

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Онкология

Жавлон Абдураимович Юлдашев

Самарқанд Давлат Тиббиёт Институти, Ўзбекистон.

Мавлуда Нематовна Каримова

Самарқанд Давлат Тиббиёт Институти, Ўзбекистон.

Дониёр Анварович Пулатов

New Life Medical («Yadro Tibbiyot markazi»)

Хусусий клиникаси, Ўзбекистон.

БИЛАТЕРАЛ СУТ БЕЗИ САРАТОНИ БОРАСИДА ҲОЗИРГИ ЗАМОН ҚАРАШЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРХИ)

For citation: J.A. Yuldashev, M.N. Karimova, D.A. Pulatov. Modern aspects of bilateral breast cancer. Journal of Biomedicine and Practice, 2021 Journal of Biomedicine and Practice 2020, vol. 4, issue5, pp. 78-86



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-1-12>

АННОТАЦИЯ

Билатерал сут беzi саратони ҳақидаги тасаввурларнинг етарли эмаслиги онкологлар учун анча қийин муаммоларни келтириб чиқармоқда. Бугунги кунда унилатерал сут беzi саратони билан бир қаторда билатерал сут беzi саратони билан касалланиш даражасининг бундан 10 йил олдинги даврга нисбатан анча кўпайганлиги муоммони янада долзарблигини кўрсатади. Билатерал сут беzi саратонининг келиб чиқиш сабаблари, касалликнинг ривожланишида муҳим аҳамиятга эга бўлган мезонлар ҳақида, касалликнинг эрта босқичларда ташхислаш ва билатерал метакрон рақини келиб чиқиш эҳтимолини олдиндан аниқлаш, ҳамда профилактик чора - тадбирлар ҳақидаги маълумотлар дарсликларда, илмий - амалиш тадқиқотларда ёритилмаган. Муаллифлар томонидан ёзилган ушбу мақолада билатерал сут беzi саратони бўйича кўпгина йирик клиник тадқиқотлар натижалари ўрганилиб, таҳлил қилинди. Жумладан, билатерал сут беzi саратонинг метакрон ва синхрон турларининг келиб чиқишида муҳим аҳамиятга эга бўлган мезонлар ҳақида, касаллик ривожланишида клиник - морфологик, иммуногисхимик хусусиятларининг аҳамиятига бағишланган тадқиқотлар натижалари ўрганилиб, олинган билимлар таҳлил қилинди. Билатерал сут беzi саратони ривожланиш сабаблари, диагностикаси ҳақидаги замонавий билимлар ўрганилди. Шу жумладан муаллифлар томонидан ушбу муаммога бағишланган 40 га яқин хорижий ва анъанавий илмий ишлар кўриб чиқилди ва таҳлил қилинди.

Калит сўзлар: билатерал сут беzi саратони, метакрон сут беzi саратони, синхрон сут беzi саратони, иммуногистохимия, унилатерал сут беzi саратони, мультицентрик сут беzi саратони.

Жавлон Абдураимович Юлдашев

Самаркандский Государственный Медицинский Институт, Узбекистан.

Мавлуда Нематовна Каримова

Самаркандский Государственный Медицинский Институт, Узбекистан.

Дониёр Анварович Пулатов

Частная клиника New Life Medical («Центр ядерной медицины»), Узбекистан.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Литературный Обзор)

АННОТАЦИЯ

Недостаточность представления о билатеральном раке молочной железы представляет собой гораздо более сложную проблему для онкологов. На сегодняшний день заболеваемость унилатеральный, а также билатеральный рак молочной железы намного выше, чем 10 лет назад, что делает эту проблему еще более актуальной. Информация о причинах билатерального рака молочной железы, важных критериях развития заболевания, ранней диагностики заболевания и раннем выявлении возможности двустороннего метакронного рака, а также о мерах профилактики не полностью освещена в литературе, научных исследованиях. В данной авторами статье проанализированы данные рекомендаций международного научного общества и результаты крупных клинических исследований по билатеральному раку молочной железы. Также, проанализированы важные критерии в развитии метакронного и синхронного рака молочной железы, были изучены результаты клинико-морфологические, иммуногистохимические аспекты. Изучены причины развития и современные знания о диагностике билатерального рака молочной железы. В частности, авторами было рассмотрено и изучено около 40 зарубежных и отечественных научных работ, посвященных данной проблеме.

Ключевые слова: билатеральный рак молочной железы, метакронный рак молочной железы, синхронный рак молочной железы, иммуногистохимия, унилатеральный рак молочной железы, мультицентрический рак молочной железы.

Javlon Abduraimovich Yuldashev

Samarkand State Medical Institute, Uzbekistan.

