

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ
Բ.Ա.ՖԱՆԱՐՁՅԱՆԻ անվ. ՈՒՌՈՒՑՔԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԶԳԱՅԻՆ ԿԵՆՏՐՈՆ**

ՍԻՄՈՆՅԱՆ ԱՐՏՅՈՄ ԹՈՒՆԻԿԻ

**Կրճազեղծի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղի
բուժման արդյունքները**

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

**բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման համար ԺԴ.00.08 – Ուռուցքաբանություն մասնագիտությամբ**

ԳԻՏԱԿԱՆ ՂԵԿԱՎԱՐ՝

**ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ,
գիտության վաստակավոր գործիչ,
բժշկ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
Հ.Մ. Գալստյան**

ԵՐԵՎԱՆ – 2017

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ.....	2
ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ.....	4
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ	5
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ	
Կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղի ախտորոշման և բուժման արդյունքները	7
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ	35
ԳԼՈՒԽ 3. ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ 5-ԱՄՅԱ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԵՎ ԱՆԱԽՏԱԴԱՐՁ	
ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ՊԱԿՏԿԵՐԸ	50
3.1. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը	
կախված տարիքից, վերարտադրողական կարգավիճակից, կրծքագեղձի միա- կամ երկկողմանի ախտահարման հանգամանքից	50
3.2. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը	
կախված ուռուցքի ձևաբանական հետազոտության արդյունքներից	56
3.3. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը	
կախված ուռուցքային օջախները բնութագրող T սիմվոլից, նրանց քանակից, տեղակայումից և կրծքագեղձի ախտահարված քառորդակների թվից	58
3.4. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը	
կախված ավշային հանգույցները բնութագրող N սիմվոլից, հիվանդության TNM դասակարգումից	66
3.5. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը	
կախված ուռուցքի ընկալիչային կազմից.....	75
3.6. II փուլում եղած հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության	
պատկերը կախված զուգակցված բուժման եղանակներից հաշվի առնելով ուռուցքի ընկալիչային կազմը	80

ԱՄՓՈՓՈՒՄ.....	83
ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ	98
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ	99
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ	100

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

ԱՀԿ – առողջապաության համաշխարհային կազմակերպություն

ՈԻԱԿ – Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն

ER – էստրոգենային ռեցեպտոր (ընկալիչ)

PgR – պրոգեստերոնային ռեցեպտոր (ընկալիչ)

ՄՌՇ – մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն

ՈԻՁՀ – ուլտրաձայնային հետազոտություն

CT/ՀՇ – համակարգչային շերտագրություն

PET/ՊԵՏ – պոզիտրոն էմիսիոնային տոմոգրաֆիա

ՈւՀՇ – ուլտրաձայնային համակարգչային շերտագրություն

PET/CT – ՊԵՏ/ՀՇ – պոզիտրոն էմիսիոնային տոմոգրաֆիա/ համակարգչային շերտագրություն

ԷՍԳ – էլեկտրասրտագրություն

Ներածություն

Թեմայի արդիականությունը

Ուռուցքաբանությունը և նրա խնդիրները հանդիսանում են ժամանակակից առողջապահության և բժշկագիտության կարևորագույն ուղղություններից մեկը: Ըստ ԱՀԿ-ի տվյալների 21-րդ դարում ամբողջ աշխարհում կարճանագրվի ուռուցքային հիվանդացության խիստ աճ: Կանանց մոտ չարորակ նորագոյացությունների ընդհանուր կառուցվածքում կրծքագեղձի քաղցկեղը զբաղեցնում է առաջին տեղը: Հայաստանում 2015 թվականին հայտնաբերվել է կրծքագեղձի քաղցկեղի 1033 նոր դեպք:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի ընդհանուր հիվանդացության աճին զուգընթաց մեծանում է նաև բազմաօջախային (մուլտիֆոկալ-օջախների տեղակայում կրծքագեղձի նույն քառորդակում) և բազմակենտրոն (մուլտիցենտրիկ-օջախների տեղակայում կրծքագեղձի տարբեր քառորդակներում) ախտահարմամբ հիվանդների թիվը՝ կապված հետազոտության եղանակների կատարելագործման և զգայունության բարձրացման հետ:

Նպատակը

Թեմայի նպատակն է վերլուծել ՀՀ ԱՆ Բ. Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում 2000-2010 թթ. ժամանակահատվածում կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով 280 հիվանդների բուժման արդյունքները, որոնց հիման վրա առաջարկել բուժման օպտիմալացման եղանակներ:

Խնդիրները

1. Ուսումնասիրել կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի հաճախականությունը (տեսակարար կշիռը) կրծքագեղձի քաղցկեղի ընդհանուր կառուցվածքում:

2. Ուսումնասիրել կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն ախտահարումներով հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղային, ռեգիոնար և հեռավոր

կրկնողության հաճախականությունը, ինչպես նաև հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները:

3. Պարզաբանել բուժման եղանակների հաջորդականության և համակցության ազդեցությունը հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների վրա:

4. Ուսումնասիրել առանձին կլինիկական (հիվանդների տարիք, ուռուցքային օջախների տեղակայում, քանակ, չափսեր և այլն) և մորֆոլոգիական (հյուսվածաբանական կառուցվածք, չարորակության աստիճան, ռեզիոնար մետասթազների առկայություն և այլն) գործոնների պրոգնոստիկ և պրեդիկտիվ արժեքները կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղի բուժման ժամանակ:

5. Հետազոտել մոլեկուլյար-գենետիկ ենթատիպերի (ER/PgR- և HER2- ընկալիչների էքսպրեսիայի) հաճախականությունը կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում, ինչպես նաև վերլուծել նշված խմբերում բուժման արդյունքները:

Հետազոտության առարկան

Հետազոտության առարկան է ՀՀ ԱՆ Բ. Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում 2000-2010 թթ. ժամանակահատվածում կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով 280 հիվանդների բուժման արդյունքների բազմագործոն վերլուծությունը:

Առաջարկված թեմայի նորույթը

Առաջին անգամ կկատարվի ՀՀ ԱՆ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի 10 տարվա (2000-2010թթ.) ժամանակահատվածում կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների բուժման արդյունքների բազմագործոն վերլուծություն: Արդյունքների հիման վրա կտրվեն կոնկրետ եզրահանգումներ, հետազոտման և բուժման օպտիմալացված եղանակներ և գործնական խորհուրդներ կլինիկայում ղեկավարվելու համար:

Հետազոտության բազան

ՀՀ ԱՆ Բ. Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն:

ԳԼՈՒԽ 1

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

Կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղի ախտորոշման և բուժման ժամանակակից եղանակները

Ուռուցքաբանությունը առողջապահության և բժշկագիտության կարևորագույն ուղղություններից մեկն է: Կանանց մոտ չարորակ նորագոյացությունների ընդհանուր կառուցվածքում կրծքագեղձի քաղցկեղը զբաղեցնում է առաջին տեղը: Ինչպես ամբողջ աշխարհում, այնպես էլ Հայաստանում տարեց-տարի աճում է կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների թիվը. 2015 թ. հայտնաբերվել է կրծքագեղձի քաղցկեղի 1033 նոր դեպք: Ըստ ԱՀԿ-ի տվյալների 21-րդ դարում ամբողջ աշխարհում կարճաժամկետի ուռուցքային հիվանդացության խիստ աճ:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի ընդհանուր հիվանդացության աճին զուգընթաց մեծանում է նաև բազմաօջախային (մուլտիֆոկալ-օջախների տեղակայում կրծքագեղձի նույն քառորդակում) և բազմակենտրոն (մուլտիցենտրիկ-օջախների տեղակայում կրծքագեղձի տարբեր քառորդակներում) ախտահարմամբ հիվանդների թիվը՝ կապված հետազոտության եղանակների կատարելագործման և զգայունության բարձրացման հետ [21]:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղը տարբեր հեղինակների տվյալներով տատանվում է 13-75 % սահմաններում [22]: Ընդ որում, բազմաօջախային և բազմակենտրոն ախտահարումները կարող են ունենալ տարբեր հյուսվածաբանական կառուցվածքներ [38, 89]: Ըստ որոշ հեղինակների իրական բազմաօջախայնությունն այն է, երբ առկա է անկախ կանցերոգենեզ յուրաքանչյուր օջախում, որն արտահայտվում է ոչ միայն գենետիկական, այլ նաև տարբեր ձևաբանական կառուցվածքով: Կրծքագեղձի տարբեր հատվածներում միևնույն ձևաբանական կառուցվածքով նորագոյացությունները նպատակային է համարել բազմակենտրոն աճ և դիտարկել որպես ներօրգանային մետասթազավորում [113]:

Բուժման գործընթացի ճիշտ կազմակերպման և առավել բարենպաստ ելք ակնկալելու համար կարևոր գործոն է համարվում կրծքագեղձի բազմաօջախային/ բազմակենտրոն քաղցկեղի հայտնաբերումը, որը ժամանակակից բժշկության մեջ կարելի է իրականացնել տարաբնույթ ախտորոշիչ մեթոդներով:

Ուլտրաձայնային հետազոտությունը և մամոգրաֆիան հանդիսանում են կրծքագեղձի հետազոտման հիմնական մեթոդները, դրանք ունեն բարձր զգայունություն և յուրահատկություն, լրացնում են մեկը մյուսին, իսկ վերջիններիս համատեղ կիրառությունը էլ ավելի է բարձրացնում նրանց ախտորոշիչ արժեքը [5, 126]:

Սոնոգրաֆիան ունի տեղեկատվական մեծ արժեք ինչպես արտահայտված գեղձային (dense breast), այնպես էլ ճարպային (fatty breast) հյուսվածքի գերակշռությամբ կրծքագեղձում, իսկ մամոգրաֆիայի դեպքում՝ առավելապես վերջինիս պարագայում [27]: Սոնոգրաֆիան կարելի է կիրառել անկախ սեռից տարիքային բոլոր խմբերում, քանի որ այն անվնաս է հիվանդի համար:

Մինչ այսօր ամբողջ աշխարհում լայն տարածում և կիրառություն ստացած ժապավենային մամոգրաֆիկ սարքավորումներն իրենց տեղը զիջում են նոր սերնդի թվային մամոգրաֆիկ տեխնոլոգիաներին, որոնք օժտված են ավելի բարձր զգայունությամբ: Վերջիններս ունեն մի շարք առավելություններ. մասնավորապես, հետազոտության արդյունքն արտացոլվում է համակարգչի էկրանին, որը մեծացնելով և փոքրացնելով կարելի է ավելի ճշգրիտ տեղեկություն ստանալ, անհրաժեշտության դեպքում համացանցի միջոցով տեղեկատվությունն ուղարկել ցանկացած այլ մասնագետի՝ համատեղ քննարկման և որոշում կայացնելու համար [10]: Ի տարբերություն սովորական մամոգրաֆի, որը պատկերը ցուցադրում է մեկ հարթության մեջ, վերջին սերնդի մամոգրաֆներն ունեն տոմոսինթեզի հնարավորություն, որը պտտական շարժմամբ կատարելով նկարներ, համադրում է դրանք մի ընդհանուր եռաչափ պատկերում (3D), թույլ է տալիս տարբեր անկյուններից դիտել այն ըստ տեղակայման և խորության՝ հնարավորություն ընձեռելով ստանալ առավել լիարժեք պատասխան: Դիտումն ըստ խորության հնարավորություն է տալիս

տարանջատել համադրված ուռուցքները՝ բացահայտելով բազմաօջախային/բազմակենտրոն բնույթը [20, 73, 96, 97]:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի բազմաօջախային/բազմակենտրոն, ինչպես նաև գաղտնի (occult) ախտահարումների հայտնաբերման առավել տեղեկատվական եղանակը համարվում է մագնիսառեզոնանսային շերտագրությունը (ՄՌՇ), որի ախտորոշիչ զգայունությունը և յուրահատկությունը զգալիորեն գերազանցում է հետազոտության մյուս եղանակների (մամոգրաֆիա, ՈւձՀ) նույն ցուցանիշներին [28, 32, 51, 55, 58, 93]: Առավել կարևորվում է նրա ախտորոշիչ արժեքը կրծքագեղձի արտահայտված գեղձային հյուսվածքի դեպքում (երիտասարդ կանանց մոտ), երբ հետազոտության մյուս եղանակներն ունեն ավելի ցածր տեղեկատվական արժեք [107]: ՄՌՇ-ն կարևոր է կիրառել բարձր ռիսկի երիտասարդ կանանց մոտ [79]: Ի հաշիվ նրա խիստ բարձր զգայունության և որոշ չափով ցածր յուրահատկության՝ ՄՌՇ-ն հայտնաբերում է գոյություն ունեցող համարյա բոլոր ախտաբանական փոփոխությունները՝ դրանով իսկ նպաստելով հնարավոր բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի վաղ հայտնաբերմանը [78, 105, 118, 123]: ՄՌՇ-ի միջոցով առավել ճշգրիտ է որոշվում ինչպես նույն, այնպես էլ մյուս կրծքագեղձում հնարավոր այլ փոքր օջախների առկայությունն ու տեղակայումը, ինչպես նաև *Ca in situ* ձևերի, չարորակ տիպի կալցինատների և նրանց տեղում հետագայում հավանական զարգացող չարորակ ուռուցքների հայտնաբերումը [14, 17, 83, 84, 93, 101, 108]: Դեռ ավելին, ՄՌՇ-ն կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների 30 %-ի մոտ փոխում է բուժման եղանակի ընտրությունը [19, 67, 75, 106]: Հաշվի առնելով հետազոտության դժվարամատչելիությունը՝ այն որպես սկրինինգային մեթոդ չի կիրառվում [28, 115]:

Սցինտիմամոգրաֆիան ռադիոիզոտոպային հետազոտություն է, որն իրականացվում է տեխնեցիումի իզոտոպի ռադիոնուկլիդի միջոցով (^{99m}Tc]tetrafosmin): Ի համեմատ հետազոտության ստանդարտ եղանակների, այն ունի ավելի բարձր զգայունություն՝ 93.2 %, և, միևնույն ժամանակ, ցուցաբերում է նաև կեղծ բացասական պատասխաններ: Առավել նշանակալի է մեթոդի բարձր տեղեկատվական արժեքը կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի հայտնաբերման հարցում: Հաշվի առնելով մեթոդի բարձր ինքնարժեքը և

տեխնիկական դժվարությունները (կիսատրոհման կարճ պարբերություն, հատուկ սարքավորումներ)՝ սցինտիմամոգրաֆիան չի կիրառվում սկրինինգային ծրագրերում, բայց նպատակահարմար է կիրառել օրգանապահայան վիրահատություններից առաջ (մոտ 16 % դեպքերում փոխում է բուժման մարտավարությունը) [116, 124]:

Համակարգչային շերտագրությունը (CT/ՀՇ) կիրառվում է կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի հայտնաբերումից հետո, որպես ախտորոշման հաջորդ փուլ, պրոցեսի տարածվածության գնահատման և հետագա բուժման մարտավարության որոշման համար [3, 13, 29, 48, 120]:

Պոզիտրոն էմիսիոնային շերտագրումը (PET/ՊԵՏ) խիստ բարձր զգայունությամբ օժտված հետազոտություն է: Գլյուկոզայի հետ կապված, երակային համակարգով ներմուծվելով օրգանիզմ՝ ռադիոֆարմ պրեպարատը ներգրավվում և կուտակվում է առավելապես ակտիվ կիսվող բջիջներում, իսկ ինչպես հայտնի է, ուռուցքային բջիջներն ունեն ֆունկցիոնալ բարձր ակտիվություն: Հյուսվածքների ֆունկցիոնալ ակտիվության մասին պատասխանը ձևավորվում է անջատված դրական լիցքավորված պոզիտրոնների ընկալման հիման վրա: Այս եղանակով հնարավոր է հայտնաբերել քաղցկեղի նույնիսկ ոչ ինվազիվ (Ca in situ) ձևերը [42]:

Ուլտրաձայնային համակարգչային շերտագրությունը (ՈւՀՇ) բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ախտորոշման գործում առավելապես տեղեկատվական է երիտասարդ կանանց մոտ կոշտ գեղձային հյուսվածքի պարագայում, արտահայտված ֆիբրոզ-կիստոզ մաստոպաթիայի ժամանակ, իմպլանտների, արտահայտված բորբոքային, այտուցային և այլ ֆոնային հիվանդությունների պարագայում, առավելապես ուռուցքի փոքր չափերի դեպքում: Փոքր ուռուցքների (0,4-0,9 սմ) իրար խիստ մոտ կամ միմյանց վրա դասավորված լինելու դեպքում է միայն, որ ՈւՀՇ-ով հնարավոր չի լինում տարբերակել բազմաօջախայնությունը: Այս մեթոդի զգայունությունը կազմում է 83,6 %, յուրահատկությունը՝ 86,9 %, իսկ ճշգրտությունը՝ 79,9 %:

Տեխնիկայի վերջին նվաճումներից է համարվում պոզիտրոն էմիսիոնային շերտագրության (PET/ՊԵՏ) և համակարգչային շերտագրության (CT/ՀՇ) հիման վրա ստեղծված հիբրիդային նորագույն սարքավորումը (միջազգային անվանումը PET/CT),

որն իր մեջ ներառում է երկու մեթոդների հնարավորությունները՝ միաժամանակ տալով ինչպես ֆունկցիոնալ, այնպես էլ անատոմիական խիստ ճշգրիտ և բարձր տեղեկատվությամբ պատասխան [60, 62, 104 64]: Այս եղանակով հայտնաբերվում են հնարավոր բոլոր ինչպես առաջնային, այնպես էլ երկրորդային օջախները [57, 59, 61, 68, 132]: Որոշ հեղինակների կարծիքով այս մեթոդի զգայունությունը հասնում է մինչև 100 %, իսկ յուրահատկությունը՝ 98 % [49, 65]: Մեթոդի կիրառությունը սահմանափակվում է նրա բարձր ինքնարժեքի և մի շարք երկրներում համապատասխան սարքավորման բացակայության պատճառով:

Կրծքագեղձի հիվանդությունների, մասնավորապես բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ախտորոշման համար վերը նկարագրված մեթոդներից յուրաքանչյուրն ունի իր դերն ու նշանակությունը, որոնցից, իհարկե, սոնոգրաֆիան և մամոգրաֆիան համարվում են «ոսկե ստանդարտ», իսկ հավելյալ մեթոդները կիրառվում են ըստ անհրաժեշտության՝ ցուցաբերելով անհատական մոտեցում:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման կարևորագույն պայման է հանդիսանում ուռուցքի չարորակության փաստի հաստատումը, առավել ևս նրա հյուսվածաբանական տեսակի հայտնաբերումը:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի հյուսվածաբանական դասակարգման կլինիկական նշանակությունը նրանց ստորաբաժանումն է ըստ հիվանդության կանխատեսման: Հիվանդության առավել բարենպաստ կանխատեսում ունեն քաղցկեղի տուբուլյար, լորձային, մեդուլյար, ադենոկիստոզ ձևերը, ավելի պակաս բարենպաստ են Պեջետի և մետապլազիայով քաղցկեղի ձևերը: Սրանք կազմում են ընդհանուրի մոտ 10-15 %-ը: Ավելի հաճախ հանդիպում են ինֆիլտրացնող ծորանային և ծորանային քաղցկեղ ներծորանային բաղադրիչի գերակշռությամբ ձևերը՝ մոտ 60 %, ինչպես նաև բլթակային քաղցկեղը՝ մոտ 25 %: Վերջինս էլ, որոշ տվյալների համաձայն, ունի կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն և երկկողմանի ախտահարման միտում: Բավականին հաճախ հանդիպում է նաև տարբեր հյուսվածաբանական ձևերի զուգակցում. առավել հաճախ՝ ծորանային և բլթակային, կամ էլ ծորանային և ծորանային քաղցկեղ ներծորանային բաղադրիչի գերակշռությամբ: Ի դեպ այս զուգակցումների ժամանակ կանխատեսումն ավելի անբարենպաստ է:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի, մասնավորապես բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի, բուժման համար այլևս բավարար չէ միայն ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակի որոշումը, կամ առավել ևս միայն չարորակության փաստի հաստատումը: Ժամանակակից մոտեցումները թելադրում են ուռուցքի ձևաբանական և կանխորոշիչ գործոնների՝ մարկերների, հնարավորինս մանրամասն վերլուծություն, և ապա, արդյունքների հիման վրա համապատասխան մարտավարությամբ բուժման կազմակերպում:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի կանխատեսման մեջ տարբերում են մարկերների երկու հիմնական խումբ՝ հյուսվածքային և մոլեկուլյար:

Հյուսվածքային մարկերներն են.

- սեռական հորմոնների ընկալիչները;
- աճի գործոնները և նրանց ընկալիչները (էպիդերմալ աճի գործոն, HER 2 neu, ինքնակարգավորման աճի ցուցանիշ);
- պլազմինոգենի ակտիվացման համակարգը;
- նեոանգիոգենեզի կարգավորման գործոնները:

Մոլեկուլյար գենետիկ մարկերները բաժանվում են երկու խմբի՝ օնկոգեններ և հակաօնկոգեններ:

Օնկոգեններն են.

- *Erb B* գեների ընտանիք;
- *myc* գեների ընտանիք;
- *bcl 1*, *int-2*, *hst 1* գեներ;
- *ras* գեների ընտանիք;
- *NAT* գեներ:

Հակաօնկոգեններն են (գեն-սուպրեսորներ).

- *qեն p 53*;
- *BRCA1* և *BRCA2* (*breast cancer associated genes*):

Ուռուցքային ընկալիչների մարկերների որոշումը կարևոր դրույթ է կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի բուժման հարցում: Վերջիններս որոշվում են անմիջականորեն ուռուցքային հյուսվածքների մեջ: Այս գործոնը դասվում է բջջային

մարկերների թվին, որոնք առաջին հերթին էստրոգենի, ապա և պրոգեստերոնի հանդեպ ընկալիչներն են: Էստրոգենի հանդեպ ընկալիչների առկայության ժամանակ բուժումը ենթադրում է օրգանիզմից էստրոգենի աղբյուրի հեռացում (քիմիաբուժում, ճառագայթային և վիրահատական կաստրացիա), հակազդմանն ուղղված միջոցների կիրառում (հակաէստրոգենների, արոմատազայի արգելակիչների կիրառում): Պրոգեստերոնի հանդեպ ընկալիչների առկայությունը կարևորվում է առավելապես այն բանով, որ ուռուցքային բջիջներում նրա սինթեզը պոտենցվում է էստրոգեններով, այն է, թե պրոգեստերոնի հանդեպ ընկալիչների առկայությունը վկայում է էստրոգենի հանդեպ ընկալիչների ֆունկցիոնալ ակտիվության մասին:

Առավել տեղեկատվականը և ճշգրիտը իմունոհիստոքիմիականն է, քանի որ այս դեպքում կարելի է որոշել ընկալիչների պատկանելիությունը ուռուցքին: Այս եղանակն առավել ճշգրիտ է արտացոլում դրական բջիջների տոկոսային հարաբերությունը և ռեակցիայի ինտենսիվության աստիճանը:

Էստրոգենի (ER) և պրոգեստերոնի (PgR) հանդեպ ընկալիչների առկայության կամ բացակայության կարգավիճակի որոշումը համարվում է կանխատեսման կարևորագույն դրույթներից մեկը: Այն հիմք է հանդիսանում հորմոնա- և քիմիաբուժման ընտրության ժամանակ: Գոյություն ունի որոշակի բացասական կորելացիոն կապ ուռուցքի չարորակության աստիճանի և էստրոգեն ու պրոգեստերոնային ընկալիչների կարգավիճակի միջև. էստրոգենի հանդեպ դրական ընկալիչներ ունեցող ուռուցքներն ունեն բարձր, իսկ բացասական ընկալիչներ ունեցող ուռուցքները՝ ցածր տարբերակում:

Հորմոնզգայուն ուռուցքներն ունեն բարենպաստ ընթացք: Էստրոգենային և պրոգեստերոնային ընկալիչների առկայությունը ենթադրում է էնդոկրին թերապիա, որի դեպքում արդյունավետությունը հասնում է մինչև 75 %, միայն էստրոգենային ընկալիչների առկայության դեպքում՝ մինչև 50 % և նույնիսկ բացասական ընկալիչային կարգավիճակի դեպքում այն նկատելի է շուրջ 10 %-ի մոտ: Չնայած որոշ դեպքերում դրական կարգավիճակի ժամանակ հնարավոր է բուժման հանդեպ ռեզիստենտություն (կայունություն), որն, ի դեպ, կարևոր կանխորոշիչ նշանակություն ունի:

Ուռուցքի կարևոր հատկանիշ է հանդիսանում ինքնակարգավորման աճի ցուցանիշը: Այն իրականանում է սպիտակուցների և ոչ մեծ պոլիպեպտիդների միջոցով, որոնք արտադրվում են հենց ուռուցքային հյուսվածքի տարբեր բջիջների կողմից (Էպիթելիալ բջիջներ, ֆիբրոբլաստներ, լիմֆոցիտներ և այլն) և խթանվում են արտադրող բջիջների (աուտոկրին մեխանիզմ) կամ հարևան բջիջների կողմից:

Էպիդերմալ աճի գործոնը նույնպես հանդիսանում է կարգավորող կարևորագույն գործոն: Նրա հանդեպ ընկալիչների առկայությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի բջիջներում, առավելապես ստերոիդ հորմոնների հանդեպ ընկալիչների բացակայության դեպքում, խիստ վատացնում է բուժման կանխատեսումը նույնիսկ վաղ փուլերում: HER 2 neu-ն Erb B ընտանիքի ընկալիչներից մեկն է, որին պատկանում է նաև էպիդերմալ աճի գործոնի ընկալիչը:

C-erb-B օնկոգենային խմբի՝ թիրոզինկինազների ընկալիչների ընտանիքի մեջ են մտնում տրանսմեմբրանային ընկալիչները ((Էպիդերմալ աճի գործոնի ընկալիչներ ((ErbB-1), ErbB-2 (HER 2 neu), ErbB-3 (HER3) և ErbB-4(HER4)), որոնք միտոգեն ազդանշանի կարգավորման կարևորագույն համակարգերից մեկն են [8, 11]: Արգելափակելով HER 2 neu-ն՝ էականորեն դանդաղում կամ դադարում է ուռուցքային աճը: Այս մարկերը հստակ կորելացիոն կապի մեջ է ուռուցքային պրոցեսի պրոգրեսիայի հետ, այսինքն՝ բարձր էքսպրեսիան ցույց է տալիս անախտադարձ և ընդհանուր ապրելիության ցածր ցուցանիշներ, քիմիա- և հորմոնալ բուժման հանդեպ ռեզիստենտություն, նույն և մյուս (կոնտրլատերալ) կրծքագեղձերում ուռուցքի կրկնողության բարձր հավանականություն [88]: HER 2 neu-ի հանդեպ ռեակցիայի բացակայության դեպքում հնգամյա ապրելիությունը հասնում է մինչև 75%, իսկ բարձր էքսպրեսիայի դեպքում իջնում մինչև 13 %: Կրծքագեղձի բազմաօջախային/ բազմակենտրոն քաղցկեղի տարբեր օջախների ուսումնասիրության ժամանակ HER 2 neu - (բացասական) և HER 2 neu + (դրական) արդյունքների դեպքում բուժումը կազմակերպվում է ըստ վատ կանխատեսման ցուցանիշի [72]:

Ուռուցքային հյուսվածքում իմունոհիստոքիմիական ճանապարհով ուռուցքային սպիտակուցի HER 2 neu (p 185) հայտնաբերումը հիմք է տալիս հիմնավորված կերպով

կիրառել հերցեպտին բուժական միջոցը, որը հանդիսանում է թիրախային (target) բուժման եղանակներից մեկը [8]:

Պլազմինոգենի ակտիվացման համակարգը հանդիսանում է մետասթատիկ պոտենցիալի ցուցանիշ: Պլազմինոգենի ակտիվացման բաղադրիչների ցուցանիշները և հարաբերակցությունը կարևոր դեր են խաղում չարորակ ուռուցքների մետասթատիկ և ներսփռանքային պրոցեսների ակտիվության, ինչպես նաև բարորակ ուռուցքների չարորակացման գնահատման գործում: Այս բաղադրիչների ընկճումը կարող է հանդիսանալ չարորակ ուռուցքների բուժման ռազմավարական ուղղություններից մեկը:

Բջջային տարրերի պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը ուռուցքի կենսաբանական վարքագծի հիմնական ցուցանիշներից մեկն է: Առավել հասանելի և ճշգրիտ է պրոլիֆերացիայի մարկերների՝ Ki 67 և PSNA ցուցանիշների որոշումը իմունոհիստոքիմիական եղանակով: Այս հակաձնի 50 %-ից բարձր էքսպրեսիան խոսում է ախտադարձի բարձր հավանականության մասին: Առկա է ակնհայտ կորելացիա ուռուցքի չարորակության աստիճանի և Ki 67-ի միջև: Այդ իսկ պատճառով պրոլիֆերատիվ ակտիվության օպտիմալ մարկեր է համարվում Ki 67 անտիգենի հանդեպ ռեակցիան: Դրական ռեակցիան կորելացվում է չարորակության աստիճանի և հակադարձ համեմատական է էստրոգենի և պրոգեստերոնի ընկալիչների հետ, ինչպես նաև հանդիսանում է կանխորոշիչ գործոն բուժման եղանակների ընտրության և արդյունքների համար [8, 11]:

Անգիոգենեզի մեջ կարևորագույն դեր է տրվում անոթի էպիթելի աճման գործոնին (VEGF): Ուռուցքային աճին զուգընթաց, գոյություն ունեցող անոթների հիման վրա, ակտիվ բաժանվող բջջիներին սննդային նյութերով ապահովման համար, տեղի է ունենում նոր անոթների առաջացում (նեոանգիոգենեզ): Վերջինիս առանձնահատկությունն այն է, որ այն միտոգեն ակտիվությամբ օժտված է միայն էնդոթելիալ բջջիների հանդեպ: Նեոանգիոգենեզի բարձր ցուցանիշը վատ կանխորոշիչ գործոն է: Այս ցուցանիշը դեռևս չունի կլինիկական լայն կիրառություն [9]:

Կլինիկական մեծ նշանակություն և կիրառություն ունեն ուռուցքային բջջիների՝ միմյանց և շրջապատող հյուսվածքների հետ, փոխհարաբերությունների ուսումնասիրությունը: Այդ նպատակով ուսումնասիրվում են բջջիների ադիեզիվ

ունակությունները, որը կատարվում է ադիեզիվ մոլեկուլների հանդեպ հակամարմինների միջոցով:

Կարևոր է կրծքագեղձի քաղցկեղի բջիջների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը գնահատող մարկերների ուսումնասիրությունը, որոնք թույլ են տալիս գնահատել հիվանդության ընթացքը, բուժման եղանակների ընտրությունը և դրանց հանդեպ ենթադրյալ պատասխանը: Այդպիսի մարկերներից են օնկոգենների ամպլիֆիկացիայի մարկերները ((c-erb-B2 (HER 2 neu և bcl-2, գեն ճնշիչների մուտացիայի մարկերները (p 53, Rb):

p 53-ի մուտացիան կորելացվում է ուռուցքային բջիջների ցածր տարբերակման, էստրոգենների հանդեպ ընկալիչների ցածր զգայունության և պրոլիֆերատիվ ինդեքսի բարձր ցուցանիշի հետ, այսինքն, հիվանդության բացասական կանխատեսման, ընդհանուր և տեղային ցածր անախտադարձ ապրելիության, քիմիա- և ճառագայթային բուժման հանդեպ ցածր զգայունության հետ [24, 41, 80, 85, 129]:

BRCA-1-ը (breast cancer associated genes) նույնպես հանդիսանում է գեն ճնշիչ: Այն կարևորվում է կրծքագեղձի քաղցկեղի սպորադիկ՝ 50 %, և ձգձգված ընտանեկան վերհուշով՝ 10-45 %, ինչպես նաև ձվարանների քաղցկեղով՝ մոտ 70 % կանանց մոտ: Ինչպես կանանց, այնպես էլ տղամարդկանց կրծքագեղձի ընտանեկան քաղցկեղի զարգացման հարցում ավելի մեծ է BRCA-2-ի դերը: Այս գենների էքսպրեսիայի կորուստը կորելացվում է պրոլիֆերացիայի ակտիվացման (Ki 67 հակագենի հանդեպ պրոլիֆերատիվ ակտիվության մեծացում) և առաջնային ուռուցքի չափերի մեծացման հետ: Էստրոգենները կարող են բերել BRCA-1 և BRCA-2-ի էքսպրեսիայի բարձրացմանը նպաստող սպիտակուցների սինթեզի խթանմանը:

Հիվանդության ընթացքն ու ելքը կանխատեսելու համար վերը նկարագրված ցուցանիշները խմբավորել են երկու հիմնական խմբերի մեջ՝ պրոգնոստիկ և պրեդիկտիվ: Պրոգնոստիկ գործոնները կորելացվում են ապրելիության ցուցանիշների հետ, ազդում են հիվանդության կանխատեսման վրա և կապ չունեն բուժման հետ: Պրեդիկտիվ գործոնները կորելացվում են բուժման արդյունքների հետ՝ անկախ կանխատեսումից, հաշվի են առնվում բուժման կազմակերպման ժամանակ:

Մարկերների մի մասն ունի պրոգնոստիկ, մյուս մասը՝ պրեդիկտիվ, մի որոշ մասն էլ՝ թե պրոգնոստիկ, և թե պրեդիկտիվ արժեք [98, 109]:

Պրոգնոստիկ և պրեդիկտիվ գործոնները բաժանվում են 2 հիմնական խմբերի՝ ձևաբանական և մոլեկուլյար: Ձևաբանական խմբի ցուցանիշներն են՝ ուռուցքի չափ, ուռուցքի աճման տիպ /սահմանափակ, դիֆուզ/, մետասթատիկ ախտահարված ավշահանգույցների քանակ, ուռուցքի հյուսվածաբանական տիպ, հյուսվածաբանական չարորակության աստիճան, արյունատար և ավշային անոթներում ուռուցքային բջիջների ներած: Մոլեկուլյար խմբերում ընդգրկված են միտոտիկ ինդեքսը, միտոզինը, Ki 67-ը, էստրոգենի և պրոգեստերոնի ընկալիչները, HER 2 neu, C-erb-2, և PA, PAI-1, PAI-2, VEGF, թիմիդիլֆոսֆորիլազա, Bcl-2, և p 53 ցուցանիշները [2]:

