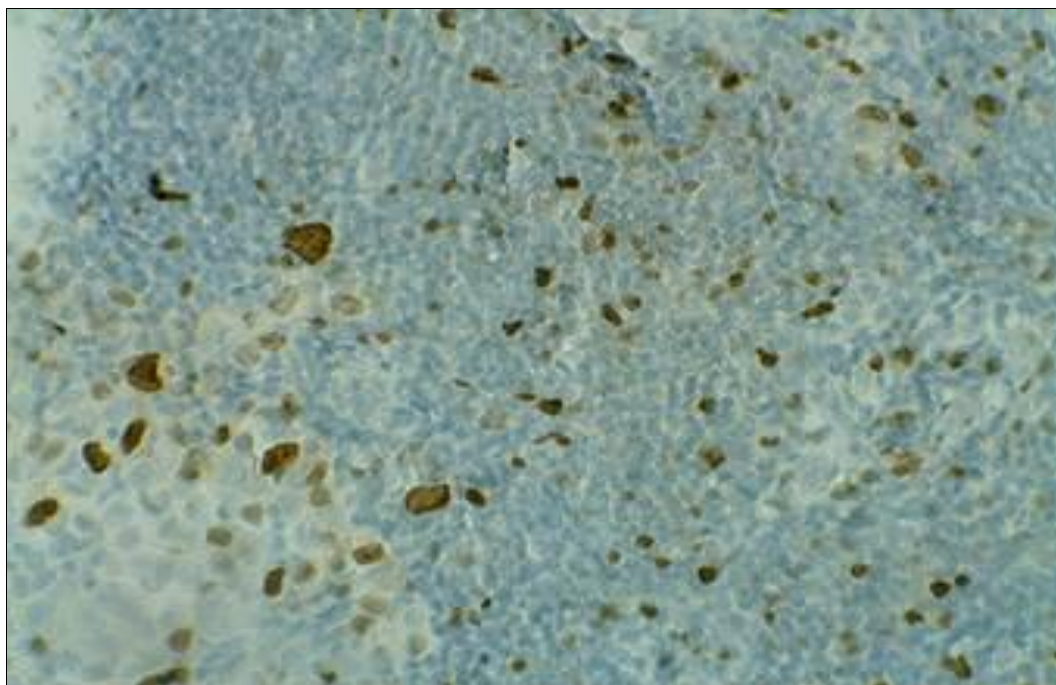


2.2-расм. КБС хужайраларда прогестерон рецепторларининг экспрессияси (ИГКусул, кат.х200)



2.3-расм. КБС хужайраларда фенотипларга боғлиқ тарзда Her2/neu онкологик оксилнинг экспрессияси (а – манфий; б – кучсиз-мусбат; в – мусбат; г – уч карра мусбат)

Кi-67 ўрганилиши 76 та КБС беморларнинг биопсияли материалида ўтказилди. ИГК текширувда Кi-67 жигар рангга бўялган ўсма хужайралари кўринишида аниқланди ва бўёқнинг интенсивлигига боғлиқ равишда бўялган ядролар фоизининг санаб чиқилиши амалга оширилди (2.4 расмга қаралсин). Барча маркерлар учун бўялишнинг жойлашуви хужайрада баҳоланди. Мусбат хужайралар сони уларни максимал миқдорда сақлаган зоналарда баҳоланди.



2.4-расм. Эркаклар КБС хужайраларда Ki-67 антиген экспрессияси (x200)

Ўсманинг пролифератив фаоллиги Ki-67 мусбат хужайраларнинг фоизи сифатида баҳоланди. Ўсманинг юқори пролифератив фаоллиги Ki-67 40% хужайраларга экспрессиясида янада намоён бўлган, 20% камроқ бўлганда эса – паст ҳисобланади.

## **§2.6. Тадқиқот натижаларини қайта ишлашнинг статистик усуллари.**

Маълумотларни статистик таҳлил қилиш мақсадида IBMSPSS 18 дастури қўлланилди. Маълумотларни қайта ишлашнинг дастлабки босқичи неопластик жараённинг натижасига прогностик қийматни ва ўрганилаётган белгиларни ўзаро боғланган жадвалларни воситасида аниқлашни ўз ичига олди.

Тадқиқотда қўлланилган статистик таҳлил усуллари қуйидагилар бўлди: прогнознинг умумий омилларини аниқлаш – белгининг солиштирма вазнини алоҳида ҳисоблаш ҳамда унинг натижага таъсири билан омил таҳлил усули, прогноз омиллари орасида боғланишнинг мавжудлиги ёки йўқ эканлиги аниқлаш учун Кэнделл усулига мувофиқ нопараметрик корреляцион таҳлили қўлланилди; белгилар орасидаги тафовутларни аниқлаш мақсадида–

Фишернинг бурчакли ўзгартириш мезони, нисбий хавф мезони, Пирсоннинг мувофиқлик мезони ( $\chi^2$ ).

Статистик тафовутларнинг ишончилиги  $p < 0,001$  қийматда юқори,  $p < 0,01$  ўрта,  $p < 0,05$  охири,  $p > 0,05$  ишончли эмас сифатида тавсифланди.

Прогностик номограммани яратиш мақсадида максимал ҳақиқатнамолик усулидан фойдаланилди. Усулнинг мазмуни ҳар бир белгининг ҳар бир ўрганилаётган гуруҳда пайдо бўлиш эҳтимоллигини аниқлашдан иборат. Эҳтимоллик кўрсаткичларининг ҳисобланиши формула бўйича амалга оширилиб, унда – ўрганилаётган гуруҳдаги кузатувлар сони,  $N$  – кузатувларнинг умумий сони. Ҳақиқатнамолик нисбати формуласига мувофиқ мўлжалланаётган прогностик белгининг солиштирма вазни ҳисобланади ва  $\ln(P1/P2)$  формула билан келтириб ўтилган, бу ерда  $P1$  – ўрганилаётган белгининг ёмон оқибатли гуруҳда пайдо бўлиш эҳтимоллиги,  $P2$  – ўрганилаётган белгининг мақбул оқибатли гуруҳда пайдо бўлиш эҳтимоллиги. Индивидуал прогнозни аниқловчи якуний индекснинг қиймати ( $Z$ ) барча ўрганилган белгилар вазнли коэффицентларини жамлаш йўли билан аниқланиб, унга мувофиқ  $Z \geq 0$  қийматида кузатув прогностик мақбул гуруҳга,  $Z < 0$  эса ёмон прогнозли гуруҳга таълуқли бўлади.

Статистик таҳлил ва кўрсаткичларнинг қайта ишланиши адаптация қилинган тиббий статистикани қўллаган ҳолда, ҳамда тиббий-биологик статистика усуллари ёрдамида ўтказилди.

Маълумотларнинг статистик таҳлили ва қайта ишланиши тиббий-биологик статистикада қўлланиладиган стандарт математик дастурлардан фойдаланиш асосида ўтказилди. Олинган маълумотларни ҳисоблаш ва қайта ишлаш Microsoft Office 2007: Excel дастурларини қўллаган ҳолда амалга оширилди.

### **Якун (Резюме)**

КБС беморларга эрта ташхис қўйишда қамровли асбобли ташхис қўйилиши ва ўсманнинг патоморфологик ва молекуляр-генетик катталикларининг биргаликда олиб борилиши муҳим бўлади. Диагностик

тестларнинг таҳлиliga шунингдек, КБС ташхиси пунктатининг цитологик текшируви ёки сут беzi трепан-биоптатининг гистологик текшируви натижасида ўрнатилган беморлар ҳам киритилди. КБС беморларнинг ўртача ёши 65,5 ташкил этди. Эркаклар КБС текширувда 60-79 ёшдаги беморлар категорияси орасида энг кўп учради – 44 (61,8%), эркакларда текширилаётган ёшга оид кагортада 60 ёшдан катта ва 80 кичик КБС ҳолатларининг ярмидан кўпи, 44 беморда аниқланди (57,8%), мос равишда эркакларнинг ушбу ёшдаги диапазони хавф гуруҳида бўлди, бу ҳолатни эса онкологик касалликга эрта ташхис қўйиш ва прогнозлашда ҳисобга олиш зарур, шу билан бирга, 5 та текширилган гуруҳда ёш бўйича тафовутлар статистик жиҳатдан аҳамиятлидир ( $p < 0,001$ ). Эркакларда КБС диагностикасининг яхшиланганига қарамай, кўкрак безлари тўқималарининг зич тузилмасида пальпация қилинмайдиган ҳосилаларнинг аниқланиши алоҳида муаммони ташкил қилишда давом этмоқда. Пальпация қилинмайдиган ҳосилалар оғриқли ҳиссиётларни чақирмайди ва эркаклар кўкрак беzi тўқимасининг юқори зичлигидауларнинг катта бўлмаган ўлчамлари туфайли узоқ вақт уларнинг мавжуд эканлигини билмасликлари мумкин. Босқичларга тақсимланганда куйидагилар аниқланди, бизнинг тадқиқотда КБС беморларнинг энг кўп сони II босқичга (35,53%) ва IV босқичга таълуқли эди – 24% (31,59%), бу ҳолатда КБС касаллик белгилари бўлмаган, бироқ саратон олди ўзгаришлар кузатиладиган бошланғич босқичи бирорта ҳам ҳолатда аниқланмади. Вужудга келган ҳолатнинг сабаби эҳтимол эркакларнинг анча кечроқ муружаат қилишлари ва аҳолининг ушбу категориясида скринингнинг йўқлиги билан боғлиқди. Маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, босқичларга қўйилган дастлабки барча ташхисларда (клиник ташхис) 58 та (76,3%) беморда регионар органларга метастазлар аниқланмаган ва 21 та (27,6%) беморда метастазлар умуман кузатилмаган. Иккита гуруҳда ўсмалар 54 беморда асосан 3 ва 4 даражадаги ёмон сифатлиликга эга бўлиб, бу ҳолатда 1 ва 2 даража фақатгина 22 беморда аниқланган. Кўпчилик беморларда хасталик йўқ бўлиб, 31,6 % ташкил этади, мавжуд бўлганлар орасида кўпроқ

даражада сурункали бронхит кузатилди, бу эса эҳтимол беморларнинг чекиши билан боғлиқдир (11,9%).КБС беморларнинг қамровли текшируви УТИ, МСКТ ва МРТ текширувлар, операциядан кейинги материалнинг гистологик, иммуногистохимёвий текшируви, ҳамда томирларнинг зичлиги ва лимфоидли инфильтрациянинг текширувини ўз ичига олди.Асосий гуруҳдаги текширувда ўсманинг морфологияси бўйича инфильтратив ирмоқли КБС беморлар устунлик қилган (32 та бемор ёки 62,75 – яъни барча беморларнинг 2/3 қисми), назорат гуруҳидаги беморларнинг КБС ушбу гистологик туридан ўлими эса 19 та бемор ёки 37,25% ташкил этди.Кўрсаткичларнинг статистик таҳлили ва қайта ишланиши адаптация қилинган тиббиёт статистикаси, ҳамда тиббий-биологик статистика усуллари ёрдамида ўтказилди. Олинган маълумотларни ҳисоблаш ва қайта ишлаш Microsoft Office 2007: Excel дастурларини қўллаган ҳолда амалга оширилди.

## **III БОБ. ЭРКАКЛАРДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ КЛИНИК-ПАТОМОРФОЛОГИК ПАРАМЕТРЛАРИНИНГ ТИЗИМЛИ ТАҲЛИЛИ**

### **§3.1. Эркаклар КБС морфологик хусусиятларнинг тавсифномаси**

Маълумки, ўсмали жараён маҳаллий тарқалишининг ортиши билан рецидивлар ва регионар метастазларнинг ривожланиш хавфи сезиларли ортади, оқибатда рецидивсиз ва умумий яшовчанлик кўрсаткичлари пасаяди, бу эса бизнинг тадқиқотимизда ўз аксини топди.

Ўтказилган таҳлил асосида рецидив ёки метастаз ривожланишининг бирламчи ўсманинг ёндош органлар ва тузилмаларга тарқалиши, ўсмали тромбнинг мавжудлиги, регионар лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги, ҳамда касалликнинг босқичи каби кўрсаткичлар билан тўғри ўзаро боғлиқлиги аниқланди.

КБС эркакларда кўкрак безининг ёмон сифатли ўсмаси бўлиб, унинг кечиши, даволашга жавоби ва прогнози кенг диапазонда ўзгариб туради.

Гистологик маълумотлар ўзида муҳим маълумотни сақлайди ва даволаш тактикасининг танловига ва касалликнинг оқибатининг прогнозига кучли таъсир қилади, ўсманинг биологик табиати ва унинг асосий хоссаларини акс эттиради.

Ўсма томонидан ўзининг қандай тутишига биологик хоссаларнинг таъсирини ҳар томонлама ўрганиш мақсадида ўтказилган тадқиқотда қуйидаги гистологик параметрлар ўрганилди: ўсманинг гистологик тури, дифференциация даражаси, некрознинг мавжудлиги, строманинг орган паренхимасига нисбати, ҳамда ўсманинг лимфоцитлар билан инфильтрацияси.

Ўсманинг энг муҳим тавсифномаларидан бири унинг гистологик тузилмаси ҳисобланади. Биз томондан ўтказилган тадқиқотда инфилтратив-кўкрак беzi йўллари саратони энг кўп учраган гистологик тур (67,1%) бўлган бўлса, шу билан бир қаторда Педжет саратони ва аралаш саратон сезиларли тарзда камроқ учради (мос равишда 6,6% ва 3,9%).



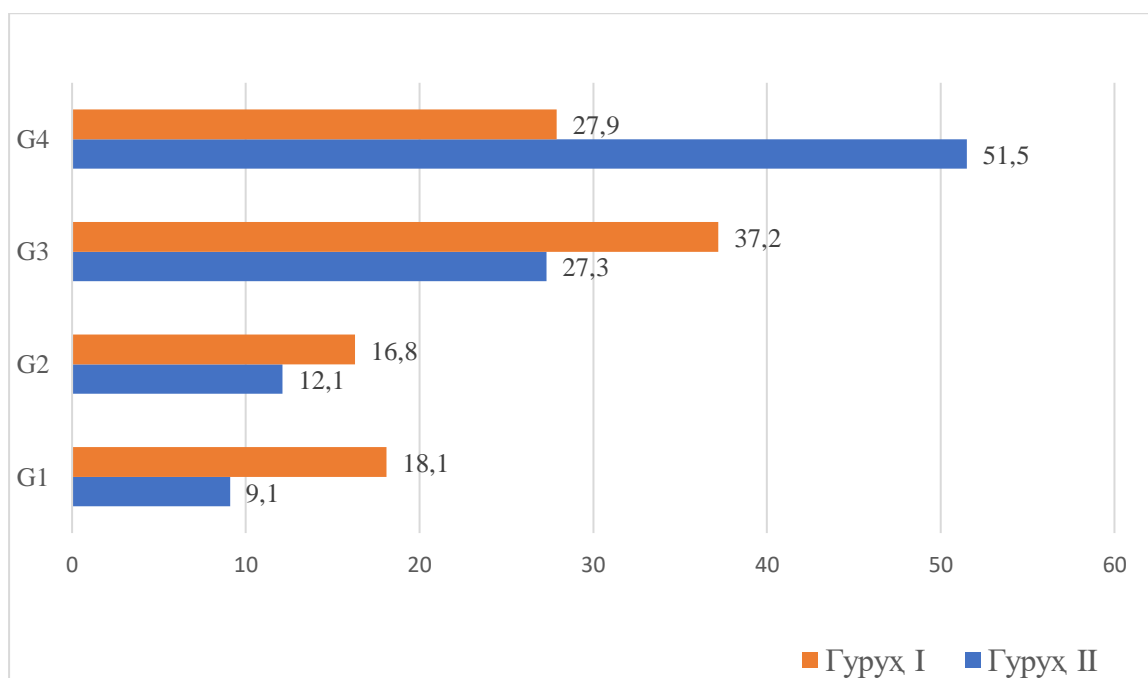
## Ўсмали жараённинг тавсифномаси

Омиллар	Жаъми (n=76)	Асосий гурух (n=48)		Назорат гурухи (n=28)		χ <sup>2</sup>
		Мут	%	Мут	%	
<b>Бирламчи ўсманинг TNM бўйича таснифи:</b>						
T1b	7	4	8,3	3	10,7	
T1c	6	4	8,3	2	7,2	
T2a	12	7	14,6	5	17,8	
T2b	15	9	18,8	6	21,4	
T3a	6	4	8,3	2	7,2	
T3b	8	5	10,4	3	10,7	
T4	22	15	31,3	7	25,0	
<b>Лимфа тугунларининг ҳолати:</b>						
N0	24	13	27,0	9	32,1	
N1	52	35	73,0	19	67,9	
<b>Дифференциация даражаси:</b>						
G I	11	7	14,6	3	10,7	
G II	11	8	16,7	4	14,3	
G III	25	16	33,3	9	32,1	
G IV	29	17	35,4	12	42,9	
<b>Гистологик тузилмаси</b>						
Кўкрак беги йўллари-инфильтратив саратони	51	32	66,6	19	67,8	
Инфильтратив-бўлақлар саратони	17	11	22,8	8	21,4	
Аралаш саратон	3	2	4,2	1	3,6	
Паджет саратони	5	3	6,3	2	7,2	
<b>Ўсманинг некрози:</b>						
Ўсма парчаланиши	9	4	8,3	5	17,8	
<b>Ўсманинг лимфоцитлар билан инфилтратияси</b>						
Мавжуд	26	17	35,4	9	32,1	
Йўқ	50	31	64,6	19	67,9	
<b>Паренхиманинг ўсма стромасига нисбати</b>						
Яққол намоён бўлган строма	24	18	37,5	6	21,4	
Камчил строма	52	30	62,5	22	78,6	

Прогностик нуқтаи-назаридан, эркалар КБС инфильтратив-кўкрак беги йўллари саратони тажовузкор кечиши билан тавсифланиб, асосий гуруҳда

назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учради (мос равишда 42,1% ва 25,0%), шу билан бир вақтда аралаш саратон назорат гуруҳида фақат бир марта учради. Инфилтратив-бўлакли саратон ҳам онкологик жараённинг ўртача кечиши билан тавсифланиб, асосий ва назорат гуруҳларида деярли тенг кузатилди - мос равишда 12,0% ва 10,5%.

Жадвалдан кўришиб турибдики ўсманинг некрози жами беморларнинг 9 тасида учраган бўлса, 1-гуруҳда 4 та беморда учраган, 2- гуруҳда эса гуруҳдаги беморларнинг 17,8% да ўсманинг некрози учраган. Ўсманинг лимфоцитлар билан инфилтрацияси ўсманинг қанчалик агрессив кечишини ифодалайдиган кўрсаткичлардан биридир. Текширувимиздаги 76 та беморнинг 26 тасида ўсманинг лимфоцитлар билан инфилтрацияси мавжуд бўлиб бу 34,2% беморларда ўсманинг агрессив кечишини кўрсатади. Биринчи гуруҳда 31 та беморда ўсманинг лимфоцитлар билан инфилтрацияси кузатилмаган бўлса, назорат гуруҳида 19 та беморда ўсманинг лимфоцитлар билан инфилтрацияси кузатилмаган.