Mavluda Nematovna Karimova

Samarkand State Medical Institute, Uzbekistan

Doniyar Anvarovich Pulatov

New Life Medical ("Nuclear Medical Center")

Private clinic, Uzbekistan.

MODERN ASPECTS OF BILATERAL BREAST CANCER. (LITERATURE REVIEW)

ANNOTATION

The lack of understanding of bilateral breast cancer is a much more complex problem for oncologists. Today the incidence of unilateral as well as bilateral breast cancer is much higher than 10 years ago, which makes this problem even more urgent. Information about the causes of bilateral breast cancer, important criteria for the development of the disease, early diagnosis of the disease and early detection of the possibility of bilateral metachronous cancer, as well as preventive measures are not fully covered in the literature, scientific studies. In this article, the authors analyze the data of the recommendations of the international scientific society and the results of large clinical trials on bilateral breast cancer. Also, important criteria in the development of metachronous and synchronous breast cancer were analyzed, the results of clinical and morphological, immunohistochemical aspects were studied. The reasons for the development and modern knowledge about the diagnosis of bilateral breast cancer have been studied. In particular, the authors reviewed and studied about 40 foreign and domestic scientific works devoted to this problem.

Key words: bilateral breast cancer, metachronous breast cancer, synchronous breast cancer, immunohistochemistry, unilateral breast cancer, multicentric breast cancer.

Сут беи саратони энг кўп тарқалган онкологик касалликлардан бири бўлиб, охири 10 йилда биринчи ўринга чиқди. [1,7,37,38] БМССТ маълумотларига кўра ҳар йили дунё бўйича 1.5 млн.га яқин сут беи саратони янгидан аниқланади. Бир йилда 500 мингга аёл сут беи саратонидан вафот этади. Сўнгги йиллар статистик маълумотлари, кўкрак саратони билан касалланиш даражаси ва ўлим кўрсаткичининг 16,5 фоизга кўпайганлигидан далолат беради [3, 39].

Кўп йиллик тажрибаларнинг кўрсатишича, сут беи ракиннинг анча қисми ракиннинг бирламчи кўплаб турига тўғри келади. Бирламчи кўплаб сут беи раки-мультицентрик шакли ва иккала сут беи зарарланиши кўринишида номоён бўлади [14]. Иккала сут беи раки келиб чиқишига қараб: бирламчи (синхрон ва метакрон) ва контролатерал сут безининг метастатик ракига бўлинади [29]. Метакрон сут беи раки деганда шуни тушунамизки, қачонки биринчи кўкракдаги рак тўлиқ тузалгандан сўнг, 6 ой ва ундан кўп вақт ўтиб, иккинчи контролатерал томондаги сут беида хавфли ўсма пайдо бўлса, билатерал метакрон сут беи раки (БМСБР) дейилади. Билатерал синхрон сут беи ракига (БССБР) хос бўлган энг муҳим белги, бир вақтнинг ўзида иккала сут беида хавфли ўсимтанинг пайдо бўлишидир. Бироқ, бир қатор муаллифларнинг фикрича, биринчи ва иккинчи сут беидаги ўсимталарнинг пайдо бўлиш оралиғи 6-12 ойгача бўлса, синхрон ўсма деб ҳисобланган. Шунга кўра, баъзи клиницистлар 1 йил ичида контролатерал томонида ҳам топилган саратонни икки томонлама синхрон кўкрак саратони сифатида кўриб чиқишни таклиф қилишади [10, 11]. Турли муаллифларнинг фикрига кўра, билатерал сут беи саратони 3 фоиздан 20 фоизгача учрайди. Иккала сут беи ракиннинг метакрон тури барча сут беи раки ҳолатининг 3 фоиздан 15 фоизгача қисмини синхрон сут беи раки эса 1 - 3 фоизни ташкил қилади [29,22]. Шундай экан, бирламчи кўплаб сут беи ракиннинг 69,6 фоизни метакрон рак ташкил қилиб, улар ичида 1-ўринда туради. Демак, метакрон сут беи раки кўпроқ, синхрон тури эса камроқ аниқланади [26]. Беморларни даволашнинг узок муддатли натижалари, ҳамда яшовчанлик кўрсаткичи таҳлили нафақат унилатерал, балки сут безларининг синхрон ракига нисбатан метакрон ракида ҳам ёмон оқибатни ва юқори ўлим кўрсаткичини кўрсатмоқда [1, 30].

