

UDK: 616-006.04

MULTIFOKAL/MULTISENTRIK KO'KRAK BEZI SARATONI: HAR BIR O'CHOQ O'ZIGA XOS TUZILISHGA EGA

Norbekova Munira Xamrokulovna - Toshkent Tibbiyot Akademiyasi, onkologiya kafedrasida dotsenti, PhD, ORCID: 0009-0009-5561-8370

Alimkhodjayeva Lola Telmonovna - Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, t.f.d., professor. – ORCID: 0009-0003-3625-0135

Ruziyev Sherzod Ibodullayevich - Respublika sud-tibbiy ekspertiza ilmiy-amaliy markazi direktori, t.f.d., professor.

Mirzayeva Matluba Akbarali qizi - Toshkent Tibbiyot Akademiyasi, normal va patologik fiziologiya kafedrasida assistenti, PhD, ORCID: 0009-0000-3916-3075

Tadqiqotning maqsadi: Ko'krak bezi saratoni (KBS) bilan og'riqan bemorlarda katta va kichik o'smalarning gistologik va molekulyar-biologik xususiyatlarini tahlil qilishdan iborat.

Material va metod: Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy markazi va uning filiallarida 2018-2023-yillar davomida davolangan 133 nafar bemor ma'lumotlari retrospektiv tahlil qilingan. Gistologik, immunogistokimyoviy tahlillar o'tkazilgan.

Natijalar: Natijalar guruhlar o'rtasida bemorlarning yoshidagi sezilarli statistik farqni aniqlamadi ($r = 0,324$). Shu bilan birga, limfa tugunlarining zararlanishi ($r=0,001$), gistologik darajasi ($r=0,02$), gistologik turi ($r=0,03$) va jarrohlik turi ($r=0,001$) bo'yicha sezilarli farqlar kuzatildi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, ko'p o'choqli o'smalar bir o'choqli o'smalarga qaraganda biologik jihatdan ko'proq tajovuzkor bo'lib, metastazlanish tendensiyasi yuqori va prognozi yomonroq.

Xulosa: Tadqiqot natijalari ko'krak bezi saratoni ko'p o'choqli o'smalarining xususiyatlari kasallik oqibatini bashorat qilish uchun zarur mezon bo'lishi mumkin ekanligini tasdiqladi.

Kalit so'zlar: multifokal, multisentrik, sut bezi saratoni, gistologik tekshiruv, immunogistokimyo.

Целью исследования является анализ гистологических и молекулярно-биологических особенностей больных с мультифокальным и мультицентрическим РМЖ.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ данных 133 больных, пролеченных в Республиканском специализированном научно-практическом центре онкологии и радиологии и его филиалах в период с 2018 по 2023 гг.

Результаты не выявили достоверной статистической разницы в возрасте больных между группами ($p = 0,324$). Однако достоверные различия наблюдались в степени поражения лимфатических узлов ($p=0,001$), гистологической степени ($p=0,02$), гистологическом типе ($p=0,03$) и типе операции ($p=0,001$). Исследование показало, что мультифокальные и мультицентрические опухоли биологически более агрессивны, чем унифокальные, с более высокой тенденцией к метастазированию и более плохим прогнозом.

Заключение: Результаты исследования подтвердили, что особенности многоочаговых опухолей рака молочной железы могут быть необходимым критерием прогнозирования исхода заболевания.

Ключевые слова: мультифокальный, мультицентрический, рак молочной железы, гистологическое исследование, иммуногистохимия.

Aim: This study aims to analyze the histological and molecular biological characteristics of large and small tumors in multifocal and multicentric breast cancer (BC) patients.

Materials and methods: Data from 133 patients treated at the Republican Specialized Oncology and Radiology Scientific Practical Center and its branches between 2018 and 2023 were retrospectively analyzed.

Results: Results revealed no significant statistical difference in the age of patients among the groups ($p = 0.324$). However, significant differences were observed in lymph node involvement ($p = 0.001$), histological grade ($p = 0.02$), histological type ($p = 0.03$), and type of surgery ($p = 0.001$). The study showed that multifocal and multicentric tumors are biologically more aggressive than unifocal tumors, with a higher tendency to metastasize and poorer prognosis.

