



КЕЧГИ РЕПРОДУКТИВ ДАВРДА АЁЛЛАР КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ ПАТОМОРФОЛОГИК ЖИХАТЛАРИ

Тошкент давлат тиббиёт университети
Аллаберганов Дилшод Шавкатович,
РИО ваРИАТМ Хоразим филиалии
Казакова Зайнаб Абдурахимовна
Orcid 0009-0003-1558-5101

Аннотация: кўкрак беши саратонини кечги репродуктив даврдаги дарвда 40-50 ёшларда илк аниқланган хавфли саратонлари асосан дисгорманал бузилишлар сабали юзага келиб, таргет терапия ва кимётерапияга қийин бериладиган бўлиб, морфологик жихатлари бўйича, ўрганишни талаб этади. Бу эса, кўкрак беши саратони дуктал, бўлакча карциномаси ва мезенхимал хавфли турлари бўлиб, асосий жихатлари без эпителийларида пролифератив фаол ўчоқларни кўп бўлиши дифференциаллашмаган атпики хужайраларни массив кўпайиши, метастазланиш даражаси устунлиги билан намоён бўлиб, ўсма хужайраларни токсик захарлаш даражасини устунлиги билан характерланади. Дуктал карциномада етилмаган хужайраларни дифференциаллашмаган турларини кўпайиши пролифератив индексни устунлигидан далолат беради.

Калит сўзлар: кечги репродуктив давр, кўкрак беши саратони, дуктал карцинома ва дифференциаллашмаган карцинома.

Муаммонинг долзарблиги ва зарурати: Дунёда сўнгги ўн йилликда сут беши саратони аёллар орасида энг кўп учрайдиган хавфли ўсмалар орасида етакчи ўринни эгаллаган. Дунёни нуфузли ташкилоти - GLOBOCAN (Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ва Саратон тадқиқотлари бўйича халқаро агентликнинг қўшма лойиҳаси) ҳисоботиға кўра, 2022 йилда дунёда хавфли ўсма касалликлар билан ҳаётида биринчи марта касалланиш ҳолатлари 19,98 млндан юқори бўлган (MAIR, 2023). Жумладан кечги репродуктив даврда 40-50 ёшлилар орасида сут беши саратони улуши 3,15% ни тақшил этган бўлиб, ўсма ташхисланган дамдан бошлаб дастлабки 5 йилликда ўлим кўрсаткичи 21,16%ни ташкил этса, 2 нчи 5





йилликда 49,16% ни такшил этиб беморлар ўсма асосрталари ва метастазланишидан нобуд бўлишади. Бу эса, ўз навбатида, юқори леталлиги бўйича, кечги репродуктив даврда аёллар оарсида 159та мамлакатда ўлим кўрсаткичи бўйича биринчи ўринда туради. АҚШ ва Европа давлатлари орасида кечги репродуктив даврда илк бор аниқланган кўкрак беши саратони барча саратонларни 2,03% ни ташкил этса, кўкрак беши саратонлари орасида 11,9%ни ташкил этган. Демографик кўрсаткичи бўйича ривожланган давлатлар орасида кечги репродуктив дарда кўкрак беши ўсмалари ўртача 6,09% ни ташкил этиб, ривожланаётган давлатларда бу кўрсатич 9,1% ни такшил этади. Осиё ва Африка мамлакатларида касалланишнинг паст кўрсатгичи қайд этилган (Wong, S. M., 2018, Расулов С.Р. 2018.).

Россия Федерациясида 2019 йилда сут беши саратони билан касалланган орасида, кечги репродуктив даврда ўсмаланиш кўрсатичи ўртача 5,51% ни такшил этиб, шулардан летал кўрсатичлар билан тугалланганлари 1,63% ни такшил этган .

Мамлакатимизда ҳам сут беши саратони барча хавфли ўсмалар орасида биринчи ўринда туради (Тиллашайхов М.Н, 2023). 2020-2024 йиллар оралиғида кечги репродуктив даврда илк бор аниқланган кўкрак беши саратони ўртача 1715 тани такшил этиб, 100 мингта аҳолига 6,3 ни ташкил этган. Клиник морфологик жихатдан кечги репродуктив даврда илк бор аниқланган кўкрак беши саратони асосан гормонга қарам бўлиб, таргет терапияга қийин берилиши аниқланган. Бу эса, морфологик жихатдан хориж ва МДХ давлатларида ягона кўринишда келтирилган бўлиб, аниқ бир мезонларни бўлмаслиги ташхислаш ва даволаш тактикасини белгилашда қийинчиликлар туғдиради. Бу эса, айнан аёлларни кечги репродуктив даври бўлган 40-50 ёшлилар орасида дисгормонал бузилишлар устунлиги билан ривожланадиган кўкрак беши саратонларини клиник морфологик, иммуногисокимёвий жихатдан чуқур ўрганишларни ва ташхислашда аниқ мезонлар ишлаб чиқарилишини тақозо этади.