**3.1-расм. Ўсманинг дифференциация даражасининг КБС прогностик гуруҳлари орасида тақсимланиш**

Ўсманинг дифференциация даражасига қараб тарқалишига аҳамият берадиган бўлсак, G1 1-гуруҳда 18,1% беморларда учраган, 2-гуруҳда эса 9,1%

да учраган. G2 1-гурухда 16,8% беморларда, G3 эса 32,8% беморларда учраган. Шунга эътиборни қаратишимиз керакки G4 назорат гуруҳини деярли тенг ярмида учраган, бу эса ушбу гуруҳдаги беморларда касалликнинг агрессивлиги жуда юқорилигини кўрсатади.

### **§3.2. Эркаклар КБС патоморфологик хусусиятларининг прогностик аҳамияти**

Текширувда асосий гуруҳда морфология бўйича кўкрак беzi йўллари-инфилтратив саратон билан беморлар устунлик қилди (32 та бемор ёки 66,6% - яъни барча беморларнинг 2/3 қисми), назорат гуруҳидаги беморларда ушбу гистологик турдаги КБС да эса 19 та бемор ёки 67,8% ни ташкил қилди.

Прогностик нуқтаи-назаридан, эркаклар КБС инфилтратив-кўкрак беzi йўллари саратони тажовузкор кечиши билан тавсифланиб, асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учради (мос равишда 42,1% ва 25,0%), шу билан бир вақтда аралаш саратон назорат гуруҳида фақат бир марта учради. Инфилтратив-бўлакли саратон ҳам онкологик жараённинг ўртача кечиши билан тавсифланиб, асосий ва назорат гуруҳларида деярли тенг кузатилди - мос равишда 12,0% ва 10,5%.

Тадқиқотнинг юқорида қайд этилган маълумотларига мувофиқ, кўриниб турибдики, КБС касаллигига эрта ташхис қўйишнинг зарур эканлиги кеч мурожаат этишни бартараф этиш билан бир қаторда долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

#### **Якун (Резюме)**

Ўтказилган таҳлил асосида дифференциация даражаси ва касалликнинг оқибати орасида корреляция аниқланди, бу ҳолат эса одатда КБС паст дифференциация қилинувчи шаклларида аниқланадиган антигенли соддалашувнинг ўсиб бориши билан боғлиқ бўлган ўсма вирулентлигининг ортиб бориши билан изоҳланиши мумкин. Бу эса ўз навбатида метастазланиш хусусиятига стимулловчи таъсир этади. Паст ва дифференциация бўлмаган ўсмалари бўлган беморлар орасида касалликнинг зўрайиши кузатилиб, бу эса

прогнознинг номақбул омили бўлиб хизмат қилди ( $p < 0,05$ ). Ўтказилган таҳлил асосида рецидив ёки метастаз ривожланишининг бирламчи ўсманинг ёндош органлар ва тузилмаларга тарқалиши, ўсмали тромбнинг мавжудлиги, регионар лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги, ҳамда касалликнинг босқичи каби кўрсаткичлар билан тўғри ўзаро боғлиқлиги аниқланди.

КБС эркакларда кўкрак безининг ёмон сифатли ўсмаси бўлиб, унинг кечиши, даволашга жавоби ва прогнози кенг диапазонда ўзгариб туради.

Гистологик маълумотлар ўзида муҳим маълумотни сақлайди ва даволаш тактикасининг танловига ва касаллик оқибатининг прогнозига кучли таъсир қилади, ўсманинг биологик табиати ва унинг асосий хоссаларини акс эттиради.

## **IV БОБ. ЭРКАКЛАРДА КБС БИОЛОГИК КИЧИК ТУРЛАРИНИНГ КАСАЛЛИКНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА КЕЧИШИДА УЛАРНИНГ РОЛИНИ БАҲОЛАГАН ҲОЛДА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЎЗИГА ХОС ЭКАНЛИГИ**

### **§4.1. Эркакларда КБС биологик кичик турларининг тавсифномаси ва аниқланиши**

Ҳозирги кунда диагностика, даволаш ва прогнозда аҳамиятга эга бўлган кўпгина янги маркерларнинг аҳамиятини аниқлаш ҳанузгача илмий тадқиқотларнинг предмети бўлиб қолмоқда.

КБС беморларда RE+ ва RP- экспрессиясини аниқлаш. RE+ ва RP- экспрессиясини аниқлашнинг аҳамиятини ҳисобга олиб, ҳамда КБС беморларнинг эрта даврида уларнинг хусусиятларини аниқлаш мақсадида ушбу тадқиқотда уларнинг ўрганилиши ўтказилди. Олинган натижаларга биноан, RE ва RP мусбат экспрессияси (RE+/RP+) 37 та (48,7%) беморда; RE манфий ва RP мусбат (RE-/RP+) 6 та (7,9%) беморда; RE мусбат ва RP манфий (RE+/RP-) 12 та (15,8%) беморда; манфий RE ва RP (RE-/RP-) 25 та (27,6%) беморда аниқланди (4.1-жадвал).

#### **4.1-жадвал. Эстроген ва прогестерон экспрессиясининг мавжудлиги кўрсаткичлари**

<b>Фенотип</b>	<b>Беморлар сони, n=76 (%)</b>
RE+/RP+	37 (48,7%)
RE+/RP-	6 (7,9%)
RE-/RP+	12 (15,8%)
RE-/RP-	21 (27,6%)

КБС биологик хусусиятлари ўзига хос бўлгани учун, жумладан янада тажовузкор кечиши, салбий прогноз, пролиферациянинг юқори кўрсаткичлари ва касалликнинг босқичлари, рецепторли ҳолат кабилар, хусусан RE ва RP билан боғлиқ бўлган ёшга оид хусусиятларнинг ўрганилиши ўтказилди.

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, эркаклар КБС (RE+/RP+) ҳолатига эга бўлган беморлар энг кўп учраган; ёшга оид гуруҳларни таҳлил қилганда ушбу ҳолат ёшга оид гуруҳларда бир хил частота билан учраган бўлиб, 29,7% ташкил қилди; каттароқ ёш гуруҳида (79-95 ёш) – 24,3%; манфий ҳолат (RE-/RP-) кўпчилик беморларда аниқланди - 31,2%; бу ҳолатда кўпчилик беморлар 49-79 ёшда бўлиб 35,1% ташкил этди; КБС беморларда (RE-/RP+) ҳолат 15,0% да, 49-59 ёшдаги беморлар эса 13,5% ни ташкил қилди; 44-59 ёшда эса ушбу ҳолат аниқланмади; (RE+/RP-) ҳолат КБС бўлган барча ёшдаги беморлар орасида кам ҳолатда учради - 7,5%; ёшга оид ажратиб кўрилганда ушбу ҳолат энг кўпи 44-59 ва 79-95 ёшларга хос бўлди – 5,4%;.

Текширув гуруҳларда аниқланган фенотипларда манфий эстроген ҳолатнинг беморларнинг ёши билан боғлиқлиги аниқланган, бу эса 59 ёшдан кичик бўлган эркакларда салбий прогнозни белгилайди.

Шундай қилиб, ўсмаларнинг гормонал ҳолатини баҳолаш ва ёшга оид хусусиятларни аниқлаш бўйича ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, ёшга оид гуруҳларда прогноз орасида тафовут айниқса, (RE+) ҳолатининг аҳамияти кўрсатилган (RE+) беморлар учун, айниқса, 75 ёшгача бўлганларда яққол бўлиб, кекса ёшдагиларнинг КБС янада юқори ўлим хавфи (1,5 марта) билан боғлиқдир. Бу ҳолатда прогноз 80 ёшдан кичик бўлган беморларда кескин камаяди ва ёш билан тескари пропорционал боғлиқлик мавжуд – 60 ёшгача бўлган беморларда ўлим хавфи ҳар йили ёшнинг ошиб бориши билан 5% ортиб боради, бироқ бунда 79-95 ёшдаги беморлар орасида ишончли боғлиқлик кузатилмайди.

*КБС беморларда Her2/neu экспрессиясини ўрганиши.* Айниқса беморларда рецидивлар ва метастазларнинг вужудга келиш частотасини аниқлаш учун HER2/neu онкогеннинг амплификацияси бошқа прогностик омилларга

караганда алоҳида аҳамиятга эга эканлиги кўрсатиб ўтилган [52; б. 934-939, 189; б. 647-653, 202; б. 699-704], шу муносабат билан КБС беморларда ушбу маркер экспрессия даражаларининг хусусиятларини ўрганиш амалга оширилган (**4.2-жадвал**)

#### 4.2 – жадвал.

##### Her2/neu аниқланган экспрессиясига боғлиқ равишда беморлар сони

<b>Онкологик оқсилHER2-neu</b>	<b>-0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>
Беморлар сони (n=76) (%)	37 (46,3%)	16 (20%)	11 (13,8%)	16 (20%)

Олинган маълумотлардан кўришиб турибдики, 37 та беморда КБС хужайраларида Her2/neu экспрессияси мавжуд бўлмайд (Her2/neu(-) манфий фенотип), у 46,3% ташкил этди; 16 та беморда (20%) суст мусбат Her2/neu (1+) фенотип; Her2/neu (2+) мусбат фенотип 11 та беморда- 13,8%; уч карра мусбат (Her2/neu (3+)) 16 та беморда (20%) аниқланди.

Ёшга оид хусусиятлар ва Her2/neu экспрессияси даражасининг ўзгаришини ўрганиш учун кекса ёшдаги КБС беморларида турли ёшдаги даврларга боғлиқ равишда ўтказилди. Her2/neuоқсиллини ўрганишда беморларнинг ёшига боғлиқлик бўлади.

Гиперэкспрессия 50 - 80 ёшдаги беморлар гуруҳида кузатилди - 40%. Гиперэкспрессия Her2/neu нафақат ривожланаётган рецидивлар хавфининг ортиши билан касалликнинг ёмон клиник прогнозини, балки ўтказиладиган кимёий-гормонли терапиянинг самарадор эмаслигини белгилаб беради. Юқори экспрессия 50 ёшдан ошган беморларнинг гуруҳида кузатилди, бироқ, ёшнинг ортиши билан унинг ҳам ортиши кузатилди (**4.3-жадвал**).

**Ёш бўлган беморларда Her2/neu онкологик оқсил экспрессия даражасининг беморларнинг ёшига боғлиқлиги**

Ёш	Her2/neu								Жаъми	
	0 (-)		1(+)		2(++)		3(+++)			
	мут.	%	мут.	%	мут.	%	мут.	%	мут.	%
44-59 ёш	17	21,3	4	5	4	5	7	8,8	32	40
60-79 ёш	5	6,3	4	5	2	2,5	2	2,5	13	16,3
80-95ёш	8	10	5	6,3	3	3,3	2	2,5	18	22,5
Жаъми	37	45	16	18,8	11	15,0	16	21,3	80	100

**§4.2. Эркакларда КБС кечишида кичик турлар ва генетик ҳолатининг аҳамияти.**

RE ва RP фенотипларга боғлиқ равишда КБС 4 та биологик (молекуляр) кичик турга таснифланиб, улар кечишининг прогнози ва медикаментоз терапияга жавоби бўйича ўзаро фарқ қилади;

1 – люминал А кичик тур: RE(+) мусбат, RP(+) мусбат, Her2/neu (-) манфий (Ki67 20% дан кам).

2 – люминал В кичик тур икки гуруҳга бўлинади:

- люминал В Her2/neu манфий: RE(+) мусбат, RP(+) мусбат, Her2/neu(-) манфий (Ki67 20% дан кўп).

- люминал В Her2/neu мусбат: RE(+) мусбат, RP(-) манфий ва Her2/neu (+) мусбат.

3– Her2/neu(+) мусбат: гиперэкспрессия Her2/neu (+++) мусбат, RE(-) манфий, RP(-) манфий.

4 –уч карра манфий кичик тур RE(-) манфий, RP(-) манфий, Her2/neu (-) манфий.



Люминал А кичик тур РЭ ва РП экспрессиясининг мавжудлиги, HER-2/neu экспрессиясининг йўқ эканлиги ва пролифератив фаолликнинг паст индекси билан (Ki67 20% дан кам) тавсифланади. У КБС ҳолатининг тахминан 30% ташкил этади, гормонли терапияга юқори берилувчанлиги билан ажралиб туради ва яхши прогнозга эгадир.

Люминал В кичик гуруҳи Люминал А кичик гуруҳидан қуйидаги хусусиятлари билан фарқланади: гормонал рецепторлардан бирининг экспрессиясининг йўқлиги ёки пролифератив фаолликнинг юқори индекси (Ki67 20% дан кўп). 2 та вариантда учрайди: HER-2/neu–мусбат ва HER-2/neu – манфий. Кўпроқ номақбул прогноз билан тавсифланади ва кўпинча кимёвий терапиянинг белгиланишини талаб қилади. Her2/neu–мусбат КБС РЭ ва РП экспрессияси бўлмайдди. Ушбу кичик гуруҳ номақбул прогноз, касалликнинг маҳаллий ва тизимли рецидивларга мойиллиги билан ажралиб туради ва кўпинча даволашда таргент препаратлар тайинланишини талаб қилади.

Уч карра манфий кичик тур. Уч карра манфий КБС ўзига хослиги шундаки, унда эстрогенлар, прогестерон ва Her2/neu рецепторларининг экспрессияси бўлмайдди. Уч карра манфий кичик тур инвазив КБС 10-20% ташкил этади (4.2-жадвал)

#### 4.2 – жадвал.

##### Эркакларда КБС биологик кичик турларининг тавсифномаси

Мезон	Жаъми (n=76)	Асосий гуруҳ (n=48)		Назорат гуруҳи (n=28)		$\chi^2$	P
		Абс	%	Абс	%		
Люминал	45	26	54.2	19	67.9		
Her2/neu позитив	13	7	14.6	6	21.4		
Трижды негатив	18	15	31.3	3	10.7		

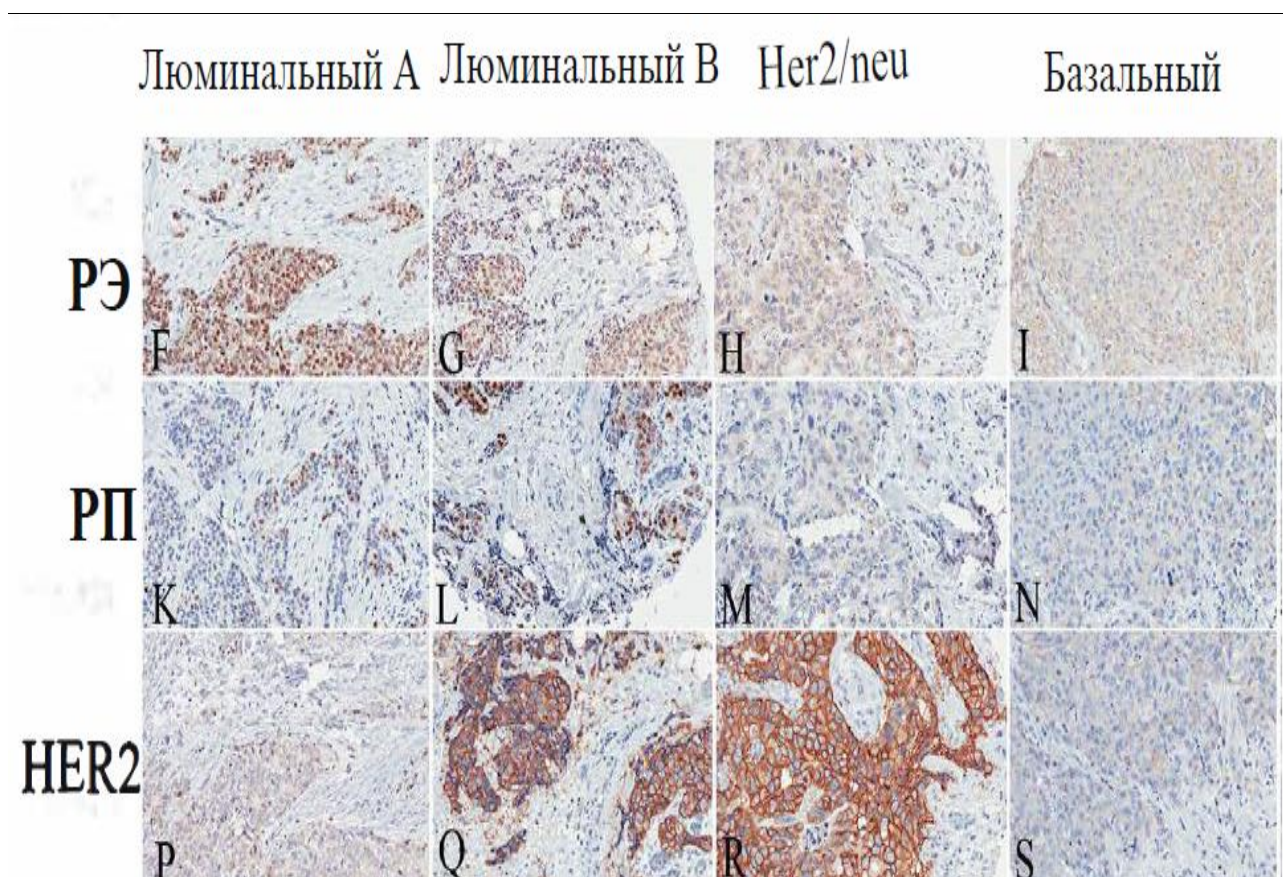
Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, люминал А кичик турига оид беморлар 17,5% ҳолатларда аниқланди; фенотип (RE+ RP+), экспрессиясиз Her2/neu - люминал В - Her2/neu 23,7% ҳолатларда; люминал В Her2/neu2(+) - 20%; Her2/neu гиперэкспрессия билан фенотипом RP(-)/RE(-) - 16,3%; уч карра негатив кичик тур - 22,5% (4.3-жадвал).

#### 4.3-жадвал.

#### Беморларнинг молекуляр кичик турлар бўйича тақсимланиши

Молекуляр кичик турлар	RE	RP	Her2/neu	Жами	
				n	%
Люминал А	+	+	-	13	17,5
Люминал В Her2/neu манфий(-)	+	-	-	17	23,8
Her2/neu мусбат (+)	+	+/-	+	15	20
Her2/neu гиперэкспрессияси билан	-	-	+	13	16,3
Уч карра негатив	-	-	-	18	22,5
Жами				76	100

Ҳужайраларнинг пролифератив фаоллиги ўсманинг ҳолатига таъсир этувчи прогностик омиллардан бири ҳисобланади. Ki-67 индекси 24-97% ҳолатларда қайд этилди ва ўртача  $57,8 \pm 8,4$  ташкил этди, бу ҳолатда беморларнинг ўртача ёши  $63,1 \pm 3,2$  тенг бўлди.



**4.2-расм. КБС фенотиплар ва субттурларига боғлиқ тарзда ИГК манзара**

Пролиферация индексини КБС турли фенотиплари билан солиштирма баҳоланиш ўтказилганда текширувга ўсмалари иккита рецептори ҳам мавжуд бўлган (ўсмали фенотип: RE+ RP+), RE ва RPЭга бўлмаган (ўсмали фенотип: RE-RP-) ёки ўзида биттадан RE ёки RP рецепторларни тутган беморлар киритилди.

КБС биологик Her2/neu(2+) ва (3+) кичик турлари бўлган беморлар таҳлил қилинганда Her2/neu (фенотиплар Her2/neu (0) ва (1+)) онкологик оксиленинг экспрессияси бўлмаган беморлар гуруҳи билан таққосланганда ишончли тарзда юқори бўлди.