Conclusion: The results of the study confirmed that the characteristics of multifocal breast cancer can be a necessary criterion for predicting the outcome of the disease.

Kirish. Ko'krak bezi saratoni[KBS] sut yo'llari yoki bo'lakchalaridagi hujayralarning nazoratsiz bo'linib ko'payishi bilan izohlanadi. [2] KBS klinik tashxislanganda operatsiyadan oldingi davrda mammografiya yoki UTT tekshiruvlarida o'sma tugunlarining bir nechta ekanligini aniqlanadi. Multifokal(MF) va multisentrik(MS) o'sgan o'sma tugunlari tegishlicha, bir necha tugunning sut bezining bitta kvadrantida hamda turli kvadrantda joylashuvi bilan tavsiflanadi. [1,3] Bugungi kunda ko'p o'choqli o'smalarning standart ta'rifi va differensial diagnostika qilish uchun mezonlar yetarli emas. Ko'p o'choqli o'smalar bilan kasallanish darajasi esa 9-75% ni tashkil etmoqda.[2,3]

Ko'p o'choqli o'smalarni tavsiflashda o'sma-tugun-metastaz (TNM) klassifikatsiyasidan foydalaniladi.[6] Chunki o'smaning kattaligi(T) limfa tugunining zararlanishi[N] muhim prediktoridir. Odatda MF/MS sut bezi saratonida eng katta o'smaning gistologik darajasi, patologik turi va boshqa patologik xususiyatlari haqida hisobot berish tavsiya etiladi.[4,5,7] Ushbu ko'rsatmalarda prognoz asosan o'smaning umumiy tavsifi va turli xil shikastlanishlarning geterogenligini hisobga olmagan holda eng katta o'smaga bog'liq deb

hisoblanadi. Ko'p o'choqli o'smalarni bashoratlash uchun, albatta, eng yirik tugundan tashqari mayda tugunchalarni ham tahlil etish borasida ilmiy tadqiqot ishlari yetishmaydi. Shuning uchun biz o'z ilmiy tadqiqot ishimizda mayda tugunlarning ham gistologik tuzilishini tadqiq etdik.

Maqsad: multifokal va multisentrik joylashgan ko'p o'choqli saratonda o'sma yiirk va mayda tugunlarining o'ziga xos gistologik va molekular biologik xususiyatlarini tahlil etish

Material va metodlar. Ushbu tadqiqot ishi Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy amaliy markazida va uning filiallarida 2018-2023 yillarda davolangan 133 nafar bemorning materiallari retrospektiv tahlil etildi. Sut bezi turli kvadrantlarida o'sma hosilasi aniqlanganda multifokal; bitta kvadrantda 2 va undan ortiq o'sma hosilasi aniqlanganda multisentrik deb qabul qilindi.

Bemorlarni saralash. Bemorlar orasida boshqa a'zolarida o'sma tashxislanganlar va KBS IV bosqich - metastazlangan taqdirda tadqiqot uchun qabul etmadik. MF va MS klinik va patologik tasdiqlangan bemorlar olindi. Unifokal(UF) o'sma bilan -68(51.12%), MF-17(12.8%), MS-48(36.1%)tarzida guruhlarga ajratildi.

Ma'lumotlarni to'plash. Klinik patologik ma'lumotlar ya'ni bemor yoshi, menopauzal holati, o'sma hajmi, soni, limfa tugunlar holati, gistologik turi, limfovaskulyar invaziya, patologik turi, jarrohlik amaliyoti, immunogistokimyoviy ko'rsatkichlar (shu jumladan estrogen retseptorlari [ER], progesteron retseptorlari [PR], odam epidermal o'sish omili retseptorlari 2 [HER-2], Ki-67), fluoressensiya in situ gibridizatsiyasi (FISH) va molekulyar subtiplar (luminal subtip) elektron tibbiy ma'lumotlar, kasallik tarixlar yoki patologik ma'lumotlardan olindi.

O'sma hajmini baholashda yirik tugunlar T max ikkinchi tugun esa T_{min} tarzida taqdim etiladi. O'sma tugunlarida biron geterogenlik aniqlangan taqdirda IGH orqali gormon va epidermal o'sish omili retseptorlari o'rganildi. O'sma tugunlaridagi proliferativ faollik Ki-67 oqsilini o'rganish bilan aniqlandi.