Бирламчи сут беи раки билан даволанган беморларнинг 5-10 фоизда 10 йил давомида иккинчи томонда билатерал метакрон сут беи раки (БМСБР) пайдо бўлади. БМСБР нинг пайдо бўлиш хавфи йиллар давомида ошиб боради ва унинг деярли ярми 5 йил ичида пайдо бўлади. Шундай экан, иккинчи томонлама сут беи ракини пайдо бўлиш сабаблари, метакрон сут беи ракини ривожланишини белгиловчи хусусиятлар, метакрон ракини пайдо бўлишини олдиндан билиш ва профилактик чораларни излаб топиш, ҳамда метакрон ракига чалинган беморларда даво самарадорлигини ошириш, ушбу муоммони янада долзарблигини тасдиқлайди десак муболаға бўлмайди. Шунингдек, билатерал сут беи саратони патогенезида, клиник ва морфологик кўринишларида ўзига хос бўлган бир қатор хусусиятларга эга [34]. Айрим хорижий муаллифлар томонидан олиб борилган тадқиқотларга кўра, метакрон ўсмалар кўпроқ ёш аёлларга хос бўлса, менопауза давридаги аёлларда эса синхрон ўсмаларнинг пайдо бўлиш хавфи юқоридир [19, 39].

Beckmann ва бошқаларнинг фикрига кўра, иккала томонлама кўкрак саратони таққослаб ўрганилганда, синхрон турига нисбатан метакрон ракига чалинганлар орасида, оилавий анамнезида сут беи раки билан касалланганлар кўпроқ ва юқори кўрсаткични ташкил қилган [19]. Оилавий анамнезида қариндошларида кўкрак саратонига чалинганлар бўлса, метакрон кўкрак саратонининг пайдо бўлиш эҳтимоли юқори бўлиб, беморларнинг 26,3 фоизини ташкил қилади.

Билатерал сут беи саратонининг морфологик тузилиши борасидаги маълумотлар бир қанча адабиётларда турлича фикрлар билан изоҳланган. Ўсма тугунининг гистологик тури сут безининг билатерал ракида одатда бир хил, яъни кўпинча носпецифик типдаги инвазив карцинома кўринишида бўлади [6, 31, 24]. Шунингдек, сут беи инвазив карциномасининг

морфологик тузилиши инфильтратив таркибий қисмининг гетерогенлиги билан ажралиб туради. Бу эса кўкрак саратонини қайталаниш ва метастазлар бериш эҳтимоли баландлигидан далолат беради [42]. Бу борада адабиётларда иккала томонлама сут беzi ракиннинг морфологик хусусиятларини ўрганишга бағишланган маълумотлар афсуски етарли эмас.

Адабиётларда келтирилишича, билатерал сут беzi раки ривожланишида гормонал статуснинг муҳим аҳамиятга эга эканлиги ҳақида сўз юритилган. Билатерал сут беzi ракига чалиниш хавфи, эстроген позитив сут беzi ракига нисбатан эстроген негатив статусли беморларда анча юқори эканлиги ҳақида кўплаб адабиётларда ёзиб ўтилган [35]. Шунга қарамадан, билатерал сут беzi саратонига бағишланган маълумотларни унчалик кўп эмаслиги ўз навбатида бу муоммони янада кўпроқ ўрганиш кераклигини талаб этади. Кўкрак беzi саратонига олиб келадиган сабаблар ва хавф омилларини аниқлаш, кўплаб лабораториялар томонидан фаол олиб борилмоқда ва ҳар йилги эпидемиологик маълумотларга кўра, кўкрак саратони ривожланишига олиб келувчи янги омиллар пайдо бўлмоқда. Аммо, бугунги кунга қадар ушбу касалликнинг сабаблари тўғрисида аниқ бир маълумот мавжуд эмас.

Хорижий олимларнинг фикрига кўра, саратон ташхиси, қоида тариқасида, беморнинг шифокорга кеч ташрифи билан боғлиқ бўлган касалликнинг клиник белгилари тўғрисидаги далилни англатади. Асосий эпидемиологик тадқиқотлар кўкрак саратони клиникаси пайдо бўлгунча давридаги босқичда аниқлаш мумкинлигини, бунда кўкрак беzi саратони ташхисини ўз вақтида қўйилганлиги ёки хавф омилларини тўхтатиш йўли билан кўкрак беzi саратонини олдини олиш имконини ва маҳаллий даволашнинг юқори самарадорлигини англатади [36]. Сут беzi саратонига олиб келувчи сабабларни билиш, касалликни кечиш хусусиятларини аниқлаш эса иккинчи контролатерал томондаги сут беzi ракини ривожланиш эҳтимолини олдиндан аниқлаш имконини беради. Сут беzi ракига олиб келувчи хавф омилларини бир неча гуруҳга бўлиш мумкин: ортиб бораётган хавф, яъни потенциал ва кўкрак саратони хавфини камайтириши мумкин бўлган омилларга [23, 41]. Кўкрак беzi саратони ривожланиш хавфини оширадиган омиллар асосан ёшга боғлиқ бўлиши мумкин, чунки кўкрак беzi саратони асосан менопауза ва постменопауза давридаги касалликдир [14, 21]. 10 фоизгача бўлган ҳолатларда аёллар кўкрак беzi саратони билан 30 ёшгача касалланади. Аммо, 25 ёшдан 65 ёшгача, касалликка чалиниш хавфи 6 барабар ортади [30, 43]. Энг катта хавф 60-65 ёш оралиғида бўлади [40]. Кўкрак саратони ривожланиш хавфи остидаги иккинчи гуруҳ – бу репродуктив соҳанинг ҳолати. Туғмаган аёллар билан солиштирганда, туққан аёллар ҳамда 20 ёшгача ҳомиладор бўлганларга нисбатан кўкрак беzi саратони ривожланиш хавфи юқори эканлиги исботланган. Анамнезида абортлар ва кўкрак сути билан боқмаслик ҳам хавф омилли ҳисобланади [10, 29]. Эрта менархе (13 ёшгача) ва кеч менопауза (55 ёшдан кейин) бўлган аёллар гуруҳида касалланиш даражаси 2-2,5 барабар кўпаяди [18, 25, 27, 32, 33].