Тадқиқот мақсади: кечги репродукти даврда 40-50 ёшли аёллар орасида илк бор аниқланган кўкрак беши саратонини морфологик жихатларини ўрганиш.





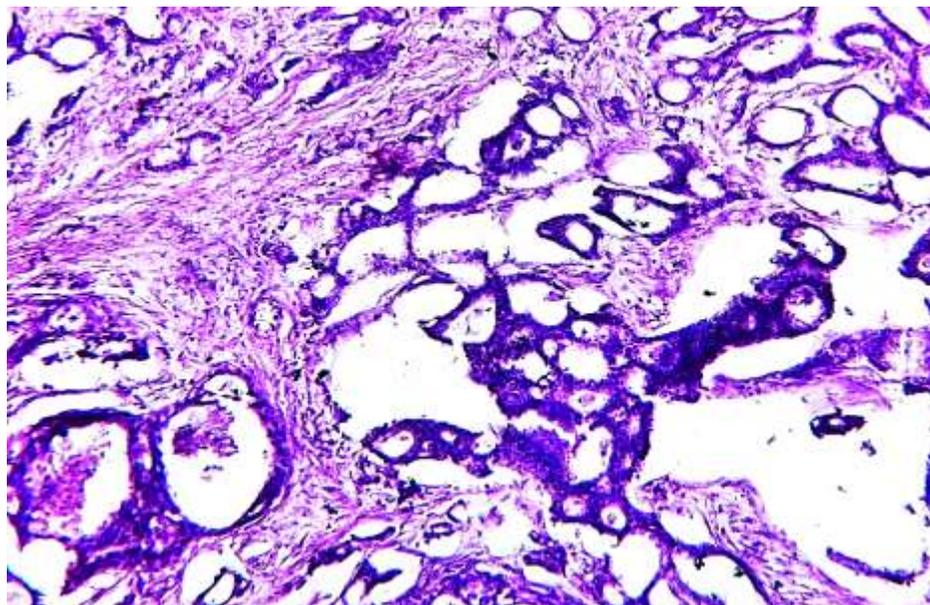
Тадқиқотни материал ва усуллари: ЎзР РИО ва РИАТМ Хоразм филиали диспансерида руйхатдан ўтган 40-50 ёшли 101 та сут беги хавфли ўсмалари ташхисланган беморлар ташкил этади. Текширишда морфологик усуллардан гематоксинин эозин бўғидан фойдаланилди.

Натижа ва муҳокама: тадқиқотда ўрганилаётган 101 та холатдан қарийб 83 тасида гормонга қарам бўлган кўкрак беги саратони кўп учраши аниқланди. Бу асосан, 2 турдаги эстроген ва прогестерон гормонларига қарам кўринишдаги фаол ўсмалар бўлиб, сут беги эпителийларини ушбу гормонлар гиперпродукциясида барча сохаларида ўсиши, дуктал ва без эпителийларини пролифератив кўрсаткичларини ошиб кетиши билан ифодаланади. Морфологик жиҳатдан айнан гормонга қарам бўлган кўкрак беги ўсмаларни 2 хил варинатида люминал А типдаги энг кўп учрайдиган кўкрак беги саратони даволаниш кўрсаткичи бўйича ижобий бўлиб, кам агрессивланиши билан харкетрланади. Люминал В типдаги ўсмалар эса агрессив тез ўсадиган, хар қандай давога қийин бериладиган айниқса, HER2 манфий тури энг ёмон прогноз билан намоён бўлиб, эрта метастазланиши ва бемор ўлимига олиб келиши билан характерланади. Айнан, В люминал типдаги кўкрак беги саратонини инвазик ўсиши дифференциаллашмаган эпителийларни қон томирлар тармоғига ўсиши, базал мембранани бутунлигини бузилишига, атрофдаги чегара тўқималарни гистолиз ва ораликда нордон табиатли тўқ пушти ва кшкимтир рангда бўялувчи мукоид бўкиш кўринишидаги метахромазия феноменини устун туриши билан характерланади. Бу эса, ўз навбатида, хавфли кўкрак беги саратонини кечги репродуктив даврда стабил ўсиш омилини кучайиши ва эстроген прогестерон гормонларини гиперпродукцияси оқибатида, атрофдаги тўқима чегараларни кескин бузилши ва бўлакча дуктал ва бўлакча алвеоляр сохаларида тартибсиз нотекис чегараланган кам дифференциаллашган гиперхром бўлган ядроли цитоплазмаси кичик бўшлиғида тўқ базофил киритмалара бой бўлган хужайраларнинг кўп бўлиши билан хараткерланади. Айнан, кечги репродуктив даврда ушбу жараёни ривожланиши хайз циклини норегуля кечиши ва беморларда доимий равишда юзага келадиган дисстресс синдроми оқибатида, кортико гипоталамо гипофизар ва симпато адренал тизим билан параелл холда ривожланиши оқибатида, гиперэстрогенэмия дуктал без