Պրոգնոստիկ գործոններից են ուռուցքի չափը, աճման ձևը, չարորակության աստիճանը, ռեգիոնար ավշահանգույցների քանակը և նրանցում մետասթատիկ ախտահարվածների թիվը, արյունատար և ավշային անոթների մեջ ներածը, որոնց այլ կերպ անվանում են նաև Նոթինգեմի պրոգնոստիկ ինդեքս [37]:

Պրոգնոստիկ կարևոր արժեք ունեն նաև պրոլիֆերացիայի գործոնները: Մի խումբ հեղինակներ եկել են այն եզրակացության, որ միայն չարորակության աստիճանը և էստրոգեն ռեցեպտորային կարգավիճակն են հանդիսանում ուռուցքի լրիվ հետաճի հեռակա բարենպաստ արդյունքի ինչպես պրոգնոստիկ, այնպես էլ պրեդիկտիվ անկախ գործոնները [77]: Մի այլ խումբ հեղինակների կարծիքով հավաստի պրեդիկտիվ արժեք ունեն միայն S փուլում գտնվող բջիջների ֆրակցիան, միտոտիկ ինդեքսը և Ki 67-ի մակարդակը:

Տեղեկատվական է միտոտիկ ինդեքսի ցուցանիշը, ընդ որում առավելապես կարևոր է բուժման ընթացքում նրա դինամիկ հսկողությունը: Մեկ այլ հետազոտության արդյունքում պարզ է դարձել, որ բարձր միտոտիկ ակտիվությունը և Ki 67-ը ասոցացվում են p 53 գենի մուտացիայի հետ, և այս դեպքում խիստ ցածր է նեոադյուվանտ քիմիաբուժումից ակնկալվող բարձր արդյունքի հավանականությունը և անբավարար են բուժման հեռավոր արդյունքները [12]:

Ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարման ER + (դրական) ուռուցքով հիվանդների 5-ամյա ապրելիությունը 20 %-ով բարձր է՝ համեմատ ER - (բացասական)

ուռուցքով հիվանդների: Իսկ մեկ այլ հետազոտության արդյունքները հաստատում են, որ ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարման բացակայության դեպքում էլ գոյություն ունի տարբերություն ER + և ER - ուռուցքով հիվանդների ապրելիության միջև, չնայած այս դեպքում այն ավելի քիչ է արտահայտված:

Մասնագետների կողմից կատարված մեծածավալ հետազոտության արդյունքում (17000 հիվանդ) պարզվեց, որ ER բացասականի դեպքում հիվանդության ախտադարձի մեդիանան 3 տարի է, իսկ ER դրականի դեպքում՝ մոտ 8.5 տարի [99]: Ըստ հեղինակի, ռեցեպտորային կարգավիճակը չունի պրոգնոստիկ նշանակություն, առավել նշանակալի պրոգնոստիկ գործոններ են հանդիսանում ուռուցքի չափը և հյուսվածաբանական չարորակության աստիճանը: Իրականում խոսքը գնում է կրկնապատկման ժամանակի մասին (այսինքն՝ աճման արագության): ER բացասականի դեպքում կրկնապատկման ժամանակը 90 օրից պակաս է, իսկ ER դրականի դեպքում՝ 100-200 օր: Այստեղից էլ կարելի է անել հետևություն, որ ստերոիդ հորմոնների էքսպրեսիան պատկանում է թե պրոգնոստիկ, և թե պրեդիկտիվ գործոնների թվին:

2004թ-ին ASCO-ի կողմից ներկայացված հետհայաց հետազոտության արդյունքում բացահայտվեց, որ միայն HER 2 neu-ն ունի ինքնուրույն պրոգնոստիկ նշանակություն՝ անկախ ուռուցքի չափից և հորմոնալ ռեցեպտորային կարգավիճակից: Մի շարք հետազոտությունների մեջ հատկանշվում է HER 2 neu-ի առանցքային դերն ու նշանակությունը տարբեր քիմիաթերապիաբանության և դրանցով բուժման սխեմաների ընտրության և կիրառման, ինչպես նաև արդյունքների գնահատման ժամանակ [119]:

Ներկայումս գոյություն ունեցող բազմաթիվ մարկերներից միայն մի քանիսն են խորհուրդ տրվում լայն կլինիկական կիրառման համար, մասնավորապես ER, PgR, HER 2 neu, Ki 67, որոնց արդյունքների հիման վրա էլ կատարվում է բուժման մարտավարության ընտրությունը և ենթադրվում է հիվանդության հնարավոր հավանական ընթացքը և ելքը: Ընդ որում, երբ առկա է ER, PgR, HER 2 neu, Ki 67 գործոնների տարամիտում տարբեր օջախներում, բուժումը կազմակերպելու ժամանակ հաշվի են առնվում առավելապես անբարենպաստ կանխորոշող ցուցանիշները [30]:

Կրծքագեղձի հիվանդությունների, մասնավորապես բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի, ուսումնասիրության և ախտորոշման ամբողջ զինանոցի մեջ փոքր, բայց կարևոր մասն է կազմում հյուսվածքային և մոլեկուլյար գենետիկ մարկերների ուսումնասիրությունը:

Ուռուցքային պրոցեսի ուսումնասիրման առավել ժամանակակից մոտեցում ցուցաբերելու և հնարավորինս լիարժեք ու ճշգրիտ բուժում կազմակերպելու համար վերը նկարագրված յուրաքանչյուր ցուցանիշ ունի իր դերն ու նշանակությունը: Ելնելով ցուցանիշների ուսումնասիրության դժվարամատչելիության հանգամանքից՝ հետազոտությունները կատարվում են ըստ անհրաժեշտության՝ ցուցաբերելով անհատական մոտեցում: Այս ամենի կարևորությունը բժշկի կողմից՝ ի օգուտ բուժման մարտավարության կազմակերպման, հետազոտությունների ճիշտ ընտրության և հաջորդականության պահպանումն է՝ ակնկալելով մոտակա և հեռավոր անախտադարձ ապրելիության բարձր ցուցանիշներ:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի առանձնահատկություններից մեկն այն է, որ յուրաքանչյուր օջախ կարող է հանդիսանալ առաջնային օջախ: Դրանք որպես կանոն ունեն միևնույն հյուսվածաբանական, գենետիկական և ընկալիչային կազմ, այն է թե նույն ուռուցքի կլոններն են [34]: Ավելի հազվադեպ հանդիպում է իրական բազմաօջախայնություն, այսինքն օջախներն ունեն տարբեր կազմություն [91, 113] և ինքնուրույն կերպով կարող են տալ ինչպես հեռավոր, այնպես էլ ռեգիոնար մետասթազներ [26]: Սա առավելապես արտահայտվում է քաղցկեղի բազմակենտրոն, քան թե բազմաօջախային ձևի ժամանակ, որը բացատրվում է բազմակենտրոն քաղցկեղի տարբեր քառորդակներում տեղակայմամբ և, հետևաբար, տարբեր ուղղություններով ավշային հիմնական հոսքով, որով և պայմանավորված է մետասթազավորման լայն միջակայքը: Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի օջախների քանակի ավելացմանը զուգընթաց մեծանում է նաև ռեգիոնար մետասթազավորման հաճախականությունը [70]: Ըստ Լետյագինի 2 ուռուցքային օջախներ ունեցող 269 հիվանդներից 159-ի մոտ (59,1 %) նկատվել է ավշահանգույցների մետասթազավորում, իսկ 3 և ավելի օջախներ ունեցող 17 հիվանդներից՝ 13-ի (76,5 %) մոտ [9]:

Քանի որ կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ գործ ունենք մեկից ավելի ուռուցքային օջախների հետ, ըստ միջազգային TNM դասակարգման T չափանիշի գնահատման ժամանակ առաջանում է օբյեկտիվության խնդիր: Որպեսզի հիվանդության կանխատեսումը առավելագույնս օբյեկտիվ արտացոլվի, գոյություն ունեն մի շարք մոտեցումներ, թե ուռուցքի որ չափագրական բնութագիրը վերցնել որպես հիմք: Հետազոտողների մի խումբ, համեմատելով բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ամենամեծ ուռուցքի չափը, ուռուցքների գումարային չափը և ծավալը, եկել են այն եզրակացության, որ ուռուցքների գումարային չափը ուղիղ համեմատական է ավշային հանգույցների մետասթատիկ ախտահարվածությանը. հետևաբար ճիշտ է վերցնել ուռուցքների գումարային չափը [103]: Մեկ այլ խմբի կարծիքով տարբերության չկա հաշվի առնել ամենամեծ ուռուցքի, թե ուռուցքների գումարային չափը [16]: Կատարելով ավելի լայնածավալ հետազոտություն. համեմատելով մի կողմից միաօջախային քաղցկեղի ուռուցքի և մյուս կողմից բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ուռուցքների գումարային հավասարամեծ չափերը՝ մի խումբ հետազոտողներ եկել են այն եզրակացության, որ վերջինիս դեպքում հիվանդության կանխատեսումն ավելի վատ է: Սա վկայում է բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի կենսաբանական առանձնահատկությունների մասին [15, 31]:

Ըստ միջազգային դասակարգման չափի միավոր ընդունված է համարել ամենամեծ ուռուցքի չափը, այլ ոչ թե ուռուցքների գումարային կամ ծավալային չափը, սա կլինիկորեն առավելագույնս ճիշտ է արտացոլում ուռուցքի և ռեգիոնար ավշահանգույցների միջև փոխադարձ կապը, մասամբ էլ նրանից են կախված հեռավոր ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի բազմաօջախայնությունը մատնանշում են ինդեքսում գրելով «m» (multicentric) տառը, այն համարվում է շատ կարևոր կանխորոշիչ գործոն [102]:

T չափանիշի օբյեկտիվացման համար կատարվել է փորձ, որի համար արվել է մաթեմատիկական մոդելավորում: Ընտրվել է որպես միավոր «K» ինդեքսը, որն

արտահայտում է ուռուցքների ընդհանուր ծավալի հարաբերությունը կրծքագեղձի ծավալին: «K» ինդեքսը որոշվում է հետևյալ բանաձևով.

$$K = \frac{2 \cdot (d_1^3 + d_2^3 + \dots + d_n^3)}{D^3} \cdot 100 \%,$$

որտեղ $d_1; d_2; \dots; d_n$ -ը ուռուցքների տրամաչափերն են, D -ն՝ կրծքագեղձի հիմնի տրամաչափը (հայտնի է, որ կրծքագեղձն ունի կիսագնդի, իսկ ուռուցքները՝ գնդի ձև): Կրծքագեղձի հիմնի միջին տրամաչափը 15-20 սմ է: Ուռուցքի 2 սմ-ից փոքր, 2-5 սմ, 5-10 սմ, 10 սմ և ավելի չափերի դեպքում «K» ինդեքսը համապատասխանաբար ընդունում է հետևյալ արժեքները. K_1 – մինչև 0.1 %, K_2 – մինչև 1 %, K_3 – մինչև 10 % և K_4 – 10 %-ից ավելի [9]:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի չարորակության աստիճանը կարևոր գործոն է. այն որոշվում է մի քանի ցուցանիշների համադրությունից: Այդ ցուցանիշներն են.

- տուբուլյար կամ գեղձային կառուցվածքներ. > 75 % - 1 միավոր, 75-10 % - 2 միավոր, < 10 % - 3 միավոր;
- կորիզային բազմաձևություն (պոլիմորֆիզմ). մանր միաձև (մոնոմորֆ) բջիջներ - 1 միավոր, չափավոր բազմաձև բջիջներ - 2 միավոր, արտահայտված բազմաձև բջիջներ - 3 միավոր;
- x 40 խոշորացմամբ 10 տեսադաշտերում միտոզի կառուցվածքների քանակով. 0-5 - 1 միավոր; 6-10 - 2 միավոր, > 11 - 3 միավոր:

Միավորների գումարը որոշում է չարորակության աստիճանը. 3-5 միավոր - I աստիճան; 6-7 միավոր - II աստիճան; 8-9 միավոր - III աստիճան [11]:

Չարորակության աստիճանը խիստ կարևոր կանխորոշիչ գործոն է հանդիսանում մինչև 35 տարեկան հիվանդ կանանց մոտ կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում [79]:

Ուռուցքի տեղային տարածվածությունը նույնպես մեծ նշանակություն ունի հիվանդության կանխատեսման հարցում: Այն կարող է տեղի ունենալ հարակից ծորաններով և բլթակներով, և որ ավելի կարևոր է՝ արյունատար և ավշային անոթներով: Տեղային տարածվածությունը առավել բնորոշ է ոչ ինֆիլտրացնող բլթակային, ներծորանային կամ էլ ներծորանային բաղադրիչի գերակշռությամբ ինֆիլտրացնող ծորանային քաղցկեղին, որոնք էլ կարող են հանդես գալ «փոքր» կամ

տեղային (Ca in situ) քաղցկեղների ձևով: Սրանց ախտորոշումը երբեմն հետազոտման լրացուցիչ գործիքային եղանակների կիրառություն է պահանջում [78]: Տեղային տարածվածության հայտնաբերումը կարևոր է բազմաօջախային/ բազմակենտրոն քաղցկեղի բացահայտման, պլանավորվող օրգանապահպան վիրահատության կազմակերպման, կտրվածքի եզրերի աբլաստիկության գնահատման և հետագայում տեղային կրկնողությունից խուսափելու համար [1]:

Շատ կարևոր է նաև մաստոպաթիաների՝ առավելապես նրանց դիֆուզ պրոլիֆերատիվ ձևերի վաղ հայտնաբերումը, բուժումը և դինամիկ հսկողությունը, քանի որ վերջիններս կարող են որպես ֆոն հանդիսանալ բազմաօջախային/ բազմակենտրոն քաղցկեղի առաջացման համար, իսկ օջախային և ոչ պրոլիֆերատիվ ձևերը այս տեսանկյունից բարդույթ չեն ներկայացնում: Ատիպիկ բլթակային հիպերպլազիան ունի բազմակենտրոն զարգացման միտում, որի հիման վրա բազմաօջախային/բազմակենտրոն բլթակային տիպի քաղցկեղի զարգացման հավանականությունը 55-ից 60 տարեկանում 3 և 45-ից 47 տարեկան կանանց մոտ 9-14 անգամ բարձր է համեմատ ընդհանուր պոպուլյացիայի: Որպես կանոն սա կլինիկորեն ոչ մի կերպ չի դրսևորվում և հայտնաբերվում է կրծքագեղձի սեկտորալ մասնահատման ենթարկված կանանց մոտ մորֆոլոգիական քննության ժամանակ:

Մաստոպաթիաների պրոֆիլերատիվ ձևերի իմացությունը և ճանաչումը արժևորվում է նրանց վաղ հայտնաբերմամբ և բուժմամբ՝ դրանով իսկ կանխարգելելով քաղցկեղի առաջացումը [7]: Մի խումբ հետազոտողների կողմից կատարվել է կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում արմատական հեռացված նյութի մանրամասն հյուսվածաբանական հետազոտություն: Ախտաբանական օջախի հարակից հյուսվածքների ուսումնասիրությամբ 287 հիվանդներից 249-ի (86,8 %) մոտ հայտնաբերվել է ֆիբրոզ կիստոզ հիվանդություն, ընդ որում 111-ի (44,6 %) մոտ՝ դրա պրոլիֆերատիվ ձևը [9]: Ուռուցքային պրոցեսի ավշային տարածվածության աստիճանը հանդիսանում է որոշիչ գործոն ուռուցքային պրոցեսի փուլի, բուժման մարտավարության և հիվանդության կանխատեսման համար: Ավշահանգույցների հյուսվածաբանական բնութագիրը հանդիսանում է կրծքագեղձի քաղցկեղի, մասնավորապես, բազմաօջախային/բազմակենտրոն ձևերի

կարևորագույն կանխատեսող բնութագրական գործոններից մեկը: Ավշային ճանապարհով մետասթազավորման վերաբերյալ կարծիքները տարբեր են. որոշ հետազոտողների կարծիքով կրծքագեղձի քաղցկեղի մեկ օջախի և բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում այն նույնն է, իսկ հետազոտողների մեկ այլ խումբ էլ այն կարծիքին է, որ ուռուցքային օջախների քանակի ավելացմանը զուգընթաց մեծանում է ավշային ճանապարհով մետասթազավորման հավանականությունը: Չնայած գոյություն ունեցող տարակարծությանը, ցանկացած դեպքում, այն հանդիսանում է կարևոր կանխորոշիչ գործոն [4]: Չորս և ավելի ավշային հանգույցների ախտահարման ժամանակ բացասական կանխատեսումը էականորեն տարբերվում է մեկ կամ երկու ավշային հանգույցների ախտահարման կանխատեսումից: Կանխատեսման համար խիստ կարևոր է այն, թե ուռուցքի ինչպիսի տեղակայման պարագայում որ խումբ ավշային հանգույցներն են ախտահարված՝ անութային I, II, III, ստորանրակային, վերանրակային, հարկրծոսկրային: Ոչ պակաս կարևոր է ավշային հանգույցի ձևաբանական հետազոտման հավաստիությունը, մասնավորապես, միկրոմետասթազաների հայտնաբերումը: Դրանց հայտնաբերման իմունոհիստոքիմիական եղանակը, ի տարբերություն հյուսվածաբանականի, օժտված է բարձր տեղեկատվությամբ, մոտ 20 % դեպքերում հայտնաբերելով մետասթատիկ ախտահարված ավշային հանգույցներ, ենթադրում է բուժման տակտիկայի այլ ընտրություն և փոխում է կանխատեսումը:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի ավշային ճանապարհով մետասթազավորումն իրականանում է հետևյալ ուղիներով.

- կրծքային (պեկտորալ) ուղի 60-70 % - հարկրծքային (պարամամար) և հետո նաև անութային ավշահանգույցներ
- ենթանրակային ուղի 20-30 % - ենթանրակային ավշահանգույցներ
- հարկրծոսկրային (պարաստերնալ) ուղի 10 % - հարկրծոսկրային ավշահանգույցներ
- խաչաձև ուղի 5 % - մյուս կողմի անութային ավշահանգույցներ և կրծքագեղձ

- հետկրծոսկրային ուղի 2 % - մեդիալ ավշահանգույցներ՝ շրջանցելով հարկրծոսկրայինը
- միջկրծքային (տրանսպեկտորալ) ուղի (հազվադեպ) – կենտրոնական (վերին) ավշահանգույցներ
- Գերոտի ավշային ուղի (հազվադեպ) – էպիգաստրալ և որովայնի խոռոչի ավշահանգույցներ
- ներմաշկային ուղի (հազվադեպ) – որովայնի առաջային պատով դեպի աճուկային ավշահանգույցներ

Ռեգիոնար (լիմֆոգեն) մետասթազավորումը անուֆային, ենթանրակային, վերանրակային, ենթաթիակային, հարկրծոսկրային ավշահանգույցների ախտահարումն է, իսկ հեռավոր (լիմֆոհեմատոգեն) մետասթազավորումը՝ մյուս կողմի անուֆային, վերանրակային ավշահանգույցների, փափուկ հյուսվածքների, մաշկի, լյարդի, թոքերի, ոսկրերի, պլևրայի, ձվարանների, գլխուղեղի և այլնի ախտահարումը:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային, և, որ առավելապես կարևոր է, բազմակենտրոն քաղցկեղի ուռուցքային օջախների տեղակայման ուսումնասիրությունը կարևորվում է ավշային հոսքի հիմնական ուղղության բացահայտման հանգամանքով: Ուռուցքի դրսային քառորդակներում տեղակայման պարագայում հիմնական ավշային հոսքն ուղղվում է անուֆային ավշային ուղի և մասամբ ստորանրակային, ենթաթիակային և շատ քիչ հարկրծոսկրային ավշային ուղիներ: Միջային քառորդակների տեղակայման դեպքում հիմնական ավշային հոսքն ուղղվում է հարկրծոսկրային ավշային ուղի, մասամբ ստորանրակային և քիչ քանակով անուֆային, կենտրոնական տեղակայման դեպքում՝ հիմնականում հարկրծոսկրային և անուֆային ուղղություններով:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի ավշային ճանապարհով մետասթազավորման ուսումնասիրությունը և հաստատումը կատարվում է արմատական վիրահատության ժամանակ կատարած լիմֆոդիսեկցիայի հյուսվածաբանական հետազոտությամբ կամ լայն տարածում և առօրյա կիրառություն ստացած, արդեն ստանդարտ համարվող «պահակային» ավշահանգույցի բիոպսիայով (sentinel lymph node biopsy), որը տեղեկատվական է, փոքրածավալ, քիչ տրավմատիկ և ունի նվազագույն արտահայտված մոտակա և հեռավոր բարդություններ: Սակայն բազմաօջախային և

բազմակենտրոն ախտահարումների դեպքում պահակային ավշահանգույցի բիոպսիայի կիրառման վերաբերյալ տվյալները հակասական են [56, 64, 81, 95]: Որոշ հեղինակների կարծիքով, բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ավշային ճանապարհով մետասթազավորումն ավելի ինտենսիվ է, քան միաօջախային քաղցկեղի դեպքում և պայմանավորված է նրա կենսաբանական առանձնահատկություններով [23, 31, 36, 39, 43, 81, 91, 125]:

Պահակային ավշահանգույցի բիոպսիան թույլատրելի է համարվում բազմաօջախայինի և անթույլատրելի՝ բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ, քանի որ երկրորդի դեպքում ավշային մետասթազավորումն ավելի է արտահայտված [134]: Մի խումբ հեղինակներ անութային պահակային ավշահանգույցի բիոպսիան առանց անութային լիմֆոդիսեկցիայի անթույլատրելի են համարում, նույնիսկ կրծքագեղձի վերին դրսային քառորդակում ուռուցքների տեղակայման պարագայում [54, 76]: Մի շարք երկրներում այն համարվում է ստանդարտ գործողություն, և ստացված արդյունքները համադրելի են լիմֆոդիսեկցիայի տվյալների հետ [35]: Սակայն, ինչպես ցանկացած վիրաբուժական միջամտություն, այն պետք է կատարել՝ նախապես բացառելով հակացուցումները, որպեսզի արդյունքները լինեն բավարար [45]: Անութային պահակային ավշահանգույցի բիոպսիայի դրական պատասխանի դեպքում գործողությունն ավարտվում է անութային լիմֆոդիսեկցիայով, բացասական պատասխանի դեպքում այն չի կատարվում՝ տրավմատիկ անութային լիմֆոդիսեկցիայից խուսափելու նպատակով [53, 66, 100]: Ի հաստատումն այս տեսակետի, պահակային ավշահանգույցի բիոպսիայից հետո անութային հանգույցի ախտահարման կրկնողություն դիտվել է բավականին քիչ, 2.2 % դեպքերում: Ամերիկացի հետազոտողները կատարած լայնածավալ վերլուծական աշխատանքի արդյունքում եկել են այն եզրակացության, որ ամեն դեպքում, անութային պահակային ավշահանգույցի բիոպսիան պետք է ավարտել անութային լիմֆոդիսեկցիայով (գործողության հավաստիությունը 96.7 % է), չնայած այն հանգամանքի որ, կեղծ բացասական պատասխանը բավականին ցածր է, որն էլ հիմնականում պայմանավորված է հարաբերական հակացուցումներով: ուռուցքի մեծ չափ (5 սմ-ից մեծ), անցկացված նախավիրահատական քիմիաբուժում [40, 86]: Այս մտքին

համակարծիք են նաև մի շարք առաջատար կենտրոնների հետազոտողներ [44, 117, 128]: Առհասարակ, պետք է ի նկատի ունենալ, որ անութային պահակային ավշահանգույցի բիոպսիան շատ կարևոր և բարձր տեղեկատվական արժեք ունեցող միջամտություն է, եթե այն կատարվում է փորձառու մասնագետի կողմից [25]: Մինչ այժմ էլ դեռ չկան ոչ ինվազիվ ախտորոշիչ հավաստի մեթոդներ, որոնց միջոցով հնարավոր կլիներ ճիշտ տեղեկություն ստանալ հարկրծոսկրային ավշահանգույցների և նրանց ախտահարվածության մասին՝ հաշվի առնելով ավշահանգույցներից դուրս քաղցկեղային էմբոլների առկայությունը արյունատար անոթներում և ավշային ճեղքերում, ինչպես նաև քաղցկեղային կոմպլեքսների առկայությունը հարկրծոսկրային բջջանքում:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման մարտավարության մշակման համար հիմք է հանդիսանում Սեն-Գալենյան 2005թ.-ին ընդունված և հետագայում վերանայված կենսաբանական բնութագրերի դասակարգումը: Կենսաբանական գործոնների ուսումնասիրությունն իրականացվում է իմունոհիստոքիմիական եղանակով: Ուռուցքային բջջի մակերեսին էստրոգենի ER, պրոգեստերոնի PgR և էպիդերմալ աճի գործոնի երկրորդ տիպի ընկալիչների HER 2 neu հանդեպ զգայունության ցուցանիշների հիման վրա առանձնացվում են 4 հիմնական ենթատիպեր.

Լյումինալ Ա (Luminal A)	ER և/կամ PR (+) դրական HER 2 neu (բացասական) (Ki 67 < 14%)
Լյումինալ Բ (Luminal B)	ER և/կամ PR (+) դրական
Լյումինալ Բ (դրական)	ER և/կամ PR (+) դրական HER 2 neu (գերէքսպրեսիա) (Ki 67 ցանկացած)
Լյումինալ Բ (բացասական)	ER և/կամ PR (+) դրական HER 2 neu (բացասական) (Ki 67 > 14%)
HER 2 neu (դրական) ոչ լյումինալ	ER և PR (-) բացասական
Erb-B2 գերէքսպրեսիայով	HER 2 neu (դրական) (Ki 67 > 14%)
Բազալ-նման (Basal-like)	HER 2 neu (բացասական) (Ki 67 > 14%)
Եռակի բացասական (ծորանային)	ER և/կամ PR (-) (բացասական)
(Triple negative)	HER 2 neu (բացասական)

Լյումինալ Ա ենթատիպը հանդիպում է 30-45 % դեպքերում և բնորոշ է համեմատաբար բարձր տարիքի կանանց. այս տիպին պատկանող ուռուցքները հորմոնկախյալ են, ունեն բջիջների բարձր տարբերակում, ցածր պրոլիֆերատիվ ինդեքս, քիչ ագրեսիվ են, ունեն լավագույն կանխատեսում (պրոգնոզ), հիվանդության կրկնողության հավանականությունը առաջիկա երկու տարիների ընթացքում ցածր է, բարձր է հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը, հորմոնալ և քիմիաբուժումն ունեն բարձր արդյունավետություն:

Լյումինալ Բ ենթատիպը հանդիպում է 14-18 % դեպքերում և բնորոշ է երիտասարդ տարիքի կանանց: Սրանք էստրոգեն կախյալ ագրեսիվ ուռուցքներ են, ունեն ցածր տարբերակման աստիճան, բարձր պրոլիֆերատիվ ինդեքս, հատկանշական են ուռուցքի մեծ չափերը և ավշային հանգույցի ներգրավվածությունը պրոցեսի մեջ: Այս տիպի ուռուցքներն ունեն վատ կանխատեսում և ախտադարձի բարձր հավանականություն: Ի համեմատ այլ ընկալիչ դրական ուռուցքների, հաճախ զգայուն չեն հորմոնալ բուժման հանդեպ, բայց զգայուն են տրաստուզումաբի (հերցեպտին) հանդեպ:

HER 2 դրական (ERB B 2) ենթատիպը հանդիպում է 8-15 % դեպքերում: Սրանք բարձր պրոլիֆերատիվ ինդեքսով էստրոգեն ոչ կախյալ ուռուցքներ են, ունեն ցածր տարբերակման աստճան, ուռուցքի մեծ չափեր, ավշային հանգույցների ներգրավվածություն: Հիվանդության ընթացքն անբարենպաստ է, զգայուն չէ հորմոնալ բուժման հանդեպ, արդյունավետ է տրաստուզումաբի օժանդակ բուժումը:

Բազալ նման կամ եռակի բացասական (basal-like, triple negative) ենթատիպը հանդիպում է 27-39 % դեպքերում և բնորոշ է վաղ տարիքի կանանց: Սրանք էստրոգեն ոչ կախյալ ագրեսիվ ուռուցքներ են, առավելապես բնորոշ են ծորանային կամ մետապլաստիկ հյուսվածաբանական տիպերին, ունեն ցածր տարբերակման աստիճան, բարձր պրոլիֆերատիվ ինդեքս, ուռուցքի մեծ չափեր, ավշային հանգույցների ներգրավվածություն, բնութագրվում են հիվանդության ընթացքի ագրեսիվությամբ՝ տեղային և հեռավոր տարածվածությամբ, դժվար են ենթարկվում բուժման՝ անկախ ավշային հանգույցների պրոցեսի մեջ ներգրավվածությունից: Համեմատաբար լավ են ենթարկվում քիմիաբուժման [11, 130]:

Անհրաժեշտ է նշել, որ քիմիաբուժման ազդեցության ներքո կենսաբանական ենթատիպերը կարող են փոխվել, ընդ որում դեպի ընկալիչների զգայունության անկման ուղղությամբ: Այդ իսկ պատճառով, ճիշտ է կատարել առաջնային ուռուցքների և ավշային հանգույցների նախա- և հետբուժական, ինչպես նաև, մետասթատիկ օջախների իմունոհիստոքիմիական քննություն և համեմատական բնութագիր:

Ըստ ենթատիպերի ավշային մետասթազավորումն ունի հետևյալ տեսքը. Luminal A-ի դեպքում՝ 81 %, Luminal B՝ 100 %, Triple negative՝ 100 %, HER 2 neu+՝ 67 % [4]:

Ըստ հորմոնների հանդեպ զգայնության տարբերում են հստակ տիպեր. հորմոն զգայուն - կրիբրոզ, տուբուլյար, գեղձային, հորմոն ոչ զգայուն – ապոկրին, գեղձակիստոզ, մետապլաստիկ քաղցկեղ [6]:

Ուռուցքի իմունոհիստոքիմիական հետազոտությամբ 0 և 1+ արդյունքները գնահատվում են որպես HER 2 (-) բացասական, 3 + ը՝ HER 2 (+) դրական: 2 + ը համարվում է անորոշ և կարիք ունի լրացուցիչ հետազոտության:

Որոշ հեղինակների կողմից HER 2-ի 0 և 1+ արդյունքների դեպքում FISH մեթոդի կիրառումը հայտնաբերում է HER 2 (+) դրական ստատուս՝ համապատասխանաբար 3.5 % և 5.9 % դեպքերում:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի վիրահատական բուժման մոտեցումները տարբեր են: Բուժման արդյունքների վերաբերյալ գրականության տվյալները հակասական են ու իրարամերժ, չկան միջազգային համաձայնագրեր [114]: Այսօր ամբողջ աշխարհում առկա է միտում կրծքագեղձի քաղցկեղի վիրահատական բուժման եղանակի ընտրություն հոգուտ օրգանապահական վիրահատության [74, 94, 121, 122, 127, 135]: Հետազոտողների մի մասը կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ անթույլատրելի է համարում օրգանապահական վիրահատությունը՝ հիմնավորելով հիվանդության տեղային և հեռավոր ախտադարձի բարձր հավանականությամբ [112]: Մյուս մասը գտնում է, որ օրգանապահական վիրահատությունը գրեթե չի ազդում բուժման հեռավոր արդյունքների վրա, իսկ մի երրորդ խումբ էլ՝ այն թույլատրելի է համարում բազմաօջախային քաղցկեղի և անթույլատրելի՝ բազմակենտրոնի ժամանակ [52]: Օրգանապահական վիրահատություն պլանավորելու հարցում կրծքագեղձի

բազմաօջախային քաղցկեղն ընդունվում է որպես հարաբերական, իսկ բազմակենտրոնը՝ բացարձակ հակացուցում [90, 131]: Սա պատճառաբանվում է նրանով, որ բազմաօջախային քաղցկեղի ժամանակ մեկ ընդհանուր սեկտորով հեռացվում են ուռուցքները և նրանց միջև գոյություն ունեցող ուռուցքային համալիրներով և էմբոլներով լցված ավշային և արյունատար ուղիները, որը հնարավոր չէ կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ՝ առանձին սեկտորներով կատարվող վիրահատության դեպքում [46, 71, 110, 133]:

Կրծքագեղձի արմատական մասնահատման ժամանակ կտրվածքը պետք է կատարել ուռուցքից 4-5 սմ հեռավորության վրա, քանի որ շատ կարևոր է նաև օրգանապահական վիրահատության ժամանակ մասնահատված եզրերի «մաքրության» գնահատումը, որով և պայմանավորված է հետագայում տեղային կրկնողության հավանականությունը: Նման սկզբունքներով կատարված վիրահատությունների ժամանակ արդյունքները լինում են ավելի գոհացնող [50]:

Կրծքագեղձի կենտրոնական և միջային քառորդակներում քաղցկեղային օջախների տեղակայման պարագայում, առավելապես օրգանապահական վիրահատության իրականացման դեպքում, հետվիրահատական տեղային կրկնողությունից խուսափելու կամ գոնե նվազեցնելու համար կիրառվում է կոնտակտային ներհյուսվածքային ճառագայթային բուժում, այսպես կոչված բուստ /boost/ թերապիա: Բուժման այս եղանակը ենթադրում է հեռացված ուռուցքի տեղում և հարկրծոսկրային ավշային հոսքում հատուկ ասեղների՝ ինտրաստատների տեղադրում վիրահատության հիմնական փուլի ավարտից հետո, որը ներառում է ներքին կրծքային անոթները և հարկրծոսկրային բջջանքը: Այս մեթոդները համակցվում են հետագա դիստանցիոն (հեռահար) ճառագայթային բուժման հետ: Ըստ որոշ մասնագետների այս մեթոդի կիրառությունը թույլ է տալիս.