Statistik tahlillar. Ma'lumotlarning statistik qayta tahlil etish DataTab onlayn dasturi, MC Exel dasturi orqali bajarildi. Tavsiflovchi statistika, t test, ka kvadrat(x²) statistik testlaridan foydalanildi.

Natijalar. Tadqiqot uchun olingan ayollarning o'rtacha yoshi 48.8±9.6. Jami olingan 133 nafar bemorlar 89 (66.91%) nafari premenopauza davridagi, 44(33.1%) nafari

postmenopausal davrdagi bemorlardir. KBS o'sma hosilasining boshqa xususiyatlari 1-jadvalda keltirib o'tildi.

1-jadval

Ko'p o'choqli va bir o'choqli KBS da o'sma hosilasining gistologik xususiyatlarining solishtirma tahlili

	F	S	F/MS	F	(MF-MS UF ga nisbatan)
Bemor soni n	7	8	5	8	
Bemor yoshi: n(%)					
50≥	2(70.6)	6(54.1)	8(56.71)	8(55.8)	0.324
50<	5(29.4)	2(45.9)	7(41.53)	0(44.12)	
T_{max} n(%)					
T₁	7(41.12)	1(14.6)	4(21.53)	7(39.7)	0.523
T₂	9(52.9)	6(75)	5(69.2)	9(57.4)	
T₃	1(5.88)	1(10.41)	1(9.2)	1(2.94)	
O'sma hajmi (M±m)	3.9±3.12	6.1±1.3	4.22±2.41	3.4±2.8	0.062
T_{min} n(%)					
T₁	3(17.6)		3(4.61)		
T₂	12(66.6)		4(4.61)		
T₃	0(58.8)	4(6(33.3))	2(64.6)		
O'sma hajmi (M±m)	9.5±1.7	5.4±2.1	7.5±1.7	8.4±3.4	0.002

Limfa tugunlarining zararlanishi n(%)					
Musbat	(52.9)	2(66.6)	1(63.07)	2(47.07)	.001
Manfiy	(47.1)	6(33.3)	4(36.9)	6(52.94)	
Gistologik darajasi(G)n(%)					
I	(11.8)	(8.33)	(9.2)	(8.82)	.02
II	(17.6)	(16.66)	1(16.9)	1(30.8)	
III	2(70.5)	6(75)	8(73.8)	1(60.3)	
Gistologik turi n(%)					
Sut yo'llari	7(100)	1(85.4)	8(89.2)	1(89.7)	.03
Bo'lakcha	(0)	(2.08)	(1.53)	(0)	
Boshqa	(0)	(12.5)	(9.2)	(10.29)	
Xirurgik davo turi n(%)					
Mastektomiya	0(58.8)	1(85.4)	1(78.4)	3(77.9)	.001
Organ saqlovchi	(41.2)	(14.6)	4(21.5)	5(22.05)	

Natijalar ko'rsatmoqdaki, ko'p o'choqli va bir o'choqli KBS da bemorlar yoshi o'rtasida statistik jihatdan sezilarli farq mavjud emas(p-0.34). Ya'ni, bemorning yoshi o'smaning o'sish xususiyatiga ta'sir qilmagan. Asosiy o'sma hajmi T1, T2, T3 guruhlarida orasida farqlar bo'lsa-da, statistika jihatdan ahamiyatli emas (p-0.523). Ko'p o'choqli va bir o'choqli KBS da limfa tugunlarining zararlanishi bo'yicha farqning juda ahamiyatli ekanligini bildiradi (p-0.001).

Shuningdek, o'smaning gistologik darajasi(p-0.02), gistologik turi(p-0.03), bajarilgan operativ yondoshuv(p-0.001) bo'yicha ham statistik jihatdan ahamiyatli natijalar olindi. Bu tahlil bemorlarning o'smalarining xususiyatlari, limfa tugunlarining zararlanishi, gistologik daraja va tur, hamda operatsiya turi kabi omillarni hisobga olgan holda, har bir omilning ahamiyatini ko'rsatib beradi. Statistik ahamiyatli farqlar (p-qiymatlari 0.05 dan kichik) mavjud bo'lgan hollarda, bu bemorning davolash jarayoniga yoki prognozga ta'sir qilishi mumkin.