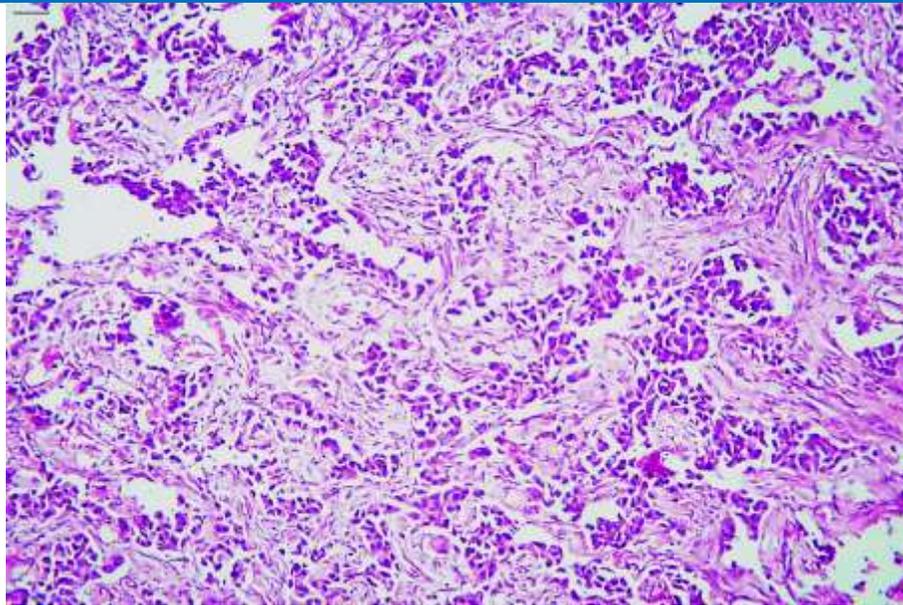
эпителийларини сезувчанлигини кескин ошишига олиб келганлиги билан характерланади. Морфологик жихатдан тубуляр, карцинома, дуктал карцинома, муциноз карцинома, микропапилляр карцинома кўкринишда учрайди.



1-расм. Бемор 45 ёшда. Лобуляр карциномада безнинг алвеоляр тузилиши кескин ўзгарган, гистиоархитектоникуси ўзгарган, стромасида дағал тоалли бирикитрувчи тўқима кўпайган. Метахромазия феномени яққол тасвирланган. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