- իրականացնել օրգանապահական վիրահատություն կենտրոնական և միջային տեղակայում ունեցող ուռուցքների դեպքում,

- նվազեցնել հեռացված ուռուցքի տեղում կրկնողության հավանականությունը՝ այն է թե, բնութագրվում է հիվանդների ընդհանուր և տեղային անախտադարձ ապրելիության բարձր ցուցանիշներով,

- ստեղծել համեմատաբար համաչափ ճառագայթային բեռնվածություն հարակից օրգանների և հյուսվածքների վրա,

- կրճատել հարկրծոսկրային շրջանի ճառագայթային բուժման ժամկետները 3-4 շաբաթից մինչև 1-3 օր,

- ապահովելով օրգանապահպան վիրահատության իրականացումը՝ նպաստել հիվանդի կյանքի որակի բարձրացմանը, հոգեբանական և սոցիալական արագ վերականգնմանը: Չնայած այս ամենին, եղանակը լայն կիրառություն չի ստացել [7]:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի քիմիաբուժման ժամանակ կիրառվող դեղերը խիստ բազմազան են, ներառում են գրեթե բոլոր խմբերի հակաուռուցքային պրեպարատները: Վերջին ժամանակներս կիրառվող, այսպես կոչված, թիրախային /target/ բուժման դեղերն ապահովում են խիստ բարձր արդյունավետություն, այն է թե և՛ ընդհանուր, և՛ անախտադարձ ապրելիության բարձր ցուցանիշներ:

Նշենք նաև, որ բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ կիրառվող քիմիաբուժումն ըստ էության չի տարբերվում միաօջախային ախտահարման ժամանակ կիրառվող քիմիաբուժումից: Այստեղ կարևորությունը կայանում է նրանում, որ բուժումը պետք է կազմակերպել՝ հիմնվելով գոյություն ունեցող օջախներից առավել անբարենպաստ կանխորոշիչ բնութագրական ցուցանիշներ ունեցող օջախի տվյալների վրա: Որոշ հետազոտողների կարծիքով կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ժամանակ տեղային և հեռավոր, ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները ավելի ցածր են, քան միաօջախայինի ժամանակ [82], իսկ մի այլ խումբ գտնում է, որ դրանք քիչ են տարբերվում միմյանցից [69]: Հետազոտողների մի մաս էլ գտնում է, որ այդ արդյունքները կարելի է որոշ չափով բարելավել՝ կիրառելով նախա- կամ հետվիրահատական քիմիաբուժում [18, 87, 111]:

Հորմոնոթերապիան իրականացվում է այն ժամանակ, երբ կա հորմոնալ զգայնություն բուժման հանդեպ: Կրծքագեղձի հորմոնոթերապիան ունի ավելի քան 100 ամյա պատմություն: Առաջին անգամ Զ. Թ. Բեթսոնը հաղորդել է օվարիէկտոմիայի դրական ազդեցության մասին կրծքագեղձի տարածված քաղցկեղի ժամանակ:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի թեկուզ մեկ օջախի հորմոնզգայունությունը որոշվում է ուռուցքի բջիջների թաղանթների վրա գերազանցապես էստրոգենի և պրոգեստերոնի ընկալիչների առկայությամբ: Բուժման ազդեցության մեխանիզմը կայանում է էստրոգենի ազդեցության փոքրացմամբ քաղցկեղային բջիջների վրա, որը բերում է քաղցկեղային աճի դանդաղեցման և ուռուցքի չափերի փոքրացման, հնարավոր է մինչև ընդհուպ անհետացման: Բուժման կարևորագույն պայմաններից մեկն այն է, որ անհրաժեշտ է հնարավորինս բացառել հորմոնների՝ հիմնականում էստրոգենի արտադրությունը: Այն գերազանցապես արտադրվում է ձվարանների և քիչ քանակով մակերիկամի, հիպոֆիզի, հիպոթալամուսի և այլ գեղձերի կողմից: Դաշտանադադարի ժամանակ էստրոգենները վերափոխվում են ճարպային հյուսվածքում, մկաններում և ներքին օրգաններում անդրոգենների արոմատացման արդյունքում: Հորմոնների հիմնական նախաձևը հանդիսանում է խոլեստերոլը: Ուռուցքի մեջ երկու տիպի՝ էստրոգենի և պրոգեստերոնի հանդեպ ընկալիչների առկայության պարագայում բուժման արդյունավետությունը հասնում է 50-70 %, եթե առկա է որևէ մեկ տիպի ընկալիչ, ապա այն իջնում է մինչև 33 %, և նույնիսկ ընկալիչ-բացասական ուռուցքների դեպքում մոտ 11 % դեպքերում հորմոնոթերապիան կարող է լինել արդյունավետ: Հորմոնոթերապիայի արդյունքը գնահատվում է բուժման ավարտից մոտ 6-8 շաբաթ անց: Ուռուցքային պրոցեսի հարաճման (պրոգրեսիայի) անժխտելի նշանների առկայության դեպքում հորմոնոթերապիան դադարեցվում է: Հաշվի է առնվում, որ բուժման սկզբում՝ առաջին ամսվա ընթացքում կարող են դիտվել ախտանշանների ուժեղացում՝ «flare» արդյունք, որը կապված է ուռուցքի աճի հետ: Ուռուցքային պրոցեսի պրոգրեսիայի ժամանակ հորմոնալ բուժման դադարեցումը, հակառակը, կարող է բերել ուռուցքային ախտանիշների մեղմացման: Դա էլ պայմանավորված է, այսպես կոչված, «հանման ախտանիշի» հետ:

Դաշտանային ֆունկցիան պահպանված կանանց մոտ կրծքագեղձի հորմոնզգայուն քաղցկեղի պարագայում կարևոր և առաջնահերթ բուժման պայման է հանդիսանում ձվարանների ֆունկցիայի անջատումը: Այն կարելի է իրականացնել տարբեր եղանակներով. վիրաբուժական, ճառագայթային և դեղորայքային:

Դեղորայքային եղանակը կատարվում է հիպոֆիզի ռիլզինգ հորմոնների ազոնիստների միջոցով: Այս խմբի դեղանյութերից ամենատարածվածը և արդյունավետը գոզերելինն է (գոլադեքս). այն ներարկվում է 28 օրը մեկ անգամ 3.6 մգ կամ 84 օրը մեկ 10.8 մգ դեղաչափով ենթամաշկային:

Հակահորմոնալ բուժման դեղանյութերը բաժանվում են մի քանի խմբերի՝ կախված նրանց ունեցած ազդեցության եղանակներից: Հակաէստրոգենային դեղանյութերից է տամոքսիֆենը, որը համարվում է հորմոնոթերապիայի «ոսկե ստանդարտ». ունի ամենալայն տարածումը, կիրառվում է օրական 20 մգ դեղաչափով: Տամոքսիֆենը կիրառվում է կրծքագեղձի հորմոնզգայուն քաղցկեղի ժամանակ, ինչպես դաշտանադադարի, այնպես էլ նախադաշտանադադարի մեջ գտնվող կանանց մոտ: Հինգ տարվա անընդմեջ կիրառումը ախտադարձի ռիսկը իջեցնում է 19 %-ով և մահվան ռիսկը՝ 13 %-ով: Հինգ տարուց ավել կիրառությունը չի բերում արդյունքի լավացման: Թերևս այժմ գտնում են, որ 7 և նույնիսկ 10 տարվա ընդունումը նույնպես ունի դրական միտում: Չնայած ունեցած մեծ կիրառությանը և բարձր արդյունավետությանը՝ այն երկար օգտագործման դեպքում ունակ է բարձրացնել արգանդի լորձաթաղանթի քաղցկեղի առաջացման ռիսկը, որի պատճառով այն մտնում է քաղցկեղածինների խմբի մեջ: Անկասկած, տարածված քաղցկեղով հիվանդների մոտ կյանքի տևողությունը չի բավականացնում տամոքսիֆենի քաղցկեղածին պոտենցիալի իրականացմանը:

Երկրորդ կարևոր խումբը դա արոմատազայի արգելակիչներն են (ինհիբիտորներ): Կարևոր է նշել, որ այս խմբի դեղերը կարելի է կիրառել միայն ձվարանների ֆունկցիայի բացակայության պարագայում: Արոմատազա ֆերմենտը անդրոստենդիոնը և տեստոստերոնը վերափոխում են էստրոնի և էստրադիոլի: Ֆերմենտի արգելակումը բերում է այս պրոցեսի ընկճման: Տարբերում են ստերոիդային և ոչ ստերոիդային արգելակիչներ: Ոչ ստերոիդայիններից առավել արդյունավետ և տարածում ստացած արգելակիչներից են. լետրագոլը (ֆեմարա) և անաստրագոլը (արիմիդեքս):

Ճառագայթային բուժումն իր ուրույն տեղն ու նշանակությունն ունի կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման գործում: Ճառագայթային բուժումը հիմնականում կիրառվում է

որպես օժանդակ անհրաժեշտ լրացում կատարված օրգանապահական կամ արմատական վիրահատություններից հետո վիրահատական տարածքի, մասնահատված եզրերի և ռեգիոնար ավշային համակարգերի շրջանների հնարավոր հավանական մնացորդային ավշահանգույցների, ուռուցքային համալիրների և էմբոլների արվաստիկության և հետագայում ուռուցքի տեղային կրկնողության և տարածման կանխման համար: Բլոխինի անվան ՌՈԱԿ-ում, 259 հիվանդների մոտ կատարված օրգանապահական վիրահատությունից հետո կիրառելով ճառագայթային բուժում 50 Գրեյ գումարային օջախային չափաբաժնով՝ հնարավոր է եղել տեղային ախտադարձը 30.8 %-ից իջեցնել մինչև 4.5 %՝ ի համեմատ ճառագայթային բուժում չստացած հիվանդների, իսկ 5 և 8 ամյա ընդհանուր ապրելիությունը համապատասխանաբար կազմել է 92.0 % և 96.7 %: Որոշ հեղինակներ կարևոր են համարում նաև արմատական մասնահատումից հետո վիրահատական եզրերի «մաքրության» հարցը, քանի որ վիրահատական եզրերում ուռուցքային բջիջների առկայության պարագայում տեղային կրկնողությունը 3 %-ից կարող է հասնել մինչև 12.6 %: Այս տարբերությունը խիստ նվազում է ճառագայթային բուժումից հետո: Սա առավել կարևոր է կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղի պարագայում [63]:

Կարևոր է նաև հարկըծուկրային ավշահանգույցների շրջանի ճառագայթային բուժումը, որն իրականացվում է էմպիրիկ ձևով հարկըծուկրային ավշահանգույցների առկայության ժամանակ, չնայած հյուսվածաբանական տեղեկատվության բացակայությանը: Այն անհրաժեշտ է ուռուցքային օջախներից գոնե մեկի՝ միջային քառորդակներում տեղակայման պարագայում:

Այսպիսով, հետվիրահատական ճառագայթային բուժումը կրծքագեղձի արմատական վիրահատություններից հետո համարվում է անհրաժեշտ հավելում, որը նպաստում է հիվանդների ընդհանուր և տեղային անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների բարձրացմանը [9, 33]:

Այսպիսով, բուժման տակտիկայի ընտրության ժամանակ կարևոր է հետևյալ գործոնների առկայությունը՝ ուռուցքի առավելագույն չափը, հյուսվածաբանական տիպը և չարորակության աստիճանը, օրգանի մեջ տարածվածությունը, Ca in situ օջախների առկայությունը ուռուցքի հարակից հյուսվածքներում, ընդհանուր և

մետասթատիկ ախտահարված ավշային հանգույցների քանակը, հորմոնների ընկալիչային կարգավիճակը:

Ամփոփելով գրականության տվյալների վերլուծությունը կարելի է փաստել, որ եթե բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի ախտորոշման գործում հեղինակների մոտեցումները և կարծիքները համահունչ են, ապա նույնը չի կարելի ասել այդ ուռուցքների ավշային մետասթազավորման, բուժման եղանակների ընտրության, նրանց հիմնավորվածության և արդյունավետության մասին, ինչը վկայում է ներկա ուսումնասիրության ակտուալության մասին, առավել ևս, որ մեր հանրապետությունում նման հետազոտություն կատարվում է առաջին անգամ:

ԳԼՈՒԽ 2

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է 2000-2010 թթ. ժամանակահատվածում ՀՀ ԱՆ Բ. Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի ամբուլատոր քարտերի ողջ արխիվը:

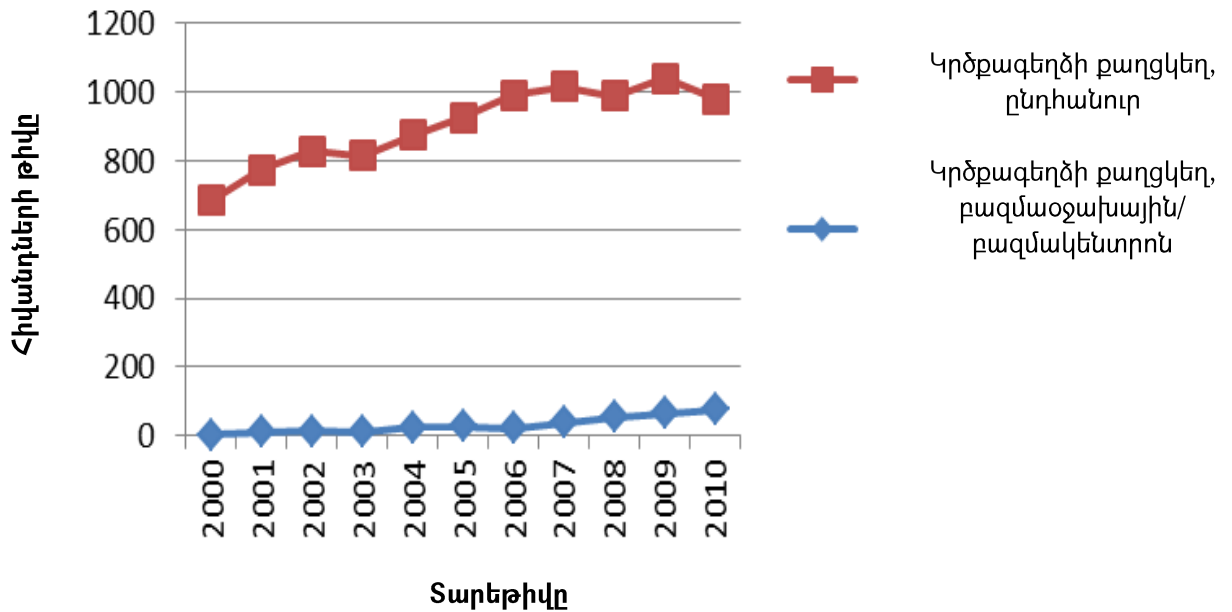
Ստրկ ներկայացնում ենք կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների ընդհանուր թիվը և նրանց մեջ բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների թիվը և տեսակարար կշիռն ըստ տարիների:

Աղյուսակ 1.

Կրծքագեղձի ընդհանուր և բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների թիվը Հայաստանում 2000-2010 թթ.

Տարեթիվ	Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների ընդհանուր թիվ	Կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների թիվ	%
2000	686	2	0.3
2001	775	10	1.3
2002	828	13	1.6
2003	816	10	1.2
2004	876	23	2.6
2005	927	27	2.9
2006	992	21	2.1
2007	1017	37	3.6
2008	990	55	5.5
2009	1042	64	6.2
2010	982	77	7.9

**Կրծքագեղձի քաղցկեղով առաջնային հիվանդանոցների
թիվը Հայաստանի Հանրապետությունում 2000-
2010 թթ. ըստ տարիների**



Գծապատկեր 1.

Աղյուսակից և գրաֆիկական պատկերից ակնհայտ երևում է, որ 2000 թ.-ից մինչև 2010թ. գրանցվել է կրծքագեղձի քաղցկեղով առաջնային հիվանդանոցների և նրանց կազմում կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդանոցների թե՛ բացարձակ թվի, և թե՛ տոկոսային հարաբերության նկատելի աճ: Այսպես. 2000 թ.-ին կրծքագեղձի քաղցկեղով 686 առաջնային հիվանդանոցներից միայն 2-ի մոտ է հայտնաբերվել բազմաօջախային/բազմակենտրոն ախտահարում (0.3 %), 2001 և 2002 թթ.-ին նկատվել է հիվանդանոցների թվի աճ՝ համապատասխանաբար 775-ից 10 (1.3 %), և 828-ից՝ 13 հիվանդ (1.6 %), 2003 թ.-ին նկատվել է փոքր ինչ անկում՝ 816-ից միայն 10-ը (1.2 %): 2004 և 2005 թթ.-ին կրկին առկա է զգալի աճման միտում գրեթե համահավասար ցուցանիշներով՝ 876-ից 23 (2.6 %) և, 927-ից 27 հիվանդ (2.9 %): 2006 թ.-ին նման հիվանդանոցների թիվը նվազել է. 992-ից 21-ի մոտ (2.1 %): 2007-ից մինչև 2010 թթ. առաջնային հիվանդանոցների թիվը տատանվել է 990-1042 սահմաններում և արձանագրվել է բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդանոցների քանակական և տոկոսային անշեղ աճ, որն ակնառու ցուցադրելու համար

ներկայացնենք հետևյալ կերպ. 2007 – 2008 – 2009 – 2010 թթ.-ին համապատասխանաբար 3.6, 5.5, 6.2 և 7.9 %:

Ընդհանրացնելով կարելի է ասել, որ 2000–ից մինչև 2010 թթ.-ին կրծքագեղձի քաղցկեղով առաջնային հիվանդների թվի աճի պարագայում (գրեթե կրկնակի՝ 686-1042) առկա է կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների թվի անշեղ աճ 0.3–7.9 %: Այս ամենը մենք հակված ենք բացատրել թե՛ օբյեկտիվ (հետազոտության մեթոդների կատարելագործում, հիվանդների քանակի աճ և այլն) և թե՛ սուբյեկտիվ (դիմելիության բարձրացում և այլն) պատճառներով:

Վերը նշված ժամանակահատվածում Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում (ՈՒԱԿ) հայտնաբերվել և հետազոտվել է կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով 339 հիվանդ, որոնցից բուժում են ստացել 293-ը (մնացած 46 հիվանդները որևէ բուժման չեն ենթարկվել): 293 հիվանդներից 13-ի մոտ գրանցվել է հիվանդության չորրորդ փուլ, այդ իսկ պատճառով չեն ներառվել հետազոտության մեջ: Մնացած հիվանդները առաջնակի դիմել և բուժում են ստացել ՈւԱԿ-ում: Հենց այս 280 հիվանդների տվյալները հիմք են հանդիսացել այս հետազոտության համար, որը մեզ հնարավորություն տվեց հետազոտելու բուժման մոտակա և հեռավոր արդյունքները և գնահատելու դրանց արդյունավետությունը: Հետազոտության մեջ չեն ընդգրկվել այլ կլինիկաներում վիրահատված կամ այլ բուժումներ ստացած հիվանդները, որոնք հետազայում դիմել են ՈւԱԿ:

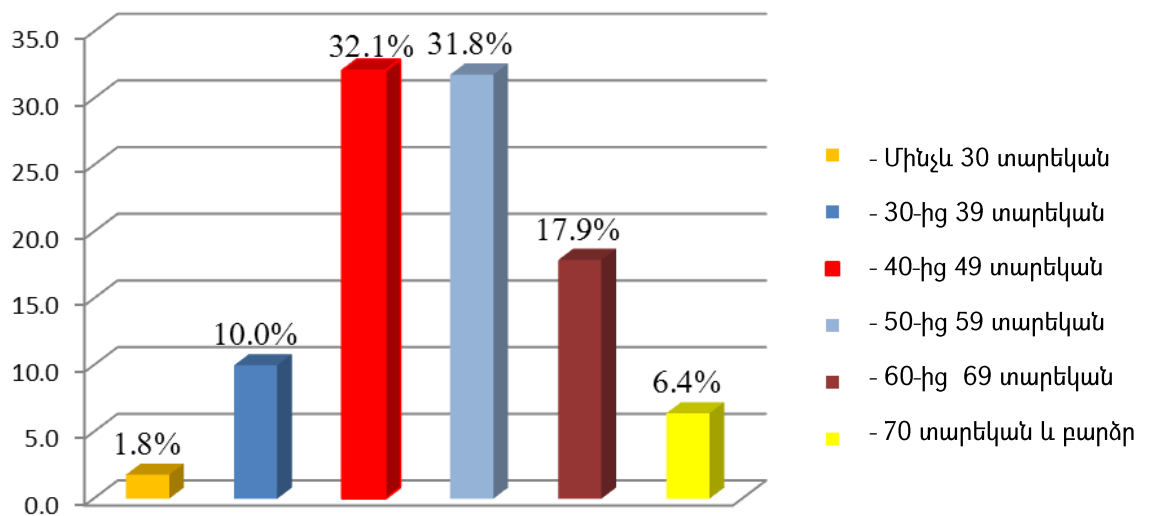
Հետազոտվող խմբի հիվանդները ենթարկվել են մանրազնին հետազոտության (արյան ընդհանուր և կենսաքիմիական քննություն, մեզի ընդհանուր քննություն, ԷՍԳ, մամոգրաֆիա, կրծքագեղձի և տարածքային ավշային ուղիների, որովայնի և փոքր կոնքի օրգանների սոնոգրաֆիա, կրծքավանդակի օրգանների ռենտգեն հետազոտություն, ուռուցքի բջջաբանական, հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական հետազոտություն և այլն):

Հետազոտության իրականացման համար կազմվել է տվյալների բազա և համապատասխան կոդիֆիկատոր, որի հիման վրա էլ ուսումնասիրվել են հիվանդների հիվանդության պատմագրերը: Կազմված կոդիֆիկատորում ներառված են հիվանդներին (տարիք, սեռ), ուռուցքին (տեղակայում մեկ կամ մի քանի

քառորդակներում, չափ, քանակ, փուլ, ավշային համակարգի ախտահարում և այլն), ինչպես նաև բուժման եղանակներին վերաբերող (նրանց ընտրություն և հաջորդականություն) հարցեր: Մեր հետազոտության մեջ բացառապես ընդգրկվել են կանայք: Տղամարդկանց մոտ կրծքագեղձի բազմօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով ախտահարման դեպքեր թերևս չեն արձանագրվել, ինչը պայմանավորված է տղամարդու կրծքագեղձի անատոմիական չափերով ու կառուցվածքով:

Կախված տարիքից հիվանդներին բաժանել ենք 6 խմբերի. առաջին խմբում ընդգրկել ենք 5 հիվանդներ, որոնց տարիքը չի գերազանցել 30-ը (1.8 %): Երկրորդ խումբն ընդգրկում է 30-ից 39 տարեկան 28 հիվանդ (10.0 %), երրորդ խումբը՝ 40-ից 49 տարեկան (32.1 %), չորրորդ խումբը՝ 50-ից 59 տարեկան (31.8 %), հինգերորդ խումբը՝ 60-ից 69 տարեկան (17.9 %) և վեցերորդ խումբը՝ 70 տարեկան և բարձր (6.4 %):

Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքային խմբի



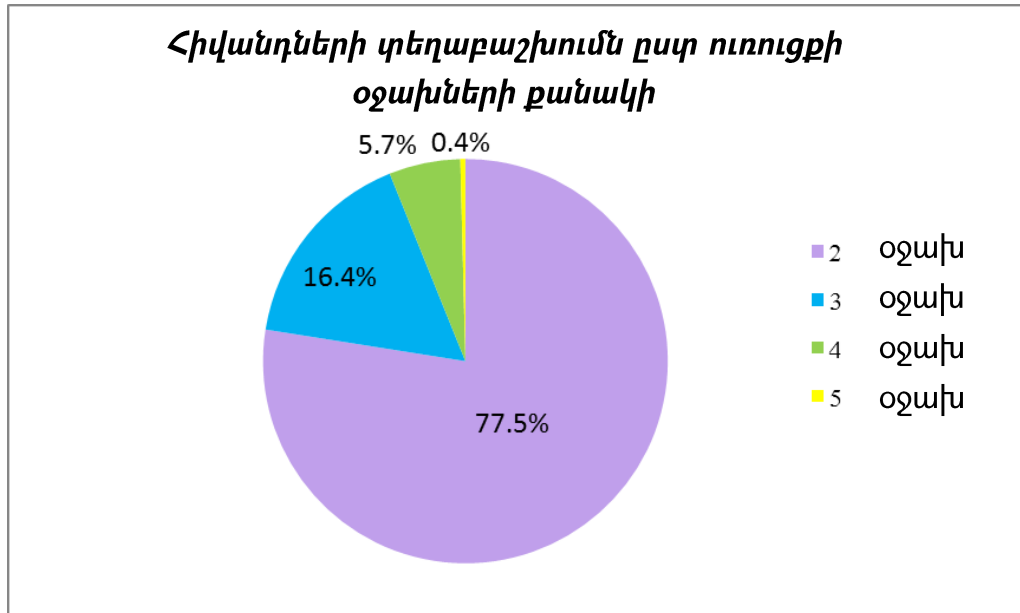
Գծապատկեր 2.

Ինչպես երևում է գծապատկերից, հիվանդացության ցուցանիշն առավել բարձր է 40-ից 59 տարիքային խմբերում, իսկ առավել ցածր է մինչև 30 տարեկան և 70 տարեկանից բարձր խմբերում:

Ձախ կրծքագեղձի քաղցկեղը (163 հիվանդ՝ 58.2 %) գերակշռել է աջ կրծքագեղձի քաղցկեղին (117 հիվանդ՝ 41.8 %): Հիվանդների հիմնական մասի (270 հիվանդ՝ 96.4 %) մոտ արձանագրվել է մեկ կրծքագեղձի ախտահարում, իսկ 10 (3.6 %)

հիվանդի մոտ՝ երկու կրծքագեղձերի ախտահարում: Հիվանդների 45.0 %-ը՝ (126 հիվանդ) գտնվել են նախադաշտանադարի, իսկ 55.0 %-ը (154 հիվանդ)՝ հետդաշտանադարի շրջանում:

Մեր հետազոտության մեջ առանցքային գործոն է հանդիսանում 1-ից ավելի օջախների առկայությունը:



Գծապատկեր 3.

Ինչպես երևում է գծապատկերից, հիվանդների գերակշիռ մասի մոտ՝ 77.5 % (217 հիվանդ) եղել են ուռուցքային 2 օջախներ, 16.4 % դեպքերում (46 հիվանդ)՝ 3 օջախներ, 5.7 % դեպքերում (16 հիվանդ)՝ 4 օջախներ և շատ հազվադեպ հանդիպող 5 օջախներ՝ 1 հիվանդի մոտ (0.4 %):

Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղով 160 հիվանդներից 132-ի մոտ եղել է առաջնային ուռուցքի 2 օջախ, 23-ի մոտ՝ 3 և 5-ի մոտ՝ 4 օջախ:

Կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղով 120 հիվանդներից 85-ի մոտ հայտնաբերվել են 2 օջախներ, 23-ի մոտ՝ 3 օջախ, 11 հիվանդների մոտ՝ 4 և 1 հիվանդի մոտ՝ 5 ախտահարված օջախներ:

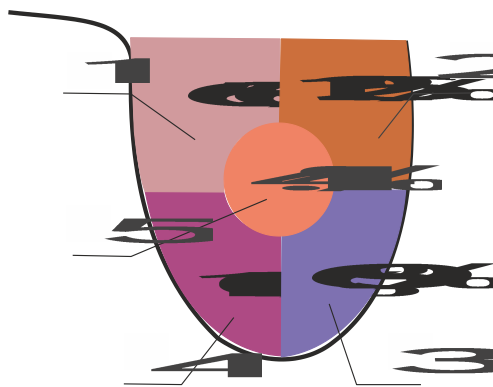
Կրծքագեղձի քաղցկեղային օջախների տեղակայումը կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի կանխատեսման կարևոր գործոններից մեկն է: Կրծքագեղձում օջախները տեղակայվում են բազմաօջախային քաղցկեղի դեպքում 1, իսկ բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում 2 և ավելի քառորդակներում:

Օջախների տեղակայումը նշելու համար երկու փոխուղղահայաց ուղիղներով, որոնց հատման կետը հանդիսանում է պտուկ-արեոլյար համալիրը, կուրծքը պայմանականորեն բաժանել ենք հինգ հիմնական անատոմիական հատվածների՝ վերին-դրսային, ստորին-դրսային, ստորին-միջային, վերին-միջային և կենտրոնական քառորդակների, որտեղ վերջինս պտուկ-արեոլյար համալիրն է:

Ուռուցքի տեղակայումն առավել ակնառու ներկայացնելու նպատակով բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդներին դիտարկել ենք առանձին խմբերով:

Ըստ ուռուցքի տեղակայման բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդները բաժանված են 5 խմբերի.

Բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների տեղաբաշխումն ըստ ուռուցքի տեղակայման



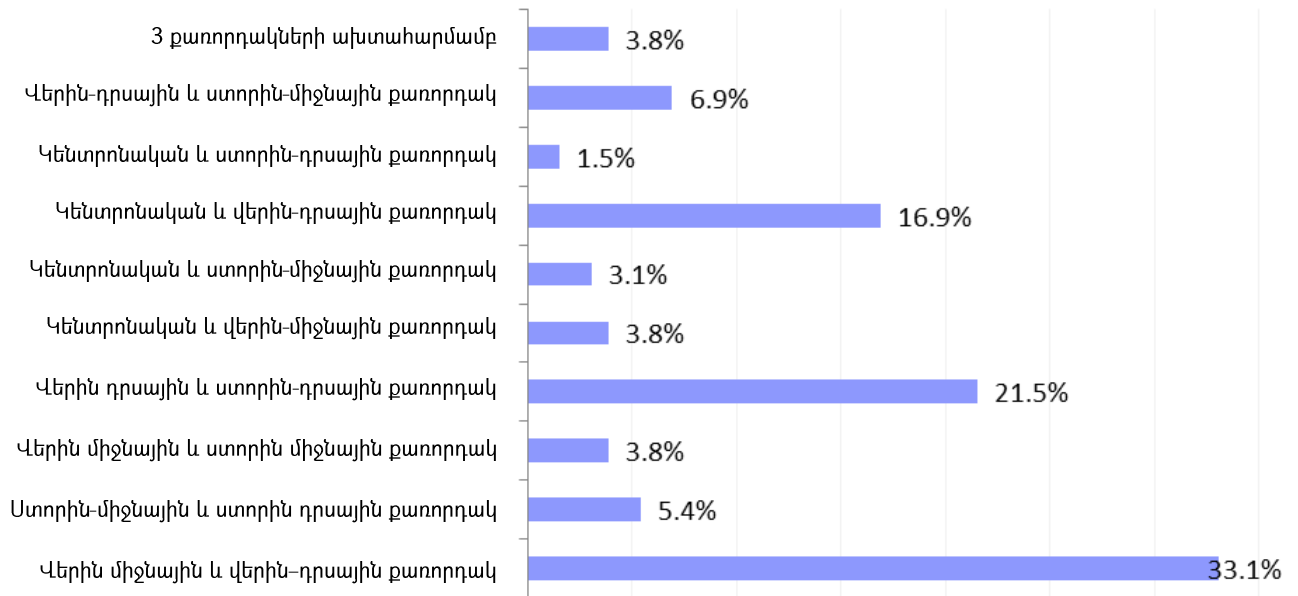
1. Վերին- դրսային քառորդակ
2. Վերին-միջային քառորդակ
3. Ստորին-միջային քառորդակ
4. Ստորին-դրսային քառորդակ
5. Կենտրոնական քառորդակ

Գծապատկեր 4.

Ինչպես երևում է գծապատկերից կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղի դեպքում օջախներն առավել հաճախ տեղակայված են եղել կրծքագեղձի վերին դրսային քառորդակում (65.6 %), ավելի քիչ՝ վերին-միջային (12.5 %), ստորին-դրսային՝ (10.6 %), ստորին-միջային՝ (6.9 %) և կենտրոնական՝ (4.4 %):

Ըստ ուռուցքի տեղակայման բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդները բաժանված են 10 խմբերի՝ վերին-միջային և վերին-դրսային, ստորին-միջային և ստորին-դրսային, վերին-միջային և ստորին-միջային, վերին-դրսային և ստորին-դրսային, կենտրոնական և վերին-միջային, կենտրոնական և ստորին-միջային, կենտրոնական և վերին-դրսային, կենտրոնական և ստորին-դրսային, վերին-դրսային և ստորին-միջային քառորդակների, իսկ 5 հիվանդների մոտ ուռուցքները տեղակայված են եղել 3 քառորդակներում:

Բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների տեղաբաշխումն ըստ ուռուցքի տեղակայման



Գծապատկեր 5.

Ինչպես երևում է գծապատկերից, կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում օջախներն առավել հաճախ տեղակայվում են կրծքագեղձի վերին-միջնային և վերին-դրսային քաղցկեղակներում (33.1 %), իսկ ավելի քիչ՝ կենտրոնական և ստորին-դրսային քաղցկեղակներում (1.5 %)։

Ըստ ախտահարված քաղցկեղների թվի հետազոտության նյութը ներկայացնում ենք միայն բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների համար, քանի որ բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների մոտ օջախները տեղակայվում են մեկ քաղցկեղակում։ Կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղով 120 հիվանդներից 115-ի մոտ եղել է երկու քաղցկեղների ախտահարում, 5-ի մոտ՝ երեք, որոնցից 2-ի մոտ հայտնաբերվել են 3 ուռուցքային օջախներ և 3 հիվանդի մոտ՝ 4։

Ըստ միջազգային TNM դասակարգման առանձին սիմվոլների հանդիպման հաճախականությունը հետազոտված խմբի հիվանդների մոտ այսպիսին է.

Աղյուսակ 2.