Ko'p o'choqli o'sma MF va MS bo'yicha IGH tekshiruvni xulosalari ER, PR holati, Her2/neu ekspressiyasi, Ki-67 oqsili bo'yicha tadqiqot xulosalari quyidagi jadvalda keltirib o'tildi.

2-jadval

Sut bezi MF va MS o'smalarida IGH ko'rsatkich

Bemor soni n (%)	M	MS	MF/MS	p
	F			
	17 n (%)	48 n(%)	65 n	
ER+	12 (70.6)	23 (47.9)	35 60	0.01
ER-	14 (82.35)	36 (75)		
PR+	14 (82.35)	22 (45.8)	39 35	0.062
PR-	11 (64.7)	24 (50)		
HER2/neu+	13 (76.5)	32 (66.6)	45 30	0.019
HER2/neu-	14 (82.35)	16 (33.3)		
Ki-67 oqsili	10 (58.8)	9 (18.75)	19 46	0.03
30≥	7 (41.2)	39 (81.25)		

MF guruhida 12 ta holatda(70.6%) ER+, MS guruhida esa 23 holat (47.9%) ER+ ekanligi qayd etildi. MF guruhida ER+ bemorlar ko'proq ekanligi ko'rinadi(p-0.01). Bu qiymat ER+ va ER- bemorlar o'rtasidagi farqni statistik jihatdan ahamiyatli qilib ko'rsatadi. Demak, ER+ va ER- bo'lishi saratonning rivojlanishida – ko'p o'choqli bo'lishida ahamiyatli bo'lishi mumkin.

MF guruhida 14 bemor (82.35%) PR+, MS guruhida esa 22 bemor (45.8%) PR+ ijobiy ekanligi qayd etildi (p-0.062). Bu qiymat PR+ va PR- bemorlar o'rtasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli emas, ya'ni PR reseptori holatining saraton hosilasi ko'p o'choqli tarzda rivojlanishida ta'siri sezilarli emas. Her2/neu ekspressiyasi bo'yicha natijalar statistic ahamiyatga ega(p-0.019). Bu shuni ko'rsatadiki, epidermal o'sish omili saraton ko'p o'choqli bo'lishida ahamiyatga ega. MF guruhida 10 bemor (58.8%) Ki-67 ≥ 30 , MS guruhida esa 39 bemor (81.25%) Ki-67 < 30 bo'lgan. Ki-67 indeksi yuqori bo'lgan bemorlar o'rtasida sezilarli farq mavjud va bu o'smaning agressivligini ko'rsatadi(p-0.03).

Xulosa. Bizning tajribamiz MF/MS saratonlari bir o'choqli o'smalarga qaraganda biologik jihatdan ko'proq tajovuzkor degan gipotezani qo'llab-quvvatlaydi. Bunday saraton metastazlanishga moyilligi yuqori va kasallikning yomon oqibatini bashoratlaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. L. T. Alimkhodjayeva, M. A. Mirzayeva, L. T. Zakirova, M. X. Norbekova, The Effect of Body Mass Index on the Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer in Women with Metabolic Syndrome, *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, Vol. 13 No. 8, 2023, pp. 1118-1122. doi: 10.5923/j.ajmms.20231308.18.
2. Mirzaeva M, Iriskulov B, Alimkhodjaeva L. Potential of Serum IL-6 as a Predictor of Tumor Histological Manifestations in Premenopausal Breast Cancer with Metabolic Syndrome. *Arch Breast Cancer*. 2024; 11(4):337-44.
3. Norbekova M. O'zbekiston respublikasida erkaklarda ko'krak bezi saratoni kasalliklarining molekulyar-genetik va patomorfologik xususiyatlari – 2023.
4. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM- based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018;472(5):697-703.

5. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer- major changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290-303.
6. Jain S, Rezo A, Shadbolt B, Dahlstrom JE. Synchronous multiple ipsilateral breast cancers: implications for patient management. Pathology. 2009;41(1):57-67.
7. Tong Y, Sun F, Zhang C, Yang S, Yu Z, Zhao Y. Multifocal/multicentric breast cancer: Does each focus matter? Cancer Med. 2023;12:8815-8824.