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

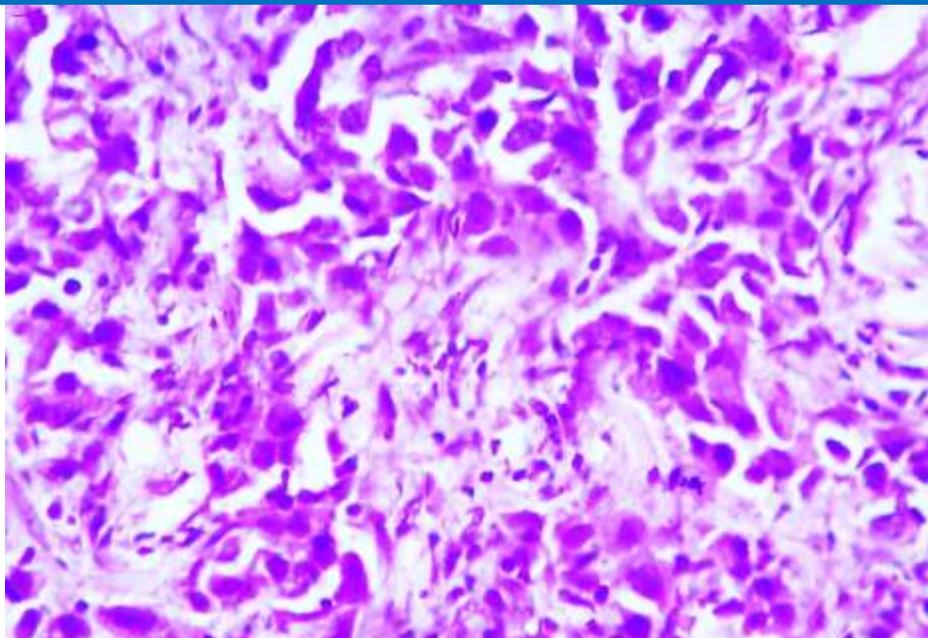




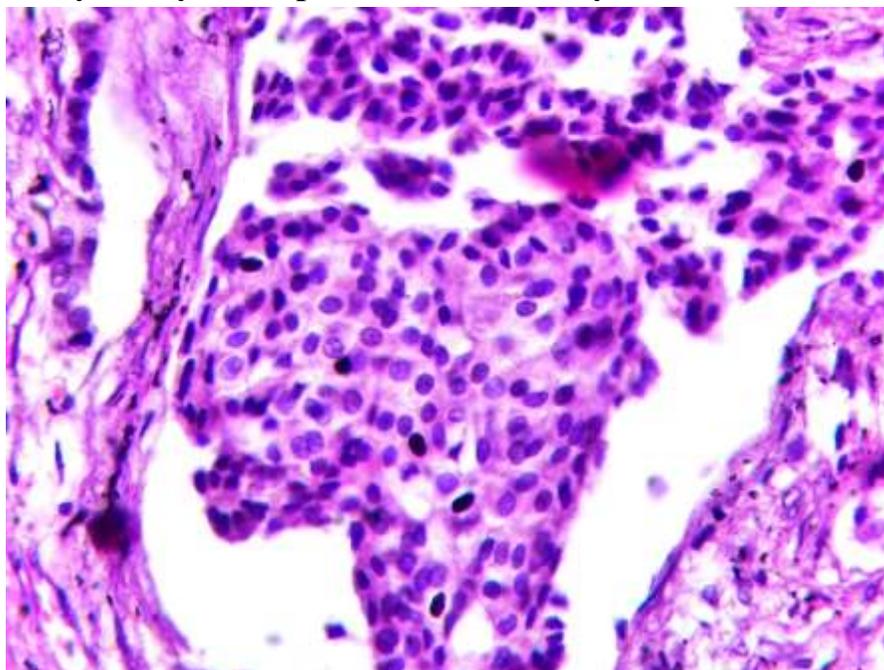
2-расм. Бемор 49 ёшда. Инвазив лобуляр карцинома. Аксарият стромада сийрак тартибсиз жойлашган бириктирувчи тўқима оралигида оролчалар кўринишидаги ўсма хужайралари аниқланиб, аксарият строманинг интертенсициал шиши ва лимфостази ривожланганлиги аниқланади. Қон томирлар интакт кўринишда. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 4x10.

Ёмон сифатли ўсмаларнинг хавфлилик даражасини баҳолашда ўсманинг тузилиши, ҳосил бўлиш қобиляти (безли ва қувурли тузилмаларнинг шаклланиши), ядро полиморфизми ва митотик фаоллик ҳисобга олинади. Ўсма хужайралари тузилишига кўра жуда ўзгарувчан цитоплазма кўпинча кенгроқ ва эозинofil бўлиб кўринади. Сут беzi карциномасида ҳам бошқа ёмон сифатли ўсма хужайра ядролари каби гематоксилинга кучли буялиши характерли. Ўсимта градацияси (дифференцирланиши) жуда аҳамиятли бўлиб, прогностик жихатдан муҳим омилдир. Агар операциядан олдин терапия бўлмаса, патологанатом раkни фарқлаш даражасини баҳолаши керак бўлади, чунки бу ҳолат операциянинг радикаллигини белгилашда онкоморфологларга катта ёрдам вазифасини ўтайди. Буни тасдиқловчи гистопрепарат ўз аксини топган.