Ուռուցքների բաշխումն ըստ T և N սիմվոլների

T/ ուռուցք		N/ ավշահանգույց	
T ₁	65 (23.2 %)	N ₀	99 (35.3 %)
T ₂	170 (60.7 %)	N ₁	110 (39.3 %)
T ₃	25 (8.9 %)	N ₂	63 (22.5 %)
T ₄	20 (7.2 %)	N ₃	8 (2.9 %)

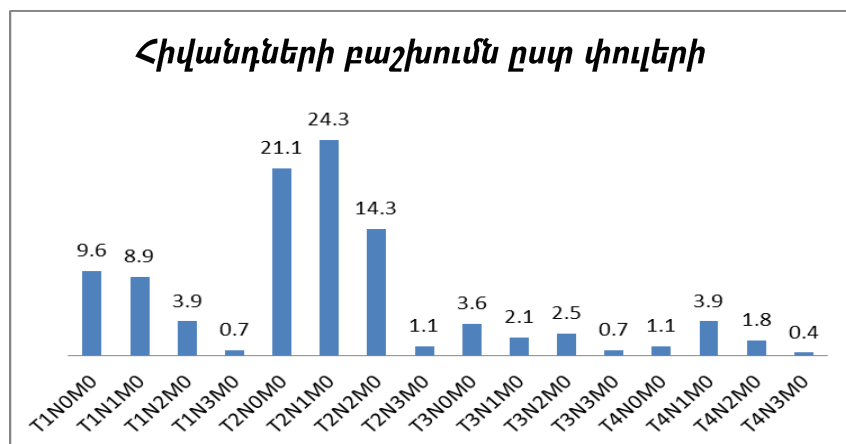
Աղյուսակում չենք ներկայացրել M սիմվոլի հանդիպման հաճախականությունը, քանի որ, ի սկզբանե, մեր հետազոտության մեջ չեն ներառվել առաջնային հեռավոր օրգանների ախտահարմամբ 13 հիվանդները:

Ըստ փուլերի (TNM սիմվոլների համակցության) հիվանդների քանակական և տոկոսային արտահայտություններն ունեն հետևյալ տեսքը.

Աղյուսակ 3.

Հիվանդների բաշխումն ըստ փուլերի

N	Հիվանդության փուլ	Հիվանդների թիվ	%
1	T ₁ N ₀ M ₀	27	9.6
2	T ₁ N ₁ M ₀	25	8.9
3	T ₁ N ₂ M ₀	11	3.9
4	T ₁ N ₃ M ₀	2	0.7
5	T ₂ N ₀ M ₀	59	21.1
6	T ₂ N ₁ M ₀	68	24.3
7	T ₂ N ₂ M ₀	40	14.3
8	T ₂ N ₃ M ₀	3	1.1
9	T ₃ N ₀ M ₀	10	3.6
10	T ₃ N ₁ M ₀	6	2.1
11	T ₃ N ₂ M ₀	7	2.5
12	T ₃ N ₃ M ₀	2	0.7
13	T ₄ N ₀ M ₀	3	1.1
14	T ₄ N ₁ M ₀	11	3.9
15	T ₄ N ₂ M ₀	5	1.8
16	T ₄ N ₃ M ₀	1	0.4

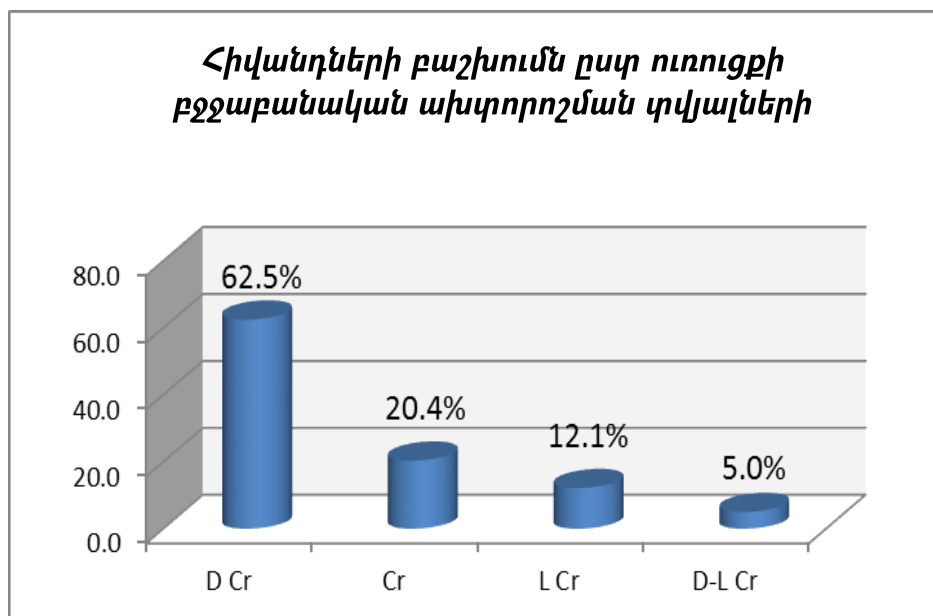


Գծապատկեր 6.

Ինչպես երևում է գծապատկերից առավելապես հանդիպում են հիվանդներ T_2 սիմվոլով ($T_2N_1M_0$ 24.3 %), ապա T_1 ($T_1N_0M_0$ 9.6 %), այնուհետև T_3 ($T_3N_0M_0$ 3.6 %), և վերջապես, T_4 ($T_4N_2M_0$ 1.8 %) սիմվոլով հիվանդներ:

Ըստ ուռուցքի չարորակության աստիճանի հիվանդները բաժանված են հետևյալ խմբերի. չարորակության I աստիճան ոչ մի հիվանդի մոտ չի դիտարկվել, գերակշիռ մասի (247 հիվանդ՝ 88.2 %) մոտ եղել է չարորակության II աստիճան, III աստիճանի չարորակություն դիտարկվել է 8 (2.9 %) հիվանդի մոտ, իսկ 25 (8.9 %) հիվանդի մոտ չարորակության աստիճանը չի որոշվել (վիրահատական բուժման չեն ենթարկվել):

Հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր հիվանդների ախտորոշումները բջջաբանորեն եղել են հաստատված:



Գծապատկեր 7.

Ինչպես երևում է գծապատկերից, հիվանդների գերակշռող մասի մոտ՝ 175 հիվանդ (62.5 %) հայտնաբերվել է քաղցկեղի ծորանային տիպը (D Cr), 34-ի մոտ (12.1 %) ախտորոշվել է քաղցկեղի բլթակային տիպը (L Cr), 14 հիվանդի մոտ (5.0 %)՝ բլթակային և ծորանային տիպերի համակցություն, իսկ 57 հիվանդի մոտ (20.4 %) հայտնաբերվել են քաղցկեղային բջիջներ առանց տիպային պատկանելիության որոշման:

**Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների բաշխումն ըստ հյուսվածաբանական
հետազոտության տվյալների**

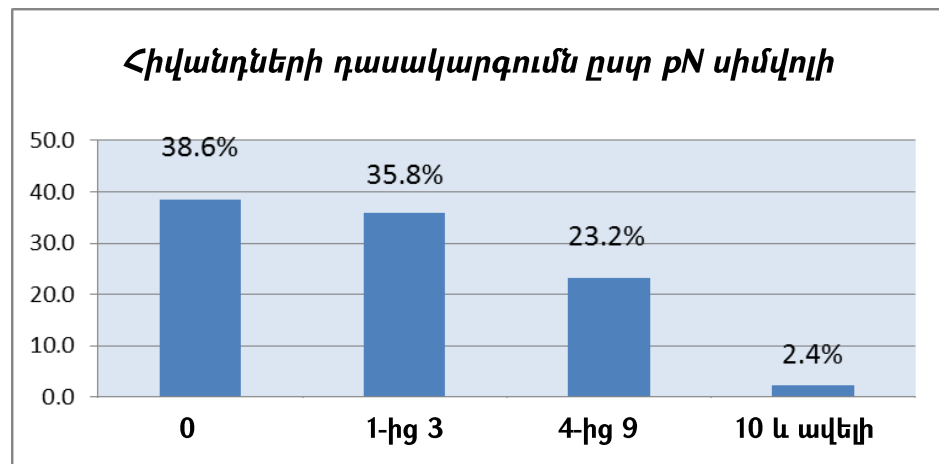
Քաղցկեղի հյուսվածաբանական տիպը	Հիվանդների թիվ	%
ծորանային քաղցկեղ (D Cr)	166	65.1
բլթակային քաղցկեղ (L Cr)	27	10.5
լորձային քաղցկեղ (M Cr)	5	2.0
տուբուլյար քաղցկեղ (T Cr)	1	0.4
պապիլյար քաղցկեղ (P Cr)	1	0.4
ծորանաբլթակային քաղցկեղ (D-L Cr)	53	20.8
ծորանալորձային քաղցկեղ (D-M Cr)	1	0.4
բլթակալորձային քաղցկեղ (L-M Cr)	1	0.4

Ինչպես նշվեց վերևում 25 հիվանդներ չեն վիրահատվել և նրանց մոտ ախտորոշումը չունի հյուսվածաբանական հաստատում:

Աղյուսակից երևում է, որ հիվանդների մեծ մասի՝ 166 հիվանդի մոտ (65.1 %) հյուսվածաբանորեն ախտորոշվել է քաղցկեղի ծորանային տիպը (D Cr), 27 հիվանդի մոտ՝ (10.5 %) քաղցկեղի բլթակային տիպը (L Cr), 5 հիվանդի մոտ (2.0 %)՝ քաղցկեղի մեդուլյար տիպը (M Cr), մեկական հիվանդների մոտ՝ (0.4 %) տուբուլյար (T Cr) և պապիլյար քաղցկեղի տիպերը (P Cr): Համակցված հյուսվածաբանական ձևերից ամենահաճախ ախտորոշվել է բլթակային և ծորանային տիպի քաղցկեղների համակցություն (D-L Cr)՝ 53 հիվանդ (20.8 %), և ընդամենը, մեկական հիվանդների մոտ (0.4 %)՝ բլթակային և մեդուլյար (L-M Cr) և ծորանային ու մեդուլյար (D-M Cr) տիպի քաղցկեղների համակցություն:

Ըստ միջազգային դասակարգման pN սիմվոլի, որը վիրահատական նյութի մեջ մետասթատիկ ախտահարված անոթային ավշահանգույցների թիվն է հեռացված անոթային ավշահանգույցների ընդհանուր թվի մեջ, առանձնացրել ենք հիվանդների չորս խումբ: Հետազոտվող խմբի 254 հիվանդներ ենթարկվել են արմատական վիրահատության, այսինքն՝ pN-ը որոշվել է միայն նրանց մոտ: Առաջին խմբում ընդգրկվել են 98 հիվանդներ (38.6 %), որոնց մոտ վիրահատական նյութի մշակման

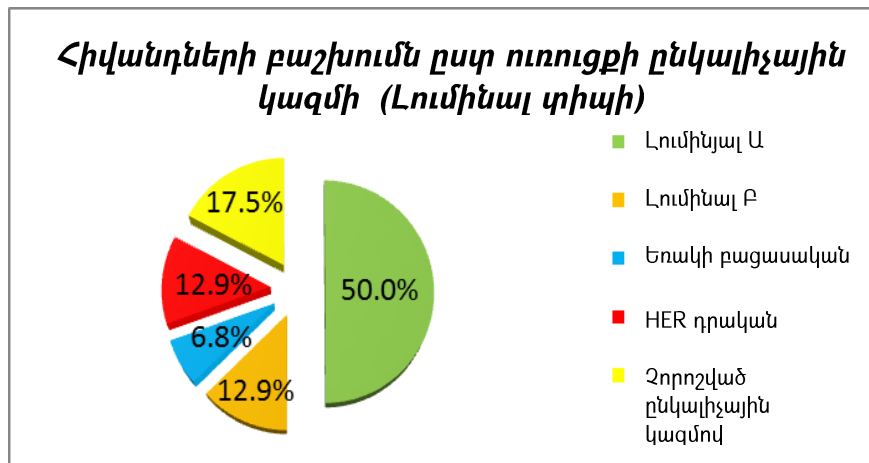
Ժամանակ անութային ավշահանգույցներում մետասթազներ չեն հայտնաբերվել (pN_0), երկրորդ խումբը կազմում են 91 հիվանդներ (35.8 %)՝ մետասթատիկ ախտահարված 1-ից 3 անութային ավշահանգույցներով (pN_1), երրորդ խումբը՝ 59 հիվանդներ (23.2 %)՝ մետասթատիկ ախտահարված 4-ից 9 անութային ավշահանգույցներով (pN_2) և չորրորդ խումբը՝ 6 հիվանդներ (2.4 %)՝ մետասթատիկ ախտահարված 10 և ավելի անութային ավշահանգույցներով (pN_3):



Գծապատկեր 8.

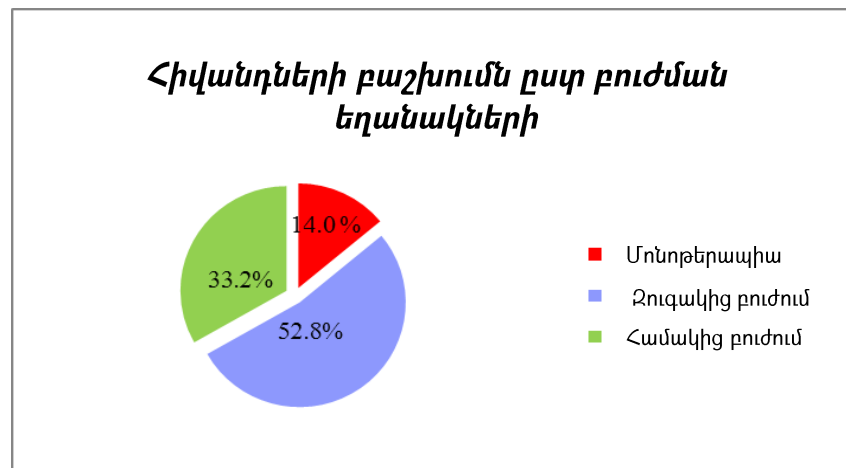
Ինչպես երևում է գծապատկերից, pN -ի 0 և 1 խմբերում ներառված հիվանդների թիվը էականորեն չի տարբերվում: Վիրահատված հիվանդներից գրեթե ամեն հինգերորդի մոտ՝ (23.2 %) հայտնաբերվել են 4-9 մետասթատիկ ախտահարված ավշային հանգույցներ, իսկ 10 և ավելի ախտահարված անութային ավշահանգույցներով հիվանդների թիվը եղել է ամենաքիչը՝ 2.4 %:

Հիվանդների վիրահատական նյութի իմունոհիստոքիմիական քննության միջոցով որոշվել են ER, PgR, HER 2 neu ցուցանիշները, որոնց հիման վրա կատարվել է ենթախմբերի ձևավորում՝ նման լումինալ ենթատիպերի: Քանի որ մեր ուսումնասիրվող նյութի մեջ չկա և ոչ մի հետազոտություն, որտեղ արժարժվի Ki 67 մարկերը, այդ իսկ պատճառով, ըստ Սեն-Գալենյան 2005թ. ուղեցույցների, վերջինիս փոխարեն հիմք է ընդունվել չարորակության աստիճանը: Նյութը խմբավորվել է 4 հիմնական ենթատիպերի՝ Լումինալ Ա (140 հիվանդ՝ 50.0 %), Լումինալ Բ (36 հիվանդ՝ 12.9 %), Եռակի բացասական (19 հիվանդ՝ 6.8 %), HER դրական (36 հիվանդ՝ 12.9 %): Հիվանդների 17.5 %-ի (49 հիվանդ) մոտ նման հետազոտություն չի կատարվել:



Գծապատկեր 9.

Կախված բուժման սխեմայից հիվանդներին բաժանել ենք 3 հիմնական խմբերի: Առաջին խմբում ընդգրկել ենք 39 (14.0 %) հիվանդների, որոնք ստացել են միայն մեկ տեսակի բուժում՝ վիրահատական, քիմիաբուժում կամ ճառագայթային: Երկրորդ խմբում ներառել ենք 148 հիվանդների (52.8 %), որոնք ստացել են զուգակից բուժում (վերը նշված բուժման եղանակներից երկուսի կիրառում), իսկ երրորդ խմբի՝ 93 հիվանդները (33.2 %), ստացել են համակցված բուժում (բուժման բոլոր երեք եղանակների կիրառում՝ տարբեր հաջորդականությամբ):



Գծապատկեր 10.

Ինչպես երևում է գծապատկերից, հիվանդները մեծամասամբ ստացել են զուգակից բուժում:

280 հիվանդներից 255-ի մոտ կատարվել է վիրահատական բուժում, որոնցից 4-ը ենթարկվել են ոչ արմատական (սոսկ ուռուցքի հեռացում), մնացածը՝ արմատական վիրահատության: Արմատապես վիրահատված 251 հիվանդներից 14-ի մոտ կատարվել

է արմատական մասնահատում, 237-ի մոտ՝ արմատական մաստէկտոմիա, որոնցից 228-ի մոտ՝ ըստ Մադենի, 6-ի մոտ՝ ըստ Հոլթեր-Մայերի, 3-ի մոտ՝ ըստ Պեյտի-Դայսենի: Նշենք, որ 3 հիվանդի մոտ կատարվել է երկկողմանի արմատական մաստէկտոմիա, 16-ի մոտ՝ համատեղ վիրահատություն՝ արմատական մաստէկտոմիա և արգանդի էքստիրպացիա հավելումներով:

280 հիվանդներից 200-ը ստացել են քիմիաբուժում, որոնցից 13-ը որպես մոնոթերապիա: Համակցված բուժում ստացել են 93 հիվանդներ, որոնցից 33-ը ինչպես նախա-, այնպես էլ հետվիրահատական քիմիաբուժման, 8-ը՝ նախավիրահատական, իսկ 52-ը՝ հետվիրահատական բուժման կուրսերի ձևով: 94 հիվանդ ստացել են զուգակից բուժում, որոնցից 32-ը նախա- և հետվիրահատական քիմիաբուժման, 12-ը՝ նախավիրահատական, իսկ 50-ը՝ հետվիրահատական բուժման կուրսերի ձևով:

Հիվանդների ընդհանուր թվից 158-ը (56.4 %) ստացել են ճառագայթային բուժում, որոնցից 4-ը որպես մոնոթերապիա: Համակցված բուժում ստացել են 93 հիվանդներ, իսկ զուգակցված բուժում՝ 61 հիվանդներ, որոնցից 54-ը՝ զուգակցված վիրահատական բուժման, 7-ը՝ քիմիաբուժման հետ:

Հետազոտվող խմբի 280 հիվանդներից 54-ի (19.3 %) մոտ հայտնաբերվել է հիվանդության ախտադարձ: 11 հիվանդի մոտ այն եղել է տեղային ախտադարձի տեսքով, որոնցից 4-ի մոտ կատարվել է ուռուցքի լայն հեռացում՝ հետագա քիմիա և/կամ ճառագայթային բուժմամբ, 36-ի մոտ՝ հեռավոր մետասթազների ձևով, իսկ 7-ի մոտ և՛ տեղային ախտադարձով, և՛ հեռավոր մետասթազավորմամբ: Հեռավոր օրգանների մետասթատիկ ախտահարման դեպքում 22 հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են ոսկրային մետասթազներ, 20-ի մոտ թոքերի, 15-ի մոտ լյարդի և 6 հիվանդի մոտ գլխուղեղի: Հաճախ նկատվել են մի քանի օրգանների զուգակցված ախտահարում: Հազվադեպ են եղել մաշկի, ձվարանի, պլերայի ախտահարումները:

Հետազոտվող նյութի քանակական գործոնների գնահատման համար կիրառվել է կորելացիոն վերլուծություն: Վերլուծության հիմքում ընկել է հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության վրա նշված գործոնների հնարավոր ազդեցության գնահատումը և կանխատեսումը:

Տվյալների վիճակագրական մշակման ժամանակ բոլոր չափորոշիչների արժեքները կոդավորվել են և մուտքագրվել տվյալների համակարգչային բազա: Շարունակական չափորոշիչների միջին արժեքները տարբեր խմբերի միջև համեմատվել են Ստյուդենտի t-թեստի օգնությամբ: Կատեգորիական չափաբաժինների համեմատության ժամանակ վիճակագրական հավաստիությունը գնահատվել է χ^2 (Խի-քառակուսի) վիճակագրական թեստի միջոցով, և բազմակի կատեգորիաների միջև համեմատության դեպքում կիրառվել է ճշգրտումն ըստ Բոնֆերոնիի: Երկու կատեգորիաների միջև համեմատության դեպքում հաշվարկվել է ենթախմբերի շանսերի հարաբերությունը (odds ratio, OR) հետևյալ բանաձևով. $OR=(a*d)/(b*c)$

	Խումբ 1	Խումբ 2
Ելք 1	a	b
Ելք 2	c	d

Շանսերի հարաբերության 95% կոնֆիդենսության ինտերվալը (95% CI) հաշվարկվել է յուրաքանչյուր դեպքում համապատասխան մեթոդով՝ ըստ Մանտել-Հանզելի կամ Ֆիշերի ճշգրիտ մեթոդով, կամ էլ հավանականության հարաբերության (likelihood ratio) մեթոդով:

Աշխատանքի տվյալների վերլուծությամբ հաշվարկվել են ապրելիության հետևյալ ցուցանիշները. ընդհանուր ապրելիություն - OS (overall survival)՝ կյանքի տևողությունն է ախտորոշման պահից մինչև մահ՝ ցանկացած պատճառից, և անախտադարձ ապրելիություն - DFS (disease free survival)՝ կյանքի տևողությունն է ախտորոշման պահից մինչև ուռուցքի կրկնողության հայտնվելը: Երկու ցուցանիշների համար հաշվարկվել են ապրելիության մեդիանան (ախտորոշման պահից սկսած այն ժամանակահատվածն է ամիսներով, որի ավարտին հիվանդների կեսը մնացել է ողջ) և 5-ամյա ապրելիությունը (հիվանդների այն տոկոսը, որը 5 տարվա հսկողության ավարտին ողջ է մնացել): Վերջինիս համար հաշվարկվել են նաև վիճակագրական սխալի մեծությունները:

Ապրելիության վերը նշված ցուցանիշները վեր են լուծվել կենսական աղյուսակների տվյալների հիման վրա (life table analysis), և խմբերի փոքր քանակների

դեպքում կիրառվել է վիճակագրական համեմատության ոչ պարամետրիկ Մանտել-Հանզելի մեթոդը: Ապրելիության դինամիկան արտացոլվել է ապրելիության Կապլան-Մայերի կորերի միջոցով:

Բոլոր համեմատությունների դեպքերում արդյունքը համարվել է վիճակագրորեն հավաստի $p < 0.05$ արժեքի դեպքում, իսկ 95% կոնֆիդենսության ինտերվալը հավաստի է համարվել այն դեպքում, երբ չի ներառել 1 արժեքը:

Վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է SPSS 16.0 համակարգչային ծրագրի օգտագործումով (SPSS Inc, IBM company, Chicago, Illinois, USA).

ԳԼՈՒԽ 3

ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ 5-ԱՄՅԱ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԵՎ ԱՆԱԽՏԱԴԱՐՁ ԱՊՐԵԼԻՈՒԹՅԱՆ ՊԱՏԿԵՐԸ

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները մեր կողմից ուսումնասիրվել են հաշվի առնելով հիվանդի տարիքը, ուռուցքի տեղակայումը մեկ կամ մի քանի քառորդակներում, գոյացությունների չափերը, քանակը, հիվանդության փուլը, ավշային համակարգի ախտահարումը և այլն, ինչպես նաև բուժման եղանակները, նրանց ընտրությունը և հաջորդականությունը, վիրահատության տեսակները: Ակնառու ցուցադրման համար կազմվել են գծապատկերներ և աղյուսակներ, ընդ որում, ախտադարձ ապրելիության հաշվարկների մեջ ներառվել են ինչպես տեղային, այնպես էլ հեռավոր ախտադարձով հիվանդների տվյալները:

Ստորև ներկայացնում ենք վերը նշված գործոնների վերլուծությունը:

3.1. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը կախված տարիքից, վերարտադրողական կարգավիճակից, կրծքագեղձի միա- կամ երկկողմանի ախտահարման հանգամանքից

Կախված հիվանդի տարիքից ապրելիության ուսումնասիրության համար հիվանդները բաժանվել են 6 խմբերի (մինչև 30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70 տարեկան և բարձր): Աղյուսակ 5-ում ներկայացված են հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի, դրանց համապատասխան 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը ու ապրելիության մեդիանան:

**Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը և նրա
մեդիանան ըստ փարիքային խմբերի**

Հիվանդների տարիք (տարեկան)	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
Մինչև 30	5	67±4.9	137.0	67±4.9	137.0
30-39	28	68±5.1	113.0	51±3.9	113.0
40-49	90	64±4.8	105.95	63±4.7	105.95
50-59	89	77±5.8	136.0	71±5.4	136.0
60-69	50	59±4.4	138.0	56±4.2	66.99
70 և ավելի	18	81±6.1	124.0	81±6.1	124.0

Մինչև 30 տարեկան 5 հիվանդներից ընդհանուր ապրելիության 5-ամյա շեմն անցել են 67±4.9 %, ապրելիության մեդիանան 137.0 ամիս, 30-39 տարեկան 28 հիվանդներից՝ 68±5.1 %, մեդիանան՝ 113.0 ամիս, 40-49 տարեկան 90 հիվանդներից՝ 64±4.8 %, մեդիանան՝ 105.95 ամիս, 50-59 տարեկան 89 հիվանդներից՝ 77±5.8 %, մեդիանան՝ 136.0 ամիս, 60-69 տարեկան 50 հիվանդներից՝ 59±4.4 %, մեդիանան՝ 138.0 ամիս, 70 և բարձր տարիքի 18 հիվանդներից՝ 81±6.1 %, մեդիանան՝ 124.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերն ունի հետևյալ տեսքը. մինչև 30 տարեկան 67±4.9 %, և մեդիանան՝ 137.0 ամիս, 30-39 տարեկան՝ 51±3.9 %, մեդիանան՝ 113.0 ամիս, 40-49 տարեկան՝ 63±4.7 %, մեդիանան՝ 105.95 ամիս, 50-59 տարեկան՝ 71±5.4 %, մեդիանան՝ 136.0 ամիս, 60-69 տարեկան՝ 56±4.2 %, մեդիանան՝ 66.99 ամիս, 70 և բարձր տարիքի՝ 81±6.1 %, մեդիանան՝ 124.0 ամիս:

Բերված տվյալներից երևում է, որ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշն առավել բարձր է խորը դաշտանադարձի շրջանում՝ 70 և բարձր տարեկան խմբում 81±6.1 %, այնուհետև 50-59 տարեկան խմբում՝ 77±5.8 %: Մնացած տարիքային խմբերում նշված ցուցանիշն էապես չի տարբերվում՝ տատանվելով 64±4.8-ից 68±5.1 % սահմաններում: Ամենացածր ապրելիության ցուցանիշն արձանագրվել է 60-69 տարիքային խմբում՝ 59±4.4 %: Ապրելիության մեդիանայի ուսումնասիրությամբ

բացահայտվել է այլ պատկեր: Այսպես, ապրելիության մեդիանան առավել բարձր է եղել 60-69, 50-59 և մինչև 30 տարեկան տարիքային խմբերում՝ տատանվելով 138.0-136.0 ամիսների ընթացքում, այնուհետև 70 և բարձր տարիքի հիվանդների մոտ՝ 124.0 ամիս: Ամենացածր ցուցանիշն արձանագրվել է 40-49 և 30-39 տարեկան տարիքային խմբերում՝ 105.9 և 113.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշն առավել բարձր է խորը դաշտանադադարի շրջանում՝ 70 և բարձր տարեկան խմբում 81 ± 6.1 %, ինչպես և 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության վերլուծության մեջ, միջանկյալ դիրք են գրավում 50-59 և մինչև 30 տարեկան տարիքային խմբերը՝ 71 ± 5.4 և 67 ± 4.9 %, ապա քիչ ավելի ցածր համանման արդյունքներ են 40-49 և 60-69 տարիքային խմբերում՝ 63 ± 4.7 և 56 ± 4.2 %, ամենացածրը գրանցվել է 30-39 տարեկան տարիքային խմբում՝ 51 ± 3.9 %:

Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունը բացահայտում է բոլորովին այլ պատկեր: Հետաքրքրական է, որ գրեթե հավասար ամենաբարձր ցուցանիշներ ունեն ամենացածր՝ մինչև 30 և ամենաբարձր՝ 70 և բարձր տարեկան տարիքային խմբերում՝ 137.0 և 136.0 ամիս, մնացած խմբերը միջանկյալ դիրք են զբաղեցնում՝ տատանվելով 105.9–ից 124.0 ամիս, և զգալի տարբերվող ամենացածր 66.99 ամիս արդյունքը գրանցվել է 60-69 տարեկան տարիքային խմբում:

Բերված աղյուսակների տվյալների վիճակագրական վերլուծության արդյունքում 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության և տարիքային խմբերի միջև հավաստի կապ չի դիտվել (բոլոր զույգ առ զույգ համեմատությունների համար $p > 0.05$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն տարիքային գործոնից:

Մեր հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների 45.0 %-ը (126 հիվանդ) գտնվել են նախադաշտանադադարի, իսկ 55.0 %-ը (154 հիվանդ)՝ հետդաշտանադադարի շրջանում:

Նախադաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների տարիքային բաշխումն ունի հետևյալն տեսքը.

Աղյուսակ 6.**Նախադաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների
բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի**

Հիվանդների տարիք (տարեկան)	Հիվանդների թիվ	%
Մինչև 41	41	32.6
41-50	76	60.3
51 և բարձր	9	7.1

Ինչպես երևում է աղյուսակից, նախադաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների գերակշռող մասը՝ 76-ը (60.3 %) 41-ից 50 տարեկան է:

Հետդաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների տարիքային բաշխումն ունի հետևյալն տեսքը.

Աղյուսակ 7.**Հետդաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների բաշխումն
ըստ տարիքային խմբերի**

Հիվանդների տարիք (տարեկան)	Հիվանդների թիվ	%
Մինչև 50	17	11.0
51-55	42	27.3
56-60	36	23.4
61 և բարձր	59	38.3

Ինչպես երևում է աղյուսակից, մեր հետազոտության մեջ հետդաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների գերակշռող մասը՝ 59-ը (38.3 %) 61 և բարձր տարիքի է:

Նախադաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների միջին տարիքը կազմում է 43.1, հետդաշտանադադարինը՝ 59.2:

Ըստ վերարտադրողական կարգավիճակի նախադաշտանադադարում գտնվող հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը 64.0 ± 4.8 % է, մեդիանան՝ 149 ամիս, հետդաշտանադադարում գտնվող հիվանդներինը՝ 72.0 ± 5.5 % և 138 ամիս համապատասխանաբար. այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ ($p=0.84$): Տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ ($p=0.34$) նաև անախտադարձ ապրելիության առումով. նախադաշտանադադարի շրջանում գտնվող հիվանդների 5-ամյա անախտադարձ ապրելիությունը կազմել է 60.0 ± 4.3 %, մեդիանան՝ 149 ամիս, հետդաշտանադադարի դեպքում՝ 69.0 ± 4.9 %, մեդիանան՝ 138 ամիս:

Բերված աղյուսակների տվյալների վիճակագրական վերլուծության արդյունքում 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ու վերարտադրողական կարգավիճակի միջև հավաստի կապ չի դիտվել ($p>0.05$):

Աղյուսակ 8.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված վերարտադրողական կարգավիճակից

Վերարտադրողական կարգավիճակ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
Նախադաշտանադադար	126	64.0±4.7	149	60.0±4.3	149
Հետդաշտանադադար	154	72.0±5.4	138	69.0±4.9	138

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն վերարտադրողական կարգավիճակից:

Մեր հետազոտության մեջ հիվանդների մեծ մասի մոտ (58.2 %) եղել է ձախ կրծքագեղձի ախտահարում:

Աղյուսակ 9.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված աջ կամ ձախ կրծքագեղձի ախտահարումից

Աջ կամ ձախ կրծքագեղձ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
Աջ	117	65±4.5	149.0	65±4.8	149.0
Ձախ	163	71±5.0	138.0	64±4.5	138.0

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմը հաղթահարել է աջ կրծքագեղձի ախտահարմամբ հիվանդների միայն 65±4.5 %, իսկ ձախ կրծքագեղձի՝ 71±5.0 %, քիչ ավելի բարձր: Ապրելիության մեդիանան ունի ճիշտ հակառակ պատկերը, այսինքն, աջակողմյան ախտահարման դեպքում 149.0 ամիս է, իսկ ձախակողմյան՝ 138.0 ամիս՝ քիչ ցածր:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության վերլուծությունն, ըստ տոկոսային արտահայտության և ապրելիության մեդիանայի ցուցանիշների, ունի հետևյալ տեսքը.