Айрим олимлар икки томонлама кўкрак беzi саратони ривожланишида тухумдон функциясининг бузилиши ва синтетик эстерогенларни қабул қилиш муҳим хавф омил деб ҳисобласа [28], бошқа бир гуруҳ олимлар орал контрацептивлар қабул қилган, BRCA мутациясини ташувчи аёллар энг катта хавф гуруҳига киришини айтиб ўтадилар [22]. Гормонал гомеостазнинг ҳамда тухумдон функциясининг бузилиши, ҳар хил турдаги яллиғланиш касалликларининг бўлиши, сут беzi ракиннинг келиб чиқишида муҳим ўрин эгаллайди. Статистик маълумотларга кўра, 53-62 фоиз аёлларда кенг тарқалган тугунли ва диффуз мастопатиялар сут беzi ракини ривожланиш хавфини янада оширади [20]. Ҳозирги вақтда кўкрак саратони учун хавф омилларидан бири сифатида сут йўллари гиперплазиясига алоҳида эътибор қаратилмоқда [26, 24].

Кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатадики, агар аёлнинг ёши биринчи сут безида рак ташхиси қўйилган вақтда жуда ёш бўлган бўлса, контролатерал томонлама саратон ривожланиш эҳтимоли ошиши муҳим омиллардан бири ҳисобланади [41]. 1990 йилда кўкрак саратонининг ирсий шакллариининг пайдо бўлиши учун жавобгар бўлган биринчи ген - BRCA I харитаси тузилди. Унинг ифодаси умумий хавфни 85 фоизга, 50 ёшгача бўлганларнинг 33-50 фоизга ва 30 ёшдан кейин 56-84 фоизгача оширади. Аммо, кейинги тадқиқотлар шуни кўрсатадики,

BRCA 1 ифодаси кўрак бези саратони билан биргаликда тухумдон саратонининг ўзига хос белгисидир (ёшидан қатъий назар хавф 44 фоизгача кўтарилади). Кўп ўтмай, BRCA 1 гени кашф қилингандан сўнг, кўрак саратони учун кўпроқ хос бўлган иккинчи ген мавжудлиги тахмин қилинди ва бу ген, BRCA 2 гени топилди.

Икки томонлама кўрак саратони ривожланишида генетик омилларнинг аҳамияти кўпгина хорижий адабиётларда муҳокама қилинган. Генетик омилларнинг ўрни сут бези саратонининг синхрон тури пайдо бўлишида муҳим ўрин эгаллайдиган мойиллик тугдирувчи омил эканлиги аниқланди. Оиласида сут бези саратони билан касалланганларнинг бўлиши, яъни оилавий анамнез умумий популяцияга нисбатан кўрак саратонининг синхрон шакли бўлган беморларда 2 баравар кўпроқ учрайди. Д.Е. Андерсон менопаузадан олдинги ёшдаги аёлларда учрайдиган синхрон кўрак саратони қатъий ирсий бўлиб, ушбу гуруҳдаги беморларнинг кизларининг деярли 30 фоизи 40 ёшгача кўрак бези саратонига чалиниш эҳтимоли кўпроқ эканлигини аниқлади [5].