3-расм. Бемор 47 ёшда. Инвазив карцинома. Ўсма хужайраси аксарият бўлакча соҳасини эгаллаган урчуқсимон кўринишдаги гиперхром хужайралардан иборат. Стромасида муциноз интертсициал шишлар ва плазматик бўкиш ўчоқлари аниқланади. Бўёк Г.Э. Ўлчами 2x10.





4-расм. Бемор 50 ёшда. Дуктал карцинома. Аксарият сут йўли без эпителиларининг бир хил юмалоқ шаклдаги пролифератив фаол ўчоқлар билан кўриниши. Периметрида базал мембрананинг плазматик бўкиши ва гиалиноз аниқланади. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

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

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

Лобуляр карциноманинг тубуляр вариантыда ёруғ ўсма ҳужайраларидан иборат шакли ҳам битта беморда кузатилди, беморга дастлаб нотўғри пролифератив фиброаденома диагнози қўйилган. Шунинг учун тубуляр тузилишли ўсма патогистологик текширишда кузатилганда шошма шошарлик қилмасдан микроскопни катталаштиришни турли хил катталаштиргичга қўйиб текшириш лозим. Албатта бунда тўғри диагностика патологоанатомнинг тажрибасига ва билим савиясига бевосита боғлиқ. Энг қимматли прогностик белги митотик индексдир. Юқори митотик индекс ёмон прогноз билан ишончли тарзда бирлаштирилади. Айрим пайтлари патогистологик текшириш жараёнида ўсма диагностикасида атипик ҳужайралар билан бирга гиалиноз, некроз ўчоқлари, яллиғланиш инфильтрациясини аниқланишимиз ва кузатишимиз мумкин. Ядролар йирик, полиморфизмли ёки мономорф бўлиши мумкин. Чала даволаниш оқибатида инвазив ўсма ҳужайралари саркоматоз ҳужайраларга хос кўриниш беради. Бунда патоморфоз бир кузатилиб, митоз ва ҳужайра атипизми яққол намоён бўлади.

Демак, кечги репродуктив даврда илк аниқланган кўкрак беши саратонларининг клиник морфологик турлари жуда кўп бўлиб, келиб чиқишига





кўра асосан 82,5% да гормонга қарам бўлган ўсмалар энг кўп учраши аниқланди. Тадқиқотда ўрганилган материлларни 41,3% да тубуляр ва муциноз карциномлар аниқланиб клиник морфологик жихатдан даволанишга яхши берилиши, морфологик жихатдан ўсма хужайраларини базал мембранадан ўта олмаганлиги ва инвазив ўсмаганлиги билан характерланди. Микропапилляр ва медуляр карциномаларда асосан инвазив ўсиш кўкрак беши стромаси ёғ тўқимаси ва майда калибрли томирлар деворига ўсиб кириши, лимфа йўлларида деформацияни юзага келтириши оқибатида, кўплаб метастаз қиз хужайраларини миграцияланиши билан намоён бўлди. Бу эса, ўз навбатида, кечги репродуктив даврда учрган кўкоак беши карциномаларни хавфли ва летал кўрсаткичларга олиб келиш ҳолатларини 11,7% да учрашини тасдиқлади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Staller P, Sulitkova J, Lisztwan J, Moch H, Oakeley EJ, Krek W. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature* 2003; 425:307-311.
2. Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O. et al. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Letters*. – 2017. – Vol. 397. – P. 127–132.
3. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. // Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis.- *J Natl Cancer Inst.*- 2006.- 98(4) p.262–272.
4. Symmans WF, Hatzis C, Liedtke C et al. // Use of genomic grade index (GGI) to predict pathologic response to preoperative chemotherapy in breast cancer.- *J Clin Oncol* 2008.- 26 (Suppl): (Abstr 541).
5. Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E. et al. Vascular endothelial growth factor-D promotes the metastatic spread of cancer via the lymphatics // *Nature Med.* - 2001. - Vol. 7. - P. 186-191.
6. Schwartz R.S., Erban J.K. Timing of Metastasis in Breast Cancer // *the New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376. – № 25. – P. 2486–2488.