աջ կրծքագեղձի ախտահարման դեպքում 65 ± 4.8 % և 149.0 ամիս ձախ կրծքագեղձի՝ 64 ± 4.5 % և 138.0 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությամբ հավաստի կապ չի դիտվել կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ու աջ կամ ձախ կրծքագեղձի ախտահարման միջև ($p=0.98$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն աջ կամ ձախ կողմի ախտահարված լինելու հանգամանքից:

Հետազոտության մեջ ներառված հիվանդների հիմնական մասի (96.2 %) մոտ եղել է կրծքագեղձի միակողմանի ախտահարում:

Աղյուսակ 10.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված միա- կամ երկկողմանի ախտահարումից

Կրծքագեղձի ախտահարում	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
Միակողմանի ախտահարում	270	70 ± 4.8	149.0	$66 \pm 4.6^*$	149.0
Երկկողմանի ախտահարում	10	35 ± 2.5	46.1	$25 \pm 1.7^{**}$	46.0

* և ** միջև տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է $p=0.024$

Կրծքագեղձի միակողմանի ախտահարման դեպքում 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 70 ± 4.8 %, իսկ երկկողմանի ախտահարման պարագայում 35 ± 2.5 %՝ կրկնակի անգամ նվազ: Ապրելիության մեդիանայի ցուցանիշներով տարբերությունն ավելի ցայտուն է՝ 149.0 և 46.1 ամիս համապատասխանաբար:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերն այլ է՝ միակողմանի ախտահարման դեպքում 66 ± 4.6 % և երկկողմանի ախտահարման պարագայում 25 ± 1.7 %, ապրելիության մեդիանան 149.0 և 46.0 ամիս համապատասխանաբար:

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների վերլուծությամբ, չնայած առաջին հայացքից գոյություն ունեցող ցուցանիշների ակնհայտ տարամիտմանը, միա- և երկկողմանի ախտահարմամբ խմբերի միջև տարբերությունը վիճակագրորեն

հավաստի չէ ($p=0.062$): Հավաստի են արդյունքները անախտադարձ ապրելիության դեպքում ($p=0.024$), ընդ որում, երկու կրծքագեղձերի ախտահարման պարագայում 5-ամյա անախտադարձ ապրելիությունն առավել անբարեպաստ է:

Այսպիսով, կրծքագեղձերի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն երկկողմանի ախտահարման հանգամանքից, բայց վերջինիս առկայությունը խիստ բացասաբար է անդրադառնում 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների վրա:

3.2. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը կախված ուռուցքի ձևաբանական հետազոտության արդյունքներից

Հետազոտության մեջ ընդգրկված 255 հիվանդներից 25-ի (8.9 %) ախտորոշումները չունեն հյուսվածաբանական հաստատում (չեն ենթարկվել վիրահատական բուժման):

Աղյուսակ 11.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված քաղցկեղի հյուսվածաբանական ձևից

Հյուսվածաբանական ձև	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
ծորանային (D Cr)	166	70±5.0	143.0	66±4.7	143.0
բլթակային (L Cr)	27	67±5.0	137.0	65±4.4	137.0
ծորանաբլթակային (D-L Cr), ծորանալորձային (D-M Cr), բլթակալորձային (L-M Cr)	55	71±5.3	149.0	63±4.6	149.0
պապիլյար (P Cr), տուբուլյար (T Cr), լորձային (M Cr)	7	80±6.1	138.0	63±4.7	138.0

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության առավել բարձր՝ 80±6.1 % ցուցանիշ է արձանագրվել հազվադեպ հանդիպող հյուսվածաբանական տիպերով (պապիլյար,

տուբուլյար և լորձային) հիվանդների մոտ, մնացած խմբերում ցուցանիշները համանման են (ծորանային 70 ± 5.0 %, բլթակային 67 ± 5.0 % և զուգակցված 71 ± 5.3 %): Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությամբ առավել բարձր է ցուցանիշը զուգակցված հյուսվածաբանական տիպերի խմբում՝ 149.0 ամիս, ավելի պակաս ծորանային տիպի խմբում՝ 143.0 ամիս, գրեթե հավասար բլթակային և հազվադեպ հանդիպող տիպերի դեպքում՝ 137.0 և 138.0 ամիս համապատասխանաբար:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները համանման են, էապես չեն տարբերվում, և տատանվում են 63 ± 4.6 -ից 66 ± 4.7 % միջակայքում, իսկ ապրելիության մեդիանայի տվյալները ճիշտ կրկնում են ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները:

Վիճակագրական վերլուծությամբ և կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների և ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևի միջև հավաստի տարբերություն չի դիտվել ($p > 0.05$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից:

Մեր հետազոտության մեջ 25 հիվանդների մոտ ուռուցքի չարորակության աստիճանը որոշված չէ (վիրահատական բուժման չեն ենթարկվել): Վիրահատված հիվանդներից ուռուցքի չարորակության I աստիճան ոչ մի հիվանդի մոտ չի դիտվել, գերակշիռ մասի (88.2 %) մոտ եղել է չարորակության II աստիճան: Ուռուցքի չարորակության III աստիճան դիտարկվել է միայն 8 (2.9 %) հիվանդների մոտ:

Աղյուսակ 12.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված ուռուցքի չարորակության աստիճանից

Չարորակության աստիճան	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
II	247	69 ± 4.8	149.0	$66 \pm 4.5^*$	149.0
III	8	66 ± 4.8	66.7	$33 \pm 2.3^{**}$	49.0

* և ** միջև վիճակագրական հավաստիությունը սահմանային է՝ $p = 0.05$

Ուռուցքի II աստիճանի չարորակության դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը քիչ բարձր է՝ 69 ± 4.8 %, քան III-ի դեպքում՝ 66 ± 4.8 %, և այդ տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ՝ $p=0.98$: Ապրելիության մեդիանայի ցուցանիշներն ունեն հետևյալ պատկերը. 149.0 և 66.7 ամիս համապատասխանաբար:

5-ամյա անախտադարձի շեմը հաղթահարած հիվանդների տոկոսային արտահայտություններն են. II աստիճանի չարորակության դեպքում 66 ± 4.5 % և III-ի դեպքում՝ 33 ± 2.3 %, իսկ ապրելիության մեդիանան համապատասխանաբար 149.0 և 49.0 ամիս և այս տարբերության վիճակագրական հավաստիությունն ունի սահմանային $p=0.05$ ցուցանիշ:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն ուռուցքի չարորակության աստիճանից, իսկ 5-ամյա անախտադարձի դեպքում հավաստիությունն ունի սահմանային ցուցանիշ: Մեր կարծիքով, այս վիճակագրական անհավաստիությունը թերևս կարելի է բացատրել խմբերում ընդգրկված հիվանդների խիստ տարամիտվող քանակի հետ:

3.3. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված ուռուցքային օջախները բնութագող T սիմվոլից, նրանց քանակից, տեղակայումից և կրծքագեղձի ախտահարված բառորդակների թվից

Նշենք, որ բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում T սիմվոլի ինդեքսում գրվում է «m» տառը՝ T_m , որը multifocal/multicentric բառերի սկզբնատառն է:

Մեր հետազոտության մեջ հիվանդների բաշխումն ըստ T-ի մեծության ունի հետևյալ տեսքը.

Աղյուսակ 13.

Հիվանդների բաշխումն ըստ T սիմվոլի մեծության

T/ ուռուցք	
T_1	65 (23.2 %)
T_2	170 (60.7 %)
T_3	25 (8.9 %)
T_4	20 (7.2 %)

Աղյուսակ 14-ում ամփոփ ներկայացված են հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները՝ կախված T սիմվոլի մեծությունից: Առավել հաճախ հանդիպում են հիվանդներ T_2 ուռուցքներով՝ 170 (60.7 %):

Աղյուսակ 14.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված T սիմվոլից

T սիմվոլ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
1	65	73±5.4	137.0	73±5.2	137.0
2	170	68±5.0	105.97	64±4.4	105.4
3	25	52±3.8*	126.0	41±2.9	52.5
4	20	71±5.4	78.0	62±4.7	78.0

* T_3 հավաստի տարբերվում է T_2 -ից ($p=0.041$)

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վերլուծությամբ գրեթե հավասար են ցուցանիշները ուռուցքի T_1 , T_2 և T_4 սիմվոլների դեպքում՝ 73±5.4-ից 68±5.0 % և զգալի ցածր՝ T_3 -ի դեպքում 52±3.8 %: Ապրելիության մեդիանայի տվյալներն ունեն այլ դասավորություն. հաջորդական նվազմամբ T_1 ՝ 137.0 ամիս, T_3 ՝ 126.0, T_2 ՝ 105.97 և T_4 ՝ 78.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության ամենաբարձր ցուցանիշն արձանագրվել է ուռուցքի T_1 սիմվոլի դեպքում՝ 73±5.2 %, միջանկյալ դիրք են զբաղեցնում T_2 ՝ 64±4.4 % և T_4 ՝ 62±4.7 % և զգալի ցածր՝ T_3 սիմվոլի դեպքում՝ 41±2.9 %: Ապրելիության մեդիանայի տվյալներն ըստ նվազման հաջորդականության դասակարգվել են հետևյալ կերպ. T_1 ՝ 137.0 ամիս, T_2 ՝ 105.4, T_4 ՝ 78.0 և T_3 ՝ 52.5 ամիս:

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ հավաստի են տարբերությունները միայն T_2 և T_3 խմբերի միջև ($p=0.041$), մնացած բոլոր զույգերի միջև տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն ($p>0.05$), իսկ 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության տվյալների

վերլուծությունը չի հայտնաբերել վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն որևէ երկու խմբերի միջև ($p>0.05$):

Բերված աղյուսակներից երևում է, որ կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ավելի հուսադրող են ուռուցքի փոքր չափերի դեպքում, սակայն այն վիճակագրորեն հավաստի չէ՝ բացառությամբ T_2 և T_3 խմբերի միջև ընդհանուր ապրելիության տեսանկյունից: Քանի որ մեր հետազոտության մեջ T_4 խմբում հիվանդների քանակը քիչ է, այդ իսկ պատճառով վիճակագրական հավաստիություն չի հայտնաբերվել:

Կախված T սիմվոլից մեծությունից կատարվել է նաև բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների խմբերում ինչպես առանձին-առանձին, այնպես էլ նրանց միջև համեմատական վիճակագրական վերլուծություն, որտեղ վիճակագրական հավաստիություն ևս չի հայտնաբերվել ($p>0.05$):

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված ուռուցքային օջախների քանակից: Մեր հետազոտության մեջ հիվանդների գերակշռող մասի մոտ 217 (77.5 %) եղել են 2 ախտահարված օջախներ:

Աղյուսակ 15.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված ուռուցքային օջախների քանակից

Օջախների քանակ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
2	217	66±4.7	149.0	62±4.2	149.0
3	46	78±6.0	104.95	70±5.3	104.45
4 և ավելի	17	72±5.4	124.0	71±5.7	124.0

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ առավել բարձր ցուցանիշ է արձանագրվել 3 օջախներ ունեցող հիվանդների մոտ

78±6.0 %, քիչ պակաս է 4 և ավելի ուռուցքային օջախների՝ 72±5.4 % և 2 օջախների դեպքում միայն 66±4.7 %: Ապրելիության մեդիանան ունի հետևյալ տեսքը. 2 օջախների դեպքում 149.0 ամիս, միջանկյալ դիրք է զբաղեցնում 4 և ավելի օջախներով հիվանդների մոտ՝ 124.0 ամիս, և ամենացածր ցուցանիշն արձանագրվել է 3 ուռուցքային օջախներ ունեցող հիվանդների մոտ՝ 104.95 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության շեմը գրեթե հավասարապես հաղթահարել են հիվանդներ 3 ու 4 և ավելի օջախներով՝ 70±5.3 և 71±5.7 %, պակաս գոհացնող են արդյունքները 2 օջախների դեպքում՝ 62±4.2 %: Ապրելիության մեդիանան նույնությամբ կրկնում է 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության պատկերը:

Տվյալների ներկայացումից ակնառու երևում է, որ համեմատվող խմբերի միջև ապրելիության զգալի տարբերություն չկա: Զույգ առ զույգ վիճակագրական համեմատությամբ դարձյալ չի արձանագրվել որևէ հավաստի տարբերություն ոչ 5-ամյա ընդհանուր, և ոչ էլ անախտադարձ ապրելիության միջև ($p>0.05$):

Կախված ուռուցքային օջախների քանակից կատարվել է նաև վիճակագրական վերլուծություն առանձին բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղների դեպքում, ինչպես նաև համեմատություն բազմաօջախային և բազմակենտրոն խմբերի միջև ըստ համապատասխան օջախների քանակի, որտեղ վիճակագրական հավաստիություն նույնպես չի հայտնաբերվել ($p>0.05$):

Բացահայտվել է, որ 3 և ավելի օջախների դեպքում բազմաօջախային քաղցկեղի պարագայում ապրելիության ցուցանիշներն ավելի ցածր են, քան բազմակենտրոն քաղցկեղի, սակայն վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի հայտնաբերվել: Հավաստիության բացակայությունը հավանաբար պայմանավորված է հետազոտության մեջ այդ խմբի հիվանդների համեմատաբար քիչ քանակով:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն ուռուցքային օջախների քանակից:

Ուսումնասիրված հաջորդ ցուցանիշն ախտահարված քառորդակների թիվն է: Կատարվել է վերլուծություն ինչպես ընդհանուր բազմաօջախային/բազմակենտրոն, այնպես էլ առանձին վերցված բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների խմբի մոտ:

**Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված
ախտահարված քառորդակների թվից**

Քառորդակների թիվ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
1	160	69±5.0	149.0	63±4.3	149.0
2	115	68±5.0	143.0	65±4.8	143.0
3	5	53±3.7	62.0	50±4.1	62.0

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ գրեթե հավասար ցուցանիշներ են արձանագրվել մեկ և երկու քառորդակների ախտահարմամբ խմբերում՝ 69±5.0 և 68±5.0 %, քիչ ցածր է երեք քառորդակների ախտահարմամբ խմբում՝ 53±3.7 %: Ապրելիության մեդիանան առավել բարձր է մեկ քառորդակի՝ 149.0 ամիս, քիչ պակաս երկու՝ 143.0 և խիստ ցածր է երեք քառորդակների ախտահարման դեպքում՝ 62.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության գրեթե հավասար ցուցանիշներ են արձանագրվել մեկ և երկու քառորդակների խմբերում՝ 63±4.3 և 65±4.8 % և զգալի ցածր է երեքի դեպքում՝ 50±4.1 %: Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունը 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների ճիշտ կրկնությունն է:

Կատարված ուսումնասիրությունից երևում է, որ տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն ինչպես 5-ամյա ընդհանուր ($p=0.615$), այնպես էլ անախտադարձ ապրելիության դեպքում ($p>0.05$):

Հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրական վերլուծությունը առանձին վերցված բազմակենտրոն ախտահարման դեպքում հավաստիություն չի հայտնաբերել ոչ՝ ընդհանուր ($p=0.252$), և ոչ՝ էլ անախտադարձ ($p=0.290$) ապրելիության առումով:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն օրգանի ախտահարված քառորդակների քանակից:

Մեր հետազոտության նյութն ըստ ուռուցքի տեղակայման առավել ակնառու ներկայացնելու համար բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդներին դիտարկենք առանձին խմբերով:

Հետազոտության մեջ բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների թիվը 160 է: Ըստ ուռուցքի տեղակայման բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդները բաժանված են 5 խմբերի.

Աղյուսակ 17.

Բազմաօջախային քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված կրծքագեղձում ուռուցքային օջախների տեղակայումից

Քառորդակներ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
Վերին-միջային	20	79±6.0	137.0	75±5.4	137.0
Վերին-դրսային	105	67±5.0	149.0	58±4.1	149.0
Ստորին-միջային	11	59±3.9	61.76	59±3.9	61.76
Ստորին-դրսային	17	87±6.6	104.86	87±6.6	104.86
Կենտրոնական	7	56±3.9	67.0	56±3.0	67.0

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ առավել բարձր ցուցանիշ է արձանագրվել ստորին-դրսային քառորդակի ախտահարմամբ հիվանդների խմբում՝ 87±6.6 %, քիչ ցածր է վերին-միջային քառորդակի դեպքում՝ 79±6.0 %, ապա վերին-դրսային՝ 67±5.0 % և գրեթե հավասար՝ ստորին-միջային և կենտրոնական քառորդակների ախտահարմամբ հիվանդների խմբերում՝ 59±3.9 և 56±3.9 %: Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունն ունի այլ պատկեր. առավել բարձր է ցուցանիշը վերին-դրսային քառորդակի ախտահարմամբ հիվանդների խմբում՝ 149.0 ամիս, քիչ ցածր է վերին-միջային քառորդակի դեպքում՝ 137.0 ամիս, միջանկյալ դիրք է գրավում ստորին-դրսային՝ 104.86 և, գրեթե համանման, ամենացածր արդյունքներն արձանագրվել են կենտրոնական և ստորին միջային քառորդակների ախտահարմամբ խմբերում՝ 67.0 և 61.76 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության վերլուծությունն ունի հետևյալ պատկերը. առավել բարձր ցուցանիշ է արձանագրվել ստորին-դրսային քառորդակի

ախտահարմամբ հիվանդների խմբում՝ 87 ± 6.6 %, քիչ ցածր է վերին-միջային քառորդակի դեպքում՝ 75 ± 5.4 % և գրեթե հավասար վերին-դրսային՝ 58 ± 4.1 %, ստորին-միջային՝ 59 ± 3.9 % և կենտրոնական՝ 56 ± 3.0 % քառորդակների ախտահարմամբ հիվանդների խմբերում: Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունը ճիշտ կրկնությունն է ընդհանուր ապրելիության: Տվյալների ներկայացումից երևում է, որ կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների մոտ, կախված ուռուցքային օջախների տեղակայումից, 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի գրանցվել ($p > 0.05$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն օրգանի ախտահարված օջախների տեղակայումից:

Մեր հետազոտության մեջ բազմակենտրոն քաղցկեղով 120 հիվանդներից 115-ի մոտ եղել է երկու քառորդակների, իսկ 5-ի մոտ՝ երեք քառորդակների ախտահարում:

Աղյուսակ 18.

Կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված ուռուցքային օջախների տեղակայումից

Քառորդակներ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
I. Վերին- միջային և վերին-դրսային	41	$79 \pm 6.1^*$	143.0	78 ± 5.8	143.0
II. Ստորին-միջային և ստորին-դրսային	7	86 ± 6.3	82.83	71 ± 5.2	82.6
III. Վերին-միջային և ստորին-միջային	5	0	36.67	0	36.3
IV. Վերին-դրսային և ստորին-դրսային	24	60 ± 4.6	138.0	60 ± 4.6	138.0
V. Կենտրոնական և վերին-միջային, կենտրոնական և ստորին-միջային	9	0	56.0	0	56.0
VI. Կենտրոնական և վերին-դրսային, կենտրոնական և ստորին-դրսային	21	62 ± 4.7	88.0	$62 \pm 4.7^\dagger$	88.0
VII. Վերին-դրսային և ստորին-միջային	8	60 ± 4.1	62.0	53 ± 3.7	62.0
VIII. 3 քառորդակների ախտահարում	5	50 ± 3.6	102.0	28 ± 1.9	46.2

- * - հավաստի տարբերվում է IV խմբից, ($p=0.009$)
- * - հավաստի տարբերվում է VIII խմբից, ($p=0.048$)
- I և III խմբերի միջև հավաստիությունը սահմանայինից քիչ ցածր է ($p=0.054$)
- † - հավաստի տարբերվում է III խմբից ($p=0.007$)
- † - հավաստի տարբերվում է IV խմբից ($p=0.04$)
- † - հավաստի տարբերվում է VII խմբից ($p=0.02$)
- † - հավաստի տարբերվում է VIII խմբից ($p=0.04$)

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ առավել բարձր ցուցանիշ է արձանագրվել II խմբի հիվանդների մոտ՝ 86 ± 6.3 %, քիչ ցածր է I խմբի դեպքում՝ 79 ± 6.1 %, միջանկյալ դիրք են զբաղեցնում IV, VI և VII խմբերի հիվանդների մոտ՝ 60 ± 4.1 - 62 ± 4.7 %-ի սահմաններում, որից քիչ ցածր է VIII խմբում՝ 50 ± 3.6 %, իսկ III և V խմբերում ցուցանիշը վատթարագույնն է՝ 0 %, այսինքն ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել 5-ամյա ապրելիության շեմը:

Ապրելիության մեդիանան այլ է և ունի հետևյալ տեսքը. ամենաբարձր ցուցանիշները դիտվել են I և IV խմբերում կազմելով 143.0 և 138.0 ամիս համապատասխանաբար, 102.0 ամիս՝ VIII խմբի հիվանդների մոտ, համանման են արդյունքները II և VI խմբերում՝ 82.83 և 88.0 ամիս, V և VII խմբերում՝ 56.0 և 62.0, և ամենացածր արդյունք գրանցվել է III խմբում՝ 36.67 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության վերլուծությունն ունի հետևյալ տեսքը. ամենաբարձր ցուցանիշն արձանագրվել է I խմբի հիվանդների մոտ՝ 78 ± 5.8 %, քիչ ցածր է II խմբի հիվանդների մոտ՝ 71 ± 5.2 %, IV և VI խմբերում գրեթե հավասար են՝ 60 ± 4.6 և 62 ± 4.7 %, վերջիններից քիչ պակաս է VII-ում՝ 53 ± 3.7 %, ավելի ցածր է VIII-ում՝ 28 ± 1.9 %, և, բնականաբար, III և V խմբերում ցուցանիշը վատթարագույնն է՝ 0 %, այսինքն, նույնպես և ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել 5-ամյա ապրելիության շեմը:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության մեդիանայի ցուցանիշները ճիշտ նույն ձևով կրկնում են 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության պատկերը, բացառությամբ III խմբի, որտեղ գրանցվել է ամենացածր վատթարագույն ցուցանիշը՝ 28 ± 1.9 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությամբ կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշներից երևում է, որ I խմբի ցուցանիշները հավաստի տարբերվում են IV ($p=0.009$) և VIII ($p=0.048$) խմբերի ցուցանիշներից, իսկ I և III խմբերի միջև հավաստիությունը սահմանային ցուցանիշից շատ աննշան է տարբերվում, այսինքն առկա է հավաստիության միտում ($p=0.054$),

իսկ անախտադարձ ապրելիության դեպքում տարբերությունները հավաստի են VI և III ($p=0.007$), VI և IV ($p=0.04$), VI և VII ($p=0.02$), VI և VIII ($p=0.04$) խմբերի միջև:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են կախված են օրգանի ախտահարված օջախների տեղակայումից:

Ամփոփելով բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները՝ կարելի է հանգել եզրակացության, որ, կախված ախտահարված օջախների տեղակայումից, արդյունքներն ավելի բարձր են, երբ ուռուցքային օջախները տեղակայվում են կրծքագեղձի պտուկով պայմանականորեն անցկացված լայնական գծի մի կողմում՝ վերին կամ ստորին քառորդակներում: Համեմատաբար ավելի պակաս գոհացնող են արդյունքները դրսային, կենտրոնական և դրսային քառորդակների տեղակայման դեպքում և խիստ անբարենպաստ են միջային, կենտրոնական և միջային քառորդակների, ինչպես նաև 3 քառորդակների ախտահարման պարագայում:

Կատարվել է նաև վերլուծություն՝ խմբավորելով ուռուցքների տեղակայումն ըստ քառորդակների այլ ձևով. վերին-միջային և վերին-դրսային, ստորին-միջային և ստորին-դրսային, վերին-միջային և ստորին-միջային, վերին-դրսային և ստորին-դրսային, կենտրոնական և վերին-միջային կենտրոնական և վերին-դրսային, կենտրոնական և ստորին-միջային կենտրոնական և ստորին-դրսային, 3 քառորդակների ախտահարում: Վիճակագրական վերլուծության արդյունքում, գրեթե նույն կերպ, հավաստի տարբերություններ հայտնաբերվել են նույն զույգ խմբերի միջև, ինչ որ նախորդ խմբավորման պարագայում:

3.4. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը կախված ավշային հանգույցները բնութագրող N սիմվոլից, հիվանդության TNM դասակարգումից

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները, կախված N սիմվոլի մեծությունից, ունեն հետևյալն տեսքը.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված N սիմվոլից

N սիմվոլ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
0	99	82±6.3	138.0 *	74±5.5	138.0 †
1	110	71±5.3	149.0 **	69±4.9	149.0 ††
2	63	45±3.3	48.75 ***	41±2.9	48.1 †††
3	8	0	26.8 ****	0	21.0 ††††

* - հավաստի տարբերվում է N₂-ից, (p<0.0001), N₃-ից (p<0.0001)

** - հավաստի տարբերվում է N₂-ից (p=0.024), N₃-ից (p=0.01)

*** - հավաստի տարբերվում է N₀-ից (p<0.0001), N₁-ից (p=0.024)

**** - հավաստի տարբերվում է N₀-ից (p<0.0001), N₁-ից (p=0.01)

† - հավաստի տարբերվում է N₂-ից (p<0.0001), N₃-ից (p=0.004)

†† - հավաստի տարբերվում է N₂-ից (p=0.038)

††† - հավաստի տարբերվում է N₀-ից (p<0.0001), N₁-ից (p=0.038)

†††† - հավաստի տարբերվում է N₀-ից (p=0.004)

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ նկատվում է հաջորդական նվազման միտում N₀-ից N₃ խմբերում. N₀-ում՝ 82±6.3 %, N₁-ում՝ 71±5.3 %, N₂-ում՝ 45±3.3 % և N₃-ում 0 %՝ ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել 5-ամյա ապրելիության շեմը: Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունը փոքր-ինչ տարբերվում է. առավել բարձր է N₁ խմբում՝ 149.0 ամիս, քիչ ցածր է ցուցանիշը N₀ խմբում՝ 138.0 ամիս, զգալի ցածր N₂ խմբում՝ 48.75 ամիս և N₃ խմբում՝ ընդամենը 26.8 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության վերլուծությունն ունի համանման հաջորդական նվազման միտում. N₀ խմբում շեմը հաղթահարել են հիվանդների միայն 74±5.5 %, N₁ խմբում՝ 69±4.9 %, N₂-ում՝ 41±2.9 % և N₃ խմբում՝ 0 %: Ապրելիության մեդիանայի ցուցանիշները համանման կերպով կրկնում են ընդհանուր ապրելիության տվյալները. առավել բարձր է N₁ խմբում՝ 149.0 ամիս, քիչ ցածր է ցուցանիշը N₀ խմբում՝ 138.0 ամիս, զգալի ցածր N₂ խմբում՝ 48.1 ամիս և N₃ խմբում՝ ընդամենը 21.0 ամիս:

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ուսումնասիրությունից ստացված տվյալներից երևում է, որ հավաստի են տարբերությունները հետևյալ խմբերի միջև. N₀ և N₂ (p<0.0001), N₀ և N₃ (p<0.0001), N₁ և N₂ (p=0.024), N₁ և N₃ (p=0.01): Մնացած զույգերի միջև տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն (p>0.05): Իսկ 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում հավաստի են տարբերությունները հետևյալ

խմբերի միջև՝ N_0 և N_2 ($p < 0.0001$), N_0 և N_3 ($p < 0.004$), N_1 և N_2 ($p = 0.038$): Մնացած զույգերի միջև տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն ($p > 0.05$):

Այսպիսով, բերված տվյալների վիճակագրական վերլուծության հիման վրա կարելի է փաստել, որ կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները փոքրանում են N սիմվոլի մեծացմանը զուգընթաց և այդ միտումը մեծամասամբ վիճակագրորեն հավաստի է:

Քանի որ մեր հետազոտության մեջ չեն ներառվել ի սկզբանե հեռավոր մետասթազներ ունեցող հիվանդները, այդ իսկ պատճառով ըստ M սիմվոլի վիճակագրական վերլուծություն չի կատարվել:

Կախված կրծքագեղձի արմատական վիրահատության ժամանակ հեռացված ավշահանգույցների ախտաբանաանատոմիական հետազոտությամբ հաստատված մետասթատիկ հանգույցների քանակից (ըստ միջազգային դասակարգման), հիվանդները առանձնացվել են 4 խմբերում: Նշենք, որ վերլուծությունը կատարված է 254 հիվանդների վերաբերյալ, քանի որ 25 հիվանդներ չեն վիրահատվել, իսկ 1 հիվանդի մոտ անութային լիմֆոդիսեկցիա չի կատարվել:

Աղյուսակ 20.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված ախտահարված անութային ավշահանգույցների քանակից

Ախտահարված անութային ավշահանգույցների քանակ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
I. 0	98	$83 \pm 6.3^*$	138.0	$74 \pm 5.5^\dagger$	138.0
II. 1-3	91	$72 \pm 5.2^{**}$	149.0	$69 \pm 5.0^{\dagger\dagger}$	149.0
III. 4-9	59	$45 \pm 3.4^{***}$	48.8	$41 \pm 2.9^{\dagger\dagger\dagger}$	48.3
IV. >9	6	0^{****}	31.0	0	31.0

* - հավաստի տարբերվում է III ($p < 0.0001$) և IV ($p = 0.039$) խմբերից

** - հավաստի տարբերվում է III խմբից ($p = 0.046$)

*** - հավաստի տարբերվում է I ($p < 0.0001$) և II ($p = 0.046$) խմբերից

**** - հավաստի տարբերվում է I խմբից ($p = 0.039$)

† - հավաստի տարբերվում է II ($p = 0.047$) և III ($p = 0.001$) խմբերից

†† - հավաստի տարբերվում է I խմբից ($p = 0.047$)

††† - հավաստի տարբերվում է I խմբից ($p = 0.001$)

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ, ըստ ներկայացված խմբերում ավշահանգույցների քանակի ավելացման, առկա է հստակ հաջորդական նվազում: Այսպես, I-ին խմբում, առանց անութային ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարման հիվանդների մոտ, 83 ± 6.3 %, 1-3 հանգույցներով II խմբում՝ 72 ± 5.2 %, 4-9 հանգույցներով III խմբում՝ 45 ± 3.4 % ու 9 և ավելի մետասթատիկ ախտահարված ավշահանգույցներով IV խմբի և ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմը՝ 0 %:

Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունն ունի քիչ այլ պատկեր. առավել բարձր է ցուցանիշը 1-3 հանգույցներով II խմբում՝ 149.0 ամիս, ավելի պակաս առանց անութային ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարման հիվանդների մոտ I-ին խմբում՝ 138.0 ամիս, զգալի ցածր՝ 4-9 հանգույցներով հիվանդների III խմբում՝ 48.8 ամիս և 9 և ավելի մետասթատիկ ախտահարված ավշահանգույցներով IV խմբում՝ 31.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության վերլուծությամբ ստացել ենք համանման տվյալներ. այսպես, I-ին խմբում, առանց անութային ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարման հիվանդների մոտ, 74 ± 5.5 %, 1-3 հանգույցներով II խմբում՝ 69 ± 5.0 %, 4-9 հանգույցներով III խմբում՝ 41 ± 2.9 % ու 9 և ավելի մետասթատիկ ախտահարված ավշահանգույցներով IV խմբի և ոչ մի հիվանդ չի գերազանցել 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմը՝ 0 %:

Ապրելիության մեդիանայի վերլուծության տվյալները նույնպես համապատասխանում են համանման տվյալների արդյունքներին. առավել բարձր է ցուցանիշը 1-3 հանգույցներով II խմբում՝ 149.0 ամիս, ավելի պակաս առանց անութային ավշահանգույցների մետասթատիկ ախտահարման հիվանդների մոտ I-ին խմբում՝ 138.0 ամիս, զգալի ցածր՝ 4-9 հանգույցներով III խմբում՝ 48.3 ամիս ու 9 և ավելի մետասթատիկ ախտահարված ավշահանգույցներով IV խմբում՝ 31.0 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությունից երևում է, որ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության դեպքում վիճակագրորեն հավաստի են տարբերությունները միայն I և III ($p < 0.0001$), I և IV ($p = 0.039$), II և III ($p = 0.046$), խմբերի միջև, իսկ անախտադարձի դեպքում՝ I և II ($p = 0.047$) ու I և III ($p = 0.001$) խմբերի միջև:

Այսպիսով, բերված տվյալների հիման վրա նախորդ վերլուծությանը համանման, դարձյալ նկատվում է միտում. կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները մետասթատիկ ախտահարված անութային ավշահանգույցների N սիմվոլի արժեքի մեծացմանը զուգընթաց փոքրանում են և այդ միտումը մեծամասամբ վիճակագրորեն հավաստի է:

Կատարել ենք վիճակագրական վերլուծություն ըստ TNM միջազգային դասակարգման: Տարբեր համակցությունների միջև հայտնաբերվել են հավաստի տարբերություններ, որոնց մեջ առանձնացվել են որոշ խմբեր: Աղյուսակ 21-ում ներկայացված են հիվանդներն ըստ TNM սիմվոլների հնարավոր բոլոր 16 համակցություններով (վերլուծության են մեջ ներառված բոլոր հիվանդների M-ը 0 է):

Աղյուսակ 21.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը կախված հիվանդության TNM դասակարգումից

N	Փուլ	Հիվանդների թիվ	%	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
1	T ₁ N ₀ M ₀	27	9.6	90±6.9	137.0	85±6.5	137.0
2	T ₁ N ₁ M ₀	25	8.9	79±6.0	125.0	79±5.8	125.0
3	T ₁ N ₂ M ₀	11	3.9	33±2.4	43.4	33±2.6	27.5
4	T ₁ N ₃ M ₀	2	0.7	0	29.0	0	29.0
5	T ₂ N ₀ M ₀	59	21.1	82±6.4	138.0	76±5.8	138.0
6	T ₂ N ₁ M ₀	68	24.3	69±5.1	105.9	66±4.8	105.5
7	T ₂ N ₂ M ₀	40	14.3	50±3.8	50.0	42±2.9	49.7
8	T ₂ N ₃ M ₀	3	1.1	0	15.5	0	14.5
9	T ₃ N ₀ M ₀	10	3.6	70±5.2	126.0	50±2.9	126.0
10	T ₃ N ₁ M ₀	6	2.1	0	40.1	0	30.6
11	T ₃ N ₂ M ₀	7	2.5	0	30.8	0	23.5
12	T ₃ N ₃ M ₀	2	0.7	0	31.0	0	31.0
13	T ₄ N ₀ M ₀	3	1.1	33±2.0	27.5	0	16.5
14	T ₄ N ₁ M ₀	11	3.9	80±6.1	78.0	72±5.4	78.0
15	T ₄ N ₂ M ₀	5	1.8	0	41.0	0	41.0
16	T ₄ N ₃ M ₀	1	0.4	0	9.5	0	9.5

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրական վերլուծությամբ հավաստի տարբերություններ հայտնաբերվել են միայն հետևյալ զույգերի միջև, իհարկե պետք է հաշվի առնել այն հանգամանքը, որ որոշ խմբերում հիվանդները ներկայացված են խիստ փոքրաթիվ կազմով, ինչը և կարող է իր հնարավոր ազդեցությունը թողնել արդյունքների հավաստիության վերլուծության ժամանակ:

5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն.