#### **Якун (Резюме)**

Молекуляр кичик турларнинг эркаклар кўкрак беши саратонида муҳим прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланди.

Эркаклар КБС беморларида касалликнинг кечишига таъсир этувчи молекуляр-биологик маркерлар хусусиятларининг ўрганилиши амалга

оширилди. Маълумки, кекса ёшдаги эркакларда КБС ўзининг хусусиятларига эга бўлиб, бу ҳолат унинг тажовузкорлиги ва номақбул кечишини белгиловчи ўсманинг биологияси билан боғлиқдир. Шу билан боғлиқ тарзда КБС беморларда куйидаги маркерлар ўрганилди: RE, RP, Her2/neu, KI67. КБС Ҳозирги кунда КБС ўсманинг рецепторли ҳолатини аниқлаш беморларни юритиш тактикаси ва уларнинг кейинчалик мониторингини аниқлаш учун мажбурий шарт сифатида кўрилмоқда. Her2/neu мембранали гликопротеиднинг ўрганилиши ҳам алоҳида қизиқиш уйғотиб, ушбу маркер энг истиқболи бор ҳисобланади, унинг даражаси касаллик рецидивларининг вужудга келиши, метастазларнинг пайдо бўлишидан ўзгаради, бу эса номақбул оқибатни келтириб чиқаради.

Текширув гуруҳларида аниқланган фенотипларда беморларнинг ёши билан манфий эстрогенли ҳолат боғлиқлиги аниқланиб, у 60 ёшдан катта эркакларда номақбул прогнозни белгилаб беради. Her2/neu экспрессиясининг ўрганилиши экспрессия даражасининг бевосита беморларнинг ёшига боғлиқ эканлигини кўрсатиб, бу ҳолатда у 44-46 ёшда яққол намоён бўлди, бу эса нафақат прогнознинг ёмон омили, балки рецидивларнинг хавфини ҳам оширади. РГЖ ўзига хос эканлигини ўсманинг биологик кичик турларига боғлиқ равишда ўрганиш шу кўрсатдики, люминал В Her2/neu- ва уч карра негатив билан беморлар мос равишда кўпчилик ҳолатларда аниқланди, бу ҳолат ҳам агрессив кечиши ва касаллик манфий прогностик фонини тасдиқлайди.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ўсма хужайраларининг юзасида RE/RP йўқлиги касалликнинг агрессив кечишига туртки бўлади, Her2/neu онкологик оқсилнинг максимал экспрессияси, унинг КБС беморларнинг ёши билан алоқадорлиги ва боғлиқлиги 60 ёшдан катта шахсларга хос бўлиб, бу ҳолатни эркаклар КБС молекуляр-биологик ўзига хослиги мавжуд бўлганда тажовузкорлик, ёмон сифатлилик ва номақбул кечиши тўғрисида адабиёт манбаълари тасдиқлайди.

## **V БОБ. ЭРКАКЛАРДА КБС КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ЎЗИГА ХОС ЭКАНЛИГИНИНГ ПРЕДИКТОРИ СИФАТИДА ТОМИРЛАР ЗИЧЛИГИНИ ЎРГАНИШ. КБС ДИАГНОСТИКА ВА ПРОГНОЗЛАШ АЛГОРИТМИ**

### **§5.1 Эркаклардаги КБСда томирлар зичлиги ва бошқа патоморфологик ўзига хосликларни прогностик аҳамияти.**

Беморларни эрта ташхислашда ўта муҳим бўлиб, ҳавfli ўсма томирлари зичлигини аниқлаш ва асбоб-ускуналар билан қамровли ташхислашни бирга қўллаш бўлиб ҳисобланади, бу оптимал натижаларга эришиш ва эркакларда КБС ўлимнинг пасайишига эришиш имконини беради.

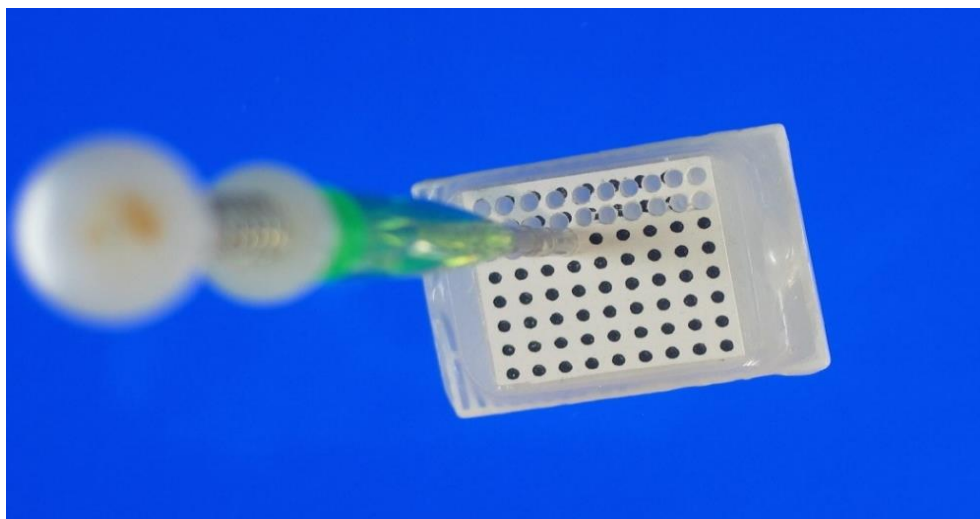
КБС ҳавfli ўсма микротомирларининг гетерогенлиги амалий жиҳатдан ўрганилмаган, касаллик прогнозининг клиник-морфологик ва молекуляр-биологик омиллар билан бирга қон томирларининг турли типларини корреляцияси тадқиқ қилинмаган.

Тадқиқотлар учун материаллар РО ва РИИАТМ патоморфология бўлими архив материалларидан фойдаланиш билан амалга оширилди.

Тадқиқотлар учун атрофини ўраб турган клечатка билан бирга ҳавfli ўсма тўқимаси олинди. Олинган намуналарни 10%ли нейтрал фармалин эритмасига солиш стандарт учул бўйича амалга оширилди унга парафин қуйилди. Қалинлиги 3-4 мкм бўлган кесмалар эозин ва Майер гематоксилини билан бўялди. Препаратлар Digital Camerafor Microscope DCM500 видеокамерасидан фойдаланиш билан OptikaВ-350 (Optika, Италия) микроскопи ёрдамида ўрганилди. 10% ли формалин донор-блокларини тайёрлашда жарроҳлик амалиётидан кейинги гистологик текширишларни фиксациялаш учун фойдаланилди, шундан кейин стандарт техника воситасида тўқимани тайёрлаш амалга оширилди. Ойналарни тайёрлаш учун тўқима кесмаларининг қалинлиги 4 микронни ташкил этди. Бўяш мақсадида материални гематоксиллин-эозин билан бўяш техникасидан фойдаланилди.

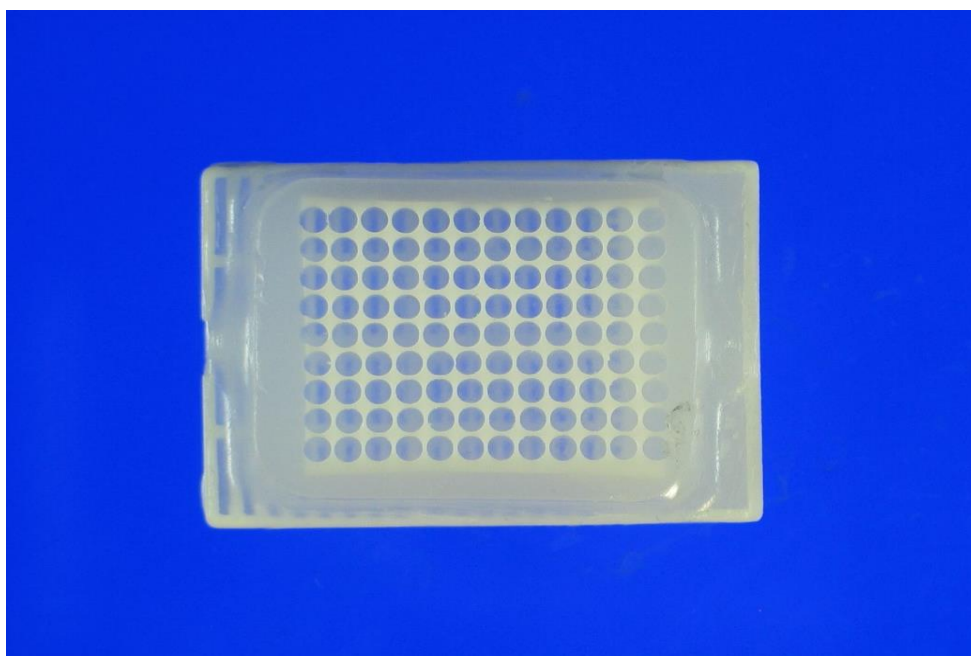
Гистологик материални тайёрлашни оптималлаштириш мақсадида S.J.Choietal томонидан таклиф этилган тўқима матрицаси усулидан фойдаланилди, бунинг учун 2 тўқима матрицаси жорий этилган, бизнинг тадқиқотларимизга киритилган, кўкрак беzi саратони билан оғриган эркак беморларнинг 76 гистологик блокларидан (донор -блоклар) фойдаланилди.

Тўқима матрицасини тайёрлаш технологияси қуйидаги босқичларни ўз ичига олди: текширишларни пухталиқ билан ташкил этиш, реципиент-блоклар ва донор-блокларини тайёрлаш, матрица картасини яратиш ва режалаштириш, донор-блокидан олиш ва гистологик материалдан реципиент блокини ажратиб олиш.



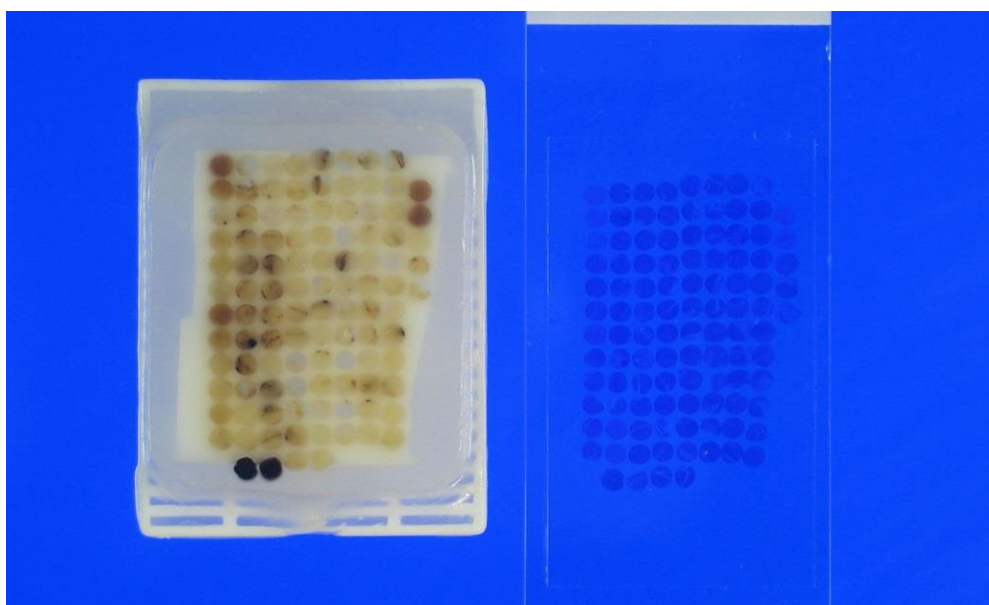
**5.1 расм. Тўқима матрицасини тайёрлаш, гистологик блокни ажратиш учун ячейкаларни тайёрлаш.**

Реципиент блокини тайёрлаш учун қалинлиги 2 мм бўлган 2% суюлтирилган агар-агардан фойдаланилди, у парафин блоклари учун пластмасса шаклларига қуйилди ва аста секинлик билан совитилди. Кейинчалик 10%ли формалин билан фиксация, 30%, 50%, 70%, 80%, 95% ва 100% спирт эритмалари билан дегидратация, кселол билан тозалаш ва агароз гелини парафинга шимдирилиш ўтказилди. Келгусида агароз-парафинли блок юзаси микротом билан қайта тозалашга учратилди. Реципиент блоки белгилангандан кейин биопсик ручка ёрдамида тешиқлар сонининг умумий миқдори 108 бўлган диаметри 2 мм ли тешиқларни очиш амалга оширилди.



**5.2-расм. Агароз-парафинли материалдан тайёрланган тайёр тўқима матрицаларининг кўриниши**

Кейинги босқичда биопсик ручка воситасида реципиент блокига донор блокининг гистологик материални тадбиқ этиш ўтказилди. Тўқима матрица картасига мос холда гистологик материални реципиент блокига жойлаштириш амалга оширилди. Оптимал ориентация учун тўқима матрицасининг бошқа органларга нисбатан 2 ёки 4 бурчакларидаги орган тўқималаридан ажратилиши ўтказилди.



**5.3-расм. Киритилган гистологик материал билан тайёр тўқима матрицаси, шунингдек гематоксилин-эозин билан бўялган буюм ойнаси**

Кейинчалик гистологик материални жорий этилиши билан бирга тўқима матрицаси термостатда термик қайта ишланди, бунинг натижасида эса ҳар икки блок материалларини қўшилиши юзага келди, бу эса тўқима матрицасидан олинган гистологик материални йўқотилишини олдини олувчи бўлиб хизмат қилади. Шундан сўнг микротом ёрдамида кесмалар ва тайёр тўқима матрицаларини музлатилиш жараёни кетади, шундан сўнг олинган кесмалар ИГХ маркерлари ва гематоксилин-эозин билан бўяшга учратилди.

Ўтказилган тадқиқотларда саратоннинг қуйидаги хусусиятлари ўрганилди: саратоннинг дифференциация даражаси, саратон некрози, лимфоваскуляр инвазия, саратон паренхимасига строманинг нисбати, шунингдек саратонни лимфоцитлар билан инфильтрацияси, қон томирлар зичлиги индексини аниқлаш, саратон тўқимасининг шикастланган томирларини нисбати, ўзаро жойлашувини аниқлаш.

Стромани саратон паренхимасига нисбати ҳам шунингдек муҳим башоратловчи маркер бўлиб ҳисобланиши мумкин. Бунда тақчил стромали саратон строманинг фоиз миқдори  $\leq 50\%$  дан кам бўлганда, стромаси яққол намоён бўлган саратонлар эса  $> 50\%$  дан юқори бўлиши билан баҳоланди.

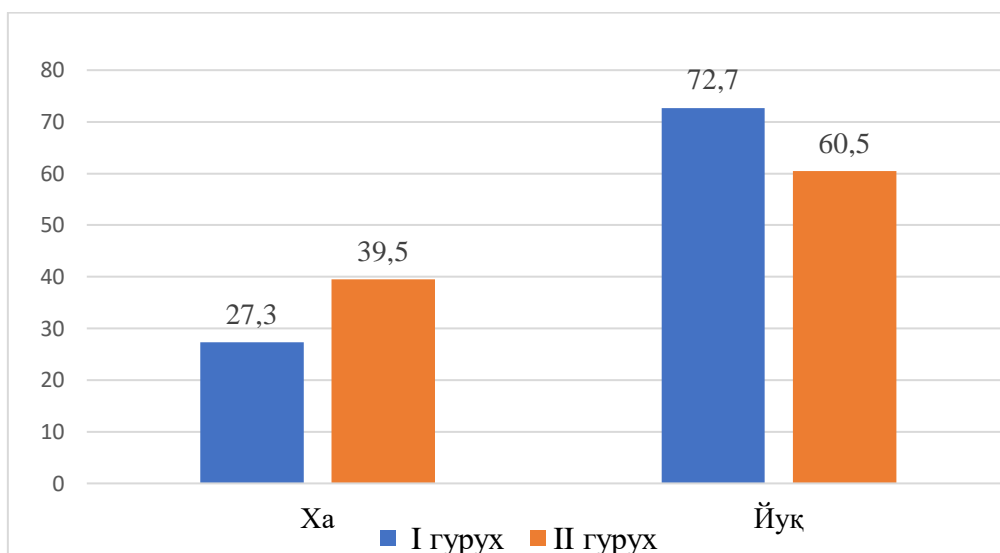
Дастлаб эозин ва Майер гематоксилини билан бўялган намуналар перива интрагуморал соҳаларни аниқлаш учун кам даражада катталаштириб (100) ўрганилди. Бунга мос ҳолда, саратон тўқимасида жойлашган қон томирлари интратуморал сифатида аниқланди. Саратон чегарасида, аммо ундан 2 мм масофада жойлашган қон томирлари эса перитуморал баҳоланди.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида саратонни умумий тавсифлаш учун уни 200 марта катталаштирилганда яқин турган тўқималар ва саратон стромасида қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: дифференциация даражаси, саратон некрози, лимфоваскуляр инвазия, саратон паренхимасига строманинг нисбати, шунингдек саратонни лимфоцитлар билан инфильтрацияси.

Саратон инфильтрациясини баҳолаш иммуноонкологияда биомаркерларни ўрганиш бўйича Халқаро ишчи гуруҳ тавсиялари бўйича (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group 2012) баҳоланди.



1. Саратон стромасида ЛИИ намоён бўлиши. Баҳолаш визуал-аналогли усул бўйича баҳоланди (йўқ, кучсиз намоён бўлган - диффуз инфильтрация ёки майда ўчоқли тўпланишлар ва яққол намоён бўлган – йирик ўчоқли инфильтратлар)
2. Перитуморал соҳада саратоннинг юмшоқ ингичка толали шаклланмаган бириктирувчи тўқимасини мавжудлиги (бор, йўқ).



**5.4-расм. Саратонни лимфоцитлар билан инфильтрацияси**

Аниқландики, саратондаги ангиогенез фаоллиги бошқа клиник-морфологик ва молекуляр-биологик омиллар билан алоқага эга бўлади. Демак, КБС саратондаги юқори МТЗ ТМЭО экспрессиясининг юқори даражаси, маҳаллий лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги билан бағлиқ, бу шундай тахмин қилишга имкон берадики, бундай ўзига хосликларни ўтказиладиган даволашни оптималлаштиришда ва касаллик прогнозини баҳолашда ҳисобга олиш жуда ҳам муҳим.

КБС микромиромирларнинг нисбий оғирлиги (Индекси) кўзга кўринадиган 0,75 мм<sup>2</sup> майдондаги микромиромирларнинг миқдор кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади. Саратондаги микромиромирлар миқдори эса саратоннинг гистологик варианты ва уни тажоввузкорлиги билан корреляция қилиши мумкин.

Коморбидлик ҳар қандай ёндош касалликлар ёки ҳолатлар каби аниқланади, улар ташхис қўйиш, даволаш ва касалликни башоратлашга таъсир

этиши мумкин. Модомики ҳавфли ўсма пайдо бўлиш вақтидан бошлаб организм билан ўзаро алоқага киришни бошлар экан, ҳатто неопластик жараённинг илк босқичларидаёқ барча тизимларнинг тўлиқ интактлигини тасаввур қилиш қийин. Шу билан боғлиқ ҳолда ҳавфли ўсмани ривожланиши орган ва тизимлар функциясида бузилишларни ривожланиши билан боғлиқдир, бу касалликни клиник кечиши ва намоён бўлиши, қон кўрсаткичларидаги ўзгаришлар, намоён бўлиш даражасида кўринади, улар эса беморларда касалликлар прогнозига таъсир кўрсатади.