7. Sokolenko A., Imyanitov E. Multigene testing for breast cancer risk assessment: an illusion of added clinical value // Chinese Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 6. – № 2. – P. 15.
8. Servick K. Breast cancer. Breast cancer: a world of differences // Science. – 2014. – Vol. 343. – № 6178. – P. 1452–1453. 11. Nelson E.R., Wardell S.E., Jasper J.S. et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology // Science. – 2013. – Vol. 342. – № 6162. – P. 1094–1098.
9. Strange R. Apoptosis in mouse mammary gland development / R. Strange // Experientia. -1991. -№47.- P.105.
10. Ben-Hur H, Mordechay E, Halperin R, Gurevich P, Zandbank J, Herper M, Zusman I. Apoptosis-related proteins (Fas, Fas ligand, bcl-2 and p53) in different types of human breast tumors// Oncol Rep. - 2002.- V. 9, № 5.- P. 977-80.
11. Bertho AL, Santiago MA, Coutinho SG. Flow cytometry in the study of cell death// Mem Inst Oswaldo Cruz. - 2000.- V. 95, № 3.- P.429-33.
12. F. Dario Cuello-Carrion , Daniel R.Ciocca. Improved detection of apoptic cells using a modified in situ Tunel technique// The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. -1999.- V. 47, № 6.- P. 837-839.
13. Darzynkiewicz Z, Bedner E. Analysis of apoptotic cells by flow and laser scanning cytometry// Methods Enzymol. - 2000.- V. 322.- P. 18-39. Gonzalez-Campora R, Galera Ruiz MR, Vazquez Ramirez F, Rios Martin JJ, Fernandez Santos JM, Ramos Martos MM, Gomez Pascual A. Apoptosis in breast carcinoma// Pathol Res Pract. - 2000.- V. 196, № 3.- P. 167-74.
14. Michels J.J., Duigou F., Marnay J. Flow cytometry in primary breast carcinomas. Prognostic impact of proliferative activity// Breast cancer Res. Treat. - 2000 - V. 62, № 2. P. 117-26.
15. S.J.Choi, N.E.Atakhanova, N.R.Shayusupov, D.M.Ishakov, A.J.Kahharov. Breast cancer recurrence clinic-pathological risk factors// World journal of pharmaceutical and medical research. -Delhi, 2019 №5 (4)-P. 19-22 (14.00.00; №9).
16. Thompson E.R., Rowley S.M., Li N. et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 13. – P. 1455–1459.





17. O'Donovan N, Crown J, Stunell H, Hill AD, McDermott E, O'Higgins N, Duffy MJ. Caspase 3 in breast cancer// Clin Cancer Res. - 2003.- V. 9, № 2.- P. 738-42
18. Peng L, Jiang H, Bradely C. Detection of B lymphoma cells undergoing apoptosis by Annexin-V assay// Chin Med Sci J. - 2002.- V. 17, № 1.- P. 17-21.
19. Richard L. Ornberg. Proliferation and apoptosis measurements by color image analysis based on differential absorption// The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. - 2001.- V. 49, № 8.- P.1059-1060.
20. Schondorf T, Gohring UJ, Becker M, Hoopmann M, Schmidt T, Rutzel S, Rein DT, Ulrich U, Fechteler R, Bersch A, Mallmann P, Valter MM. High apoptotic index correlates to p21 and p27 expression indicating a favorable outcome of primary breast cancer patients, but lacking prognostic significance in multivariate analysis// Pathobiology. - 2004.- V. 71, № 4.- P. 217-22.
21. Rouleau-Dubois C, Cuny M, Ferrieres G, Simony-Lafontaine J, Rouanet P, Grenier J, Jeanteur P, Baldet P, Escot C. Spontaneous apoptosis in the intra-ductal component's stroma of breast invasive carcinoma// Anticancer Res. - 2004.- V. 24, № 1.- P. 53-7.
22. Sun S., Li L., Sun D. In situ observation of apoptosis and proliferation in breast cancer and its precancerous lesions// Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. - 1999. - V. 21, № 6.- P. 447-9.
23. Talieri M, Diamandis EP, Katsaros N, Gourgiotis D, Scorilas A. Expression of BCL2L12, a new member of apoptosis-related genes, in breast tumors// Thromb Haemost. - 2003.- V. 89, № 6.- P. 1081-8. Mark C. Willingham. Cytochemical methods for the detection of apoptosis// The Journal of Histochemistry and Cytochemistry.- 1999.- V. 47, № 9.- P. 1101-1109.
24. Zhang SQ, Qiang SY, Yang WB, Jiang JT, Ji ZZ. [Expression of survivin in different stages of carcinogenesis and progression of breast cancer]// Ai Zheng. - 2004.- V. 23, № 6.- P. 697-700.