$T_1N_0M_0-T_1N_2M_0$ $p=0.001$	$T_2N_0M_0-T_2N_1M_0$ $p=0.037$
$T_1N_0M_0-T_2N_2M_0$ $p=0.007$	$T_2N_0M_0-T_2N_2M_0$ $p=0.002$
$T_1N_0M_0-T_2N_3M_0$ $p=0.001$	$T_2N_0M_0-T_2N_3M_0$ $p<0.0001$
$T_1N_0M_0-T_3N_0M_0$ $p=0.045$	$T_2N_0M_0-T_3N_0M_0$ $p=0.013$
$T_1N_0M_0-T_3N_1M_0$ $p=0.006$	$T_2N_0M_0-T_3N_1M_0$ $p=0.004$
$T_1N_0M_0-T_3N_2M_0$ $p=0.008$	$T_2N_0M_0-T_3N_2M_0$ $p=0.001$
$T_1N_0M_0-T_4N_0M_0$ $p=0.003$	$T_2N_0M_0-T_4N_0M_0$ $p<0.0001$
$T_1N_0M_0-T_4N_3M_0$ $p=0.001$	$T_2N_0M_0-T_4N_3M_0$ $p<0.0001$
$T_1N_1M_0-T_1N_2M_0$ $p=0.02$	$T_2N_1M_0-T_2N_3M_0$ $p=0.015$
$T_1N_1M_0-T_2N_3M_0$ $p=0.02$	$T_2N_1M_0-T_4N_3M_0$ $p=0.015$
$T_1N_1M_0-T_4N_3M_0$ $p=0.031$	$T_2N_2M_0-T_2N_3M_0$ $p=0.048$
$T_1N_2M_0-T_2N_0M_0$ $p<0.0001$	$T_2N_2M_0-T_4N_3M_0$ $p=0.034$
$T_1N_2M_0-T_2N_1M_0$ $p=0.024$	$T_2N_3M_0-T_4N_1M_0$ $p=0.021$
$T_1N_2M_0-T_4N_1M_0$ $p=0.033$	$T_4N_0M_0-T_4N_1M_0$ $p=0.049$
$T_1N_3M_0-T_2N_0M_0$ $p=0.013$	$T_4N_1M_0-T_4N_3M_0$ $p=0.026$
	$T_4N_2M_0-T_4N_3M_0$ $p=0.025$

5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն.

$T_1N_0M_0-T_1N_2M_0$ $p<0.0001$	$T_1N_2M_0-T_2N_0M_0$ $p=0.001$
$T_1N_0M_0-T_1N_3M_0$ $p=0.028$	$T_1N_2M_0-T_2N_1M_0$ $p=0.035$
$T_1N_0M_0-T_2N_1M_0$ $p=0.029$	$T_2N_0M_0-T_2N_2M_0$ $p=0.007$
$T_1N_0M_0-T_2N_2M_0$ $p=0.003$	$T_2N_0M_0-T_2N_3M_0$ $p=0.008$
$T_1N_0M_0-T_2N_3M_0$ $p=0.001$	$T_2N_0M_0-T_3N_1M_0$ $p=0.035$

$$T_1N_0M_0-T_3N_0M_0 \quad p=0.030$$

$$T_1N_0M_0-T_3N_1M_0 \quad p=0.006$$

$$T_1N_0M_0-T_3N_2M_0 \quad p=0.001$$

$$T_1N_0M_0-T_4N_0M_0 \quad p<0.0001$$

$$T_1N_0M_0-T_4N_3M_0 \quad p=0.001$$

$$T_1N_1M_0-T_1N_2M_0 \quad p=0.026$$

$$T_1N_1M_0-T_4N_0M_0 \quad p=0.011$$

$$T_2N_0M_0-T_3N_2M_0 \quad p=0.003$$

$$T_2N_0M_0-T_4N_0M_0 \quad p<0.0001$$

$$T_2N_0M_0-T_4N_3M_0 \quad p=0.011$$

$$T_2N_1M_0-T_4N_0M_0 \quad p=0.015$$

$$T_4N_0M_0-T_4N_1M_0 \quad p=0.013$$

$$T_4N_1M_0-T_4N_3M_0 \quad p=0.013$$

$$T_4N_2M_0-T_4N_3M_0 \quad p=0.025$$

Նկարագրված զույգերի միջև տարբերությունների արդյունքների վերլուծությամբ նկատվում են որոշ հավաստի միտումներ:

Հայտնաբերվել է հավաստի կապ անութային ավշահանգույցների անփոփոխ N_0 և ուռուցքի T_1 -ից T_4 փոփոխական ցուցանիշների միջև:

Աղյուսակ 22.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը համեմատվող խմբերում կախված անութային ավշահանգույցների անփոփոխ N_0 և ուռուցքի T_1 -ից T_4 փոփոխական ցուցանիշներից

N	Փուլ	Հիվանդների թիվ	%	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
1	$T_1N_0M_0$	27	9.6	$90 \pm 6.9^*$	137.0	$85 \pm 6.5^\dagger$	137.0
2	$T_2N_0M_0$	59	21.1	$82 \pm 6.4^{**}$	138.0	$76 \pm 5.8^{\dagger\dagger}$	138.0
3	$T_3N_0M_0$	10	3.6	70 ± 5.2	126.0	50 ± 2.9	126.0
4	$T_4N_0M_0$	3	1.1	33 ± 2.0	27.5	0	16.5

* - հավաստի տարբերվում է 3-ից ($p=0.045$)

* - հավաստի տարբերվում է 4-ից ($p=0.003$)

** - հավաստի տարբերվում է 3-ից ($p=0.013$)

** - հավաստի տարբերվում է 4-ից ($p<0.0001$)

† - հավաստի տարբերվում է 3-ից ($p=0.03$)

†† - հավաստի տարբերվում է 4-ից ($p<0.0001$)

Վիճակագրական վերլուծությամբ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տոկոսային հարաբերակցության և ապրելիության մեդիանայի ցուցանիշները, հիվանդության փուլի

աճին զուգընթաց, ունեն նվազման ակնհայտ միտում. $T_1N_0M_0$ փուլի 27 (9.6 %) հիվանդներից հաղթահարել են 90 ± 6.9 %, մեդիանան՝ 137.0 ամիս, $T_2N_0M_0$ փուլի 59 (21.1%) հիվանդներից՝ 82 ± 6.4 % և 138.0 ամիս, $T_3N_0M_0$ փուլի 10 (3.6 %) հիվանդներից՝ 70 ± 5.2 % և 126.0 ամիս և $T_4N_0M_0$ փուլի 3 (1.1 %) հիվանդներից հաղթահարել են 33 ± 2.0 % և մեդիանան՝ 27.5 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության մեդիանայի պատկերը համանման է և ունի հետևյալ տեսքը. $T_1N_0M_0$ փուլի հիվանդներից հաղթահարել են 85 ± 6.5 % և մեդիանան՝ 137.0 ամիս, $T_2N_0M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 76 ± 5.8 % և 138.0 ամիս, $T_3N_0M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 50 ± 2.9 % և 126.0 ամիս և $T_4N_0M_0$ փուլի և ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել են 5-ամյա ապրելիության շեմը՝ 0 % և մեդիանան՝ 16.5 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությունից և նրա գրաֆիկական պատկերից երևում է, որ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության դեպքում վիճակագրորեն հավաստի են տարբերությունները միայն հետևյալ փուլերի միջև. $T_1N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$ ($p=0.045$), $T_1N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ ($p=0.003$), $T_2N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$ ($p=0.013$), $T_2N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ ($p<0.0001$), 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում՝ $T_1N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$ ($p=0.03$), $T_2N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ ($p<0.0001$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները, N սիմվոլի 0 անփոփոխ արժեքի դեպքում, T-սիմվոլի արժեքի մեծացմանը զուգընթաց փոքրանում են, և այդ միտումը մեծամասամբ վիճակագրորեն հավաստի է:

Ավելի ուշ փուլերի հիվանդների մոտ այդ ցուցանիշները հավաստի տարբերվում են (ավելի ցածր են) վաղ փուլերի հիվանդների ցուցանիշներից, այսինքն, բերված տվյալները վկայում են այն մասին, որ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են հիվանդության փուլով:

Հետաքրքիր դիտարկում է նաև նկատվել ուռուցքի անփոփոխ T_2 և անութային ավշահանգույցների փոփոխական N_1 -ից N_3 ցուցանիշների միջև :

**Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը
համեմատվող խմբերում կախված ուռուցքի անփոփոխ T_2 և անուֆային
ավշահանգույցների փոփոխական N_1 -ից N_3 ցուցանիշներից**

N	Փուլ	Հիվանդների թիվ	%	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
1	$T_2N_0M_0$	59	21.1	$82 \pm 6.4^*$	138.0	$76 \pm 5.8^\dagger$	138.0
2	$T_2N_1M_0$	68	24.3	69 ± 5.1	105.9	66 ± 4.8	105.5
3	$T_2N_2M_0$	40	14.3	50 ± 3.8	50.0	42 ± 2.9	49.7
4	$T_2N_3M_0$	3	1.1	0	15.5	0	14.5

* - հավաստի տարբերվում է 2-ից ($p=0.037$)

* - հավաստի տարբերվում է 3-ից ($p=0.002$)

* - հավաստի տարբերվում է 4-ից ($p<0.0001$)

† - հավաստի տարբերվում է 3-ից ($p=0.007$)

† - հավաստի տարբերվում է 4-ից ($p=0.008$):

Վիճակագրական վերլուծությամբ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տոկոսային հարաբերակցության և ապրելիության մեդիանայի ցուցանիշները, հիվանդության փուլի աճին զուգընթաց, ունեն նվազման ակնհայտ միտում. $T_2N_0M_0$ փուլի 59 (21.1 %) հիվանդներից հաղթահարել են 82 ± 6.4 %, մեդիանան՝ 138.0 ամիս, $T_2N_1M_0$ փուլի 68 (24.3 %) հիվանդներից՝ 69 ± 5.1 %, ապրելիության մեդիանան՝ 105.9 ամիս, $T_2N_2M_0$ փուլի 40 հիվանդներից (14.3 %)՝ 50 ± 3.8 %, մեդիանան՝ 50.0, և $T_2N_3M_0$ փուլի 3 (1.1 %) հիվանդներից և ոչ մեկը չի հաղթահարել 5-ամյա ապրելիության շեմը՝ 0 % և ապրելիության մեդիանան՝ 15.5 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության մեդիանայի պատկերն ունի համանման պատկեր և ունի հետևյալ տեսքը. $T_2N_0M_0$ փուլի հիվանդներից հաղթահարել են 76 ± 5.8 % և մեդիանան՝ 138.0 ամիս, $T_2N_1M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 66 ± 4.8 % և 105.5 ամիս, $T_2N_2M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 42 ± 2.9 % և 49.7 ամիս և $T_2N_3M_0$ փուլի և ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել են 5-ամյա ապրելիության շեմը՝ 0 % և մեդիանան՝ 14.5 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությունից երևում է, որ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության դեպքում վիճակագրորեն հավաստի են տարբերությունները միայն հետևյալ փուլերի միջև. $T_2N_0M_0$ - $T_2N_1M_0$ ($p=0.037$), $T_2N_0M_0$ - $T_2N_2M_0$ ($p=0.002$), $T_2N_0M_0$ -

$T_2N_3M_0$ ($p < 0.0001$), 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում՝ $T_2N_0M_0$ - $T_2N_2M_0$ ($p = 0.007$), $T_2N_0M_0$ - $T_2N_3M_0$ ($p = 0.008$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները T սիմվոլի 2 անփոփոխ արժեքի դեպքում N-սիմվոլի արժեքի մեծացմանը զուգընթաց փոքրանում են, և այդ միտումը վիճակագրորեն հավաստի է: Ավելի ուշ փուլերի հիվանդների մոտ այդ ցուցանիշները հավաստի տարբերվում են (ավելի ցածր են) վաղ փուլերի հիվանդների ցուցանիշներից, այսինքն, բերված տվյալները վկայում են այն մասին, որ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են հիվանդության փուլով:

3.5. Հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը կախված ուռուցքի ընկալիչային կազմից

Հիվանդների վիրահատական նյութի իմունոհիստոքիմիական անալիզի միջոցով որոշվել են ER, PgR, HER 2 neu ցուցանիշները, որոնց հիման վրա կատարվել է ենթախմբերի ձևավորում՝ նման լումինալ ենթատիպերի, որոնք մեր հետազոտության մեջ 4-ն են: Այս հիվանդների ընդհանուր քանակը, որոնց մոտ որոշվել են լումինալ ենթատիպերը կազմում է 231, և նրանց ապրելիությունն ըստ խմբերի բերված է աղյուսակում.

Աղյուսակ 24.

Հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված ուռուցքի ընկալիչային կազմից

Ըստ ընկալիչային կազմի	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
I. Լումինալ Ա	140	89±6.7*	137.0	84±6.2†	137.0
II. Լումինալ Բ	36	75±5.7**	75.0	69±5.3††	75.0
III. HER դրական	19	67±5.0***	102.0	45±3.2†††	33.3
IV. Եռակի բացասական	36	8±0.6****	29.2	6±0.4††††	17.0

- * - հավաստի տարբերվում է III և IV խմբերից ($p=0.03$ և $p<0.0001$)
- ** - հավաստի տարբերվում է IV խմբից ($p<0.0001$)
- *** - հավաստի տարբերվում է I և IV խմբերից ($p=0.003$ և $p=0.008$)
- **** - հավաստի տարբերվում է I, II և III խմբերից ($p<0.0001$, $p<0.0001$ և $p=0.008$)
- † - հավաստի տարբերվում է III և IV խմբերից ($p<0.0001$ և $p<0.0001$)
- †† - հավաստի տարբերվում է IV խմբից ($p<0.0001$)
- ††† - հավաստի տարբերվում է I և IV խմբերից ($p<0.0001$ և $p=0.028$)
- ††††-հավաստի տարբերվում է I, II և III խմբերից ($p<0.0001$, $p<0.0001$ և $p=0.028$)

Ըստ լումինալ ենթատիպերի հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների վերլուծությամբ առավել բարձր արդյունք է արձանագրվել Լումինալ Ա ենթատիպի հիվանդների մոտ՝ 89 ± 6.7 %, ապա հաջորդաբար նվազման կարգով Լումինալ Բ՝ 75 ± 5.7 %, HER դրական՝ 67 ± 5.0 % և Եռակի բացասական՝ 8 ± 0.6 %: Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությամբ պատկերը քիչ այլ է. Լումինալ Բ և HER դրական ենթատիպերի արդյունքները ըստ հաջորդականության շրջադարձվել են, այն է թե. առավել բարձր արդյունք է արձանագրվել Լումինալ Ա ենթատիպի հիվանդների մոտ 137.0 ամիս, այնուհետև HER դրական՝ 102.0 ամիս, ապա Լումինալ Բ՝ 75.0 ամիս և վատթարագույն արդյունք գրանցվել է Եռակի բացասական ենթատիպի հիվանդների մոտ՝ ընդամենը 29.2 ամիս:

Ըստ լումինալ ենթատիպերի հիվանդների 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության արդյունքներն ըստ տոկոսային հարաբերության և ապրելիության մեդիանայի ամիսների համահունչ են և հաջորդական նվազման կարգով ունեն հետևյալ հերթականությունը. Լումինալ Ա 84 ± 6.2 % և 137.0 ամիս, Լումինալ Բ 69 ± 5.3 % և 75.0 ամիս, HER դրական 45 ± 3.2 % և 33.3 ամիս և Եռակի բացասական ենթատիպի հիվանդների մոտ, ինչպես և 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության դեպքում նույնպես գրանցվել են խիստ ցածր արդյունքներ՝ 6 ± 0.4 % և 17.0 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծության արդյունքներն ամփոփելով հանգում ենք հետևյալ եզրակացության, որ 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները վիճակագրորեն հավաստի են միայն հետևյալ խմբերի դեպքում. Լումինալ Ա և HER դրական ($p=0.003$, $p<0.0001$), Լումինալ Ա և Եռակի բացասական ($p<0.0001$, $p<0.0001$), Լումինալ Բ և Եռակի բացասական ($p<0.0001$, $p<0.0001$), HER դրական և Եռակի բացասական ($p=0.008$, $p=0.028$):

Այսպիսով, հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են լումինալ ենթատիպերով, ընդ որում առավել բարենպաստ ցուցանիշներ են դրսևորում Լումինալ Ա ենթատիպը, այնուհետև Լումինալ Բ, HER դրական, իսկ առավել անբարենպաստ՝ Եռակի բացասականը, ինչը համահունչ է համաշխարհային տվյալներին:

Հաշվի առնելով կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման ժամանակակից մոտեցումները՝ նպատակահարմար ենք համարում հիվանդների խմբերի վիճակագրական վերլուծությունն ըստ բուժման եղանակների կատարել ուռուցքի իմունոհիստոքիմիական քննությամբ որոշված լումինալ ենթատիպերի արդյունքների և ամբողջ նյութի հիման վրա: Վերլուծության ենք ենթարկել առաջին, երկրորդ և երրորդ փուլերի հիվանդների տվյալները: Առաջին և երրորդ փուլերի տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ որևէ հավաստի արդյունք չի հայտնաբերվել, ինչը մենք հակված ենք բացատրել խմբերում եղած հիվանդների փոքրաթիվությամբ:

Հավաստի տվյալներ են հայտնաբերվել միայն երկրորդ փուլի տվյալների վերլուծության ժամանակ, ըստ որի էլ ներկայացնում ենք համապատասխան արդյունքները: Վերլուծության ենք ենթարկել միայն Լումինալ Ա ենթախմբի հիվանդների ցուցանիշները, քանի որ մնացած ենթախմբերում հիվանդների քանակը քիչ է և վիճակագրական վերլուծությամբ նույնպես հավաստի տվյալներ չեն հայտնաբերվել:

Աղյուսակ 25.

Քաղցկեղի II փուլում եղած հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պարկերը կախված ուռուցքի ընկալիչային կազմից

Ըստ ընկալիչային կազմի (II փուլ)	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
I. Լումինալ Ա	87	91±7.1*	89.0	85±6.4†	89.0
II. Լումինալ Բ	13	77±5.8**	75.0	77±5.8††	75.0
III. HER դրական	11	72±5.3***	102.0	53±3.9†††	102.0
IV. Եռակի բացասական	15	12±0.1****	29.0	10±0.4††††	14.3

- * - հավաստի տարբերվում է II, III և IV խմբերից ($p=0.007$, $p=0.007$ և $p<0.0001$)
- ** - հավաստի տարբերվում է I և IV խմբից ($p=0.007$, $p=0.041$)
- *** - հավաստի տարբերվում է I և IV խմբերից ($p=0.007$ և $p=0.038$)
- **** - հավաստի տարբերվում է I, II և III խմբերից ($p<0.0001$, $p=0.041$ և $p=0.038$)
- † - հավաստի տարբերվում է III և IV խմբերից ($p=0.002$ և $p<0.0001$)
- †† - հավաստի տարբերվում է IV խմբից ($p=0.002$)
- ††† - հավաստի տարբերվում է I և IV խմբերից ($p=0.002$ և $p=0.031$)
- †††† - հավաստի տարբերվում է I, II և III խմբերից ($p<0.0001$, $p=0.002$ և $p=0.031$)

Ըստ լումինալ ենթատիպերի հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության արդյունքներն ըստ տոկոսային հարաբերության և ապրելիության մեդիանայի ամիսների համահունչ են և հաջորդական նվազման կարգով ունեն հետևյալ հերթականությունը. Լումինալ Ա ենթատիպ 91 ± 7.1 %, Լումինալ Բ՝ 77 ± 5.8 %, HER դրական 72 ± 5.3 %, Եռակի բացասական՝ 12 ± 0.1 %: Ապրելիության մեդիանան ունի քիչ այլ պատկեր. Լումինալ Ա ենթախումբ 89.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ 75.0 ամիս, HER դրական՝ առավելագույն 102.0 ամիս և Եռակի բացասական՝ նվազագույն 29.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության արդյունքները համանման կրկնվում են. Լումինալ Ա ենթատիպ 85 ± 6.4 %, Լումինալ Բ՝ 77 ± 5.8 %, HER դրական 53 ± 3.9 %, Եռակի բացասական՝ 10 ± 0.4 %: Ապրելիության մեդիանայի արդյունքները նույնպես համանման են. Լումինալ Ա ենթախումբ 89.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ 75.0 ամիս, HER դրական՝ առավելագույն 102.0 ամիս և Եռակի բացասական՝ նվազագույն 14.3 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությունից երևում է, որ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները վիճակագրորեն հավաստի են հետևյալ խմբերի դեպքում. Լումինալ Ա և Լումինալ Բ ($p=0.007$), Լումինալ Ա և HER դրական ($p=0.007$, $p=0.002$), Լումինալ Ա և Եռակի բացասական ($p<0.0001$, $p<0.0001$), Լումինալ Բ և Եռակի բացասական ($p=0.041$, $p=0.002$), HER դրական և Եռակի բացասական ($p=0.038$, $p=0.031$):

Այսպիսով, հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են լումինալ ենթատիպերով և հաջորդաբար նվազում են, ընդ որում առավել բարենպաստ ցուցանիշներ են դրսևորում Լումինալ Ա ենթատիպը, ապա Լումինալ Բ, HER դրական, իսկ առավել անբարենպաստ՝ Եռակի բացասականը, ինչը համահունչ է մեր հետազոտության ընդհանուր խմբի վիճակագրական տվյալներին:

Կատարել ենք նաև երրորդ փուլի հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրական վերլուծություն ըստ ուռուցքի ընկալիչային կազմի:

Աղյուսակ 26.

Քաղցկեղի III փուլում եղած հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը կախված ուռուցքի ընկալիչային կազմից

Ըստ ընկալիչային կազմի (III փուլ)	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
I. Լումինալ Ա	31	77±5.8*	101.0	76±6.0†	101.0
II. Լումինալ Բ	23	72±5.5*	71.0	61±4.5†	70.0
III. HER դրական	7	54±3.8	77.0	0††	26.5
IV. Եռակի բացասական	21	7±0.4**	30.2	0††	18.5

* -հավաստի տարբերվում է IV խմբերից ($p=0.001$)

** -հավաստի տարբերվում է I և II խմբից ($p=0.001$)

† - հավաստի տարբերվում է III ($p=0.021$ և $p=0.071$) և IV խմբերից ($p<0.0001$ և $p=0.002$)

††-հավաստի տարբերվում է I ($p=0.021$ և $p<0.0001$) և II խմբերից ($p<0.071$ և $p=0.002$)

Լումինալ ենթատիպերի III փուլի հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության արդյունքներն ըստ տոկոսային հարաբերության և ապրելիության մեդիանայի ամիսների համահունչ են և հաջորդական նվազման կարգով ունեն հետևյալ հերթականությունը. Լումինալ Ա ենթատիպ 77±5.8 %, Լումինալ Բ՝ 72±5.5 %, HER դրական 54±3.8 %, Եռակի բացասական՝ 7±0.4 %: Ապրելիության մեդիանան ունի քի այլ պատկեր. Լումինալ Ա ենթատիպ 101.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ 71.0 ամիս, HER դրական՝ 77.0 ամիս և Եռակի բացասական՝ նվազագույն 30.2 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության արդյունքները հետևյալն են. Լումինալ Ա ենթատիպ 76±6.0 %, Լումինալ Բ՝ 61±4.5 %, HER դրական և Եռակի բացասական ենթատիպերի ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել 5-ամյա շեմը՝ 0 %: Ապրելիության մեդիանան ունի հետևյալ պատկերը. Լումինալ Ա ենթատիպ 101.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ 70.0 ամիս, HER դրական՝ 26.5 ամիս և Եռակի բացասական՝ նվազագույն 18.5 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությունից պարզվում է, որ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները վիճակագրորեն հավաստի են հետևյալ խմբերի դեպքում. Լումինալ Ա և HER դրական ($p=0.021$), Լումինալ Ա և Եռակի բացասական ($p<0.0001$ և $p=0.002$), Լումինալ Բ և HER դրական ($p=0.071$), Լումինալ Բ և Եռակի բացասական ($p=0.002$):

Այսպիսով, հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են լումինալ ենթատիպերով և հաջորդաբար նվազում են, ընդ որում, առավել բարենպաստ ցուցանիշներ են դրսևորում Լումինալ Ա ենթատիպը, ապա Լումինալ Բ, HER դրական, իսկ առավել անբարենպաստ՝ Եռակի բացասականը, ինչը համահունչ է մեր հետազոտության ընդհանուր խմբի վիճակագրական տվյալներին: Ինչպես տեսնում ենք II և III փուլի լումինալ ենթատիպերի վերլուծության արդյունքները նման են:

3.6. II փուլում եղած հիվանդների ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության պատկերը կախված զուգակցված բուժման եղանակներից հաշվի առնելով ուռուցքի ընկալիչային կազմը

Բուժման առավել հաճախ հանդիպող տարբերակներից է զուգակցված բուժումը, որի ժամանակ առաջին փուլում իրականացվում է արմատական վիրահատություն, որից հետո օժանդակ հետվիրահատական քիմիա կամ ճառագայթային բուժում: Հիվանդության II փուլի Լումինալ Ա ենթատիպով թվով 37 հիվանդներից 13-ը ստացել են վիրահատական, ապա և հետվիրահատական քիմիաբուժում, իսկ 24-ը՝ վիրահատական և հետվիրահատական ճառագայթային բուժում:

Աղյուսակ 27.

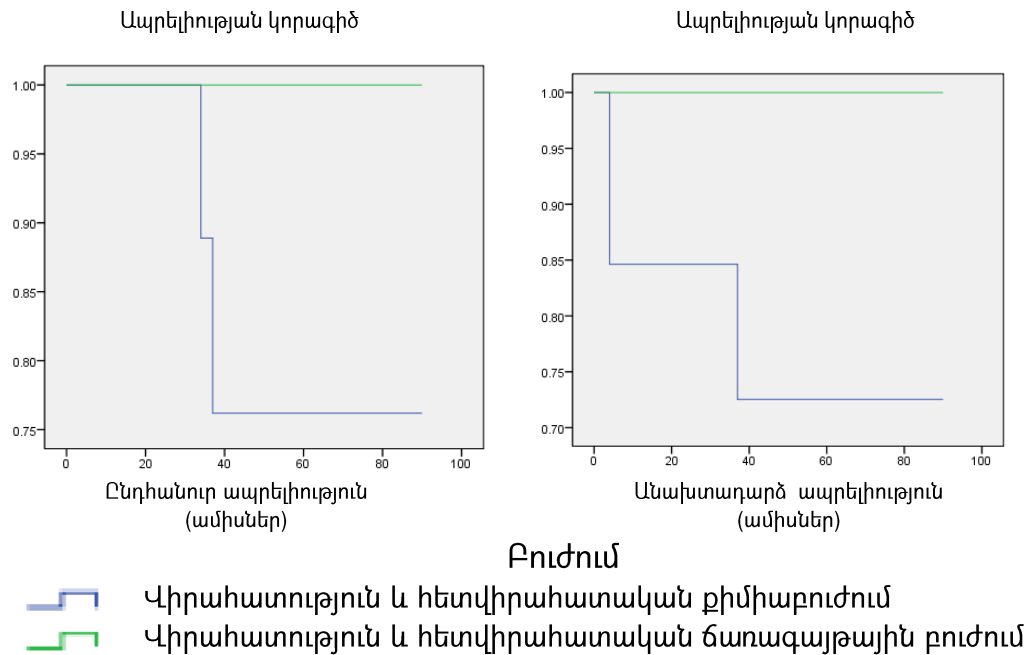
II փուլի հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված զուգակցված բուժման եղանակներից՝ հաշվի առնելով ուռուցքի ընկալիչային կազմը

Զուգակցված բուժման եղանակ	Հիվանդների թիվ	5-ամյա ընդհանուր ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)	5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն (%)	Ապրելիության մեդիանա (ամիսներ)
Վիրահատություն և հետվիրահատական քիմիաբուժում	13	76±5.8*	89.0	73±4.5†	89.0
Վիրահատություն և հետվիրահատական ճառագայթային բուժում	24	100±38.3**	89.0	100±38.3††	89.0

* և ** միջև տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է (p=0.043)

† և †† միջև տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է (p=0.017)

**II փուլի հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության
ցուցանիշները կախված զուգակցված բուժման եղանակներից՝
հաշվի առնելով ուռուցքի ընկալիչային կազմը**



Գծապատկեր 11.

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության վերլուծության արդյունքներն ըստ տոկոսային հարաբերության և ապրելիության մեդիանայի ամիսների հետևյալն են. վիրահատություն և հետվիրահատական քիմիաբուժում 76 ± 5.8 % և 89.0 ամիս, վիրահատություն և հետվիրահատական ճառագայթային բուժում 100 ± 38.3 % և 89.0 ամիս, 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերը. 73 ± 4.5 % և 89.0 ամիս, 100 ± 38.3 % և 89.0 ամիս համապատասխանաբար:

Վիճակագրական վերլուծությամբ և նրա գրաֆիկական ներկայացմամբ կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները հավաստիորեն տարբերվում են զուգակից բուժման վերը նշված համեմատվող խմբերում, համապատասխանաբար կազմելով $p=0.043$ և $p=0.017$:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով II փուլի Լումինալ Ա ենթատիպի հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների հավաստի բարձր արդյունք է գրանցվել այն դեպքում,

երբ արմատական վիրահատական բուժմանը հաջորդել է ճառագայթային բուժումը և ոչ թե քիմիաբուժումը:

Բացի վերը շարադրվածից, մեր կողմից ուսումնասիրվել և կատարվել են նաև I, II և III փուլերի ինչպես բոլոր հիվանդների, այնպես էլ որոշված լուծինալ ենթատիպերով խմբերում, մոնոթերապիայի, զուգակցված և համակցված բուժման եղանակների և նրանց տարբեր համակցություններից ստացված արդյունքների համեմատական վերլուծություններ, որի արդյունքում վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Կանանց մոտ չարորակ հիվանդությունների ընդհանուր կառուցվածքում կրծքագեղձի քաղցկեղը զբաղեցնում է առաջին տեղը: Ինչպես ամբողջ աշխարհում, այնպես էլ Հայաստանում տարեց-տարի մեծանում է կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների թիվը. 2015թ. հայտնաբերվել է կրծքագեղձի քաղցկեղի 1033 նոր դեպք: Ըստ ԱՀԿ-ի տվյալների 21-րդ դարում ամբողջ աշխարհում կարծանագրվի ուռուցքային հիվանդացության խիստ աճ:

Կրծքագեղձի քաղցկեղի ընդհանուր հիվանդացության աճին զուգընթաց մեծանում է նաև բազմաօջախային (մուլտիֆոկալ-օջախների տեղակայում կրծքագեղձի նույն քառորդակում) և բազմակենտրոն (մուլտիցենտրիկ-օջախների տեղակայում կրծքագեղձի տարբեր քառորդակներում) ախտահարմամբ հիվանդների թիվը՝ կապված հետազոտության եղանակների կատարելագործման և զգայունության բարձրացման հետ: Կրծքագեղձի բազմաօջախային քաղցկեղը տարբեր հեղինակների տվյալներով տատանվում է 13-75% սահմաններում, ընդ որում, բազմաօջախային և բազմակենտրոն ախտահարումները կարող են ունենալ տարբեր հյուսվածաբանական կառուցվածք:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է 2000-2010 թթ. ժամանակահատվածում ՀՀ ԱՆ Բ.Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի ամբուլատոր քարտերի ողջ արխիվը: Տվյալ ժամանակահատվածում Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում (ՈՒԱԿ) հետազոտվել է կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով 336 հիվանդ, որոնցից բուժում են ստացել 293-ը (մնացած 43 հիվանդները որևէ բուժում չեն ստացել), ընդ որում 13-ի մոտ հիվանդությունը եղել է չորրորդ փուլում, այդ իսկ պատճառով չեն ներառվել հետազոտության մեջ: Մնացած հիվանդները առաջնակի դիմել են ՈՒԱԿ և իրենց բուժման ամբողջ կուրսը ստացել են տվյալ հաստատությունում: Հենց այս 280 հիվանդների տվյալները հիմք են հանդիսացել այս հետազոտության համար, որը մեզ հնարավորություն տվեց հետազոտելու բուժման մոտակա և հեռավոր արդյունքները և գնահատելու դրանց արդյունավետությունը: Հիվանդները ենթարկվել են մանրազնին հետազոտության (արյան ընդհանուր և

կենսաքիմիական քննություն, մեզի ընդհանուր քննություն, ԷՍԳ, մամոգրաֆիա, կրծքագեղձի և տարածքային ավշային ուղիների, որովայնի և փոքր կոնքի օրգանների սոնոգրաֆիա, կրծքավանդակի օրգանների ռենտգենյան հետազոտություն, ուռուցքի բջջաբանական, հյուսվածաբանական և իմունոհիստոքիմիական հետազոտություն և այլն): Հետազոտության իրականացման համար կազմվել է տվյալների բազա և համապատասխան կողիֆիկատոր, որի հիման վրա էլ ուսումնասիրվել են հիվանդների հիվանդության պատմագրերը: Կազմված կողիֆիկատորում ներառված են հիվանդներին (տարիք, սեռ), ուռուցքին (տեղակայում մեկ կամ մի քանի քառորդակներում, չափ, քանակ, փուլ, ավշային համակարգի ախտահարում և այլն), ինչպես նաև բուժման եղանակներին վերաբերող (նրանց ընտրության և հաջորդականության) հարցեր: Մեր հետազոտության մեջ բացառապես ընդգրկվել են կանայք: Տղամարդկանց մոտ կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով ախտահարման դեպքեր թերևս չեն ախտորոշվել՝ ինչը պայմանավորված է տղամարդկանց կրծքագեղձի անատոմիական չափերով ու կառուցվածքով: Տարիքային գործոնի ուսումնասիրության համար հիվանդները բաժանվել են 6 խմբերի (հիվանդներ մինչև 30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70 տարեկան և բարձր):

