

OROLBO'YI HUDUDI XOTIN-QIZLARIDA SUT BEZI SARATONI VA UNING METASTAZ JARAYONI VA UNGA TA'SIR QILUVCHI AYRIM FAKTORLAR VA ULARNING PATOLOGOANATOMIK JIHLARI

Y. B. To'liboyeva

A. A. Atajanov

Sh.I. Mamutov

Ilmiy Rahbari: t.f.n.

Qoraqalpog'iston tibbiyot instituti, Nukus shaxri, O'zbekiston

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18458130>

Annotatsiya. Orolbo'yi hududi xotin-qizlarida sut bezi saratoni keng tarqalgan onkologik kasallik bo'lib, uning metastaz jarayoni va unga ta'sir etuvchi faktorlar (ekologik, genetik, hayot tarzi) patologoanatomik jihatdan o'rganilgan. Ushbu tadqiqotda kasallikning epidemiologiyasi, metastaz bosqichlari va morfologik o'zgarishlari tahlil qilinadi, shuningdek, Orol dengizi ekologik falokati ta'sirida kasallik ko'rsatkichlarining o'sishi ko'rsatilgan. Ekologik falokat natijasida hududda pestitsidlar va tuzlarning yuqori darajada tarqalishi endokrin tizimiga ta'sir qilib, sut bezi saratonining insidentligini 1,5–2 baravar oshirgan, bu global miqyosda o'rganilayotgan masalalardan biri. Genetik mutatsiyalar (BRCA1/2) va semizlik kabi faktorlar kasallikning aggressiv rivojlanishiga yordam beradi, patologoanatomik jihatdan esa hujayra atypiyasi, neovaskulyarizatsiya va stromal fibroz metastaz jarayonini tezlashtiradi. Tadqiqot natijalari hududiy sog'liqni saqlash tizimida erta skrining va profilaktika choralarini kuchaytirish zarurligini ta'kidlaydi, chunki kasallikning o'lim darajasi yuqori bo'lib, global prognozlariga ko'ra 2040 yilga kelib ko'rsatkichlar 3 millionga yetishi mumkin.

Kalit so'zlar: sut bezi saratoni, metastaz jarayoni, Orolbo'yi hududi, ekologik faktorlar, patologoanatomik jihatlar, xotin-qizlar onkologiyasi, genetik ta'sirlar, BRCA mutatsiyalari, semizlik, erta skrining.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РЕГИОНА ПРИАРАЛЬЯ, ПРОЦЕСС ЕГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ВЛИЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ, А ТАКЖЕ ИХ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Аннотация. Рак молочной железы у женщин региона Приаралья является распространенным онкологическим заболеванием, его процесс метастазирования и влияющие факторы (экологические, генетические, образ жизни) изучены с патологоанатомической точки зрения. В исследовании анализируется эпидемиология болезни, стадии метастазирования и морфологические изменения, а также показан рост показателей заболевания под влиянием экологической катастрофы Аральского моря. В результате экологической катастрофы высокое распространение пестицидов и солей в регионе влияет на эндокринную систему, увеличивая инцидентность рака молочной железы в 1,5–2 раза, что является одной из изучаемых глобальных проблем. Генетические мутации (BRCA1/2) и ожирение способствуют агрессивному развитию заболевания, а с патологоанатомической стороны клеточная атипия, неоваскуляризация и стромальный фиброз ускоряют процесс метастазирования. Результаты исследования подчеркивают необходимость усиления раннего скрининга и профилактических мер в региональной системе здравоохранения, поскольку уровень смертности высок, а по глобальным прогнозам показатели достигнут 3 миллионов к 2040 году.

Ключевые слова: рак молочной железы, процесс метастазирования, регион Приаралья, экологические факторы, патологоанатомические аспекты, онкология женщин, генетические влияния, мутации BRCA, ожирение, ранний скрининг.

BREAST CANCER IN WOMEN OF THE ARAL SEA REGION, ITS METASTASIS PROCESS AND SOME INFLUENCING FACTORS, AS WELL AS THEIR PATHOANATOMICAL ASPECTS

Annotation. Breast cancer in women of the Aral Sea region is a common oncological disease, its metastasis process and influencing factors (environmental, genetic, lifestyle) are studied from a pathoanatomical point of view. The study analyzes the epidemiology of the disease, stages of metastasis and morphological changes, and also shows the increase in disease indicators under the influence of the Aral Sea ecological disaster. As a result of the ecological disaster, the high prevalence of pesticides and salts in the region affects the endocrine system, increasing the incidence of breast cancer by 1.5–2 times, which is one of the global problems being studied. Genetic mutations (BRCA1/2) and obesity contribute to the aggressive development of the disease, and from a pathoanatomical point of view, cell atypia, neovascularization and stromal fibrosis accelerate the metastasis process. The study results emphasize the need to strengthen early screening and preventive measures in the regional healthcare system, since the mortality rate is high, and according to global forecasts, the indicators will reach 3 million by 2040.