Ангиогенез ҳавфли ҳосилаларни метастазланиши ва ўсиши билан боғлиқ ҳолда саратонни кучайишини асосий омилларидан бири бўлиб ҳисобланади. Мазкур тадқиқотда уни баҳолаш саратонга қарши даволашга сезгирлик ва касалликни башоратлашни муҳим омили сифатида қаралади. КБСда қайд этилдики, ҳавфли ўсмадаги микромирларнинг зичлиги (МТЗ) ва томирлар эндотелийси ўсиш омилнинг (ТЭЎ) экспрессиясини юқори даражаси кўпинча ҳавфли ўсма жараёнлари тарқалганда кузатилади, маҳаллий лимфа тугунларига метастазлар мавжуд бўлганида саратон ва стромал хужайралар томонидан экспрессияланади.

Бизлар томонимиздан қуйидаги натижалар олинди:

1. Ҳавфли ўсмадаги томирлар кўпинча хаотик ва тартибсиз жойлашади. Қон томир ҳалқалари ва патологик бирикишлар, аномал артериовеноз шунтлари, қон томир лакуналарини шаклланиши билан ўзига хос бўлган эгри бугриликлар кўринади. Қон томирлар калибри жуда ўзгарувчан- у яққол намоён бўлган дилатациядан то кенгайган ва торайган фрагментларни ўрин алмашиши билан кескин торайишгача бўлиши мумкин. Қон томир деворлари жуда юпқа ва кўпинча тугалланмаган тузилмага эга.

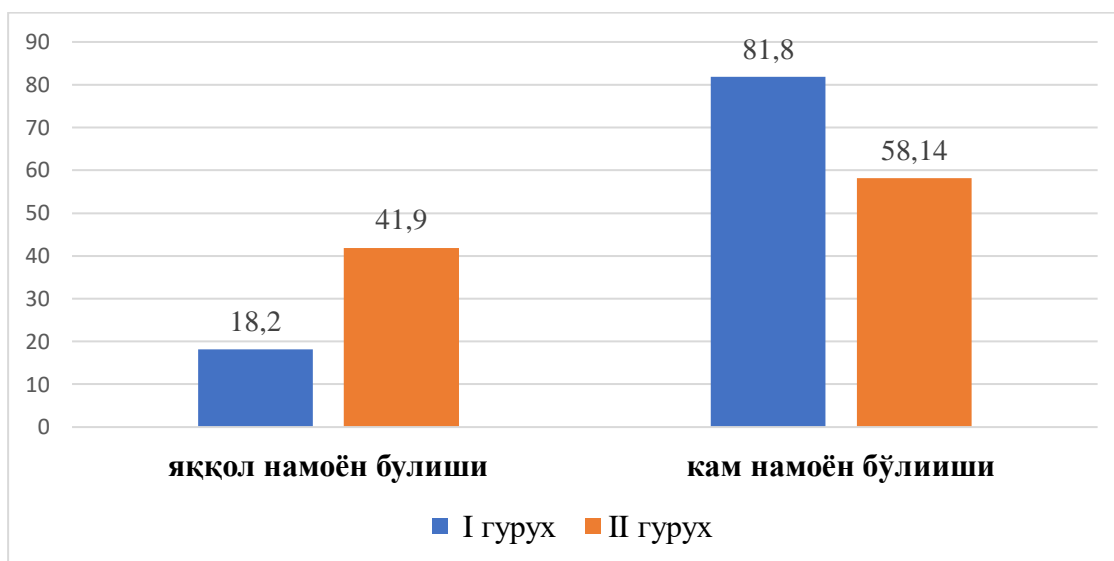
2. Ҳавфли ўсмада дилатацияланган микромирларнинг ҳар хил типларини ажратиш амалий жиҳатдан мумкин эмас.

3. Ҳавфли ўсмаларда кўпинча узлукли базал мембранага эга бўлган, бузилган эндотелиал қопламали кўпроқ капилляр типдаги қон томирларини кузатиш мумкин. Ҳавфли ўсма қон томирларини қоплаган эндотелиал

хужайралар мунтазам жойлашмаган, нотўғри шапклга, кўп сонли цитоплазматик ўсимталарга ва тузилмавий бузилишларга эга. хужайралар бири билан кучсиз боғланган, бир бирининг устига қаватлашиб кетган, баъзида қон томир ичига чиқиб туради ёки периваскуляр жойлашади.

4. Ҳавfli ўсма томирлари учун юқори даражадаги ўтказувчанлик хос, у ҳавfli ўсма ангиогенези жараёнларини фаоллаштиришда ва ҳавfli ўсма стромасини шаклланишидаўта муҳим рол ўйнаши мумкин.

5. Ҳавfli ўсманинг қон томир ва лимфа томирлари тешигида алоҳида ҳавfli ўсма хужайраларини ҳам, ҳавfli ўсма эмболларини ҳам кузатиш мумкин, уларнинг мавжудлиги нохуш башоратловчи омил бўлиб ҳисобланади.



**5.5-расм. Ҳавfli ўсма паренхимасига строманинг нисбати**

Лимфоваскуляр инвазия маҳаллий ва узоқ рецидивларни ривожланишининг юқори ҳавфи ва беморларнинг яшовчанлигини янада пасайиши билан бевосита боғлиқ бўлган аҳамиятли прогностик омил бўлиб ҳисобланади, шунингдек касалликнинг маҳаллий ва тизимли қайталанишларининг юқори ҳавфи билан боғлиқ бўлиб, буни даволашни режалаштиришда ҳисобга олиш ниҳоятда муҳимдир. Ҳавfli ўсма стромасининг яллиғланувчи инфильтрацияси иммун хужайралар томонидан цитокинлар, химокинлар, ўсиш омиллари ва протеазларни юқори даражада

ажратилиши, шунингдек эпителийларнинг базал мембраналар ва бириктирувчи тўқима матриксларини протеолитик ферментлар томонидан бузилиши, ангиогенезни фаоллашиши ва эпителиал-мезанхимал трансформация индукциясини кўп миқдорда юзага келиши ҳисобига ҳавфли хосилаларни метастазланишида ва инвазиясида ўта муҳим рол ўйнайди. Ҳавфли ўсма стромасининг яллиғланиш инфильтрациясини намоён бўлиши ҳавфли ўсмани жадаллашиши билан боғлиқ бўлган жуда муҳим омил бўлиб ҳисобланади, уни КБС билан оғриган беморларни даволашни режалаштириш ва касалликни башоратлашни баҳолашда ҳисобна олиш зарур.

### **§5.2. Эркаклар КБС томирлар зичлигини ҳавфли ўсма тўқимасидаги шикастланган қон томирларининг таркиби, жойлашуви ва нисбатига таъсирининг таҳлили**

КБС 76 ҳолатларида қон томирлар миқдорини ўрганиб аниқландики, метастазларни ривожланиши билан келгусида қон томирлар зичлиги клиник ижобий кетувчи жараёнларга солиштирилганда икки марта кўпроқ юқори бўлиб чиқди. Уларнинг юқори нисбий даражаси тажоввузкор кечувчи ҳавфли ўсмаларда қайд этилди. КБС микротомирларнинг нисбий оғирлиги (индекс) - бу ўлчами  $0,72 \text{ мм}^2$  кўриш майдонидаги микротомирлар миқдоридир. Қон томирларини аниқлаш учун идеал маркер мавжуд эмас. Бунда склероз, некроз, меъёрий тузилмага эга бўлган тўқималар тадқиқотларда иштирок этмади, таҳлил қилиш учун эса бизлар ҳавфли ўсманинг энг кўп қон томирларини ўзида сақлаган соҳани танлаб олдик. Бу участкалар чуқурда жойлашиши мумкин, аммо кўпинча у ҳавфли ўсманинг чекка қисмларида аниқланди. Ҳавфли ўсма ва стромага тегишли бўлмаган ҳар қандай гуруҳ ёки ижобий бўялган ҳужайралар занжирини бизлар микротомир сифатида кўриб чиқдик. Бизлар натижа деб микроскопнинг кўриш майдон ўлчами  $-0,74 \text{ мм}^2$ ,  $20 \times 10$  окуляр катталаштирилган кўриш майдонининг 200 кўрикдан ўтказилгандан кейинги микротомирлар зичлигининг энг юқори кўрсаткичини ҳисобга олдик. КБС агрессив типларида 101 ва ундан юқори бўлган микротомирлар

индексини, клиник жихатдан ижобий кетувчи ҳавфли ўсмаларда – ўртача 45 ҳолатда аниқладик ( $p=0,003$ ).

### 5.1-жадвал.

#### Перитуморал строма ва ҳавфли ўсма микротомирларининг зичлиги

Тавсифлар	Ҳавли ўсмадаги микротомирлар зичлиги		Стромадаги микротомирлар зичлиги	
	M+o	P	M+o	P
Ёш				
<50	11,0±3,5	0,43	11,0±3,5	0,42
>50	10,0±2,9		10,0±3,0	
Т босқич				
T1	10,3±3,5	0,97	10,3±3,5	0,97
T2	10,1±2,7		10,1±2,7	
N босқич				
pШ	10,6±3,1	0,25	9,7±2,9	0,19
pШ-1	9,2±2,4		9,1±4,9	
pШ-3	9,3±2,8		8,9±3,8	
Метастатик РЛУ миқдори				
0	10,6±3,1	P <sup>1-2</sup> =0,07* P <sup>1-2</sup> P <sup>3</sup> =0,92*	9,7±2,9	P <sup>1-2</sup> =0,02* P <sup>1-3</sup> =0,82*
1-3	9,2±3,1		8,5±4,6	
>3	10,4±2,2		10,1±3,7	
Ҳавфлилик даражаси				
01	9,8±2,9	0,12	8,1±2,2	0,42
02	9,9±3,0		9,6±3,9	
03	11,2±3,2		9,3±2,8	
Қон томирларида ҳавфли ўсма эмболларининг мавжудлиги				
Нет	9,5±2,7	0,40	9,1±3,4	0,47
Есть	10,6±3,2		9,5±3,7	

Изоҳ: p-медиан тести учун аҳамиятлилик даражаси; p\*- Манн-Уитни учун аҳамиятлилик даражаси

Ҳавфли ўсма стромаси ва унга яқин турган тўқималар 200 марта катталаштирилиб, қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди ва баҳоланди: ҳавфли ўсма стромасидаги ЛИ намоён бўлиши, бунда баҳолаш визуал-аналог усули ёрдамида ўтказилди (мавжуд эмас, диффуз инфильтрацияни кучсиз намоён бўлиши ёки майда ўчоқли тўпланмалар ва яққол намоён бўлган йирик ўчоқли

инфилтратлар), перитуморал соҳада ҳавфли ўсма стромасининг юмшоқ, юпқа толали шаклланмаган бириктирувчи тўқимасини мавжудлиги (бор, йўқ). Ҳавфли ўсма стромасидаги юмшоқ, юпқа толали шаклланмаган бириктирувчи тўқимасида ўзига хос бўлган ячейкали тузилмаларнинг мавжудлиги (бор, йўқ). (5.1-жадвал).

### 5.2-жадвал.

#### Паренхималар нисбати ва инфилтрация даражаси

Ҳавфли ўсмани лимфоцитлар билан инфилтрацияси							
Бор	26	17	65,4	9	34,6	0,425	>0,05
Йўқ	50	26	52,0	24	48,0	1,539	>0,05
Ҳавфли ўсма стромасига паренхиманинг нисбати							
Яққол намон бўлган строма	24	18	75,0	6	25,0	12,805	<0,001
Оз миқдордаги строма	52	25	48,1	27	51,9	4,783	<0,01

ИГХ усули билан 766 блоклар текширилди. Гистопрепаратларда куйидаги кўрсаткичлар баҳоланди:

1. *Микротомирлар зичлиги (МТЗ)* алоҳида хужайралар ва капиллярларнинг ўртача миқдорини ҳисоблаш йўли билан 0,30 x 0,22 мм майдондаги максимал васкуляризация нуқталари баҳоланди,

2. Перитуморал стромада *детилирланган капиллярлар (ДК)* миқдори, интратуморал стромада *атипик детилирланган капиллярлар (АДК)* ва қисман *эндотелиал қопламали тузилмалар* 200 марта катталаштирилиб, ярим миқдорий усул билан баҳоланди. Яққа холдаги ёки кўп сондаги тузилмалар ҳамда қон томирларини бўлиш учун 35-перцентилдан фойдаланилди.

3. Гистопрепаратларда қон томирларининг жойлашган ўрни, уларнинг диаметри ва эндотелиал қопламанинг ўзига хосликлари баҳоланди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Statistica 6.0 амалий дастур пакетидан фойдаланиш орқали амалга оширилди.

Ҳавфли ўсма микромирларининг ҳар хил типи нафақат морфологияси бўйича фарқланади, балки КБСнинг турли клиник-морфологик ва молекуляр-биологик ўзига хосликлари билан корреляцияланади. Бунда эндотелиал қопламали тузилмаси ва ҳавфли ўсма микромирларининг қуйидаги икки гуруҳи ичидаги юқори аҳамиятли корреляциянинг мавжудлиги диққатни ўзига жалб этади:

1. АДК ва қисман эндотелиал қопламали тузилмалар ўртасидаги ( $p < 0,00001$ );

2. ДК ва перитуморал стромадаги ўзига хос бўлган ячейкали тузилмалар ўртасидаги ( $p = 0,0001$ ).

Юқорида айтиб ўтилганларнинг барчаси КБС билан оғриган беморларда ўтказиладиган даволашни оптималлаштириш ва касаллик башоратини аниқлаштириш мақсадида, эндотелиал қопламали тузилмалар ва ҳавфли ўсма микромирларининг ҳар хил турларини предиктив ва прогностик аҳамиятини келгусида ўрганишнинг муҳимлиги тўғрисида гувоҳлик беради.

### 5.3-жадвал.

**Кўкрак беги саратонининг клиник-морфологик ва молекуляр-биологик ўзига хосликларига боғлиқ ҳолда дилатирилган капиллярлар миқдори**

Тавсифлар	Мавжуд эмас		Якка ҳолда		Кўп сонли		Аҳамиятли лик даражаси, р
	п	%	п	%	п	%	
Ёши							
<50	3	25,0	2	16,67	7	58,33	0,07
>50	5	9,43	27	50,94	21	39,63	
Т босқич							
pT1	5	19,23	12	46,15	9	34,62	0,30
pT2	3	7,69	17	43,59	19	48,72	
N босқич							

pШ	5	13,52	16	43,24	16	43,24	0,44
pШ-1	3	20,0	7	46,67	5	33,33	
pШ-3	0	0,00	6	41,7	7	58,30	
Метастатик Р миқдори					РЛУ		
0	5	13,52	16	43,24	16	43,24	0,89
1-3	2	10,53	10	52,63	7	36,84	
>3	1	11,11	3	33,33	5	55,56	
Хавфлилик даражаси							
01	2	25,0	4	50,0	2	25,0	0,68
02	5	11,63	18	41,86	20	46,51	
03	1	7,14	7	50,0	6	42,86	
Томирларда хавfli ўсма эмболларининг мавжудлиги							
Йўқ	4	16,00	15	60,00	6	24,00	0,06
Бор	4	10,26	14	35,90	21	53,84	

#### 5.4-жадвал.

**Кўкрак беzi саратонининг клиник-морфологик ва молекуляр-биологик ўзига хосликларига боғлиқ холда атипик детилирланган капилярларнинг миқдори**

Тавсифлар	Йўқ		Якка холда		Кўп сонли		Аҳамиятли-лик даражаси, p
	n	%	n	%	n	%	
Ёши							
<50	0	0,00	5	45,45	6	54,55	0,09
>50	11	20,75	17	32,08	25	47,17	
Т босқичи							
pT1	5	19,23	11	42,31	10	38,46	0,40
pT2	6	15,79	11	28,95	21	55,26	
N босқичи							
pШ	7	18,92	11	29,73	19	51,35	0,53
pШ-1	1	6,66	7	46,67	7	46,67	
pШ-3	3	27,27	4	27,28	5	45,45	
Метастатик Р миқдори					РЛУ		



0	7	18,92	11	29,73	19	51,35	0,66
1-3	2	10,52	9	47,37	8	42,11	
>3	2	25,00	2	25,00	4	50,00	
Ҳавфлилик даражаси							
01	5	62,50	2	25,00	1	12,50	0,007
02	5	11,63	16	37,21	22	51,16	
03	1	7,69	4	30,77	8	61,54	
Қон томирларидаги ҳавфли ўсма эмболларининг мавжудлиги							
Йўқ	8	32,00	10	40,00	7	28,00	0,009
Бор	3	7,69	12	30,77	24	61,54	

Шундай қилиб, КБС агрессив турларида микромирлар зичлиги 33% дан юқори. Микромирлар индекси 100 ва ундан ортиқ бўлган КБС билан оғриган барча эркакларда 33 ой давомида метастазлар аниқланган бўлса, бу вақтда эса микромирлар индекси 33 дан кам бўлган КБС билан оғриганлар гуруҳида фақат 5% аниқланди. Микромирлар индекси 100 дан ортиқ бўлган КБС билан оғриган беморлар учун метастаз ҳавфи 100% га ошди. Шунингдек бизлар томонимиздан ҳавфли ўсмада некрознинг мавжудлигини башоратловчи аҳамияти ўрганилди. Мавжуд бўлган материалларни статистик қайта ишлаш ва натижаларни ўрганишда, бизлар томонимиздан аниқландики, ҳавфли ўсмада некрознинг мавжудлиги яхши башоратли гуруҳ билан солиштирилганда ёмон башоратли гуруҳда мос ҳолда 64,3% ва 15% га кўпроқ кузатилди, ушбу ҳолат ҳавфли ўсмани тажоввузкорлиги ва тез ўсишидан гувоҳлик беради, бу эса КБС прогнозлашда нохуш омил бўлиб ҳисобланади. Шахсий кузатишлар кўрсатдики, яққол намоён бўлган стромали ҳавфли ўсмалар нохуш башоратга эга бўлган бўлса ( $\chi^2=6.217$ ;  $p<0,01$ ), бу вақтда камёб стромали ҳавфли ўсмалар ижобий кечиш ва прогнозга эга бўлди.