L. Dawson нинг айтишича пременопаузадаги аёлларда контролатерал сут бези ракиннинг ривожланиш эҳтимоли оилавий анамнез билан боғлиқ бўлган ҳолларда 35 -3 8 фоизни ташкил қилса, оилавий анамнезга боғлиқ бўлмаган ракларда эса 13 фоизни ташкил қилади.[4, 12, 13]. Prosod нинг фикрича, контролатерал сут бези саратони ривожланиш хавфи клиник ва маммографик белгилари топилмаган ҳолатларда ҳам, 28,8 фоизни ташкил қилади [13]. Шунингдек S.Tella бир томонлама сут бези саратони бўлган аёлларда контролатерал сут бези метахрон ракиннинг ривожланиш хавфи 2-6 баробар юқори эканлигини ўз тадқиқотларида исботлаб берган [14].

T. Murphy нинг тақидлашича, билатерал сут бези саратонининг синхрон турида ўсмалар хусусиятларида кўпинча бир хиллилик аниқланади. (Ўсмаларнинг ўлчами ва сут бези квадрантида жойлашиши назарда тутилган) [12].

L.Mariani нинг айтишича, бемор ёшининг 45 дан кичик бўлиши кўпроқ лобуляр гистологик формали раки ривожланишини англатса, бирламчи ўсманинг сут безининг марказий ёки ички квадрантида жойлашганлиги эса контролатерал сут безида ўсмани пайдо бўлиши учун қулай шароит яратадиган омиллардан бўлиб ҳисобланади [11].

Бундан ташқари ёш аёлларда ўсма тўқимасида эстроген рецепторларининг юқори бўлиши, ёши катталарда эса прогестерон рецепторлари юқори бўлиши контролатерал сут бези раки ривожланишига тўсқинлик қиладиган омиллардан ҳисобланади.

K.Engin нинг фикрича бирламчи ва контролатериал рак пайдо бўлиши оралигидаги давр (интервал)беморнинг ёшига қараб, овариал-ҳайз статусга ва бирламчи ўсманинг ўлчамига қараб ўзгариб туради [5]. Беморларни умумий яшовчанлиги эса уларнинг биринчи ўсма пайдо бўлган вақтдаги ёшига, ўсманинг ўлчамига, регионар лимфа тугунларга берилган метастазлар даражасига ҳамда, биринчи ва иккинчи сут бези раки оралигидаги интервалга узвий боғлиқлигини ҳам таъкидлаб ўтади.

Е. Healey ҳам ўз тадқиқотларида биринчи сут безида рак пайдо бўлганида беморни жуда ёш бўлиши контролатерал томонидаги сут безида саратон пайдо бўлиш хавфини янада оширади дейди [7]. Контролатерал сут бези метахрон ракида беморларда ўсманинг қайталаниши ва узок метастазлар пайдо бўлиш хавфи анча баландлиги ҳақида ҳам айтиб ўтган. Бу хавфни пасайтириш мақсадида кўпчилик муаллифлар икки томонлама нур терапиясини афзал билса, В.Xing 2-5 йил давомида тамоксифен билан адьювант гормонотерапия ўтказишни афзал деб ҳисоблайди [15].

Билатерал сут бези ракида клиник - морфологик, молекуляр - гинетик хусусиятларни ўрганишга бағишланган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бугунги кунда ушбу касалликнинг эпидимиологияси, клиник кечиши ва оқибатини белгиловчи аниқ бир мезонлар йўқ. Адабиётларда бир томонлама (унилатерал) ва билатерал (синхрон ва метахрон) ракларининг клиник- морфологик ва молекуляр-гинетик хусусиятларидаги нисбатан фарқ қилувчи маълумотлар бўлсада, лекин улар бир хил трактировка қилинмаяпти, яъни кўпгина саволлар жавобсиз очиқ қолмоқда [4, 6].

Билатерал сут беи ракида асосий аҳамиятга эга бўлган ўзига хос ва касаллик оқибатини белгиловчи клиник ва морфологик хусусиятларни излаб топиш йўли билан эса касалликни олдини олиш, шунингдек оқибатини белгилашга эришиш имконини беради.

Ўсма прогрессияси ва яшовчанлик кўрсаткичини белгиловчи параметрлардан яна бири бу лимфоген метастазланишдир [7]. Londero ва бошқалар томонидан регионар лимфоген метастазланиш даражасини анализ қилиш мақсадида ўтказилган тадқиқотларда бир ва икки томонлама сут беи ракларида бу борада фарқ топилмаганлиги кўрсатиб ўтилган [6].

Бирламчи ўсманинг морфологияси ўрганилганда, бир томонлама сут беи саратонида носпецифик типдаги инвазив карцинома таркибида альвеоляр компонентнинг бўлиши трабукуляр ва тубуляр компонентга нисбатан олинганда лимфоген метастазланиш даражаси юқори эканлигини кўрсатади (73 ва 37 фоиз). Фиск ва бошқалар томонидан ўтказилган клиник-морфологик текширишлар лимфа тугунларга метастазланиш бир томонлама сут беи ракига нисбатан билатерал сут беи ракида, аниқроғи унинг синхрон турида кўпроқ аниқланганлигини кўрсатади [9].