Մինչև 30 տարեկան 5 հիվանդներից ընդհանուր ապրելիության 5-ամյա շեմն անցել են 67 ± 4.9 %-ը, ապրելիության մեդիանան 137.0 ամիս, 30-39 տարեկանների 28 հիվանդներից՝ 68 ± 5.1 %-ը, մեդիանան՝ 113.0 ամիս, 40-49 տարեկան 90 հիվանդներից՝ 64 ± 4.8 %-ը, մեդիանան՝ 105.95 ամիս, 50-59 տարեկան 89 հիվանդներից՝ 77 ± 5.8 %-ը, մեդիանան՝ 136.0 ամիս, 60-69 տարեկան 50 հիվանդներից՝ 59 ± 4.4 %-ը, մեդիանան՝ 138.0 ամիս, 70 և բարձր տարեկան 18 հիվանդներից՝ 81 ± 6.1 %-ը, մեդիանան՝ 124.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերն ունի հետևյալ տեսքը. մինչև 30 տարեկան 67 ± 4.9 %, և մեդիանան՝ 137.0 ամիս, 30-39 տարեկան՝ 51 ± 3.9 %, մեդիանան՝ 113.0 ամիս, 40-49 տարեկան՝ 63 ± 4.7 %, մեդիանան՝ 105.95 ամիս, 50-59 տարեկան՝ 71 ± 5.4 %, մեդիանան՝ 136.0 ամիս, 60-69 տարեկան՝ 56 ± 4.2 %, մեդիանան՝ 66.99 ամիս, 70 և բարձր տարեկան՝ 81 ± 6.1 %, մեդիանան՝ 124.0 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությամբ հիվանդների ապրելիության և տարիքային խմբերի միջև հավաստի կապ չի դիտվել ($p>0.05$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն տարիքային գործոնից ($p>0.05$):

Կատարվել է վերլուծություն ըստ վերարտադրողական կարգավիճակի: Մեր հետազոտության մեջ հիվանդների 45.0 %-ը (126 հիվանդ) եղել է վերարտադրողական շրջանում՝ միջին տարիքը կազմել է 43.1, իսկ 55.0 %-ը (154 հիվանդ) հետդաշտանադարձ միջին տարիքը 59.2:

Վերարտադրողական տարիքի հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը կազմել է 64.0 ± 4.8 %, մեդիանան՝ 149 ամիս, իսկ հետդաշտանադարձում եղած հիվանդներինը՝ 72.0 ± 5.5 % և 138 ամիս համապատասխանաբար, սակայն այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ ($p=0.84$): Տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ ($p=0.34$) նաև անախտադարձ ապրելիության տեսանկյունից: Վերարտադրողական տարիքի հիվանդների 5-ամյա անախտադարձ ապրելիությունը կազմել է 60.0 ± 4.3 %, մեդիանան՝ 149 ամիս, իսկ հետդաշտանադարձի շրջանում գտնվող հիվանդներինը՝ 69.0 ± 4.9 %, մեդիանան՝ 138 ամիս:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն վերարտադրողական վիճակից ($p>0.05$):

Աջ կրծքագեղձի ախտահարմամբ 117 հիվանդներից (41.8 %) 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են 65 ± 4.5 %-ը, ապրելիության մեդիանան՝ 149.0 ամիս, ծախ կրծքագեղձի ախտահարմամբ 163 հիվանդներից (58.2 %) 71 ± 5.0 %-ը, մեդիանան՝ 138.0 ամիս, 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում՝ 65 ± 4.8 %-ը և 149.0 ամիս ու 64 ± 4.5 %-ը և 138.0 ամիս: Վիճակագրական վերլուծությամբ հավաստի կապ չի դիտվել հիվանդների ապրելիության ու աջ կամ ծախ կրծքագեղձի ախտահարման միջև ($p=0.98$):

Հետևաբար, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն աջ կամ ձախ կրծքագեղձի ախտահարված լինելու հանգամանքից ($p>0.05$):

Այն կրծքագեղձի ախտահարմամբ 270 հիվանդներից (96.2 %) 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են 70 ± 4.8 %-ը, ապրելիության մեդիանն՝ 149.0 ամիս, երկու կրծքագեղձերի ախտահարմամբ 10 հիվանդներից (3.8 %)՝ 35 ± 2.5 %-ը, մեդիանն՝ 46.1 ամիս: 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության համապատասխան ցուցանիշները հետևյալն են. 66 ± 4.6 % և 149.0 ամիս ու 25 ± 1.7 % և 46.0 ամիս:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները հավաստի են ($p=0.024$) և ոչ հավաստի՝ ($p=0.062$) ընդհանուր ապրելիության առումով, հետևաբար, երկու կրծքագեղձերի ախտահարումն ունի բացասական պրոգնոստիկ նշանակություն:

Հյուսվածաբանական քննությամբ հետազոտվող խմբում գերակշռել է ծորանային տիպը՝ 166 հիվանդ (65.1 %), բլթակային տիպն (L Cr) ախտորոշվել է 27 (10.5 %), զուգակցված՝ ծորանաբլթակային (D-L Cr), ծորանալորձային (D-M Cr), բլթակալորձային (L-M Cr)՝ 55 (21.6 %) հիվանդների մոտ: Հազվադեպ հանդիպող պապիլյար (P Cr), տուբուլյար (T Cr) և լորձային (M Cr) քաղցկեղները հայտնաբերվել են 7 հիվանդների մոտ (2.8 %), իսկ 25 (8.9 %) հիվանդների, որոնք չեն ենթարկվել վիրահատական բուժման, ախտորոշումները չունեն հյուսվածաբանական հաստատում: 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են ծորանային տիպի քաղցկեղով հիվանդների 70 ± 5.0 %-ը, ապրելիության մեդիանն 143.0 ամիս, բլթակայինի դեպքում՝ 67 ± 5.0 %-ը, մեդիանն՝ 137.0 ամիս, զուգակցված քաղցկեղի դեպքում՝ 71 ± 5.3 %-ը, մեդիանն 149.0 ամիս, և հազվադեպ հանդիպող տիպերի դեպքում՝ 80 ± 6.1 %-ը, մեդիանն՝ 138.0 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերն ունի հետևյալ տեսքը. Ծորանային քաղցկեղի դեպքում՝ 66 ± 4.7 % և 143.0 ամիս, բլթակայինի դեպքում՝ 65 ± 4.4 % և 137.0 ամիս, զուգակցվածի դեպքում՝ 63 ± 4.6 % և 149.0 ամիս և հազվադեպ հանդիպող տիպերի դեպքում՝ 63 ± 4.7 % և 138.0 ամիս համապատասխանաբար:

Վիճակագրական վերլուծությամբ ապրելիության ցուցանիշների և ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևի միջև հավաստի տարբերություն չի դիտվել ($p>0.05$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն ուռուցքի հյուսվածաբանական տիպից ($p>0.05$):

Ուռուցքի չարորակության աստիճանը հիվանդների գերակշիռ մասի մոտ՝ 247 (88.2 %) եղել է II աստիճան, III աստիճան դիտարկվել է միայն 8 (2.9 %) հիվանդների մոտ: Չարորակության I աստիճան ոչ մի հիվանդի մոտ չի դիտվել, իսկ 25 (8.9 %) հիվանդների մոտ չարորակության աստիճանը որոշված չէ (վիրահատական բուժման չեն ենթարկվել):

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են ուռուցքի II աստիճանի չարորակությամբ հիվանդների 69 ± 4.8 %-ը, ապրելիության մեդիանան՝ 149.0 ամիս, III աստիճանի՝ 66 ± 4.8 %-ը, մեդիանան՝ 66.7: 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերն ունի հետևյալ տեսքը. ուռուցքի II աստիճանի չարորակության դեպքում 66 ± 4.5 %-ը և մեդիանան 149.0 ամիս, III աստիճանի դեպքում՝ 33 ± 2.3 %-ը և մեդիանան՝ 49.0:

Հետևաբար, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում ուռուցքի II աստիճանի չարորակությամբ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունն ավելի բարձր է, քան III-ի դեպքում, սակայն այդ տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ՝ $p=0.98$, իսկ անախտադարձի դեպքում վերոնշյալ տարբերության վիճակագրական հավաստիությունը սահմանային է՝ $p=0.05$: Մեր կարծիքով, այս վիճակագրական անհավաստիությունը թերևս կարելի է բացատրել խմբերում ընդգրկված հիվանդների խիստ տարամիտվող քանակի հետ:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների մոտ, ուռուցքային գոյացություններն ըստ T սիմվոլի ունեցել են հետևյալ տեսքը. T₁-65 հիվանդ (23.2 %), T₂-170 (60.7 %), T₃-25 (8.9 %), T₄-20 (7.2 %):

Ընդհանուր ապրելիության 5-ամյա շեմն անցել են կրծքագեղձի T₁ քաղցկեղով հիվանդների 73 ± 5.4 %-ը՝ մեդիանան 137.0 ամիս, T₂-ով՝ 68 ± 5.0 %-ը, մեդիանան՝ 105.97, T₃-ով՝ 52 ± 3.8 %-ը, մեդիանան 126.0 և T₄-ով՝ 71 ± 5.4 %, մեդիանան 78.0 ամիս:

Անախտադարձ ապրելիության 5-ամյա շեմն անցել են T_1 քաղցկեղով հիվանդների 73 ± 5.2 %-ը, մեդիանան 137.0 ամիս, T_2 -ով՝ 64 ± 4.4 %-ը, մեդիանան 105.4 ամիս, T_3 -ով՝ 41 ± 2.9 %-ը, մեդիանան 52.5 ամիս և T_4 -ով՝ 62 ± 4.7 %-ը, մեդիանան 78.0 ամիս:

Հիվանդների ապրելիության ցուցանիշներն ավելի հուսադրող են ուռուցքի փոքր չափերի դեպքում, սակայն այն վիճակագրորեն հավաստի չէ՝ բացառությամբ T_2 և T_3 խմբերի միջև ընդհանուր ապրելիության տեսանկյունից: Քանի որ մեր հետազոտության մեջ T_4 խմբում հիվանդների քանակը քիչ է, այդ իսկ պատճառով վիճակագրական հավաստիություն չի հայտնաբերվել:

Կատարվել է նաև բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների խմբերում ինչպես առանձին-առանձին այնպես էլ, նրանց միջև համեմատական վիճակագրական վերլուծություն, որտեղ վիճակագրական հավաստիություն ևս չի հայտնաբերվել ($p > 0.05$):

Բերված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն ուռուցքը բնութագրող T սիմվոլի մեծությունից, բացառությամբ միայն ընդհանուր ապրելիության տեսանկյունից T_2 և T_3 խմբերի ($p = 0.041$), այնուամենայնիվ, ուռուցքի չափերի փոքրացմանը զուգահեռ առկա է դրական միտում:

Մեր ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ հիվանդների գերակշռող մասի մոտ (77.5 %) եղել է 2 ախտահարված օջախ՝ 217 հիվանդ, 46-ի մոտ՝ 3 օջախ, 17-ի մոտ՝ 4 և ավելի օջախներ:

2 օջախների դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են 66 ± 4.7 %-ը, մեդիանան՝ 149.0 ամիս, 3 օջախների դեպքում՝ 78 ± 6.0 %-ը և մեդիանան՝ 104.95 ամիս, 4 և ավելի օջախների դեպքում՝ 72 ± 5.4 %, մեդիանան՝ 124.0: 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում պատկերը հետևյալն է. 2 օջախների դեպքում 62 ± 4.2 %, մեդիանան՝ 149.0 ամիս, 3 օջախների դեպքում՝ 70 ± 5.3 %, մեդիանան՝ 104.45 ամիս, 4 և ավելի օջախների դեպքում՝ 71 ± 5.7 %, մեդիանան՝ 124.0 ամիս:

Կատարվել է նաև վիճակագրական վերլուծություն առանձին բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղների դեպքում, ինչպես նաև համեմատություն բազմաօջախային և բազմակենտրոն խմբերի միջև ըստ համապատասխան օջախների քանակի, որտեղ վիճակագրական հավաստիություն նույնպես չի հայտնաբերվել ($p>0.05$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն ուռուցքային օջախների քանակից ($p>0.05$):

Մեկ քառորդակի ախտահարմամբ (բազմաօջախային քաղցկեղ) 160 հիվանդներից 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են 69 ± 5.0 %-ը, ապրելիության մեդիանն՝ 149.0 ամիս, երկու քառորդակների ախտահարմամբ (բազմակենտրոն քաղցկեղ) 115-ից 68 ± 5.0 %-ը, մեդիանն՝ 143.0 ամիս, իսկ երեք քառորդակների ախտահարմամբ՝ 5 հիվանդների մոտ 53 ± 3.7 %-ը, մեդիանն՝ 62.0 ամիս: 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության վիճակագրական վերլուծությունն ունեցել է հետևյալ տեսքը. մեկ քառորդակի դեպքում 63 ± 4.3 % և 149.0 ամիս, երկու քառորդակների դեպքում՝ 65 ± 4.8 % և 143.0 ամիս և երեք քառորդակների ախտահարման դեպքում՝ 50 ± 4.1 % և 62.0 ամիս: Խմբերի միջև հավաստիություն չի գրանցվել ($p=0.615$)՝ չնայած հատկապես երրորդ խմբում նկատվող ապրելիության զգալի ցածր միջին ցուցանիշին, որը կարելի է բացատրել այդ խմբում հիվանդների փոքրաթիվությամբ: Բազմակենտրոն ախտահարմամբ հիվանդների առանձին վերցված խմբում հավաստիություն նույնպես չի եղել ոչ՝ ընդհանուր ($p=0.252$), և ոչ՝ էլ անախտադարձ ($p=0.290$) ապրելիության մեջ:

Հետևաբար, կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների մոտ, ախտահարված քառորդակների քանակը չի ազդում 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների վրա:

Ըստ ուռուցքների տեղակայման բազմաօջախային քաղցկեղով 5 խմբերի բաժանված թվով 160 հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության տվյալների վիճակագրական վերլուծությամբ առավել բարձր ցուցանիշ է արձանագրվել ստորին-դրսային քառորդակի ախտահարմամբ 17 հիվանդների խմբում՝ 87 ± 6.6 %, քիչ ցածր է

վերին-միջային քառորդակի (20 հիվանդներ) դեպքում՝ 79 ± 6.0 %, ապա վերին-դրսային 105-ի՝ 67 ± 5.0 % և գրեթե հավասար՝ ստորին-միջային՝ 11 և կենտրոնական քառորդակների ախտահարմամբ 7 հիվանդների խմբերում՝ 59 ± 3.9 և 56 ± 3.9 %: Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունն ունի այլ պատկեր. առավել բարձր է ցուցանիշը վերին-դրսային քառորդակի ախտահարմամբ հիվանդների խմբում՝ 149.0 ամիս, քիչ ցածր է վերին-միջային քառորդակի դեպքում՝ 137.0 ամիս, միջանկյալ դիրք է գրավում ստորին-դրսային՝ 104.86 և, գրեթե համանման ամենացածր արդյունքներն արձանագրվել են կենտրոնական և ստորին միջային քառորդակների ախտահարմամբ խմբերում՝ 67.0 և 61.76 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության վերլուծությունն ունի հետևյալ պատկերը. առավել բարձր ցուցանիշ է արձանագրվել ստորին-դրսային քառորդակի ախտահարմամբ հիվանդների խմբում՝ 87 ± 6.6 %, քիչ ցածր է վերին-միջային քառորդակի դեպքում՝ 75 ± 5.4 % և գրեթե հավասար վերին-դրսային՝ 58 ± 4.1 %, ստորին-միջային՝ 59 ± 3.9 % և կենտրոնական՝ 56 ± 3.0 % քառորդակների ախտահարմամբ հիվանդների խմբերում: Ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունը ճիշտ կրկնությունն է ընդհանուր ապրելիության:

Վիճակագրական վերլուծության արդյունքներով 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները հավաստիորեն չեն տարբերվում միմյանցից ($p > 0.05$):

Բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում 120 հիվանդներից 115-ի մոտ օջախները եղել երկու, իսկ 5-ի մոտ՝ երեք քառորդակների շրջաններում: Այդ հիվանդներին բաժանել ենք 8 խմբերի: I խումբ՝ վերին-միջային և վերին-դրսային քառորդակների ախտահարմամբ 41 հիվանդներից 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշն անցել են հիվանդների 79 ± 6.0 %-ը, ապրելիության մեդիանան՝ 143.0 ամիս, II՝ ստորին-միջային և ստորին-դրսային քառորդակ 7-ից՝ 75 ± 5.5 %-ը, մեդիանան՝ 82.67 ամիս, III՝ վերին-միջային և ստորին-միջային 5-ից՝ 0 %-ը և մեդիանան՝ 36.67, IV՝ վերին-դրսային և ստորին-դրսային 24-ից՝ 60 ± 4.6 %-ը և մեդիանան՝ 138.0, V՝ կենտրոնական և վերին-միջային, կենտրոնական և ստորին-միջային 9-ից՝ 0 %-ը և մեդիանան՝ 56.0, VI՝ կենտրոնական և վերին-դրսային, կենտրոնական և ստորին-դրսային 21-ից 64 ± 4.9 %-ը

և մեդիանան՝ 88.0, VII՝ վերին-դրսային և ստորին-միջային 8 հիվանդներից 60 ± 4.1 % և մեդիանան՝ 62.0 ամիս և VIII՝ 3 քառորդականների ախտահարմամբ 5-ից՝ 50 ± 3.6 %-ը և մեդիանան՝ 102.0 ամիս:

Անախտադարձ ապրելիության 5-ամյա շեմն անցել են I խմբի հիվանդների 79 ± 5.8 %-ը, մեդիանան՝ 143.0 ամիս, II խմբի՝ 62 ± 4.3 %-ը, մեդիանան՝ 82.4 ամիս, III խմբի՝ 0 %-ը, մեդիանան՝ 36.3 ամիս, IV խմբի՝ 60 ± 4.6 %-ը, մեդիանան՝ 138.0 ամիս, V խմբի՝ 0 %-ը, 56.0 ամիս, VI խմբի՝ 64 ± 4.8 %-ը, մեդիանան՝ 88.0 ամիս, VII խմբի՝ 53 ± 3.7 % մեդիանան՝ 62 ամիս և VIII խմբի՝ 28 ± 1.9 %-ը, մեդիանան՝ 46.22 ամիս:

Ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշներից տարբերությունները եղել են հավաստի I և IV ($p=0.009$), I և VIII ($p=0.048$) խմբերում: Հավաստիությունը կրել է սահմանային է բնույթ I և III խմբերի միջև ($p=0.054$): Անախտադարձ ապրելիության առումով տարբերությունները եղել են հավաստի VI և III ($p=0.007$), VI և IV ($p=0.04$), VI և VII ($p=0.02$), VI և VIII ($p=0.04$) խմբերի միջև:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները եղել են ավելի բարձր այն դեպքերում, երբ ուռուցքային օջախները տեղակայվել են կրծքագեղձի պտուկով անցնող լայնական գծի մի կողմում՝ վերին կամ ստորին քառորդակներում: Համեմատաբար ավելի պակաս գոհացնող են արդյունքները կենտրոնական և դրսային, ինչպես նաև դրսային քառորդականների ախտահարման դեպքում, և խիստ անբարենպաստ են միջային քառորդականների, ինչպես նաև 3 քառորդականների ախտահարման պարագայում:

Ռեգիոնար ավշահանգույցների ախտահարված լինելը հավաստի նշանակություն ունի կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության գործում:

Կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները N-սիմվոլի արժեքի դեպքում ունեն հետևյալ տեսքը. N_0 -ի դեպքում 5-ամյա ընդհանուր ապրելիությունը 82 ± 6.3 % է՝ մեդիանան 138.0 ամիս, N_1 -ի դեպքում՝ 71 ± 5.3 %, մեդիանան՝ 149.0, N_2 -ի

պարագայում՝ 45 ± 3.3 %, մեդիանան՝ 48.75 և N_3 -ի դեպքում՝ 0 %, մեդիանան՝ 26.8 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն պատկերն ունի հետևյալ տեսքը. N_0 -ի դեպքում՝ 74 ± 5.5 %, մեդիանան 138.0 ամիս, N_1 -ի դեպքում՝ 69 ± 4.9 %, մեդիանան 149.0 ամիս, N_2 -ի՝ 41 ± 2.9 %, մեդիանան 48.1 ամիս և N_3 -ի՝ 0 %, մեդիանան 21.0 ամիս:

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության դեպքում հավաստի են տարբերությունները հետևյալ խմբերի միջև. N_0 և N_2 ($p < 0.0001$), N_0 և N_3 ($p < 0.0001$), N_1 և N_2 ($p = 0.024$), N_1 և N_3 ($p = 0.01$), իսկ 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության առումով՝ N_0 և N_2 ($p < 0.0001$), N_0 և N_3 ($p < 0.004$), N_1 և N_2 ($p = 0.038$): Մնացած զույգերի միջև տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն ($p > 0.05$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային/բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները մետասթատիկ ախտահարված անոթային ավշահանգույցների N սիմվոլի արժեքի մեծացմանը զուգընթաց փոքրանում են և այդ միտումը մեծամասամբ վիճակագրորեն հավաստի է:

Մեր կողմից կատարվել է նաև վիճակագրական վերլուծություն ըստ TNM միջազգային դասակարգման: Տարբեր համակցությունների միջև հայտնաբերվել են հավաստի տարբերություններ, որոնց մեջ առանձնացվել են որոշ խմբեր: Հաշվի ենք առել այն հանգամանքը, որ որոշ խմբերում հիվանդները ներկայացված են խիստ փոքրաթիվ կազմով, ինչը և կարող էր իր հնարավոր ազդեցությունը թողնել արդյունքների հավաստիության վերլուծության ժամանակ:

Հայտնաբերվել է հավաստի կապ անոթային ավշահանգույցների անփոփոխ N_0 և ուռուցքի T_1 -ից T_4 փոփոխական ցուցանիշների միջև:

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության վերլուծությամբ ցուցանիշները հիվանդության փուլի աճին զուգընթաց, ունեն նվազման ակնհայտ միտում. $T_1N_0M_0$ փուլի 27 (9.6 %) հիվանդներից հաղթահարել են 90 ± 6.9 %, մեդիանան՝ 137.0 ամիս, $T_2N_0M_0$ փուլի 59 (21.1 %) հիվանդներից՝ 82 ± 6.4 % և 138.0 ամիս, $T_3N_0M_0$ փուլի 10 (3.6 %) հիվանդներից՝ 70 ± 5.2 % և 126.0 ամիս և $T_4N_0M_0$ փուլի 3 (1.1 %) հիվանդներից հաղթահարել են 33 ± 2.0 % և մեդիանան՝ 27.5 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության մեդիանայի պատկերն ունի հետևյալ տեսքը. $T_1N_0M_0$ փուլի հիվանդներից հաղթահարել են 85 ± 6.5 % և մեդիանան՝ 137.0 ամիս, $T_2N_0M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 76 ± 5.8 % և 138.0 ամիս, $T_3N_0M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 50 ± 2.9 % և 126.0 ամիս և $T_4N_0M_0$ փուլի և ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել 5-ամյա ապրելիության շեմը՝ 0 % և մեդիանան՝ 16.5 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությունից երևում է, որ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության դեպքում վիճակագրորեն հավաստի են տարբերությունները միայն հետևյալ փուլերի միջև. $T_1N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$ ($p=0.045$), $T_1N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ ($p=0.003$), $T_2N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$ ($p=0.013$), $T_2N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ ($p<0.0001$), 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում՝ $T_1N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$ ($p=0.03$), $T_2N_0M_0$ - $T_4N_0M_0$ ($p<0.0001$):

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները, N սիմվոլի 0 անփոփոխ արժեքի դեպքում, T սիմվոլի արժեքի մեծացմանը զուգընթաց փոքրանում են, և այդ միտումը մեծամասամբ վիճակագրորեն հավաստի է: Ավելի ուշ փուլերի հիվանդների մոտ այդ ցուցանիշները հավաստի տարբերվում են (ավելի ցածր են) վաղ փուլերի հիվանդների ցուցանիշներից, այսինքն, բերված տվյալները վկայում են այն մասին, որ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են հիվանդության փուլով:

Հետաքրքիր դիտարկում է նաև նկատվել ուռուցքի անփոփոխ T_2 և անութային ավշահանգույցների փոփոխական N_1 -ից N_3 ցուցանիշների միջև :

Վիճակագրական վերլուծությամբ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշները, հիվանդության փուլի աճին զուգընթաց, ունեն նվազման ակնհայտ միտում. $T_2N_0M_0$ փուլի 59 (21.1 %) հիվանդներից հաղթահարել են 82 ± 6.4 %, մեդիանան՝ 138.0 ամիս, $T_2N_1M_0$ փուլի 68 (24.3 %) հիվանդներից՝ 69 ± 5.1 %, ապրելիության մեդիանան՝ 105.9 ամիս, $T_2N_2M_0$ փուլի 40 հիվանդներից (14.3 %)՝ 50 ± 3.8 %, մեդիանան՝ 50.0 ամիս և $T_2N_3M_0$ փուլի 3 (1.1 %) հիվանդներից և ոչ մեկը չի հաղթահարել 5-ամյա ապրելիության շեմը՝ 0 % և ապրելիության մեդիանան՝ 15.5 ամիս:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիության մեդիանայի վերլուծությունն ունի համանման պատկեր. $T_2N_0M_0$ փուլի հիվանդներից հաղթահարել են 76 ± 5.8 % և

մեդիանան՝ 138.0 ամիս, $T_2N_1M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 66 ± 4.8 % և 105.5 ամիս, $T_2N_2M_0$ փուլի հիվանդներից՝ 42 ± 2.9 % և 49.7 ամիս և $T_2N_3M_0$ փուլի և ոչ մի հիվանդ չի հաղթահարել 5-ամյա ապրելիության շեմը՝ 0 % և մեդիանան՝ 14.5 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությամբ 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության առումով հավաստի են տարբերությունները միայն $T_2N_0M_0 - T_2N_1M_0$ ($p=0.037$), $T_2N_0M_0 - T_2N_2M_0$ ($p=0.002$), $T_2N_0M_0 - T_2N_3M_0$ ($p<0.0001$), 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում՝ $T_2N_0M_0 - T_2N_2M_0$ ($p=0.007$), $T_2N_0M_0 - T_2N_3M_0$ ($p=0.008$) փուլերի միջև:

Այսպիսով, կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները T սիմվոլի 2 անփոփոխ արժեքի դեպքում N սիմվոլի արժեքի մեծացմանը զուգընթաց փոքրանում են, և այդ միտումը վիճակագրորեն հավաստի է: Ավելի ուշ փուլերի հիվանդների մոտ այդ ցուցանիշները հավաստի տարբերվում են (ավելի ցածր են) վաղ փուլերի հիվանդների ցուցանիշներից, այսինքն, բերված տվյալները վկայում են այն մասին, որ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշներն ուղղակիորեն պայմանավորված են հիվանդության փուլով:

Հաշվի առնելով ժամանակակից մոտեցումները՝ ուռուցքի իմունոհիստոքիմիական քննությամբ լումինալ ենթատիպերի որոշումը, համարվում է անհրաժեշտ պայման բուժման ճիշտ պլանավորման համար: Հիվանդների ընդհանուր քանակը, որոնց մոտ որոշվել են նշված մուտացիաները, կազմում է 231:

Լումինալ Ա ենթատիպն ընդգրկում է 140 հիվանդ, Լումինալ Բ-ն՝ 36, HER դրական-ը՝ 19 և Եռակի բացասական-ը՝ 36: 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են Լումինալ Ա ենթախմբի հիվանդների 89 ± 6.7 %-ը, ապրելիության մեդիանան 137.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ 75 ± 5.7 %-ը, մեդիանան՝ 75.0 ամիս, HER դրական՝ 67 ± 5.0 %-ը, մեդիանան 102.0 ամիս, Եռակի բացասական՝ 8 ± 0.6 %-ը, մեդիանան 29.2:

5-ամյա անախտադարձ ապրելիություն ցուցանիշները հետևյալն են. Լումինալ Ա ենթատիպի դեպքում 84 ± 6.2 % և 137.0 ամիս, Լումինալ Բ-ի դեպքում 69 ± 5.3 % և 75.0 ամիս, HER դրականի դեպքում 45 ± 3.2 % և 33.3 ամիս, Եռակի բացասականի դեպքում 6 ± 0.4 % և 17.0 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությամբ հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները հավաստի տարբերվում են հետևյալ ենթատիպերի միջև. Լումինալ Ա և HER դրական ($p=0.003$, $p<0.0001$), Լումինալ Ա և Եռակի բացասական ($p<0.0001$, $p<0.0001$), Լումինալ Բ և Եռակի բացասական ($p<0.0001$, $p<0.0001$), HER դրական և Եռակի բացասական ($p=0.008$, $p=0.028$): Առավել բարենպաստ է Լումինալ Ա և անբարենպաստ՝ Եռակի բացասական ենթախմբի հիվանդների պրոգնոզը:

Ըստ II փուլի հիվանդների ընկալիչային կազմի 87 հիվանդների մոտ եղել է ուռուցքի Լումինալ Ա ենթատիպը, 13-ի՝ Լումինալ Բ, 11-ի՝ Հեռ դրական և 15-ի՝ Եռակի բացասական: 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են Լումինալ Ա ենթախմբի հիվանդների $91\pm7.1\%$ -ը, ապրելիության մեդիանան 89.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ $77\pm5.8\%$ -ը, մեդիանան 75.0 ամիս, HER դրական՝ $72\pm5.3\%$ -ը, մեդիանան՝ 102.0 ամիս, Եռակի բացասական՝ $12\pm0.1\%$ -ը, մեդիանան՝ 29.0 ամիս: 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերը հետևյալն է. Լումինալ Ա՝ $85\pm6.4\%$ և 89.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ $77\pm5.8\%$ և 75.0 ամիս, HER դրական՝ $53\pm3.9\%$ և 102.0 ամիս, Եռակի բացասական՝ $10\pm0.4\%$ և 14.3 ամիս:

Վիճակագրական վերլուծությամբ պարզաբանված է, որ 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները հավաստի են Լումինալ Ա և Լումինալ Բ ($p=0.007$), Լումինալ Ա և HER դրական ($p=0.007$, $p=0.002$), Լումինալ Ա և Եռակի բացասական ($p<0.0001$, $p<0.0001$), Լումինալ Բ և Եռակի բացասական ($p=0.041$, $p=0.002$), HER դրական և Եռակի բացասական ($p=0.038$, $p=0.031$) խմբերում. արդյունքները հաջորդաբար նվազում են և առավել բարենպաստ է Լումինալ Ա և առավել անբարենպաստ՝ Եռակի բացասականը, ինչը համահունչ է մեր հետազոտության ընդհանուր խմբի վիճակագրական տվյալներին:

Ըստ III փուլի հիվանդների ընկալիչային կազմի 31 հիվանդների մոտ եղել է ուռուցքի Լումինալ Ա ենթատիպ, 23-ի մոտ՝ Լումինալ Բ, 7-ի մոտ՝ HER դրական և 21-ի մոտ՝ Եռակի բացասական:

5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմն անցել են Լումինալ Ա ենթախմբի հիվանդների $77\pm5.8\%$ -ը, ապրելիության մեդիանան 101.0 ամիս, Լումինալ Բ՝

72±5.5 %-ը, մեդիանան 71.0 ամիս, HER դրական՝ 54±3.8 %-ը, մեդիանան 77.0 ամիս և Եռակի բացասական՝ 7±0.4 %-ը, մեդիանան՝ 30.2 ամիս: 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության պատկերը հետևյալն է. Լումինալ Ա՝ 76±6.0 % և 101.0 ամիս, Լումինալ Բ՝ 61±4.5 % և 70.0 ամիս, HER դրական՝ 0 % և 26.5 ամիս, Եռակի բացասական 0 % և 18.5 ամիս:

Բացահայտված է, որ 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները վիճակագրորեն հավաստի են հետևյալ խմբերի դեպքում. Լումինալ Ա և HER դրական ($p=0.021$), Լումինալ Ա և Եռակի բացասական ($p<0.0001$ և $p=0.002$), Լումինալ Բ և HER դրական ($p=0.071$), Լումինալ Բ և Եռակի բացասական ($p=0.002$), ընդ որում, ըստ ենթատիպերի վերը նշված հաջորդականության, 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը հաջորդաբար նվազում է, առավել բարենպաստ ցուցանիշներ է դրսևորում Լումինալ Ա ենթատիպը, իսկ առավել անբարենպաստ՝ Եռակի բացասականը, ինչը նույնպես համահունչ է մեր հետազոտության ընդհանուր խմբի վիճակագրական տվյալներին:

Ըստ բուժման եղանակների վիճակագրական վերլուծությունը կատարել ենք հիմք ընդունելով II փուլի Լումինալ Ա ենթախմբի հիվանդների ցուցանիշները:

Զուգակցված բուժման առավել հաճախ հանդիպող տարբերակներից է, երբ բուժումը սկսվել է արմատական վիրահատությամբ, որից հետո երկրորդ փուլում անց է կացվել օժանդակ հետվիրահատական քիմիա- կամ ճառագայթային բուժում: Հիվանդության II փուլում գտնվող թվով 37 հիվանդներից 13-ը ստացել են վիրահատական ապա և հետվիրահատական քիմիաբուժում, իսկ 24-ը՝ վիրահատական և հետվիրահատական ճառագայթային բուժում:

Վիրահատված և հետվիրահատական քիմիաբուժում ստացած հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշը կազմել է 76±5.8 % (մեդիանան 89.0 ամիս), իսկ երբ վիրահատությունից հետո անց է կացվել ճառագայթային բուժում՝ համապատասխանաբար 100±38.3 % և 89.0 ամիս: Նույնանման է պատկերը 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության դեպքում. 73±4.5 % և 89.0 ամիս ու 100±38.3 % և 89.0 ամիս: Վիճակագրական վերլուծությամբ 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը հավաստի տարբերվում է նշված խմբերում, համապատասխանաբար