**Кўкрак беи саратонининг клиник-морфологик ва молекуляр-биологик ўзига хосликларига боғлиқ холда перитуморал стромадаги махсус ячейкали тузилмаларнинг миқдори**

Тавсифлар	Мавжуд эмас		Якка ҳолда		Кўп сонли		Аҳамиятлилик даражаси, р
	п	%	п	%	п	%	
<b>Ёши</b>							
<50	6	50,00	4	33,33	2	16,67	0,59
>50	19	35,85	19	35,85	15	28,30	
<b>Т босқичи</b>							
pT1	14	53,85	8	30,77	4	15,38	0,08
pT2	11	28,21	15	38,46	13	33,33	
<b>Н босқичи</b>							
pШ	14	37,84	16	43,24	7	18,92	0,31
pШ-1	7	46,66	4	26,67	4	26,67	
pШ-3	4	25,00	3	25,00	6	50,00	
<b>Метастатик РЛУ нинг миқдори</b>							
0	14	37,84	7	18,92	16	43,24	0,44
1-3	8	42,11	7	36,84	4	21,05	
>3	3	33,33	3	33,33	3	33,34	
<b>Ҳавфлилик даражаси</b>							
01	3	37,50	4	50,00	1	12,50	0,70
02	18	41,86	14	32,56	11	25,58	
03	4	28,58	5	35,71	5	35,71	
<b>Ҳавфли ўсма эмболларининг мавжудлиги</b>							
Нет	13	52,00	5	20,00	7	28,00	0,11
Есть	12	30,77	17	43,59	10	25,64	

Шундай қилиб, салмоқли ҳавфли ўсмалар тузилмасидаги стромал хужайраларнинг юқори миқдори ёмон прогнози билан ассоциацияланади, бу эҳтимол саратон хужайраларини ҳавфли ўсма стромасидаги бириктирувчи тўқимали компонентлари билан фаоллаштирилишига боғлиқдир. Бириктирувчи тўқимани деградацияси, яллиғланиш хужайраларини ортиши, фибробластларни миофибробластларга ўтиши пролиферация ва ангиогенезни

ортишига олиб келади, бу эса ўз навбатида касалликни жадаллашиши ва ўсишига стимулловчи таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, аниқландики ҳавfli ўсмага ассоциацияланган фибробластлар дориларга чидамли бўлган ҳавfli ўсмани ривожланишида иштирок этади, ангиогенезга сабаб бўлади ва ҳавfli ўсма хужайраларини эпителиал-мезинхимал йўналишга ўтишига сабаб бўлади, у эса ўз навбатида ҳавfli ўсманинг инвазив ва метастатик имкониятларини кучайтиради.

### 5.6-жадвал.

#### Эркаклардаги КБСда микромирларнинг зичлик индекси ва типлари ўртасидаги қиёсий таҳлил.

Мезонлар	ИПМС 100<				ИПМС 100-33				ИПМС 33>									
	умумий	%	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи		умумий	%	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
			А бс	%	А бс	%			А бс	%	А бс	%						
Люминал тур	10		3		7		18		8		10		17		5		12	
Her2/неу позитив тури	9		4		5		3		2		2		1		1		0	
Уч карра негатив тур	13		10		3		2		1		1		3		1		2	

Мос ҳолда, стромага бой бўлган ҳавfli ўсмалар фибробластлар билан ассоциацияланган ҳавfli ўсмани катта миқдорда сақланиши билан тавсифланади, бу эса ўз навбатида неоплазмаларни ривожланиши ва ўсишини

кўзгатади. Диаграммада келтирилган маълумотларга мос ҳолда кўришиб турибдики, лимфоцитлар билан инфильтрацияланган ҳавфли ўсма мавжуд бўлган КБС билан оғриган беморлар касалликни янада ижобий кечиши ва якуни ўз ўрнига эга бўлади ( $\chi^2=3,956/p<0,05$ ). Назарий жиҳатдан бу шу билан асосланиши мумкинки, ҳавфли ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияланиши саратон ҳужайраларига цитотоксик таъсир кўрсатиши мумкин. бунда шу нарса қайд этилдики, иммунобласт жавобнинг йўқлиги бирламчи ҳавфли ўсмадан малигнизирланган ҳужайраларни янада эрта ажралиб чиқиши билан боғлиқ бўлади. Олинган натижалардан шу нарса келиб чиқадики, ҳавфли ўсма билан шикастланган организмдаги иммун реакциялар, ҳавфли ўсма жараёнлари механизмида фаол иштирок этиб, ҳосилаларни ривожланишига кучайтирувчи таъсир кўрсатиши мумкин.

Ўтказилган ретроспектив тадқиқотнинг корреляцион таҳлили ЛВИ ва ҳавфли ўсмада некрознинг мавжудлиги, стромал тўқиманинг устунлик томонидаги ҳавфли ўсма паренхимасига строманинг нисбати, касалликнинг нохуш якуни билан ҳавфли ўсмадаги иммун реакцияларнинг мавжуд бўлмаслиги каби параметрлар ўртасидаги ўзаро алоқани кўрсатди. Шу билан бирга, ҳавфли ўсманинг ижобий параметрлари бўлиб, ЛВИ ва ҳавфли ўсманинг некрозининг мавжуд бўлмаслиги, тақчил стромали ҳавфли ўсма, ҳавфли ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияси ҳисобланади.

Бизлар томонимиздан олиб борилган таҳлил натижалари бўлиб, бирламчи ҳавфли ўсманинг қўшни орган ва тузилмаларга тарқалиши ва ўлчами, ҳавфли ўсма тромбининг мавжудлиги, маҳаллий лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги, шунингдек касаллик босқичи каби кўрсаткичлар билан бирга метастазлар ёки рецидивларни ривожланиши ўртасидаги бевосита ўзаро алоқани аниқлаш бўлиб ҳисобланди.

Тадқиқотларда аниқландики, қуйидаги ҳолатлар касаллик прогнози учун ижобий таъсир кўрсатади: йўлдош касалликларни мавжуд бўлмаслиги, Педжит саратони, GI-GII дифференциациясининг юқори даражаси, ҳавфли

Ўсмада парчаланишнинг мавжуд бўлмаслиги, тақчил строма ва ҳавfli ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияланиши.

5.7-жадвал.

**КБСда томирлар зичлиги индексининг нисбати**

Мезонлар	Умумий (n=76)	%	Асосий гуруҳ (n=48)		Назорат гуруҳи (n=28)		$\chi^2$	P
			Абс.	%	Абс.	%		
ИПС 100 <	32	42,1	25	52,1	7	25		
ИПС 100– 33	23	30	13	27,1	10	35,7		
ИПС 33>	21	27,6	10	20,8	11	39,3		

5.8-жадвал.

**Кўкрак беzi саратонининг клиник-морфологик ва молекуляр-биологик ўзига хосликларига боғлиқ холда қисман эндотелиал**

**қопламали тузилмалар миқдори**

Тавсифлар	Йўқ		Якка холда		Кўп сонли		Аҳамиятли лик даражаси, P
	п	%	п	%	п	%	
<b>Ёши</b>							
<50	3	27,28	4	36,36	4	36,36	0,97
>50	15	28,85	17	32,69	20	38,46	
<b>T босқич</b>							
pT1	7	26,92	8	30,77	11	42,31	0,84
pT2	11	29,72	13	35,14	13	35,14	
<b>N босқич</b>							

рШ	8	21,62	11	29,73	18	48,65	0,24
рШ-1	7	46,66	4	26,67	4	26,67	
рШ-3	3	30,00	6	50,00	2	20,00	
<b>Метастатик РЛУ миқдори</b>							
0	8	21,62	11	29,73	18	48,65	0,28
1-3	7	36,84	8	42,11	4	21,05	
>3	3	42,86	2	28,57	2	28,57	
<b>Зарарлилик даражаси</b>							
01	4	50,00	3	37,50	1	12,50	0,41
02	10	23,26	14	32,56	19	44,19	
03	4	33,33	4	33,33	4	33,34	
<b>Томирларда ҳавфли ўсма эмболларининг мавжудлиги</b>							
Йўқ	11	45,83	8	33,33	5	20,84	0,03
Бор	7	17,95	13	33,33	19	48,72	

Ҳавфли ўсма тўқимасида жойлашган ҳавфли ўсманинг микротомирлари, томирларини текширилганда улар худди интратуморал каби аниқланди, ҳавфли ўсмадан ташқарида, аммо унинг чекка қисмидан 2 мм масофада жойлашган томирлар эса-перитуморал аниқланди. Шунини таъкидлаб ўтиш муҳимки, АДК ва қисман эндотелиал қопламали тузилмалар нафақат ўзаро, балки бир хил тавсифдаги КБС билан корреляцияга эга бўлди. Кўп сондаги АДК ва қисман эндотелиал қопламали тузилмалар РЭ негатив статусида кўпроқ аниқланди ( $p=0,01$  и  $p=0,03$ ).

ДК ва перитуморал стромадаги ўзига хос бўлган тузилма ячейкаларига келсак, улар перитуморал стромадаги юмшоқ, шаклланмаган нозик толали бириктирувчи тўқиманинг мавжудлиги билан корреляцияланди ( $p=0,0001$  и  $p<0,0001$ ). Умуман олганда ДК ва ўзига хос бўлган ячейкали тузилмалар учун яна шу нарса хос бўлдики, улар кўпроқ перитуморал стромада жойлашади. Бу эса АДК ва қисман эндотелиал қопламали тузилмалардан фарқли равишда перитуморал стромадаги ячейкали тузилмаларга хосдир.

## Алгоритм 1

### Касалликнинг босқичига боғлиқ равишда динамик кузатув алгоритми

		Дастлабки 3 йил	3-5 йил	5 йилдан ортиқ
Босқич I	Кўкрак беги ва регионар лимфа тугунлари УТТ ва МСКТ текшируви	1-йили ҳар 3 ойда 1 маротаба 2-йили 6 ойда 1 маротаба 3-йили 1 йилда 1 маротаба	Ҳар йили 1 маротаба Клиник кўрсатмага кўра	Клиник кўрсатмага кўра
	Кўкрак қафаси Рентгенография ёки МСКТ	1 йилда 1 маротаба	2 йилда 1 маротаба	Клиник кўрсатмага кўра
Босқич II ёки III	Кўкрак беги ва регионар лимфа тугунлари УТТ ва МСКТ текшируви	1-йили 3 ой давомида ҳар ойда 1 маротаба, кейин 3 ойда 1 маротаба 2-йили ҳар 3 ойда 1 маротаба 3-йили 6 ойда 1 маротаба	Ҳар йили 1 маротаба Клиник кўрсатмага кўра	Клиник кўрсатмага кўра
	Кўкрак қафаси Рентгенография ёки МСКТ	1 йилда 1 маротаба	2 йилда 1 маротаба	Клиник кўрсатмага кўра

## Алгоритм 2

### Хавф категориясига боғлиқ равишда динамик кузатув алгоритми

Динамик кузатув учун текширув	Кўкрак безининг радикал резекцияси	
Объектив кўрик	Рецидив ёки регионар метастазларни аниқлаш учун симптом ва белгиларни ўрганишга йўналтирилган сўров ва объектив кўрик	
Лаборатор текширувлар	Қоннинг биокимёвий таҳлили (мочевина, креатинин, ЛДГ, ишқорий фосфатаза, кальцийнинг даражаси) Қоннинг умумий таҳлили Коагулограмма Сийдикнинг умумий таҳлили Онкомаркерларни аниқлаш(СА15-3)	
Скелет суякларини сканирлаш	Ишқорий фосфатазанинг даражаси юқори бўлганда, суяклардаги оғриқ каби клиник симптомлар ва/ёки визуализациянинг нурланишли усулларида суякли ҳосилаларнинг мавжудлиги	
Бош миянинг текшируви	Неврологик симптоматиканинг мавжудлиги (КТ ёки МРТ)	
	Қуйи хавф	Ўрта ёки юқори хавф
Кўкрак беzi ва регионар лимфа тугунлар текшируви	Йил давомида ҳар 6 ойда МСКТ ёки МРТ, ҳар 3 ойда УТТ, сўнгра сканерлаш усулларнинг маълумотлари бўйича ўзгаришлар бўлмаса, йилда 1 марта	Йил давомида ҳар 3-6 ойда УТТ, МСКТ ёки МРТ, сўнгра 3 йил давомида ҳар 6 ойда, кейинчалик 5 йилгача йилда 1 марта.  Симптомлар пайдо бўлганда



		текширувлардан қайта фойдаланиш
Кўкрак қафасининг текширув	3 йил давомида йилда 1 марта кўкрак қафаси рентгенографияси, 3 йиллик муддат тугаганидан сўнг симптомлар пайдо бўлганида қайта текширув	Операциядан кейин 1 йил давомида ҳар 3-6 ойда МСКТ, кейинчалик 3 йил давомида ҳар 6 ойда, сўнгра 5 йиллик муддатгача йилда 1 мартаба кўкрак қафаси рентгенографияси ёки МСКТ

### Яқун (Резюме)

Кўкрак беи саратони гистологик, молекуляр-генетик текширувларда кичик турларининг эркаклар кўкрак беи саратонида муҳим прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланди.

Эркаклар КБС беморларида касалликнинг кечишига таъсир этувчи молекуляр-биологик маркерлар хусусиятларининг ўрганилиши амалга оширилди. Маълумки, кекса ёшдаги эркакларда КБС ўзининг хусусиятларига эга бўлиб, бу ҳолат унинг агрессивлиги ва номақбул кечишини белгиловчи ўсманинг биологияси билан боғлиқдир. Шу билан боғлиқ тарзда КБС беморларда куйидаги маркерлар ўрганилди: RE, RP, Her2/neu, KI67. КБС Ҳозирги кунда КБС ўсманинг рецепторли ҳолатини аниқлаш беморларни юритиш тактикаси ва уларнинг кейинчалик мониторингини аниқлаш учун мажбурий шарт сифатида кўрилмоқда. Her2/neu мембранали гликопротеиднинг ўрганилиши ҳам алоҳида қизиқиш уйғотиб, ушбу маркер энг истиқболи бор ҳисобланади, унинг даражаси касаллик рецидивларининг вужудга келиши, метастазларнинг пайдо бўлишидан ўзгаради, бу эса номақбул оқибатни келтириб чиқаради.

Текширув гуруҳларида аниқланган фенотипларда беморларнинг ёши билан манфий эстрогенли ҳолат боғлиқлиги аниқланиб, у 60 ёшдан катта эркакларда номақбул прогнозни белгилаб беради. Her2/neu экспрессиясининг ўрганилиши экспрессия даражасининг бевосита беморларнинг ёшига боғлиқ эканлигини кўрсатиб, бу ҳолатда у 44-46 ёшда яққол намоён бўлди, бу эса нафақат прогнознинг ёмон омили, балки рецидивларнинг хавфини ҳам оширади. РГЖ ўзига хос эканлигини ўсманинг биологик кичик турларига боғлиқ равишда ўрганиш шу кўрсатдики, люминал В Her2/neu- ва уч карра негатив билан беморлар мос равишда кўпчилик ҳолатларда аниқланди, бу ҳолат ҳам тажовузкор кечиши ва касаллик манфий прогностик фонини тасдиқлайди.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ўсма хужайраларининг юзасида RE/RP йўқлиги касалликнинг тажовузкор кечишига туртки бўлади, Her2/neu онкологик оқсилнинг максимал экспрессияси, унинг КБС беморларнинг ёши билан алоқадорлиги ва боғлиқлиги 60 ёшдан катта шахсларга хос бўлиб, бу ҳолатни эркаклар КБС молекуляр-биологик ўзига хослиги мавжуд бўлганда тажовузкорлик, ёмон сифатлилик ва номақбул кечиши тўғрисида адабиёт манбаълари тасдиқлайди.

КБС беморларга эрта ташхис қўйишда қамровли асбоб ёрдамида ташхис қўйиш ва ўсмали томирлар зичлигини аниқлашнинг биргаликда қўлланилиши муҳим бўлиб, эркаклар КБС оптимал натижага эришиш ва ўлимнинг пасайишига имкон беради. КБС ўсмали томирларнинг гетерогенлиги амалда ўрганилмаган ва хилма-хил томирлар турининг касаллик прогнозининг клиник-морфологик ва молекуляр-генетик омиллари билан боғлиқлиги текширилмаган. Ушбу бобда КБС ўсмасининг қуйидаги хусусиятлари ўрганилди: ўсманинг дифференциация даражаси, ўсманинг некрози, лимфоваскуляр инвазия, строманинг ўсма паренхимасига нисбати, ўсманинг лимфоцитлар билан инфильтрацияси, жойлашувини аниқлаш, ўсмали тўқиманинг шикастланган томирларининг нисбати, томирлар зичлиги индексини аниқлаш. Строманинг ўсимта паренхимасига нисбати

ўрганилганда, камчил стромаси бўлган ўсмалар строма фоизи  $\leq 50\%$  дан кам бўлган ҳолда баҳоланди. Эркаклар КБС ўсмада томирларнинг юқори зичлиги ТЭҶО экспрессияси даражаси, регионал лимфа тугунларидаги метастазларнинг мавжудлиги билан боғлиқ бўлди, ўсмадаги томирларнинг миқдори КБС гистологик варианты ва унинг тажовузкорлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин, ўйлаймизки ушбу хусусиятларни касалликнинг прогнозини баҳолаётганда ҳисобга олиш лозимдир.

Биз томондан қуйидаги натижалар ўрганилди: ўсмадаги томирлар кўпинча хаотик тарзда ва бетартиб жойлашган эди, эгри-бугрилиқлар, томирли ҳалқалар ва патологик туташтиргичлар, аномал артериовеноз шунтлар ва томирли лакуналарнинг шаклланиши кузатилди. Томирларнинг ўлчами турлича бўлиб, яққол намоён бўлган дилатациядан тортиб кескин торайишгача, кейинчалик кенгайган ва торайган компонентларнинг алмашинуви кўринишида кузатилди. Томирларнинг деворлари ингичкалашган бўлиб, кўпинча ноаниқ тузилишга эга бўлди. Ўсмада кўпинча бузилган эндотелиал қаватчали капилляр туридаги томирлар кузатилди, базал мембрана баъзи жойларда узилган, эндотелиал хужайралар эса мунтазам жойлашмаган. Шунингдек, кўп миқдордаги цитоплазматик ўсимталар ва тузилмали бузилишлар ҳам кузатилди, хужайралар ўзаро суст боғланган эди. Оралиқда баъзан қатламли, баъзида бир-бирининг олдида чиққан ҳолда периваскуляр жойлашган. Қон ва лимфа томирлари оралиғида алоҳида ўсма хужайралари ва ўсмали эмболалар кўриниб, улар номақбул оқибатнинг предиктори бўлди. Қон томирларнинг миқдори КБС 76 та ҳолатида ривожланган метастазлар билан аниқланиб, кейинчалик томирларнинг зичлиги ўсманинг клиник мақбул шакллариغا нисбатан 3 марта юқори эди. Таҳлил учун биз ўсманинг энг кўп томирларни ўзида тутувчи қисмини танлаб олдик, бу қисмлар чуқурроқ жойлашган бўлиши мумкин бўлиб, лекин биз уларни кўпроқ ўсманинг чеккалари бўйича аниқладик. Ўсмага таълуқли бўлмаган исталган гуруҳ ёки занжирга биз микротомир сифатида қарадик. Кўрувдан кейин натижа сифатида биз микротомирларнинг энг юқори зичлиги

деб қуйидагини ҳисобладик - 20x10 окуляр катталаштиришда 200 кўриш майдони ва микроскопнинг кўриш майдони 0,74 мм<sup>2</sup> гача. Агрессив қисмларда микромирларнинг индекси 101 ва юқори аниқланиб, нисбатан мақбул кечувчи ўсмаларга нисбатан 33% қори бўлди - 45. Микромирларнинг индекси 100 ва юқори бўлган КБС беморларда регионар метастазлар аниқланди. Микромирларнинг индекси 30 кам бўлган беморларда фақатгина 5% беморларда регионар метастазлар кузатилди. Ўсма некрозининг мавжудлиги ҳам прогноз омили бўлиб, мақбул прогнозли гуруҳга нисбатан номақбул прогнозли гуруҳда кўпроқ кузатилиши (мос равишда 15% ва 64,3%) биз томондан аниқланди. Кузатувлар шуни кўрсатдики, яққол намоён бўлган стромали ўсмалар ҳам ўсма стромасининг бириктирувчи тўқимали компоненти билан номақбул прогнозга эга бўлди. Шунингдек, мустақкам ўсмалар тузилмасидаги стромал хужайраларнинг кўп бўлиши ҳам ёмон прогноз билан ассоциация қилинди, бу эса эҳтимол ёмон сифатли ўсмаларнинг фаоллашуви, бириктирувчи тўқиманинг деградацияси, яллиғланиш хужайраларининг ортиши, фибробластларнинг миофибробластларга ўтиши билан боғлиқдир, бу эса ўз навбатида пролиферация ва ангиогенезни оширади, у эса ўз навбатида касалликнинг ўсиши ва ривожланишини кўзғатади. Шунингдек, ўйлашимизча, ўсма билан ассоциация қилинган фибробластлар кўп сонли дорига барқарорликнинг (КДБ) ривожланишида иштирок этиб, ўсмали хужайраларни метастатик ва инвазив имкониятларнинг кучайишига туртки бўлади. Перитуморал стромадаги ДК ва хос бўлган ғоваксимон тузилмаларга келсак, улар АДК ва қисман эндотелиал қаватли тузилмалардан фарқли равишда юмшоқ шаклланмаган нозик толали бириктирувчи тўқима билан юқори аҳамиятли боғлиқликда бўлди. Ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга тадбиқ этилган динамик кузатувнинг алгоритми диагностик чоратадбирлар ва кейинчалик кузатувнинг тўғри эканлигига ёрдам беради, бу эса КБС беморларнинг 3, 5 ва 10 йиллик яшовчанлиги кўрсаткичларини ошириш имконини беради. Эркакларда КБС эрта диагностикаси ва прогнозлаш муаммоларининг ечилиши касалланишнинг пасайиши ва хавф гуруҳини

аниқлаш, ўтказиладиган даволашнинг прогнозини яхшилаш имконини беради, оқибатда, леталликнинг камайиши, даволашнинг регионар натижаларини яхшилаш, ҳаёт сифатини ошириш ва ногиронликнинг пасайишига олиб келиши мумкин.