Адабиётлар анализ қилиб ўрганилганда, билатерал синхрон ва метахрон сут беи ракиннинг ўзига хос кечиш хусусиятларини ўрганишга ва шу билан бирга касаллик оқибатини белгиловчи лимфоген метастазланиш эҳтимолини аниқловчи хавф омилларини топишга бағишланган маълумотлар деярли йўқлигини кўрсатди. Бу борада Фиск ва бошқалар тадқиқотида бир томонлама ва билатерал сут беи саратонида операциядан кейинги материаллар текширилиб, бирламчи ўсма ва барча олинган лимфа тугунлар гистологик ўрганилганда лимфоген метастазланиш даражаси деярли бир хил эканлигини кўрсатади [15]. Бундан ташқари зарарланган лимфа тугунлар сонига нисбатан қаралганда ҳам унилатерал ва билатерал сут беи ракида деярли тафовут фарқланмаган, лекин лимфа тугунлар ўртача сони синхрон ракда нисбатан кўпроқ аниқланганлиги кўрсатилган. Шуни ҳам таъкидлаш керакки, бир қатор олимлар ўтказган тадқиқотларда нафақат унилатерал, балки билатерал сут беи саратонида ҳам лимфа тугунларга берилган метастазлар ўсманинг хавфлилик даражасига боғлиқ эмаслиги асослаб берилган [15].

Шундай қилиб, билатерал сут беи саратонининг клиник-морфологик, молекуляр-генетик хусусиятларини ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотлар қисман мавжуд бўлсада, лекин билатерал метахрон сут беи рақини пайдо бўлиш эҳтимолини олдиндан билиш ва касалликни эрта босқичларда аниқлаш ва олдини олиш каби муоммолар тўлиғича ўз ечимини топмаган. Афсуски, ушбу муаммо бўйича адабиётлар жуда кам ва санокли илмий тадқиқотлар ва кузатувлар мавжуд. Икки томонлама кўкрак саратони алоҳида қизиқиш уйғотади, чунки у махсус клиник – морфологик ва молекуляр-генетик кўрсаткичларга эга.

Қўлланилган адабиётлар рўйхати

1. Аблицова Н.В. Билатеральный синхронный рак молочной железы. Новое в терапии рака молочной железы / Н.В. Аблицова [и др.] // Онкология. -2014.-№ 1.-С. 14-18. (Ablitsova N.V. Bilateral synchronous breast cancer. New in the therapy of breast cancer / N.V. Ablitsova [et al.] // Oncology. -2014.-№ 1.-S. 14-18.)
2. Бит-Сава Е.М. Генотип-фенотипические корреляции у больных раком молочной железы с мутациями BRCA1 (4153delA, 185delAG, 5382insC) / Е.М. Бит-Сава, В.Ф. Семиглазов, Е.Н. Имянитов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2014. — № 2. - С. 8-11. (Bit-Sava E.M. Genotype-phenotypic correlations in breast cancer patients with BRCA1 mutations (4153delA, 185delAG, 5382insC) / E.M. Bit-Sava, V.F. Semiglazov, E.N. Imyanitov // Tumors of the female reproductive system. - 2014. - No. 2. - S. 8-11.)
3. Бобко Ю.И. Первично-множественный рак молочной железы / Ю.И. Бобко, С.Э. Савицкий // Онкологический журнал. - 2011. - Т. 5, № 3 (19). -С. 75. (Bobko Yu.I. Multiple primary breast cancer / Yu.I. Bobko, S.E. Savitsky // Journal of Oncology. - 2011. - Т. 5, No. 3 (19). -FROM. 75.)

4. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. -Т. 22 (3). — 172 с. (Davydov M.I. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2009 / M.I. Davydov, E.M. Axel // Bulletin of the Russian Cancer Research Center. N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences. - 2010. -Т. 22 (3). - 172 p.)
5. Завалишина Л.Э. Исследование НЕЯ2/пей-статуса рака молочной железы. Методические аспекты / Л.Э. Завалишина [и др.] // Архив патологии. — 2011.-JNbl.-С. 51-54. (Zavalishina L.E. Study of HER2 / pei-status of breast cancer. Methodical aspects / L.E. Zavalishina [et al.] // Archives of pathology. - 2011.-JNbl.-С. 51-54.)
6. Завьялова М.В. Сравнение морфологического строения опухолевых узлов при билатеральном и одностороннем инвазивном протоковом раке молочных желез / М.В. Завьялова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - Приложение № 1. - С. 46-47. (Zavyalova M.V. Comparison of the morphological structure of tumor nodes in bilateral and unilateral invasive ductal cancer of the mammary glands / M.V. Zavyalova [et al.] // Siberian Journal of Oncology. - 2010. - Appendix No. 1. - P. 46-47.)
7. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский; под ред. Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. - 232 с. (Kaprin A.D. The state of cancer care to the population of Russia in 2012 / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky; ed. G.V. Petrova. - M.: FGBU "MNIIOI im. P.A. Herzen" of the Ministry of Health of Russia, 2013. - 232 p.)
8. Керимов Р.А. Двусторонний рак молочных желез: особенности течения и результаты терапии / Р.А. Керимов // Маммология. - 2005. - № 1. -С. 36-41. (Kerimov P.A. Bilateral breast cancer: features of the course and results of therapy / P.A. Kerimov // Mammology. - 2005. - No. 1. -S. 36-41.)
9. Лепкова Н.В. Генетические аспекты метакронного рака молочной железы / Н.В. Лепкова [и др.] // Российский онкологический журнал. - 2008. -№ 2. - С. 4-8. (Lepkova N.V. Genetic aspects of metachronous breast cancer / N.V. Lepkova [et al.] // Russian Journal of Oncology. - 2008. -No. 2. - S. 4-8.)
10. Нелюбина Л.А. Причины заболевания раком молочной железы и возможности его профилактики / Л.А. Нелюбина, К.П. Лактионов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. -2013. - № 2. - С. 3-10. (L.A. Nelyubina Causes of breast cancer and the possibility of its prevention / L.A. Nelyubina, K.P. Laktionov // Bulletin of the R. N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences. -2013. - No. 2. - P. 3-10.)
11. Пак Д.Д. Первично-множественный рак молочной железы: обзор / Д.Д. Пак, Н.В. Аблицова // Российский онкологический журнал. - 2009. - № 4. -С. 48-52. (Pak D.D. Multiple primary breast cancer: a review / D.D. Pak, N.V. Ablitsova // Russian Journal of Oncology. - 2009. - No. 4. -S. 48-52.)
12. Семиглазов В.Ф. Адьювантная эндокринотерапия гормон рецептор-положительного РМЖ / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Манихас, В.В. Семиглазов // VIII международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы»: материалы конф. - М., 2011. - С. 117-133. (Semiglazov V.F. Adyovant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer / V.F. Semiglazov, A.G. Manikhas, V.V. Semiglazov // VIII international annual conference "Problems of diagnosis and treatment of breast cancer": materials of the conf. - M., 2011. -- S. 117-133.)
13. Сидоренко Ю.С. Проблемы первично-множественных процессов у больных раком молочной железы / Ю.С. Сидоренко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. -2010. — № 1 (37).-С. 18-22. (Sidorenko Yu.S. Problems of primary multiple processes in patients with breast cancer / Yu.S. Sidorenko [et al.] // Siberian Journal of Oncology. -2010. - No. 1 (37) .- P. 18-22.)
14. Тодоров С.С. Морфоиммуногистохимическая характеристика синхронного билатерального рака молочных желез / С.С. Тодоров [и др.] // Бюллетень

- экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - № 5. - С. 663-666. (S. S. Todorov Morphoimmunohistochemical characteristics of synchronous bilateral breast cancer / S.S. Todorov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2014. - No. 5. - S. 663-666.)
15. Фесик Е.А, Крахмаль Н.В, Завьялова М.В. Современные представления о билатеральном раке молочной железы. Бюллетень сибирской медицины 2014, том 13, № 15, С. 160-168. (Fesik E.A., Krakhmal N.V., Zavyalova M.V. Modern views on bilateral breast cancer. Bulletin of Siberian Medicine 2014, volume 13, No. 15, pp. 160-168.)
16. Шведова М.В. Особенности строения первичного опухолевого узла при синхронном и метасинхронном билатеральном инвазивном протоковом раке молочных желез / М.В. Шведова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. -2010. — Приложение № 1.-С. 115. (Shvedova M.V. Features of the structure of the primary tumor node in synchronous and metachronous bilateral invasive ductal cancer of the mammary glands / M.V. Shvedova [et al.] // Siberian Journal of Oncology. -2010. - Appendix No. 1.- C. 115.)
17. Щедрин Д.Е. Билатеральный рак молочной железы (эпидемиологические аспекты) / Д.Е.Щедрин // Вопросы онкологии. - 2013. -№ 3. - С. 393-396. (D.E. Shchedrin Shchedrin D.E. Bilateral breast cancer (epidemiological aspects) // Problems of oncology. - 2013. -No. 3. - S. 393-396.)
18. Abbott A. Perceptions of contralateral breast cancer: an overestimation of risk / A. Abbott [et al.] // Ann. Surg. Oncol. - 2011. - Vol. 18, № 11. - P. 3129-3136.
19. Beckmann K.R. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort / K.R. Beckmann [et al.] // Breast. -2011. — Vol. 20(2). -P. 158-164.
20. Boyd N.F. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer / N.F. Boyd [et al.] //J. Natl. Cancer. Inst. -2010. -№ 102 (16). - P. 1224-1237.
21. Eliassen A.H. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women / A.H. Eliassen [et al.] // Arch. Intern. Med. - 2010. -№ 170 (19).-P. 1758-1764.
22. Figueiredo J. Oral Contraceptives and Post-menopausal Hormones and Risk of Contralateral Breast Cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and non-carriers: The WECARE Study / J. Figueiredo [et al.] // Breast. Cancer. Res. and Treatment.-2010.-№ 120 (1).-P. 175-183.
23. Graham A. Priorities for the primary prevention of breast cancer / A. Graham [et al.] // CA: A Cancer J. for Clinicians. - 2014. - Vol. 64(3). -P.186-194.
24. Huo D. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers / D. Huo [et al.] // Cancer. - 2011. - Vol. 117. -P. 907-915.
25. Irvine T. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer / T. Irvine [et al.] // British. J. of Surg. - 2009. - Vol. 96. - P. 376-380.
26. Kabat G.C. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer / G.C. Kabat [et al.] // Cancer Causes Control. - 2010. -№ 21(6). - P. 821-828.
27. Largent J.A. Reproductive history and risk of second primary breast cancer: the WECARE study / J.A. Largent [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2007. - Vol. 16. - P. 906-911.
28. Marchbanks P.A. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer / P.A. Marchbanks [et al.] // Contraception. - 2012. - № 85 (4). - P. 342-350.
29. Narod S.A. Bilateral breast cancers / S.A. Narod // Nat. Rev. Clin. Oncol.-2014.-Vol. 11(3).-P. 157-166.
30. Nelson H.D. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis / H.D. Nelson [et al.] // Ann. of Int. Med.-2012.-Vol. 156 (9).-P. 635-648.
31. Phipps A.I. Risk factors for ductal, lobular, and mixed ductal-lobular breast cancer in a screening population / A.I. Phipps [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2010. - № 19.-P. 1643-1654.

32. Poynter J.N. Reproductive factors and risk of contralateral breast cancer by BRCA1 and BRCA2 mutation status: results from the WECARE study / J.N. Poynter [et al.] // *Cancer Causes Control*. -2010. - Vol. 21. - P. 839-846.
33. Ritte R. Height, age at menarche and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a cohort study / R. Ritte [et al.] // *Int. J. Cancer*. - 2013. -№ 132 (11).-P. 2619-2629.
34. Roder D. Survival From Synchronous Bilateral Breast Cancer: The Experience of Surgeons Participating in the Breast Audit of the Society of Breast Surgeons of Australia and New Zealand / D. Roder [et al.] // *Asian Pacific J. of Cancer Prevention*.-2012.-Vol. 13.-P. 1413-1418.
35. Saltzman B.S. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2-neu expression in first primary breast cancers and risk of second primary contralateral
36. breast cancer / B.S. Saltzman [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2012. - Vol. 135. -P. 849-855.
37. Sandberg M.E. Diagnostic work-up of contralateral breast cancers has not improved over calendar period / M.E. Sandberg [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.*-2010.-Vol. 122.-P. 889-895.
38. Schwentner L. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: a multi-centre cohort study of 5292 patients / L. Schwentner // *Breast*. - 2012. - № 21 (2). - P. 171.
39. Senkus E. Are synchronous and metachronous bilateral breast cancers different? An immunohistochemical analysis aimed at intrinsic tumor phenotype / E. Senkus [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2014. -№ 7(1). - P. 353-363.
40. Shi Y.X. Comparison of clinicopathological characteristics and prognoses between bilateral and unilateral breast cancer / Y.X. Shi [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2012. - Vol. 138. - P. 705-714.
41. Tonelli M. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years / M. Tonelli [et al.] // *CMAJ : Canadian Med. Association J.*-2011.-№ 183(17).-P. 1991-2001.
42. Wang T. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer / T. Wang [et al.] // *Oncol. Res.*-2011.-Vol. 19(3-4).-P. 171.
43. Zavyalova M.V. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis / M.V. Zavyalova [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* - 2013. - № 41. - P. 279-282.
44. Zendejas B. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer / B. Zendejas [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2011. - № 29. - P. 2993-3000.
45. Zhou W.B. The influence of family history and histological stratification on breast cancer risk in women with benign breast disease: a meta-analysis / W.B. Zhou [et al.] // *J. of Cancer Res. and Clin. Oncol.* - 2011. - № 137(7). -P. 1053-1106.