կազմելով $p=0.043$ և $p=0.017$ այսինքն, առավել լավ արդյունք է դիտվում, երբ արմատական վիրահատությանը հաջորդում է ճառագայթային բուժումը, այլ ոչ թե քիմիաբուժումը:

Վերլուծության ենթ ենթարկել նաև օրգանապահական վիրահատության ենթարկված 14 հիվանդների տվյալները: 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության շեմը հաղթահարել են բոլոր հիվանդները, 100 ± 25.9 %, ապրելիության մեդիանան կազմել է 63.5 ամիս, անախտադարձ ապրելիության դեպքում՝ 91 ± 6.7 % և 60.5 ամիս:

Հիվանդների փոքրաթիվության պատճառով հնարավոր չէ կատարել լիարժեք վիճակագրական վերլուծություն և տալ հիմնավորված եզրակացություն: Թերևս մենք կարծում ենք, որ հիվանդների դինամիկ հսկողությամբ և հետագա հետազոտությունների տվյալների վերլուծության արդյունքում կարելի է հանգել եզրակացության և հավաստել, որ կրծքագեղձի վերին դրսային քառորդակի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով (T_2) հիվանդների մոտ օրգանապահական վիրահատությունը (արմատական մասնահատում) արմատականության առումով չի զիջում մաստէկտոմիային և առանձին դեպքերում կարող է հանդիսանալ վիրահատության այլընտրանքային տարբերակ:

Նմանատիպ վիճակագրական վերլուծության ենթ ենթարկել առաջին, երկրորդ և երրորդ փուլերի հիվանդների տվյալները ինչպես ամբողջ նյութում, այնպես էլ լումինալ ենթատիպերի խմբերում: Մոնոթերապիայի, զուգակցված և համակցված բուժման եղանակների և նրանց տարբեր համակցությունների միմյանց հետ համեմատական վերլուծությունները թերևս վիճակագրական հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերել: Հավաստի արդյունքներ են հայտնաբերվել միայն երկրորդ փուլի տվյալների վերլուծության ժամանակ, իսկ առաջին և երրորդ փուլերի տվյալների վիճակագրական վերլուծության արդյունքում հավաստի արդյունքի բացակայությունը, թերևս, պայմանավորված է հիմնականում խմբերում հիվանդների փոքրաթիվության հետ:

Հարկ ենք համարում նշել, որ մեր ուսումնասիրությունների արդյունքները ներդրվել և գործնական կիրառություն են գտել են Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի պրակտիկ աշխատանքում՝ ձեռք բերելով շարունակական բնույթ:

ԵԶՐԱՀԱՆԳՈՒՄՆԵՐ

1. Կրծքագեղձի բազմաօջախային և բազմակենտրոն քաղցկեղով հիվանդների 5-ամյա ընդհանուր և անախտադարձ ապրելիությունը վիճակագրորեն կապված չէ հիվանդի տարիքի, վերարտադրողական կարգավիճակի, միակողմանի կամ երկկողմանի ախտահարման, ուռուցքի մորֆոլոգիական տիպի, չարորակության աստիճանի, ուռուցքի չափերի (T), օջախների քանակի, ախտահարված քառորդակների թվի հետ ($p < 0.05$):

2. Բազմակենտրոն քաղցկեղի դեպքում հիվանդների 5-ամյա ապրելիության ցուցանիշները հավաստի բարձր են, երբ օջախները տեղակայված են պտուկով պայմանականորեն անց կացված հորիզոնական գծի վերին կամ ստորին կեսերում ($p < 0.05$): Բազմաօջախային քաղցկեղի պարագայում հիվանդների 5-ամյա ապրելիության ցուցանիշները կախված չեն այն հանգամանքից, թե որ քառորդակն է ախտահարված ($p < 0.05$):

3. Առաջնային ուռուցքի չափերի (T) և N սիմվոլի արժեքի մեծացմանը զուգընթաց նկատվում է 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի նվազման միտում գրեթե բոլոր խմբերում (N_0 -ի դեպքում $74 \pm 5.5 \%$, N_1 -ի՝ $69 \pm 5.0 \%$, N_2 -ի՝ $41 \pm 2.9 \%$, N_3 -ի՝ 0% ($p < 0.05$)):

4. Կրծքագեղձի քաղցկեղի II փուլում Լումինալ Ա ենթատիպով ուռուցքների դեպքում զուգակից բուժում ստացած հիվանդների մոտ 5-ամյա անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշները վիճակագրորեն հավաստի բարձր են, երբ արմատական վիրահատական բուժմանը հաջորդում է օժանդակ ճառագայթային բուժումը ($100 \pm 38.3 \%$, $p < 0.05$) և ոչ թե քիմիաբուժումը ($76 \pm 5.8 \%$, $p < 0.05$):

5. Հիվանդների II և III փուլերի դեպքում ուռուցքի Լումինալ Ա, Լումինալ Բ, HER դրական և Եռակի բացասական ենթատիպերով հաջորդական շարքում, առկա է 5-ամյա և անախտադարձ ապրելիության ցուցանիշների հավաստի նվազման միտում ($p < 0.05$):

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ

1. Կրծքագեղձի վերին քառորդակների բազմակենտրոն քաղցկեղի պարագայում վիրահատական բուժման եղանակի ընտրությունը համանման է բազմաօջախային քաղցկեղի դեպքում կիրառվող միջամտությանը, իսկ մնացած քառորդակներում 2 և ավելի օջախների համակցման դեպքում անհրաժեշտ է կատարել արմատական մաստէկտոմիա:

2. Կրծքագեղձի Լումինալ Ա ենթատիպի քաղցկեղի II փուլի դեպքում անհրաժեշտ է արմատական վիրահատական բուժումը զուգակցել հետվիրահատական օժանդակ ճառագայթային բուժմամբ, քանի որ նման մոտեցումը զգալիորեն բարելավում է հիվանդների բուժման մոտակա և հեռավոր արդյունքները:

Գրականության ցանկ

1. Գալստյան Հ.Մ. Հայրապետյան Լ.Գ. <<Կլինիկական ուռուցքաբանություն>> Երևան 2006, էջ 142-152
2. Божок А.А., Семиглазов В.Ф. Факторы прогноза при раке молочной железы. ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова; Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт, Санкт-Петербург; Клиника онкологии и гинекологии, Оснабрюк, Германия. 2005.
3. Ветшев П. С, Терновой С. К. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике опухолей молочной железы (первые результаты). Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2005.
4. Глущенко С.А., Завьялова М.В. и др. Лумфогенное метастазирование при мультицентрическом раке молочной железы у больных с разным состоянием менструальной функции. Гу «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН» материалы конференции. Сибирский онкологический журнал. 2008.
5. Давтян А. Г. Мультицентрический рак молочной железы. Армяно-Американский Маммографический Университетский Центр, Ереван, Армения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2008
6. Завалишина Л.Э. Франк Г.А. Морфологическое исследование HER2-статуса рака молочной железы. Методические рекомендации и атлас 2010. стр. 1-11.
7. Камповая-Полевая Е. Б., Чистяков С. С. Клиническая маммология: современное состояние проблемы. Москва Из-во “ГЭОТАР-Медиа” 2006 г.
8. Кулягина Е.Ш. Практическая онкология Т.11 N 4-2010
9. Летягин В. П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. 332 ст. Москва 2005г.
10. Останькович А. А., Вайман, С.Д. и др. Обработка цифровых маммографических изображений в диагностике рака молочной железы. Институт информационных проблем, г. Новосибирск 2003

11. Тюляндин С. А., Моисеенко В.М. Практическая онкология: избранные лекции. Санкт-Петербург Из-во “Центр ТОММ” 2004г.
12. Aas T, Geisler S, Eide GE et al. Predictive value of tumor cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer 2003; 39 (4): 438–46.
13. Akashi-Tanaka S, Sato N, Ohsumi S, Kimijima I. et al. Evaluation of the usefulness of breast CT imaging in delineating tumor extent and guiding surgical management: a prospective multi-institutional study. Breast Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan. sakashi@med.showa-u.ac.jp Ann Surg. 2012 Jul;256(1):157-62.
14. Alan B. Hollingsworth MD, Rebecca G. Stough MD. Multicentric and Contralateral Invasive Tumors Identified with Pre-op MRI in Patients Newly Diagnosed with Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Article first published online: Breast J. 2012 Sep;18(5):420-7. 18 JUL 2012
15. Aleodor A. Andea M.D., David Bouwman M.D. et al. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. American Cancer Society. Cancer 2004;100:20–7.
16. Aleodor A. Andea M.D., Tracie Wallis B.S. et al. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. American Cancer Society. Cancer 2002;94:1383–90.
17. Al-Hallaq HA, Mell LK, Bradley JA et al. Magnetic resonance imaging identifies multifocal and multicentric disease in breast cancer patients who are eligible for partial breast irradiation. Department of Radiation and Cellular Oncology, University of Chicago, Chicago, Illinois 60637, USA. hal-hallaq@radonc.uchicago.edu Cancer. 1;113(9):2408-14. 2008 Nov.
18. Ataseven B., Lederer B., et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Department of Gynecology and Gynecologic

Oncology, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany, ataseven@gmx.net. *Ann Surg Oncol*. 2015 Apr;22(4):1118-27.

19. Bagley FH. The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer. *Archives of Surgery*. 2004 Apr;139(4):380-3; discussion 383.

20. Barton M. Digital breast tomosynthesis may improve breast cancer detection rates. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Volume 63, Issue 5, pages 291–292, September/October 2013

21. Bauman L, Barth RJ, Rosenkranz KM. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? *Annals of Surgical Oncology*. Department of Surgery, Dartmouth Medical School, Hanover, NH, USA. 2010 Oct;17 (Suppl 3):325-9.

22. Bendifallah S, Werkoff G, Borie-Moutafoff C et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Hopital Tenon, Departement de Gynecologie-Obstetrique et Medecine de la Reproduction, Paris, France. Surgical Oncology*. 19(4):e115-23. 2010 Dec.

23. Blanco S. I., Lopez C. MT et al. Sentinel node biopsy in patients with multifocal and multicentric breast cancer: A 5-year follow-up. 2014 Jul-Aug;33(4):199-204.

24. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therasse P et al. Locally-advanced inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? *Ann Oncol* 2003; 14 (3): 406–13.

25. Bonnema and C. J. H. van de Velde, Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol* (2002) 13(10): 1531-1537

26. Boros M., Podoleanu C. et al. Multifocal/multicentric breast carcinomas showing intertumoural heterogeneity: a comparison of histological tumour type and Nottingham histological grade of primary tumour and lymph node metastasis. Cristian Podoleanu PhD, University of Medicine and Pharmacy, Targu Mures, Romania, *Gheorghe Pol J Pathol*. 2015 Jun;66(2):125-32.

27. Bozzini A, Renne G, Meneghetti L et al. Sensitivity of imaging for multifocal-multicentric breast carcinoma. *BMC Cancer*. 2008 Sep 30;8:275.
28. Brennan M, Spillane A, Houssami N. The role of breast MRI in clinical practice. *Australian Family Physician*. Screening and Test Evaluation Program (STEP), The University of Sydney, New South Wales. 2009 Jul;38(7):513-9.
29. Brouwer OR, Vermeeren L, van der Ploeg IM et al. Lymphoscintigraphy and SPECT/CT in multicentric and multifocal breast cancer: does each tumour have a separate drainage pattern? Results of a Dutch multicentre study (MULTISENT). Department of Nuclear Medicine, Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, The Netherlands. o.brouwer@nki.nl Oldenburg HS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jul;39(7):1137-43. Epub 2012 Apr 24.
30. Buggi F, Folli S, Curcio A. et al. Multicentric/multifocal breast cancer with a single histotype: is the biological characterization of all individual foci justified? *Ann Oncol* (2012) 23(8): 2042-2046. January 4, 2012.
31. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. Department of Surgery, Istanbul Medical Faculty, University of Istanbul, Istanbul, Turkey. *Journal of the American College of Surgeons*. 208(1): 67-74. 2009 Jan.
32. Chaudhry M., Schnall M., Alavi A., Putt M. Multimodality detection of multicentric breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 624
33. Chie E., Kim K., Han W. et al. Results of breast-conserving therapy for multifocal or multicentric breast cancers. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, Volume 5, Issue 3, pages 200–205, September 2009
34. Choi Y, Kim EJ, Seol H. et al. The hormone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and molecular subtype status of individual tumor foci in multifocal/multicentric invasive ductal carcinoma of breast. Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, 110-799, Korea. *Hum Pathol*. 2012 Jan;43(1): 48-55.

35. Cipolla C.; Vieni S.; Fricano S.; Cabibi D. et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in the treatment of multicentric invasive breast cancer using a subareolar injection of tracer. Division of General and Oncological Surgery, Department of Oncology, University of Palermo, AOUP Paolo Giaccone, Via del Vespro 129, 90127, Palermo, Italy. calogerocipolla@virgilio.it World journal of surgery / 32(11):2483-7. 11/2008.
36. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? Journal of Clinical Oncology. 2005 Oct 20;23(30):7497-502.
37. Decker T, Hungermann D. et al. Prognostic and predictive factors of invasive breast cancer: update 2009 Source/Vol: Der Pathologe / 30(1):49-55. Data, a database of the U.S. National Library of Medicine MEDLINE 2013.
38. Desmedt C, Fumagalli D, et al. Uncovering the genomic heterogeneity of multifocal breast cancer. Breast Cancer Translational Research Laboratory, Universite Libre de Bruxelles, Institut Jules J Pathol. 2015 Aug;236(4):457-66.
39. D'Eredita' G¹, Giardina C. et al. Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. Breast. 2007 Jun;16(3):316-22.
40. Duraker N. MD, Axillary Lymph Node Status and Prognosis in Multifocal and Multicentric Breast Carcinoma. The Breast journal. Volume 20, Issue 1 January/February 2014 Pages 61-68
41. Eeles R; Knee G; Jhavar S; Mangion J et al. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studies. The Institute of Cancer Research, Cotswold Road, Sutton, Surrey SM2 5NG, UK. Rosalind.Eeles@icr.ac.uk 129(3):703-16. 10.2011
42. Evangelia V. Skoura, Ioannis E. PET imaging in breast cancer. Datseris HOSPITAL CHRONICLES Department of Nuclear Medicine, Evangelismos General Hospital of Athens, Athens, Greece. 2007, 2(1): 12-18
43. Fajdić J, Buković D, Gugić D et al. Unilateral multicentric breast cancer. Collegium Antropologicum. 2003 Dec;27(2):693-8.

44. Fearmonti R., Batista L, Meric-Bernstam F, Bedrosian I. et al. False negative rate of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal breastcancers may be higher in cases with large additive tumor burden. Department of Surgical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA. The breast journal / 15(6):645-8. 2009
45. Filippakis G and Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? General Surgery Unit, Breast and Endocrine Department, St.Mary's Hospital, NHS Trust London W2 1NY, UK. A' Propaedeutic Surgical Department, Hippokration General Hospital, Athens, Greece. World Journal of Surgical Oncology 2007. World Journal of Surgical Oncology 2007, 5:10 <http://www.wjso.com/content/5/1/10>
46. Fisher E. MD, Gregorio R. MD, Redmond C. SCD et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. Cancer 35(1):247-54. 28 JUN 2006
47. Fischer U, Zachariae O, Baum F et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. European Radiology. 2004 Oct;14(10):1725-31.
48. Flexman ML, Khalil MA, et al. Digital optical tomography system for dynamic breast imaging. J Biomed Opt. ;16(7):076014. 2011 Jul.
49. Fuster D, Duch J. et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. Nuclear Medicine Department, Hospital Clinic de Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. dfuster@clinic.ub.es Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology [2008, 26(29):4746-4751]
50. Gatek J, Vrana D. et al. Significance of the resection margin and risk factors for close or positive resection margin in patients undergoing breast-conserving surgery. Department of Surgery, Atlas Hospital, Tomas Bata University in Zlin, Zlin, Czech Republic. J BUON. 2012 Jul-Sep;17(3):452-6.

51. Gavenonis SC, Roth SO. Role of magnetic resonance imaging in evaluating the extent of disease. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2010 May;18(2):199-206, vii-viii.
52. Gentilini O.; Botteri E.; Rotmensz N. et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. Division of Breast Surgery, European Institute of Oncology, Milan, Italy. 113(3):577-83. 2009 Feb
53. Gentilini O.; Veronesi P.; Botteri E.; Soggiu F. et al. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: five-year results in a large series from a single institution. Division of Senology, European Institute of Oncology, Milano, Italy. oreste.gentilini@ieo.it Source/Vol: *Annals of surgical oncology* / 18(10):2879-84. 10/2011
54. Giard S., Chauvet M.-P., Penel N. et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502) *Ann Oncol* (2010) 21(8): 1630-1635 first published online January 20, 2010
55. Girardi V; Carbognin G; Camera L. et al. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: breast MR imaging in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. Dipartimento di Radiologia, Policlinico Universitario GB Rossi, P.le LA Scuro 10, 37134, Verona, Italy. La Radiologia medica / 116(8):1226-38. giravero@yahoo.it Source/Vol: 12/2011
56. Golubovic A, Ranisavljević M. et al. Analysis of sentinel nodes biopsy in breast cancer--12 years after introduction into clinical practice. Department of Surgical Oncology, Institute for Oncology of Vojvodina, Sremska Kamenica. ogolubovic2412@gmail.com *Med Pregl*. 2012 Sep-Oct;65(9-10):363-7.
57. Grassetto G, Fornasiero A. et al. 18F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: a multicentre study. Department of Nuclear Medicine, PET/CT Centre, Radiology, Medical Physics, Santa Maria della Misericordia Hospital, Viale Tre Martiri 140, 45100 Rovigo, Italy. *European Journal of Radiology* [2011, 80(3):828-833].

58. Grimm LJ, Johnson KS, et al. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? ¹From the Departments of Radiology (L.J.G., K.S.J., J.A.B., M.S.S.) and Medicine-Oncology (P.K.M.), Duke University Medical Center, 2301 Erwin Rd, Box 3808, Durham, NC 27710. *Radiology*. 2015 Feb;274(2):352-8.
59. Groheux D, Espie M, et al. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*.; 266(2):388-405. 2013 Feb
60. Groheux D, Hindin E, et al. Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. ;104(24):1879-87. 2012 Dec 19.
61. Groves AM, Shastry M. et al. Defining the role of PET-CT in staging early breast cancer. *Oncologist*. (5):613-9. 2012 Apr 26.
62. Gunalp B., Ince S. et al. Clinical impact of 18F-FDG PET/CT on initial staging and therapy planning for breast cancer. *International Journal of Oncology*. 693-698 August 9, 2012
63. Holland R. MD, Veling S. MSc, Mravunac M. MD et al. Histologic multifocality of tis, T1-2 breast carcinomas implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1;56(5):979-90. 29 JUN 2006
64. Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *American Journal of Surgery*. 2008 Oct;196(4):562-5.
65. Hong S, Li J, Wang S. FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients: a meta-analysis. *Surgical Oncology*; 22(2): 139-143. 2013.
66. Horvath J, Barnett G, Jimenez R et al. Comparison of intraoperative frozen section analysis for sentinel lymph node biopsy during breast cancer surgery for invasive lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma. *BioMed Central Ltd*. 2009. <http://www.wjso.com/content/7/1/34>
67. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jul 1;26(19):3248-58.

68. Jager JJ, Keymeulen K, et al. FDG-PET-CT for staging of high-risk breast cancer patients reduces the number of further examinations: A pilot study. *Acta Oncol.* 49(2):185-91. 2010
69. Kadioglu H., Kayahan M., Ersoy Y. E. et al. Results by treatment modalities in multifocal/ multicentric breast cancer: Retrospective analysis of 162 patients. General Surgery Department, Bezmialem Vakif University Medical School, Istanbul, Turkey; Bezmialem Vakif University Medical School, Istanbul, Turkey 2011 Breast Cancer Symposium J Clin Oncol 29, 2011 (suppl 27; abstr 266)
70. Kanumuri P., Hayse B., et al. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. Department of Surgery, and Yale Comprehensive Cancer Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA. *Ann Surg Oncol.* 2015 Aug;22(8):2475-82.
71. Kapoor NS, Chung A, Huynh K, Giuliano AE. Preliminary results: double lumpectomies for multicentric breast carcinoma. John Wayne Cancer Institute, Santa Monica, California, USA; Cedars Sinai Medical Center, Beverly Hills, California, USA. *Am Surg.* 2012 Dec;78(12):1345-8.
72. Kashiwagi S, Kawajiri H, Noda S et al. A case of multicentric breast cancer in which an effect of neoadjuvant chemotherapy had a disparity. 2010 37(12):2775-7
73. Kerlikowske K; Hubbard R; et al Comparative Effectiveness of Digital Versus Film-Screen Mammography in Community Practice in the United States: A Cohort Breast Cancer Surveillance Consortium *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):493-502
74. Khan S.A. The many questions that surround multicentric and multifocal breast cancer. *Breast J.* 2010 May-Jun;16(3):219-21.
75. Killelea B. K., Grube B. J., Philpotts L. et al. Characteristics of multifocal and multicentric breast cancers detected by preoperative MRI.; The Breast Center, Smilow Cancer Hospital at Yale New Haven Hospital, New Haven, CT; Yale University, New Haven, CT 2011 Breast Cancer Symposium J Clin Oncol 29, 2011 (suppl 27; abstr 67)
76. Kim H. J.; Heerdt A.S. et al. Sentinel Lymph Node Drainage in Multicentric Breast Cancers. *Breast J.* 2002 Nov-Dec;8(6):356-61.

77. Lagios M. MD. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial multicentric breast carcinoma subgross and radiographic examination. *Cancer*. 40(4):1726-34. 29 JUN 2006
78. Lehman C.D et al. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *New Engl J Med* March 29, 2007; 356:1295-1303
79. Litton J. MD, Eralp Y.MD, Gonzalez-Angulo A.MD et al. Multifocal breast cancer in women ≤ 35 years old. *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1445-50.
80. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T et al. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993; 74: 957-67.
81. Lo YF, Cheung YC, Hsueh S et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multifocal/multicentric breast cancer. Division of General Surgery, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan. loyf@cgmh.org.tw *Chang Gung Med J*. 32(1):51-8. 2009 Jan-Feb.
82. Lynch S. P., Lei ,X. Chavez-MacGregor M. et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012 Dec;23(12):3063-9
83. Majid A.S. Doherty R. D. et al. Missed Breast Carcinoma: Pitfalls and Pearls Received April 22, 2002; revision requested May 23; final revision received April 25, 2003; accepted April 25. Address correspondence to E.S.d.P. (e-mail: esshawde@hsc.vcu.edu)
84. Malur S., Wurdinger S., Moritz A. et al. Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. Department of Gynecology, Friedrich-Schiller University, Jena, Germany. Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Friedrich-Schiller University, Jena, Germany. *Breast Cancer Res* 2001, 3:55-60
85. McLaughlin R, O'Hanlon D, McHale T et al. Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer. *Int J Med Sci* 2001; 170 (1): 11-3.
86. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. Department of Surgery, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):389-96.

87. Moutafoff C, Coutant C, Bnzu C. et al. Prognostic and predictive factors in multifocal breast carcinoma. Source/Vol: Gynecologie, obstetrique & fertilite / 39(7-8):425-32. 2011 Jul-Aug. 2011
88. Muslumanoglu M; Ozmen V; Igci A; Koc M. Breast conserving surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. Konya Education and Research Hospital, General Surgery Clinic, Konya, Turkey. Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology / 16(3):450-3. 2011.
89. Nakamura R, Song JP, Isogaki J et al. Multiple (multicentric and multifocal) cancers in the ipsilateral breast with different histologies: profiles of chromosomal numerical abnormality. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2003 Sep;33(9):463-9.
90. Ninkovic S; Ninkovic V; Cvetkovic A et al. Clinical Center Kragujevac, Multifocal and multicentric breast cancer: is breast conserving surgery acceptable? Clinic for Surgery, Kragujevac, Serbia. Pub Date: 2012 Jan-Mar Source/Vol: Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology / 17(1):38-45.
91. Nozoe T, Sueishi K, Mori E et al. Unilateral multicentric cancer of the breast containing two different histopathological types: Case report. Oncol Lett. 2013 Jan;5(1):333-335.
92. Oh JL, Dryden MJ, Woodward WA et al. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. Journal of Clinical Oncology. 2006 Nov 1;24(31):4971-5.
93. Olivas-Maguregui S, Villasenor-Navarro Y, Ferrari-Carballo T et al. Importance of the preoperative evaluation of multifocal and multicentric breast cancer with magnetic resonance imaging in women with dense parenchyma. Departamento de Radiologia, Instituto Nacional de Cancerología, DF Mexico. Rev Invest Clin. 2008 Sep-Oct;60(5):382-9.
94. Patani N, Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer. The Breast Unit, Elizabeth Garrett Anderson Wing, University College Hospital, London, United Kingdom. Breast J. 2010 May-Jun;16(3):222-32.

95. Pechlivanides G, Vassilaros D. et al. Sentinel node biopsy for breast cancer patients: issues for discussion and our practice. *Patholog Res Int*. "Prolipsis" Diagnostic Center, Breast Unit, 88A Mihalacopoulou Street, 11528 Athens, Greece. 28;2011:109712. 2010 Dec.
96. Pisano E, Gatsonis C. et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1840.
97. Pisano ED, Hendrick RE, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. DMIST Investigators Group. 246(2):376-83. 2008 Feb
98. Rakha Emad A, Reis-Filho Jorge S. et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Department of Histopathology, Nottingham City Hospital NHS Trust, Nottingham University, Nottingham, UK. Source/Vol: Breast cancer research : BCR / 12(4):207. Pub Date: 2010 MEDLINE Data, a database of the U.S. National Library of Medicine 2013
99. Ravdin PM, Green S, Albain KS et al. Initial report of the SWOG biological correlative study of C-erbB-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF T with tamoxifen (T) alone (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17 (abstract 374).
100. Regina M. Fearmonti MD, Larissa I. Batista MD, et al. False Negative Rate of Sentinel Lymph Node Biopsy in Multicentric and Multifocal Breast Cancers May be Higher in Cases with Large Additive Tumor Burden. *The Breast Journal*, 15: 645–648. 2009.
101. Rengabashyam B., Sharma N. and Dall B. Utility of MRI in low and low to moderate density breasts with invasive lobular carcinoma. The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK Breast Cancer Research 2012, 14(Suppl 1):O1 9 November 2012
102. Rezo A., Dahlstrom J.; Shadbolt B. et al. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. Radiation Oncology Department, The Canberra Hospital, Yamba Drive, Garran, ACT 2605, Australia. angela.rezo@act.gov.au *Breast*. 2011 Jun;20(3):259-63. 2011 Feb 15.

103. Rezo A., Rodins K., Davis A. J. et al. Assessment of tumour size to nodal involvement in multifocal and multicentric breast cancer. ACT & SE NSW Breast Cancer Treatment Group (ACT& SE NSW BCTG) Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 10602
104. Rosen EL, Eubank WB, et al. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics. Suppl 1:S215-29. 2007 Oct;27
105. Saha S, Sirop S, Korant A, Kanaan M et al. Nodal positivity in breast cancer correlated with the number of lesions detected by magnetic resonance imaging versus mammogram. Department of Surgical Oncology, Michigan State University, Regional Medical Imaging, Flint, MI 48532-3685, USA. ssahadr@aol.com Am J Surg.2011 Mar;201(3):390-4; discussion 394-5. 2010.11.006.
106. Sardanelli F. Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes. Breast. 2010 Feb;19(1):3-6.
107. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P. et al. Italian Trial for Breast MR in Multifocal/Multicentric Cancer. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. 2012 AJR Am J Roentgenol. 183(4):1149-57.
108. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. European Journal of Surgical Oncology. 2004 Jun;30(5):501-7.
109. Schmidt M, Gehrmann M. et al. New prognostic and predictive factors in breast cancer. Department of Obstetrics and Gynecology, Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany. Source/Vol: Minerva ginecologica / 62(6):599-611. Pub Date: 12/2010 Data, a database of the U.S. National Library of Medicine MEDLINE 2013
110. Schwartz G. MD, Patchesfsky A. MD, Feig S.MD et al. Multicentricity of non-palpable breast cancer. Amory B. Schwartz Summer Research Assistant, Breast Diagnostic Center. Cancer. 45(12):2913-6. 28 JUN 2006

111. Schwentner L, Wolters R, Novopashenny I. et al. Comparing the outcome between multifocal, multicentric, and bilateral breast cancer and the impact of guideline-adherent adjuvant treatment: A retrospective multicenter cohort study of 5,308 patients. BRENDA Study Group; Department of Gynecology and Obstetrics University Ulm, Ulm, Germany; 2012 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 1078)

112. Shaikh T., Tam TY. et al. Multifocal and multicentric breast cancer is associated with increased local recurrence regardless of surgery type. Department of Radiation Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania. Breast J. 2015 Mar-Apr;21(2):121-6.

113. Shinzaburo Noguchi M.D. ,Tomohiko Aihara M.D. et al. Discrimination between multicentric and multifocal carcinomas of the breast through clonal analysis. 2006.

114. Sobin LH, Greene FL. Multifocal/multicentric breast carcinoma. Cancer. 2004 Jun 1;100(11):2488-9; author reply 2489.

115. Solin LJ. Counterintuitive: Pre-operative breast MRI (magnetic resonance imaging) is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer. Breast. 2010 Feb;19(1):7-9.

116. Spanu A; Chessa F; Battista Meloni G et al. Scintimammography with high resolution dedicated breast camera and mammography in multifocal, multicentric and bilateral breast cancer detection: a comparative study. Department of Nuclear Medicine, University of Sassari, Sassari, Italy. Source/Vol: The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of Radiopharmaceutical Chemistry and Biology / 53(2):133-43.2009.

117. Spillane A J; Brennan M E. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma--a systematic review. Source/Vol: European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical. Breast and Surgical Oncology at The Poche Centre, 40 Rocklands Rd, North Sydney, NSW 2060, Australia. andrew.spillane@melanoma.org.au 37(5):371-85. 05/2011.

118. Stijven S, Gielen E. et al. Magnetic resonance imaging: value of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant breast lesions. Universiteit Hasselt, Agoralaan D, B-3590 Diepenbeek, Belgium. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Dec 6. pii: S0301-2115(12)00495-2.
119. Sun JM, Han W, Kim DW et al. A combination of HER-2 status and the St. Gallen classification provides useful information on prognosis in lymph node-negative breast carcinoma. Cancer. 2004 Dec 1;101(11):2516-22.
120. Taira N., Ohsumi S., Takabatake D. et al. Contrast-enhanced CT Evaluation of Clinically and Mammographically Occult Multiple Breast Tumors in Women with Unilateral Early Breast Cancer. Jpn. J. Clin. Oncol. (2008) 38(6): 419-425 first published online May 22, 2008
121. Tan MP., Sitoh NY, Sim AS. Breast conservation treatment for multifocal and multicentric breast cancers in women with small-volume breast tissue. Breast Surgery Department, MammoCare, Singapore. Royal Australasian College of Surgeons. ANZ J Surg. 2014 Dec 5.
122. Tan MP, Sitoh NY, Sitoh YY. Perspectives of Cosmesis following Breast Conservation for Multifocal and Multicentric Breast Cancers. Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Lower Kent Ridge Road, Singapore 119260. MammoCare, 38 Irrawaddy Road, No. 06-21, Singapore 329563.
123. Tateishi U, Miyake M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. Radiology. 263(1):53-63. 2012 Apr.
124. Varkey S, MJ Smith and PJ Cant. Preoperative detection of multicentric breast cancer using tetrafosmin mammoscintigraphy. Departments of Clinical Radiology, Medical Physics and Surgery, Rotherham General Hospitals NHS Trust, Rotherham, UK This article is part of the supplement: Symposium Mammographicum 2000 Breast Cancer Res 2000, 2(Suppl 2):A16 2000

125. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? Breast Cancer Research and Treatment. 2010 Jul;122(1):27-34.

126. Wendie A. Berg, MD, PhD and Patricia L. Gilbreath, MD. Multicentric and Multifocal Cancer: Whole-Breast US in Preoperative Evaluation. University of Maryland, 22 S Greene St, Baltimore, MD 21201. From the 1998 RSNA scientific assembly. Received April 9, 1999; revision requested May 11; revision received June 10; accepted July 12. Address reprint requests to W.A.B. e-mail: waberg@umaryland.edu

127. White J., Achuthan R. et al. Breast Conservation Surgery: State of the Art. Int J Breast Cancer. 2011; 2011: 107981.

128. Wiatrek R, Kruper L. Sentinel lymph node biopsy indications and controversies in breast cancer. City of Hope National Medical Center, Division of General and Oncologic Surgery, Duarte, CA 91010-3000, USA. rwiatrek@coh.org 2011 Maturitas. 2011 May;69(1):7-10. Epub 2011 Mar 15.

129. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(1):18-43.

130. Wolters R; Koretz K; Wischnewsky M. et al. Triple-negative breast cancer: the impact of guideline-adherent adjuvant treatment on survival--a retrospective multi-centre cohort study. Department of Gynecology and Obstetrics, University Ulm, Prittwitzstrasse 43, 89075 Ulm, Germany. lukas.schwentner@yahoo.de Source/Vol: Breast cancer research and treatment / 132(3):1073-80. Pub Date: 04/2012

131. Woods R., K. A. Gelmon, S. Tyldesley et al. Impact of multifocal/multicentric versus unifocal breast cancer on local recurrence. British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada 2010 ASCO Annual Meeting Breast Cancer - Local-Regional and Adjuvant Therapy J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 514)

132. Yang SK., Cho N., Moon WK. The role of PET/CT for evaluating breast cancer. Korean J Radiol. 8(5): 429-37. 2007 Sep-Oct.
133. Yerushalmi R., Tyldesley S., Woods R. et al. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? Ann Oncol (2012) 23(4): 876-881 first published online August 2, 2011.
134. Yi M., Hunt K., Meric-Bernstam F. et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric invasive breast cancer. Breast Cancer Symposium 2007.
135. Zervoudis S., Iatrakis G., et al. Breast conserving surgery in multicentric breast cancer, preliminary data of our experience. Eur Journal of Gynaecol Oncol. 2014;35(5):530-4.