## ХОТИМА

Эркаклар касалланишининг паст эканлиги, ҳамда эркаклар ва аёллар орасида фундаментал анатомик ва физиологик тафовутлардан келиб чиққан ҳолда, ушбу касалликга эрта ташхис қўйиш, даволаш тактикаси ва прогнозлашни яхшилаш йўли билан эркакларда КБС биологиясини яхшироқ тушуниш мақсадида улар орасида клиник текширувларни ўтказиш учун маълум ҳаракатларнинг қўлланилиши мақсадга мувофиқдир. КБС эркакларда янада тўлиқроқ тушунилиши долзарб вазифа бўлиб қолмоқда. Далилларнинг кўпчилиги қисми ва касаллик прогнозининг асосланиши аёлларда КБС бўйича мавжуд бўлган тажрибадан экстраполяция қилинган. Шу билан бирга таъкидлаш жоизки, КБС диагностикаси ва даволашда эришилган ютуқларга қарамай, янги прогностик маркерларнинг изланиши долзарб бўлиб қолмоқда. Ҳозирги вақтда клиник, морфологик, молекуляр-биологик ва молекуляр-генетик омиллар фарқланади. Муҳим омилларга ёш, ўсманинг ўлчами, лимфа тугунлари метастатик шикастланишининг ўзига хослиги, касаллик босқичи киритилади. Шунингдек, ўсманинг гистологик тури, ёмон сифатлилик даражаси, ўсманинг гетерогенлиги, лимфоваскуляр инвазия, ўсма стромаси лимфоидли инфильтрациясининг намоён бўлиши ҳам морфологик омиллар ҳисобланади. Юқорида айтиб ўтилганлардан ташқари, ўсманинг биологик кичик турлари муҳим предиктив омил ҳисобланиб, касалликнинг прогнози ва тизимли терапиянинг усулини танлашда ҳал қилувчи ролни ўйнайди. Юқорида кўрсатилган омилларнинг қамровли таҳлили уларни ҳар бирини алоҳида кўриб чиқилишидан кўра юқорида клиник аҳамиятга эгадир. Беморлар турли гуруҳларини даволаш тактикасини аниқлаш мақсадида бундай ёндошув диагностик схемаларни ишлаб чиқиш имконини беради.

КБС беморларга эрта ташхис қўйишда қамровли асбобли ташхис қўйилиши ва ўсманинг патоморфологик ва молекуляр-генетик катгаликларининг биргаликда олиб борилиши муҳим бўлди. Диагностик тестларнинг таҳлиliga шунингдек, КБС ташхиси пунктатининг цитологик текшируви ёки сут беги трепан-биоптатининг гистологик текшируви

натижасида ўрнатилган беморлар ҳам киритилди. КБС беморларнинг ўртача ёши 65,5 ташкил этди. Эркаклар КБС текширувда 60-79 ёшдаги беморлар категорияси орасида энг кўп учради – 44 (61,8%), эркакларда текширилаётган ёшга оид когортада  $\leq 60$  ёшдан катта ва  $\leq 80$  кичик КБС ҳолатларининг ярмидан кўпи, 44 беморда аниқланди (57,8%), мос равишда эркакларнинг ушбу ёшдаги диапазони хавф гуруҳида бўлди, бу ҳолатни эса онкологик касалликга эрта ташхис қўйиш ва прогнозлашда ҳисобга олиш зарур, шу билан бирга, 5 та текширилган гуруҳларда ёш бўйича тафовутлар статистик жиҳатдан аҳамиятлидир ( $p < 0,001$ ). Эркакларда КБС диагностикасининг яхшиланганига қарамай, кўкрак безлари тўқималарининг зич тузилмасида пальпация қилинмайдиган ҳосилаларнинг аниқланиши алоҳида муаммони ташкил қилишда давом этмоқда. Пальпация қилинмайдиган ҳосилалар оғриқли ҳиссиётларни чақирмайди ва эркаклар кўкрак беzi тўқимасининг юқори зичлигида уларнинг катта бўлмаган ўлчамлари туфайли узоқ вақт уларнинг мавжуд эканлигини билмасликлари мумкин, бизнинг тадқиқотда КБС беморларнинг энг кўп сони II босқичга (35,53%) ва IV босқичга таълуқли эди – 24% (31,59%), бу ҳолатда КБС касаллик белгилари бўлмаган, бироқ саратон олди ўзгаришлар кузатиладиган бошланғич босқичи бирорта ҳам ҳолатда аниқланмади. Вужудга келган ҳолатнинг сабаби эҳтимол эркакларнинг анча кечроқ мурожаат қилишлари ва аҳолининг ушбу категориясида скринингнинг йўқлиги билан боғлиқдир. Жадвалдаги маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, дастлабки барча ташхисларда (клиник ташхис) 58 та (76,3%) беморда регионар органларга метастазлар аниқланмаган ва 21 та (27,6%) беморда метастазлар умуман кузатилмаган. Иккита гуруҳда ўсмалар 54 беморда асосан 3 ва 4 даражадаги ёмон сифатлиликга эга бўлиб, бу ҳолатда 1 ва 2 даража фақатгина 22 беморда аниқланган. Кўпчилик беморларда хасталик йўқ бўлиб, 31,6 % ташкил этади, мавжуд бўлганлар орасида кўпроқ даражада сурункали бронхит кузатилди, бу эса эҳтимол беморларнинг чекиши билан боғлиқдир-11,9%. КБС беморларнинг қамровли текшируви УТТ, МСКТ ва МРТ текширувлар,

операциядан кейинги материалнинг гистологик, иммуногистохимёвий текшируви, ҳамда томирларнинг зичлиги ва лимфоидли инфильтрациянинг текширувини ўз ичига олди. Асосий гуруҳдаги текширувда ўсманинг морфологияси бўйича инфильтратив ирмоқли КБС беморлар устунлик қилган (32 та бемор ёки 62,75 – яъни барча беморларнинг 2/3 қисми), назорат гуруҳидаги беморларнинг КБС ушбу гистологик туридан ўлими эса 19 та бемор ёки 37,25% ташкил этди. Кўрсаткичларнинг статистик таҳлили ва қайта ишланиши адаптация қилинган тиббиёт статистикаси, ҳамда тиббий-биологик статистика усуллари ёрдамида ўтказилди. Олинган маълумотларни ҳисоблаш ва қайта ишлаш Microsoft Office 2007: Excel дастурларини қўллаган ҳолда амалга оширилди. Ўтказилган таҳлил асосида дифференциация даражаси ва касалликнинг оқибати орасида корреляция аниқланди, бу ҳолат эса одатда КБС паст дифференциация қилинувчи шаклларида аниқланадиган антигенли соддалашувнинг ўсиб бориши билан боғлиқ бўлган ўсма вирулентлигининг ортиб бориши билан изоҳланиши мумкин. Бу эса ўз навбатида метастазланиш хусусиятига стимулловчи таъсир этади. Паст ва дифференциация бўлмаган ўсмалари бўлган беморлар орасида касалликнинг зўрайиши кузатилиб, бу эса прогнознинг номақбул омили бўлиб хизмат қилди ( $p < 0,05$ ). Ўтказилган таҳлил асосида рецидив ёки метастаз ривожланишининг бирламчи ўсманинг ёндош органлар ва тузилмаларга тарқалиши, ўсмали тромбнинг мавжудлиги, регионар лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги, ҳамда касалликнинг босқичи каби кўрсаткичлар билан тўғри ўзаро боғлиқлиги аниқланди.

КБС эркакларда кўкрак безининг ёмон сифатли ўсмаси бўлиб, унинг кечиши, даволашга жавоби ва прогнози кенг диапазонда ўзгариб туради. Гистологик маълумотлар ўзида муҳим маълумотни сақлайди ва даволаш тактикасининг танловига ва касалликнинг оқибатининг прогнозига кучли таъсир қилади, ўсманинг биологик табиати ва унинг асосий хоссаларини акс эттиради.



КБС беморларга эрта ташхис кўйишда қамровли асбоб ёрдамида ташхис кўйиш ва ўсмали томирлар зичлигини аниқлашнинг биргаликда қўлланилиши муҳим бўлиб, эркаклар КБС оптимал натижага эришиш ва ўлимнинг пасайишига имкон беради. КБС ўсмали томирларнинг гетерогенлиги амалда ўрганилмаган ва хилма-хил томирлар турининг касаллик прогнозининг клиник-морфологик ва молекуляр-генетик омиллари билан боғлиқлиги текширилмаган. Тадқиқот давомида КБС ўсмасининг қуйидаги хусусиятлари ўрганилди: ўсманинг дифференциация даражаси, ўсманинг некрози, лимфоваскуляр инвазия, строманинг ўсма паренхимасига нисбати, ўсманинг лимфоцитлар билан инфильтрацияси, жойлашувини аниқлаш, ўсмали тўқиманинг шикастланган томирларининг нисбати, томирлар зичлиги индексини аниқлаш. Строманинг ўсимта паренхимасига нисбати ўрганилганда, камчил стромаси бўлган ўсмалар строма фоизи  $\leq 50\%$  дан кам бўлган ҳолда баҳоланди. Эркаклар КБС ўсмада томирларнинг юқори зичлиги ТЭЎО экспрессияси даражаси, регионал лимфа тугунларидаги метастазларнинг мавжудлиги билан боғлиқ бўлди, ўсмадаги томирларнинг миқдори КБС гистологик варианты ва унинг тажовузкорлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин, ўйлаймизки ушбу хусусиятларни касалликнинг прогнозини баҳолаётганда ҳисобга олиш лозимдир.

Биз томондан қуйидаги натижалар ўрганилди: ўсмадаги томирлар кўпинча хаотик тарзда ва бетартиб жойлашган эди, эгри-бугриликлар кузатилди, томирли ҳалқалар ва патологик туташтиргичлар, аномал артериовеноз шунтлар ва томирли лакуналарнинг шаклланиши кузатилди. Томирларнинг ўлчами турлича бўлиб, яққол намоён бўлган дилатациядан тортиб кескин торайишгача, кейинчалик кенгайган ва торайган компонентларнинг алмашинуви кўринишида кузатилди. Томирларнинг деворлари ингичкалашган бўлиб, кўпинча ноаниқ тузилишга эга бўлди. Ўсмада кўпинча бузилган эндотелиал қаватчали капилляр туридаги томирлар кузатилди, базал мембрана баъзи жойларда узилган, эндотелиал хужайралар эса мунтазам жойлашмаган. Шунингдек, кўп миқдордаги цитоплазматик

Ўсимталар ва тузилмали бузилишлар ҳам кузатилди, хужайралар ўзаро сустр боғланган эди. Оралиқда баъзан қатламли, баъзида бир-бирининг олдида чиққан ҳолда периваскуляр жойлашган. Қон ва лимфа томирлари оралиғида алоҳида ўсма хужайралари ва ўсмали эмболалар кўриниб, улар номақбул оқибатнинг предиктори бўлди. Қон томирларнинг миқдори КБС 76 та ҳолатида ривожланган метастазлар билан аниқланиб, кейинчалик томирларнинг зичлиги ўсманинг клиник мақбул шакллариغا нисбатан 3 марта юқори эди. Таҳлил учун биз ўсманинг энг кўп томирларни ўзида тутувчи қисмини танлаб олдик, бу қисмлар чуқурроқ жойлашган бўлиши мумкин бўлиб, лекин биз уларни кўпроқ ўсманинг чеккалари бўйича аниқладик. Ўсмага таълуқли бўлмаган исталган гуруҳ ёки занжирга биз микромирсифатида қарадик. Кўрувдан кейин натижа сифатида биз микромирсифатнинг энг юқори зичлиги деб қуйидагини ҳисобладик - 20x10 окуляр катталаштиришда 200 кўриш майдони ва микроскопнинг кўриш майдони 0,74 мм<sup>2</sup> гача.

Агрессив қисмларда микромирсифатнинг индекси 101 ва юқори аниқланиб, нисбатан мақбул кечувчи ўсмаларга нисбатан 33% қори бўлди - 45. Микромирсифатнинг индекси 100 ва юқори бўлган КБС беморларда регионар метастазлар аниқланди. Микромирсифатнинг индекси 30 кам бўлган беморларда фақатгина 5% беморларда регионар метастазлар кузатилди. Ўсма некрозининг мавжудлиги ҳам прогноз омили бўлиб, мақбул прогнозли гуруҳга нисбатан номақбул прогнозли гуруҳда кўпроқ кузатилиши (мос равишда 15% ва 64,3%) биз томондан аниқланди.

Кузатувлар шуни кўрсатдики, яққол намоён бўлган стромали ўсмалар ҳам ўсма стромасининг бириктирувчи тўқимали компоненти билан номақбул прогнозга эга бўлди. Шунингдек, мустаҳкам ўсмалар тузилмасидаги стромал хужайраларнинг кўп бўлиши ҳам ёмон прогноз билан ассоциация қилинди, бу эса эҳтимол ёмон сифатли ўсмаларнинг фаоллашуви, бириктирувчи тўқиманинг деградацияси, яллиғланиш хужайраларининг ортиши, фибробластларнинг миофибробластларга ўтиши билан боғлиқдир, бу эса ўз

навбатида пролиферация ва ангиогенезни оширади, у эса ўз навбатида касалликнинг ўсиши ва ривожланишини қўзғатади. Шунингдек, ўйлашимизча, ўсма билан ассоциация қилинган фибробластлар кўп сонли дорига барқарорликнинг (КДБ) ривожланишида иштирок этиб, ўсмали ҳужайраларни метастатик ва инвазив имкониятларнинг кучайишига туртки бўлади

Перитуморал стромадаги ДК ва хос бўлган ғоваксимон тузилмаларга келсак, улар АДК ва қисман эндотелиал қаватли тузилмалардан фарқли равишда юмшоқ шаклланмаган нозик толали бириктирувчи тўқима билан юқори аҳамиятли боғлиқликда бўлди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Текширув даврида касалланиш асосан Тошкент шаҳрида ўсиши кузатилиб, 10 йил давомида ҳар йили 10 тадан 20 тагача етди, бу эса 100 минг эркакларга нисбатан 0,9 дан 1,5 гача ортганини кўрсатади. Кўрсатиб ўтилган даврда Ўзбекистон Республикасининг бошқа ҳудудлари бўйича ягона ҳолатлар аниқланди, бироқ, уларнинг жаъми Тошкент шаҳри бўйича ташхис қилинадиган беморларнинг ярмидан кўпроғини ташкил қилади ҳолос.

Текширувда КБС эркакларда 60-79 ёшдаги беморлар категориясида кўпроқ учради – 44 (61,8%). Эркакларда 60 ёшдан катта ва 80 кичик бўлганларда КБС ҳолатларининг ярмидан кўпини ташкил қилиб мос равишда эркакларнинг ушбу ёшдаги диапазони хавф гуруҳида бўлди, бу ҳолатни эса онкологик касалликга эрта ташхис қўйиш ва прогнозлашда ҳисобга олиш зарур.

Касаллик босқич бўйича олинганда бизнинг тадқиқотда КБС беморларнинг энг кўп сони II-IV босқичга таълуқли, бу ҳолатда КБС касаллик белгилари бўлмаган, бироқ саратон олди ўзгаришлар кузатиладиган бошланғич босқичи бирорта ҳам ҳолатда аниқланмади. Вужудга келган ҳолатнинг сабаби эҳтимол эркакларнинг анча кечроқ муружаат қилишлари ва аҳолининг ушбу категориясида етарлича назоратнинг йўқлиги билан боғлиқдир.

2. Эркаклар КБС беморларда RE ва RP экспрессияси шуни кўрсатдики, Her2/neu гиперэкспрессия нафақат ривожланаётган рецидивлар хавфининг ортиши билан касалликнинг ёмон клиник прогнозини, балки ўтказиладиган кимёвий-гормонли терапиянинг самарадор эмаслигини белгилаб беради. Юқори экспрессия 50 ёшдан ошган беморларнинг гуруҳида кузатилди, бироқ, ёшнинг ортиши билан унинг ҳам ортиши кузатилди.

3. Касалликнинг III ва IV босқичларида ўсма тўқимасида қон-томирлар зичлиги юқорилиги аниқланди, бу эса ўсма тўқимасидаги қон-томирларнинг зичлиги қанча юқори бўлса касаллик шунчалик агрессив кечиши кўрсатиб берди.

4. Эркаклар КБС клиник, морфологик ва молекуляр-генетик текширувларни солиштириш орқали КБС эрта диагностикаси ва прогнозлаш муаммоларининг ҳал этилиши касалликни камайтириш ва хавф гуруҳини аниқлаш, ўтказилаётган даволашнинг прогнозини яхшилаш имконини беради, натижада леталликнинг камайиши, даволашнинг регионар натижаларини яхшилаш, ҳаёт сифатини ошириш ва ногиронликни пасайишига олиб келиши мумкин бўлади;

5. Ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга тадбиқ этилган динамик кузатувнинг алгоритми диагностик чора-тадбирлар ва кейинчалик кузатувнинг тўғри эканлигига ёрдам беради, бу эса КБС беморларнинг 3, 5 ва 10 йиллик яшовчанлиги кўрсаткичларини ошириш имконини беради.

## АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Эркаклар КБС кечишининг клиник-морфологик ва молекуляр-биологик ўзига хос эканлигининг аҳамиятини аниқлаш, ҳамда ўсма микромирларининг морфологик хусусиятларини аниқлаш касаллик прогнозининг аниқлигини ошириш ва КБС беморларини алоҳида даволаш корреляцияси учун қўлланилиши мумкин;

2. Ҳар хил турдаги томирларнинг КБС етакчи молекуляр-биологик хусусиятлари билан боғлиқ эканлигини аниқлаш кейинчалик уларнинг предиктив аҳамияти ва ўтказиладиган кимёвий ва таргент терапияга ўсманинг жавоб маркерлари сифатида қўлланилиш имкониятлари ўрганилишининг мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатади.

3. Эркакларда КБС ни ўз вақтида аниқлаш учун диспансер кўригини йўлга қўйиш лозим, бу эса онкологик хушёрликнинг ошиши ва эркаклар КБС эрта ташхис қўйиш ва профилактика муаммоларини ҳал этишда ёрдам беради;

4. Ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга тадбиқ этилган динамик кузатув алгоритми диагностик чора-тадбирлар ва кейинчалик кузатувнинг тўғри эканлигига ёрдам беради, бу эса КБС беморларнинг 3, 5 ва 10 йиллик яшовчанлиги кўрсаткичларини ошириш имконини беради.

## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Волченко А.А., Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю. Гигантская листовидная опухоль молочной железы: клиническое наблюдение // Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. N 2. С. 27-29.
2. Дмитриев В.Н. Комплексное исследование заболеваемости, смертности и инвалидности вследствие злокачественных новообразований женских половых органов и пУТТ совершенствования медико-социальной экспертизы и реабилитации: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2015. 337 с.
3. Завьялова М.В. Взаимосвязь морфологического фенотипа опухоли, лимфогенного и гематогенного метастазирования при инфильтрирующем протоковом раке молочной железы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2019. 44 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) // под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
5. Имянитов Е.Н. Общие представления о таргетной терапии // Практическая онкология. 2020. Т. 11, N 3. С. 123-130.
6. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение // Злокачественные опухоли. 2015. N 1. С. 35-45.
7. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. 2020. Т. 11, N 4. С. 203-216.
8. Майборodin И.В., Красильников С.Э., Козяков А.Е. и др. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза, как прогностического фактора развития рака // Новости хирургии. 2015. Т. 23, N. 3. С. 339 - 347.

9. Одинцова И.Н. Эпидемиология рака молочной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока: автореф. дис. ... док. мед. наук. Томск, 2021. 42 с.
10. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. и др. Индивидуализация адъювантной терапии рака молочной железы // Фарматека 2021. N 7. С.8-13.
11. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза // Практическая онкология. 2021. Т. 12, N 4. С. 166-170.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.
13. Цой Л.К. Прогностическое значение клинических, морфологических, иммуногистохимических факторов у больных раком молочной железы I и IIa стадии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2021. 144 с.
14. Aalders K.C., Tryfonidis K., Senkus E. et al. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: facts, successes, failures and future perspectives // Cancer Treat Rev. 2017. Vol. 53. P. 98-110.
15. Acs G., Paragh G., Chuang S.T. et al. The presence of micropapillary features and retraction artifact in core needle biopsy material predicts lymph node metastasis in breast carcinoma // Am J Surg Pathol. 2019. Vol. 33, I. 2. P. 202 - 210.
16. Acs G., Paragh G., Rakosy Z. et al. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma // Mod Pathol. 2012. Vol. 25, I. 2. P. 163-77.
17. Adams S., Gray R., Demaria S. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials:



- ECOG 2197 and ECOG 1199 // J Clin Oncol. 2014. Vol. 32, I. 27. P. 2959-66.
18. Ahn K.J., Park J., Choi Y. Lymphovascular invasion as a negative prognostic factor for triple-negative breast cancer after surgery // Radiat Oncol J. 2017. Vol. 35, I. 4. P. 332-339.
  19. Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity // Cold Spring Harb Perspect Med. 2012. Vol. 2, I. 1.
  20. Aird W.C. Molecular heterogeneity of tumor endothelium // Cell Tissue Res. 2019. Vol. 335, I. 1. P. 271-81.
  21. Alieldin N.H., Abo-Elazm O.M., Bilal D. et al. Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis? // J Egypt Natl Canc Inst. 2014. Vol. 26. P. 23-30.
  22. Allport J.R., Weissleder R. Murine Lewis lung carcinoma-derived endothelium expresses markers of endothelial activation and requires tumor-specific extracellular matrix in vitro // Neoplasia. 2013. Vol. 5. P. 205-17.
  23. Alzaman A.S., Mughal S.A., AlZaman Y.S., AlZaman E.S. Correlation between hormone receptor status and age, and its prognostic implications in breast cancer patients in Bahrain // Saudi Medi J. 2016. Vol. 37, I. 1. P. 37-42.
  24. Angara K., Borin T.F., Arbab A.S. Vascular Mimicry: A Novel Neovascularization Mechanism Driving Anti-Angiogenic Therapy (AAT) Resistance in Glioblastoma // Transl Oncol. 2017. Vol. 10, I. 4. P. 650-660.
  25. Arnes J.B., Stefansson I.M., Straume O. et al. Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012. Vol. 133, I. 2. P. 501-510.
  26. Awada G., Gombos A., Aftimos P. et al. Emerging drugs targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in the treatment of breast cancer // Expert Opin Emerg Drugs. 2016. Vol. 21, I. 1. P. 91-101.

27. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E. et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, I. 40. Article e4975.
28. Baum O., Suter F., Gerber B. et al. VEGF-A promotes intussusceptive angiogenesis in the developing chicken chorioallantoic membrane // *Microcirculation*. 2020. Vol. 17, I. 6. P. 447-57.
29. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy // *Nat Rev Cancer*. 2018. Vol. 8, I. 8. P. 592-603.
30. Biesaga B., Niemiec J., Ziobro M. Microvessel density and status of p53 protein as potential prognostic factors for adjuvant anthracycline chemotherapy in retrospective analysis of early breast cancer patients group // *Pathol Oncol Res*. 2012. Vol. 18, I. 4. P. 949-960.
31. Bilecova-Rabajdova M., Urban P., Gregova K. et al. Breast carcinoma progression and tumour vascular markers related to apoptotic mechanisms // *Disease Markers*. 2014. Vol. 2014. Article ID 7. doi:10.1155/2014/156034.
32. Bill R., Christofori G. The relevance of EMT in breast cancer metastasis: Correlation or causality // *FEBS Lett*. 2015. Vol. 589, I. 14. P. 15771587.
33. Birau A., Ceausu R.A., Cimpean A.M. et al. Assessment of angiogenesis reveals blood vessel heterogeneity in lung carcinoma // *Oncol Lett*. 2012. Vol. 4, I. 6. P. 1183-1186.
34. Bollong M.J., Pietilä M., Pearson A.D. et al. A vimentin binding small molecule leads to mitotic disruption in mesenchymal cancers // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017. Vol. 114. P. 9903-9912.
35. Borgquist S., Zhou W., Jirström K. et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study // *BMC Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 468.
36. Brem S, Cotran R, Folkman J. Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. *J Natl Cancer Inst* 1912; 48: 347–56.

37. Brisken C., Hess K., Jeitziner R Progesterone and overlooked endocrine pathways in breast cancer pathogenesis // *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, I. 10. P. 3442-3450.
38. Burri PH., Hlushchuk R., Djonov V. Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance // *Dev Dyn* 2014. Vol. 231, I. 3. P. 474-88.
39. Butler D., Rosa M. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: A morphologically and clinically distinct variant of lobular carcinoma // *Arch Pathol Lab Med*. 2013. Vol. 137. P. 1688-1692.
40. Cai Y., Wu J., Li Z. A Coupled Mathematical Model of Cell Migration, Vessel Cooption and Tumour Microenvironment during the Initiation of Micrometastases // *Mol Cell Biomech*. 2015. Vol.12, I. 4. P. 231-48.
41. Campbell K.L., Pusic A.L., Zucker D.S. et al. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: function // *Cancer*. 2012. Vol. 118(Suppl 8). P. 2300-2311.
42. Cao Z., Sun B., Zhao X. et al. The Expression and Functional Significance of Runx2 in Hepatocellular Carcinoma: Its Role in Vasculogenic Mimicry and Epithelial-Mesenchymal Transition // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, I. 3.
43. Cascone T., Herynk M.H., Xu L., Du Z. et al. Upregulated stromal EGFR and vascular remodeling in mouse xenograft models of angiogenesis inhibitor-resistant human lung adenocarcinoma // *J Clin Invest*. 2021. Vol. 121. P. 1313-28.
44. Cattin S., Fellay B., Pradervand S. et al. Bevacizumab specifically decreases elevated levels of circulating KIT+CD11b+ cells and IL-10 in metastatic breast cancer patients // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, I. 10. P. 11137-50.
45. Chappell J.C., Cluceru J.G., Nesmith J.E. et al. Flt-1 (VEGFR-1) coordinates discrete stages of blood vessel formation // *Cardiovasc Res*. 2016. Vol.111, I. 1. P. 84-93.
46. Chemotherapy in breast cancer patients // *Eur J Cancer*. 2021. Vol. 47, I. 15. P. 2265-72.

47. Chen Q.Y., Jiao D.M., Wu Y.Q. et al. MiR-206 inhibits HGF-induced epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in non-small cell lung cancer via c-Met /PI3k/Akt/mTOR pathway // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, I. 14. P. 1824761.
48. Chuangsuwanich T., Pongpruttipan T., O-Charoenrat P. et al. Clinicopathologic features of breast carcinomas classified by biomarkers and correlation with microvessel density and VEGF expression: a study from Thailand // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. Vol. 15, I. 3. P. 1187-1192.
49. Costa A., Scholer-Dahirel A., Mehta-Grigoriou F. The role of reactive oxygen species and metabolism on cancer cells and their microenvironment // *Semin Cancer Biol*. 2014. Vol. 25. P. 23-32.
50. Criscitiello C., Disalvatore D., De Laurentiis M. et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer // *Breast*. 2014. Vol. 23. P. 69-75.
51. Davies C., Godwin J., Gray R. et al. Early breast cancer trialists' collaborative group (ebctcg) relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2021. Vol. 378. P. 771-784.
52. De Bock K., Georgiadou M., Carmeliet P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting // *Cell Metab*. 2013. Vol. 18, I. 5. P. 634-47.
53. de Melo Gagliato D., Jardim D.L., Marchesi M.S. et al. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, I. 39. P. 64431-64446.
54. Deger A., Ozyigit F., Arik O. et al. Association between well-known histopathological criteria and overall survival in invasive ductal carcinoma // *Int J of Clin Exp Pathol*. 2015. Vol. 8, I. 9. P. 9772-9781.
55. Demir L., Yigit S., Ellidokuz H. et al. Predictive and prognostic factors in locally advanced breast cancer: effect of intratumoral FOXP3+ Tregs // *Clin Exp Metastasis*. 2013. Vol. 30. P. 1047-1062.

56. Denkert C., von Minckwitz G. Reply to Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker // *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 542-543.
57. Dieci M.V., Orvieto E., Dominici M. et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities // *Oncologist.* 2014. Vol. 19, I. 8. P. 805-813.
58. Dorrell M.I., Aguilar E., Friedlander M. Retinal vascular development is mediated by endothelial filopodia, a preexisting astrocytic template and specific R-cadherin adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012. Vol. 43, I. 11.
59. Ebel N.D., Cantrell M.A., Van Den Berg C.L. c-Jun N-terminal kinases mediate a wide range of targets in the metastatic cascade // *Genes Cancer.* 2013. Vol. 4, I. 9-10. P. 378-387.
60. Ehinger A., Malmstrom P., Bendahl P.O. et al. South and south-east swedish breast cancer groups. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013 // *Acta Oncol.* 2017. Vol. 56, I. 1. P. 68-74.
61. Eiro N., Vizoso F.J. Inflammation and cancer // *World J Gastrointest Surg.* 2012. Vol. 4, I. 3. P. 62-72.
62. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up // *Histopathology.* 2012. Vol.41, I. 3A. P. 154-61.
63. Elzawahry H.M., Saber M.M., Mokhtar N.M. , et al. Role of Ki67 in predicting resistance to adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients // *J Egypt Natl Canc Inst.* 2013. Vol. 25, I. 4. P. 181-91.
64. Fantozzi A., Gruber D.C., Pisarsky L. et al. VEGF-mediated angiogenesis links EMT-induced cancer stemness to tumor initiation // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74, I. 5. P. 1566-75.
65. Femandes J.V., Cobucci R.N., Jatoba C.A. et al. The role of the mediators of inflammation in cancer development // *Pathol Oncol Res.* 2015. Vol. 21, I. 3. P. 527-534.

66. Fenara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications // *Semin Oncol*. 2012. Vol. 29(Suppl 16). P. 10-14.
67. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int J Cancer*. 2015. Vol. 136, I. 5. P. E359-386.
68. Fesik S.W. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nat. Rev. Cancer*. 2015. Vol. 5(11). P. 876-885.
69. Fleitas T., Martinez-Sales V., Vila V. et al. Circulating endothelial cells and microparticles as prognostic markers in advanced non-small cell lung cancer // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, I. 10. Article e47365.
70. Franco M., Paez-Ribes M., Cortez E. et al. Use of a mouse model of pancreatic neuroendocrine tumors to find pericyte biomarkers of resistance to anti-angiogenic therapy // *Horm Metab Res*. 2021. Vol. 43, I. 12. P. 884-9.
71. Fredriksson I., Liljegren G., Palm-Sjovall M. et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery // *Br J Surg*. 2013. Vol. 90. P. 1093- 1102.
72. Freedman G.M., Li T., Polli L.V. et al. Lymphatic space invasion is not an independent predictor of outcomes in early stage breast cancer treated by breast-conserving surgery and radiation // *Breast J*. 2012. Vol. 18. P. 415-419.
73. Fukumura D., Duda D.G., Munn L.L. et al. Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital imaging in pre-clinical models // *Microcirculation*. 2020. Vol. 17, I. 3. P. 206-25.
74. Furstenberger G., von Moos R., Lucas R. et al. Circulating endothelial cells and angiogenic serum factors during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer // *Br J Cancer*. 2016. Vol. 94, I. 4. P. 524-31.

75. Fuyuhiko Y., Yashiro M., Noda S. et al. Clinical significance of vimentin-positive gastric cancer cells // *Anticancer Res.* 2020. Vol. 30, I. 12. P. 5239-43.
76. Ghosh S., Sullivan C.A., Zerkowski M.P., et al High levels of vascular endothelial growth factor and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2, neuropilin-1) are associated with worse outcome in breast cancer // *Hum Pathol.* 2018. Vol. 39. P. 1835-1843.
77. Giannoni E., Bianchini F., Masieri L. et al. Reciprocal activation of prostate cancer cells and cancer-associated fibroblasts stimulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness // *Cancer Res.* 2020. Vol. 70. P. 6945-6956.
78. Glassman D., Hignett S., Rehman S. et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-positive Breast Cancer, Focusing on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update // *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37, I. 10. P. 5329-5341.
79. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 2206-2223.
80. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 // *Ann Oncol.* 2021. Vol. 22. P. 1736-1747.
81. Goon P.K., Boos C.J., Stonelake P.S. et al. Detection and quantification of mature circulating endothelial cells using flow cytometry and immunomagnetic beads: a methodological comparison // *Thromb Haemost.* 2016. Vol. 96, I. 1. P. 45-52.
82. Goon P.K., Lip G.Y., Stonelake P.S. et al. Circulating endothelial cells and circulating progenitor cells in breast cancer: relationship to endothelial

- damage/dysfunction/apoptosis, clinicopathologic factors, and the Nottingham Prognostic Index // *Neoplasia*. 2019. Vol. 11, I. 8. P. 771-9.
83. Grassadonia A., Vici P., Gamucci T. et al. Long-term outcome of breast cancer patients with pathologic N3a lymph node stage // *Breast*. 2017. Vol. 32. P. 79-86.
84. Gu M., Zheng X. Osteopontin and vasculogenic mimicry formation are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer // *Onco Targets Ther*. 2017. Vol. 10. P. 4121-4127.
85. Gucalp A., Gupta G.P., Pilewskie M.L. et al. Advances in managing breast cancer a clinical update // *F1000 Prime Rep*. 2014. Vol. 6. P. 66.
86. Gudlaugsson E., Skaland I., Undersrud E. et al. D2-40/p63 defined lymph vessel invasion has additional prognostic value in highly proliferating
87. Gujam F.J., Going J.J., Mohammed Z.M. et al. Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14. P. 676.
88. Gwak J.M., Jang M.H., Kim D.I. et al. Prognostic value of tumor-associated macrophages according to histologic locations and hormone receptor status in breast cancer // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, I. 4. Article ID e0125728.
89. Haisan A., Rogojanu R., Croitoru C. et al. Digital microscopy assessment of angiogenesis in different breast cancer compartments // *Biomed Res Int*. 2013. Vol. 2013. Article ID 286902.
90. Hammond M.E., Hayes D.F., Wolff A.C. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer // *J Clin Oncol*. 2021. Vol. 29. P. 1152-1162.
91. Hashizume H., Baluk P., Morikawa S. et al. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness // *Am J Pathol*. 2020. Vol. 156, I. 4. P. 1363-80.



92. Helfrich I., Scheffrahn I., Bartling S. et al. Resistance to antiangiogenic therapy is directed by vascular phenotype, vessel stabilization, and maturation in malignant melanoma // *J. Exp. Med.* 2020. Vol. 207. P. 491-503.
93. Hillen F., van de Winkel A., Creyten D. et al. Proliferating endothelial cells, but not microvessel density, are a prognostic parameter in human cutaneous melanoma // *Melanoma Res.* 2016. Vol. 16, I. 5. P. 453-457.
94. Hlushchuk R., Barré S., Djonov V. Morphological Aspects of Tumor Angiogenesis // *Methods Mol Biol.* 2016. Vol. 1464. P. 13-24.
95. Hollier B.G., Tinnirello A.A., Werden S.J. et al. FOXC2 expression links epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties in breast cancer // *Cancer Res.* 2013. Vol. 73. P. 1981-92.
96. Hosseini F., Naghavi N. Modelling Tumor-induced Angiogenesis: Combination of Stochastic Sprout Spacing and Sprout Progression // *J Biomed Phys Eng.* 2017. Vol. 7, I. 3. P. 233-256.
97. Inoki K., Sakamoto T., Takamaru H. et al. Predictive relevance of lymphovascular invasion in T1 colorectal cancer before endoscopic treatment // *Endosc Int Open.* 2017. Vol. 5, I. 12. P. 1278-1283.
98. Iqbal N., Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (her2) in cancers: overexpression and therapeutic implications // *Mol Biol Int.* 2014. Vol. 2014.
99. Jin H., Morohashi S., Sato F. et al. Vimentin expression of esophageal squamous cell carcinoma and its aggressive potential for lymph node metastasis // *Biomed Res.* 2020. Vol. 31, I. 2. P. 105-12.
100. Juríková M., Danihel E., Polák S., Varga I. Ki67, PCNA, and MCM proteins: Markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer // *Acta Histochem.* 2016. Vol. 118, I. 5. P. 544-552.
101. Kallel M., Elloumi F., Khabir A. et al. Breast Cancer in young women in southern Tunisia: Anatomical study and clinical prognostic factors: About

- a series of 83 patients // *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015. Vol. 20, I. 3. P. 155-160.
102. Kalluri R: When epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells // *J Clin Invest.* 2019. I. 119. P. 1417-1419.
103. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition // *J Clin Invest.* 2019. Vol. 119. P. 1420-1428.
104. Kamoun W.S., Ley C.D., Farrar C.T. et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice // *J Clin Oncol.* 2019. Vol. 27, I. 15. P. 2542-52.
105. Kanngurn S., Thongsuksai P., Chewatanakornkul S. Chalkley microvessel but not lymphatic vessel density correlates with axillary lymph node metastasis in primary breast cancers // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013. Vol. 14, I. 1. Vol. 583-587.
106. Kasangian A.A., Gherardi G., Biagioli E. et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. I. 12.
107. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis: past, present and the near future // *Carcinogenesis.* 2020. Vol. 21, I. 3. P. 505-515.
108. Kim P., Chung E., Yamashita H. et al. In vivo wide-area cellular imaging by side-view endomicroscopy // *Nat Methods.* 2010. Vol. 7, I. 4. P. 303-5.
109. Koca E., Kuzan T.Y., Dizdar O. et. al. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with > 10 positive axillary lymph nodes // *Med Oncol.* 2013. Vol. 30, I. 3. Article 615.
110. Koutras A., Kotoula V., Fountzilas G. Prognostic and predictive role of vascular endothelial growth factor polymorphisms in breast cancer // *Pharmacogenomics.* 2015. Vol. 16, I. 1. P. 79-94.

111. Kraby M.R., Opdahl S., Akslen L.A. et al. Quantifying tumour vascularity in non-luminal breast cancers // *J Clin Pathol*. 2017. Vol. 70, I. 9. P. 766-774.
112. Kuo Y.H., Lin C.H., Shau W.Y. et al. Dynamics of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 620.
113. Kurebayashi J., Kanomata N., Shimo T. et al. Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity, and high Ki67 labeling index predict poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone // *Breast Cancer*. 2014. Vol. 21. I. 2. P. 214-22.
114. La Rosa P., Acconcia F. Signaling functions of ubiquitin in the 17 $\alpha$ -estradiol (E2): estrogen receptor (ER) a network // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021. Vol. 127, I. 3-5. P. 223-230.
115. Ladoire S., Arnould L., Mignot G, Apetoh L. et al. T-bet expression in intratumoral lymphoid structures after neoadjuvant trastuzumab plus docetaxel for HER2-overexpressing breast carcinoma predicts survival // *Br J Cancer*. 2021. Vol. 105. P. 366-371.
116. Lafourcade A., His M., Baglietto L. et al. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, I. 1. P. 171.
117. Langer E.M., Kendsersky N.D., Daniel C.J. et al. ZEB1-repressed microRNAs inhibit autocrine signaling that promotes vascular mimicry of breast cancer cells // *Oncogene*. 2017.
118. Lea V., Gluch L., Kennedy C.W. et al. Tubular carcinoma of the breast: axillary involvement and prognostic factors // *ANZ J Surg*. 2015. Vol. 85, I. 6. P. 448-451.
119. Lebok P., Huber J., Burandt E.C. et al. Loss of membranous VEGFR1 expression is associated with an adverse phenotype and shortened survival in breast cancer // *Mol Med Rep*. 2016. Vol. 14, I. 2. P. 1443-1450.

120. Lee E., Moon A. Identification of biomarkers for breast cancer using databases // *J Cancer Prev.* 2016. Vol. 21, I. 4. P. 235-242.
121. Lee H.J., Seo A.N., Kim E.J. et al. Prognostic and predictive values of EGFR overexpression and EGFR copy number alteration in HER2-positive breast cancer // *Br J Cancer.* 2015. Vol. 112, I. 1. P. 103-11.
122. Lee J., Hahm E.R., Marcus A.I. et al. Withaferin A inhibits experimental epithelial-mesenchymal transition in MCF-10A cells and suppresses vimentin protein level in vivo in breast tumors // *Mol Carcinog.* 2013. Vol. 30. P. 10.
123. Lee M.Y., Chang W.J., Kim H.S. et al. Clinicopathological features and prognostic factors affecting survival outcomes in isolated locoregional recurrence of breast cancer: single-institutional series // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, I. 9.
124. Liu H., Jiang Y., Dai Q. et al. Peripheral enhancement of breast cancers on contrast-enhanced ultrasound: correlation with microvessel density and vascular endothelial growth factor expression // *Ultrasound Med Biol.* 2014. Vol. 40, I. 2. P. 293-9.
125. Liu R, Guo CX, Zhou HH. Network-based approach to identify prognostic biomarkers for estrogen receptor-positive breast cancer treatment with tamoxifen // *Cancer Biol Ther.* 2015. Vol. 16, I. 2. P. 317-324.
126. Liu S., Foulkes W.D., Leung S. et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration // *Breast Cancer Res.* 2014. Vol. 16, I. 5. P. 432.
127. Liu T., Sun B., Zhao X. et al. OCT4 expression and vasculogenic mimicry formation positively correlate with poor prognosis in human breast cancer // *Int J Mol Sci.* 2014. Vol. 15, I. 11. P. 19634-49.
128. Liu Y., Tamimi R.M., Collins L.C. et al. The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and

- survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: results from the Nurses' health study // *Breast Cancer Res Treat.* 2021. Vol. 129, I. 1. P. 175-184.
129. Liu Y., Yin W., Yan T. et al. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of the published literature // *Curr Med Res Opin.* 2013. Vol. 29, I. 11. P. 1453-1461.
130. Liu Y.L., Saraf A, Lee S.M. et al. Lymphovascular invasion is an independent predictor of survival in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Res Treat.* 2016. Vol. 157, I. 3. P. 555-564.
131. Loehberg C.R., Almstedt K., Jud S.M. et al. Prognostic relevance of Ki-67 in the primary tumor for survival after a diagnosis of distant metastasis // *Breast Cancer Res Treat.* 2013. Vol. 138, I. 3. P. 899-908.
132. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial // *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25, I. 8. P. 1544-1550. doi: 10.1093/annonc/mdu112.
133. Lu C.W., Lo Y.H., Chen C.H. et al. VLDL and LDL, but not HDL, promote breast cancer cell proliferation, metastasis and angiogenesis // *Cancer Lett.* 2017. Vol. 388. P. 130-138ctp.
134. Luporsi E., André F., Spyrtos F. et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review // *Breast Cancer Res Treat.* 2012. Vol. 132. P. 895-915.
135. Luukkaa H., Laitakari J., Vahlberg T. et al. Morphometric analysis using automated image analysis of CD34-positive vessels in salivary gland acinic cell carcinoma // *Acta Otolaryngol.* 2017. Vol. 127. P. 869-873.
136. Ly A., Lester S.C., Dillon D. prognostic factors for patients with breast cancer: traditional and new // *Surg Pathol Clin.* 2012. Vol. 5, I. 3. P. 775785.

137. Maciejczyk A. New prognostic factors in breast cancer // *Adv Clin Exp Med*. 2013. Vol. 22, I. 1. P. 5-15.
138. Macklin P., McDougall S., Anderson A.R. et al. Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth // *J Math Biol*. 2019. Vol. 58, I. 4-5. 765-98.
139. Madani S.H., Payandeh M., Sadeghi M., Motamed H., Sadeghi E. The correlation between Ki-67 with other prognostic factors in breast cancer: A study in Iranian patients // *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016. Vol. 37, I. 2. P. 95-99.
140. Mancuso P., Antoniotti P., Quarna J. et al. Validation of a standardized method for enumerating circulating endothelial cells and progenitors: flow cytometry and molecular and ultrastructural analyses // *Clin Cancer Res*. 2019. Vol. 15, I. 1. P. 267-73.
141. Mannell A. The role of Ki-67 in breast cancer // *S Afr J Surg*. 2016. Vol. 54, I. 2. P. 10-13.
142. Mao Y., Qu Q., Chen X. et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, I. 4.
143. Mehran R., Nilsson M., Khajavi M. et al. Tumor endothelial markers define novel subsets of cancer-specific circulating endothelial cells associated with antitumor efficacy // *Cancer Res*. 2014. Vol. 74, I. 10. P. 2731-41.
144. Mohammed R.A., Martin S.G., Mahmmod A.M. et al. Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up // *J Pathol*. 2021. Vol. 223. P. 358-365.
145. Mohammed Z.M., McMillan D.C., Edwards J. et al. The relationship between lymphovascular invasion and angiogenesis, hormone receptors, cell proliferation and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer // *BMC Clin Pathol*. 2013. Vol. 13, I. 1. P. 31.

146. Moran M.S., Yang Q., Goyal S. et al. Evaluation of vascular endothelial growth factor as a prognostic marker for local relapse in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021. Vol. 81, I. 5. P. 1236-1243.
147. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer // *Ecancermedicalsecience.* 2017. Vol. 11. P. 732.
148. Mucci L.A., Powolny A., Giovannucci E. et al. Prospective study of prostate tumor angiogenesis and cancer-specific mortality in the health professionals follow-up study // *J Clin Oncol.* 2019. Vol. 27. P. 5627-5633.
149. Naghavi N., Hosseini F.S., Sardarabadi M. Simulation of tumor induced angiogenesis using an analytical adaptive modeling including dynamic
150. Nagy J.A., Dvorak H.F. Heterogeneity of the tumor vasculature: the need for new tumor blood vessel type-specific targets // *Clin Exp Metastasis.* 2012. Vol. 29, I. 7. P. 657-62.
151. Nagy J.A., Feng D., Vasile E. et al. Permeability properties of tumor surrogate blood vessels induced by VEGF-A // *Lab Invest.* 2016. Vol. 86, I. 8. P. 767-80.
152. Negi P., Kingsley P.A., Jain K. et al. Survival of triple negative versus triple positive breast cancers: comparison and contrast // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016. Vol. 17, I. 8. P. 3911-3906.
153. Ngan C.Y., Yamamoto H., Seshimo I. et al. Quantitative evaluation of vimentin expression in tumour stroma of colorectal cancer // *Br J Cancer.* 2017. Vol. 96. P. 986-92.
154. Ning Q., Liu C., Hou L. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 activation promotes migration and invasion of breast cancer cells through epithelial-mesenchymal transition // *PLoS One.* 2013. Vol. 8.

155. Norita R., Suzuki Y., Furutani Y. et al. Vasohibin-2 is required for epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells by modulating transforming growth factor- $\beta$  signaling // *Cancer Sci.* 2017. Vol. 108, I. 3. P. 419426.
156. operable node negative breast cancer patients // *Mod Pathol.* 2021. Vol. 24, I. 4. P. 502-511.
157. Park K., Han S., Kim H.J. et al. HER2 status in pure ductal carcinoma in situ and in the intraductal and invasive components of invasive ductal carcinoma determined by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry // *Histopathology.* 2016. Vol. 48, I. 6. P.702-707.
158. Park S.K., Y. Kim, D. Kang et al. Risk factors and control strategies for the rapidly rising rate of breast cancer in Korea // *J Breast Cancer.* 2021. Vol. 14. N. 2. P. 79-87.
159. Pérez-López M.E., García-Gómez J., Alves M.T. et al. Ki-67 is a prognostic marker for hormone receptor positive tumors // *Clin Transl Oncol.* 2016. Vol. 18, I. 10. P. 996-1002.
160. Prat A., Pineda E., Adamo B. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer // *Breast.* 2015. Vol. 24(Suppl 2). P. 26-35.
161. Purushotham A., Shamil E., Cariati M. et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer - a surprising inverse relationship // *Eur J Cancer.* 2014. Vol. 50. P. 1697-1705.
162. Qian C.N., Tan M.H., Yang J.P. et al. Revisiting tumor angiogenesis: vessel co-option, vessel remodeling, and cancer cell-derived vasculature formation // *Chin J Cancer.* 2016. Vol. 35. P. 10.
163. Qian Y.R., Guo Y., Wan H.Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates the metastasis of non-small cell lung cancer through inhibition of epithelial-mesenchymal transition // *Oncol Rep.* 2013. Vol. 29, I. 6. P. 2408-14.



164. Qiao L., Liang N., Zhang J. et al. Advanced research on vasculogenic mimicry in cancer // *J Cell Mol Med*. 2015. Vol. 19, I. 2. P. 315-26.
165. Qin L., Bromberg-White J.L., Qian C.N. Opportunities and challenges in tumor angiogenesis research: back and forth between bench and bed // *Adv Cancer Res*. 2012. Vol. 113. P. 191-239.
166. Raffi S., Heissig B., Hattori K. Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors // *Gene Ther*. 2012. Vol. 9, I. 10. P. 631-41.
167. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer // *Histopathology*. 2018. Vol.52, N 1. P. 67-81.
168. Rakha E.A., Green A.R. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know // *Pathology*. 2017. Vol. 49, I. 2. P. 111-119.
169. Ramnefjell M., Aamelfot C., Aziz S. et al. Microvascular proliferation is associated with aggressive tumour features and reduced survival in lung adenocarcinoma // *J Pathol Clin Res*. 2017. Vol. 3, I. 4. P. 249-257.
170. Ribatti D. Epithelial-mesenchymal transition in morphogenesis, cancer progression and angiogenesis // *Exp Cell Res*. 2017. Vol. 353, I. 1. P. 1-5.
171. Ribatti D., Nico B., Ruggieri S. et al. Angiogenesis and antiangiogenesis in triple-negative breast cancer // *Transl Oncol*. 2016. Vol. 9, I. 5. P.453-457.
172. Richter-Ehrenstein C., Rentzsch J., Runkel S. et al. Endothelial progenitor cells in breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat*. 2017. Vol. 106. P. 343-349.
173. Roudnicky F., Poyet C., Wild P. et al. Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis // *Cancer Res*. 2013. Vol. 73, I. 3. P.1097-106.

174. Rubovszky G., Udvarhelyi N., Horváth Z. et al. Triple-negative breast carcinoma -review of current literature // Magyar Onkologia. 2020 Vol. 54, I. 4. P. 325-335.
175. Sana M., Malik H.J. Current and emerging breast cancer biomarkers // J Cancer Res Ther. 2015. Vol. 11, I. 3. P. 508-513.
176. Sa-Nguanraksa D., O-Charoenrat P. The role of vascular endothelial growth factor a polymorphisms in breast cancer // Int J Mol Sci. 2012. Vol. 13, I. 11. P. 14845-14864.
177. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries // Ann Glob Health. 2014. Vol. 80, I. 5. P. 412-441
178. Schmidt M., Weyer-Elberich V., Hengstler J.G. et al. Prognostic impact of CD4-positive T cell subsets in early breast cancer: a study based on the FinHer trial patient population // Breast Cancer Res. 2018. Vol. 20, I. 1. P. 15.
179. Schoppmann S.F., Bayer G., Aumayr K. et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer // Ann Surg. 2014. Vol. 240. P. 306-311.
180. Schroeder R.L., Stevens C.L., Sridhar J. Small molecule tyrosine kinase inhibitors of ErbB2/HER2/Neu in the treatment of aggressive breast cancer // Molecules. 2014. Vol. 19, I. 9. P. 15196-212.
181. Schwartz A.M., Henson D.E., Chen D., Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program // Arch Pathol Lab Med. 2014. Vol. 138, I. 8. P. 10481052.
182. Seftor R.E., Hess A.R., Seftor E.A et al. Tumor cell vasculogenic mimicry: from controversy to therapeutic promise // Am J Pathol. 2012. Vol. 181, I. 4. P. 1115-25.

183. Senchukova M.A., Kiselevsky M.V. The "Cavitary" type of angiogenesis by gastric cancer. Morphological characteristics and prognostic value // J Cancer. 2014. Vol. 5, I. 5. P. 311-319.
184. Senchukova M.A., Ryabov A., Karmakova T. et al. The morphological features of "Cavitary" type angiogenesis in diffuse and intestinal types of gastric cancer and its relationship with tumor-infiltrating immune cells // British J of Medicine and Medical Research. 2015. Vol. 7, I. 4. P. 272-284.
185. Sener E., Şipal S., Gündođdu C. Comparison of microvessel density with prognostic factors in invasive ductal carcinomas of the breast // Turk Patoloji Dergisi. 2016. Vol. 32, I. 3. P. 164-70.
186. Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J. et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer // Br J Cancer. 2013. Vol. 109. P. 2705-13 doi: 10.1038/bjc.2013.634.
187. Sestak I., Cuzick J. Markers for the identification of late breast cancer recurrence // Breast Cancer Res. 2015. Vol. 17, I. 1. Article ID. 10.
188. Sestak I., Dowsett M., Zabaglo L. et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer // J of National Cancer Institute. 2013. Vol. 105, I. 19. P. 1504-1511.
189. Shahneh F.Z., Baradaran B., Zamani F., Aghebati-Maleki L. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapies // Human Antibodies. 2013. Vol. 22. I. 1-2. P. 15-19.
190. Shen Y., Quan J., Wang M. et al. Tumor vasculogenic mimicry formation as an unfavorable prognostic indicator in patients with breast cancer // Oncotarget. 2017. Vol. 8, I. 34. P. 56408-56416.
191. Shenoy A.K., Jin Y., Luo H. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition confers pericyte properties on cancer cells // J Clin Invest. 2016. Vol. 126, I. 11. P. 4174-4186.
192. Shrihari T.G. Dual role of inflammatory mediators in cancer // Ecancermedicalscience. 2017. Vol. 11. P. 721.

193. Shrivastav S., Bal A., Singh G., Joshi K. Tumor angiogenesis in breast cancer: pericytes and maturation does not correlate with lymph node metastasis and molecular subtypes // *Clin Breast Cancer*. 2016. Vol. 16, I. 2. P. 131-138.
194. Singla H., Ludhiadch A., Kaur R.P. et al. Recent advances in HER2 positive breast cancer epigenetics: Susceptibility and therapeutic strategies // *Eur J Med Chem*. 2017. Vol. 142. P. 316-327.
195. Sitohy B., Chang S., Sciuto T.E. et al. Early Actions of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Drugs on Angiogenic Blood Vessels // *Am J Pathol*. 2017. Vol. 187, I. 10. P. 2337-2347.
196. Slattery M.L., John E.M., Torres-Mejia G. et al. Angiogenesis genes, dietary oxidative balance and breast cancer risk and progression: the Breast Cancer Health Disparities Study // *Int J Cancer*. 2014. Vol 134, I. 3. P. 629-44.
197. Smith N.R., Baker D., Farren M. et al. Tumor stromal architecture can define the intrinsic tumor response to VEGF-targeted therapy // *Clin Cancer Res*. 2013. Vol. 19, I. 24. P. 6943-56.
198. Solak M., Turkoz F.P., Keskin O. et al. The lymph node ratio as an independent prognostic factor for non-metastatic node-positive breast cancer recurrence and mortality // *J of BUON*. 2015. Vol. 20, I. 3. P.737-745.
199. Stamatelos S.K., Kim E., Pathak A.P. et al. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions // *Microvasc Res*. 2014. Vol. 91. P. 8-21.
200. Stanton S.E., Disis M.L. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer // *J Immunother Cancer*. 2016. Vol. 4. P. 59.
201. Strijbos M.H., Gratama J.W., Kraan J. et al. Circulating endothelial cells in oncology: pitfalls and promises // *Br J Cancer*. 2018. Vol. 98, I. 11. P. 1731-5.

202. Yamashita H., Ogiya A., Shien T. et al. Clinicopathological factors predicting early and late distant recurrence in estrogen receptor-positive, HER2- negative breast cancer *Breast Cancer*. 2016. Vol. 23, I. 6. P. 830-843.