Keywords: breast cancer, metastasis process, Aral Sea region, environmental factors, pathoanatomical aspects, women's oncology, genetic influences, BRCA mutations, obesity, early screening.

Kirish

Orolbo'yi hududi xotin-qizlarida sut bezi saratoni global miqyosda eng keng tarqalgan onkologik kasalliklardan biri bo'lib, har yili millionlab ayollarga ta'sir qiladi va o'lim ko'rsatkichlarini oshiradi [1]. O'zbekistonning Orolbo'yi hududida, xususan Xorazm va Qoraqalpog'iston respublikasida, ekologik falokat – Orol dengizining qurishi – tufayli kasallik ko'rsatkichlari keskin oshgan, chunki suv ta'minoti va havoning ifloslanishi saraton rivojlanishiga sabab bo'lmoqda [2]. Ushbu hududda sut bezi saratoni ko'rsatkichlari milliy o'rtachadan 1,5–2 baravar yuqori bo'lib, bu ekologik va iqtisodiy omillar bilan bog'liq [3].

Kasallikning metastaz jarayoni, ya'ni saraton hujayralarining limfa tugunlari, suyaklar, o'pka va jigar kabi organlarga tarqalishi, o'lim darajasini oshiradi va uning patologoanatomik jihatlari – hujayra o'zgarishlari, neoplazma strukturalari – diagnostika va davolashda muhim rol o'ynaydi [4].

Ushbu mavzuning dolzarbligi Orolbo'yi hududining ekologik holati bilan bog'liq bo'lib, dengiz qurishi natijasida tuz va pestitsidlar havoga va suvga aralashib, endokrin tizimiga ta'sir qiladi va sut bezi saratonini rag'batlantiradi [5]. Genetik faktorlar, masalan BRCA1/2 mutatsiyalari, kasallik xavfini 50–80% ga oshiradi, hayot tarzi (semizlik, spirtli ichimliklar) esa 20–30% ta'sir qiladi [6]. Patologoanatomik jihatdan, saratonning infiltrativ o'sishi va metastaz bosqichlari (I–IV) kasallik prognozini belgilaydi, masalan, IV bosqichda omon qolish darajasi 20–30% ni tashkil etadi [7]. Orolbo'yi hududida kasallik ko'rsatkichlari 1990-yillardan beri 2 baravar oshgan, bu ekologik falokat bilan bog'liq bo'lib, ayollarning 40–60 yosh oralig'ida ko'proq uchraydi [8].

Ushbu tadqiqotda kasallikning epidemiologiyasi, metastaz jarayoni va ta'sir etuvchi faktorlar patologoanatomik nuqtai nazardan tahlil qilinadi, bu hududiy sog'liqni saqlash tizimiga tavsiyalar berishga yordam beradi [9]. Dolzarblik shundaki, global miqyosda sut bezi saratoni ko'rsatkichlari 2040 yilga kelib 3 millionga yetishi prognoz qilinmoqda, Orolbo'yi kabi ekologik zaif hududlarda esa bu ko'rsatkich keskin oshishi mumkin [10]. Kasallikning patologoanatomik o'zgarishlari – glandular epiteliya displaziyasi, invaziv ductal karsinoma – diagnostika va davolashni murakkablashtiradi, shuning uchun erta skrining va ekologik choralar zarur [11].

Hududda ayollarning hayot tarzi (semizlik darajasi 35–40%) va genetik predispozitsiya (mutatsiyalar ko'rsatkichi 15–20%) kasallik rivojlanishiga qo'shimcha ta'sir qiladi [12]. Ushbu mavzuning yuqori dolzarbligi Orolbo'yi ekologik falokati global miqyosda o'rganilayotganligida bo'lib, kasallikning metastaz jarayoni patologoanatomik jihatdan batafsil tahlil qilishni talab etadi [13]. Tadqiqot maqsadi – kasallikning hududiy xususiyatlarini va ta'sir etuvchi faktorlarni o'rganish orqali profilaktika va davolash strategiyalarini takomillashtirish [14]. Orolbo'yi hududida sut bezi saratoni ko'rsatkichlari milliy o'rtachadan yuqori bo'lib, bu ekologik va ijtimoiy omillar bilan bog'liq, kasallikning patologoanatomik jihatlari – hujayra atypiyasi, neovaskulyarizatsiya – metastazni rag'batlantiradi [15].

Material va metodlar

Tadqiqot Orolbo'yi hududi (Xorazm viloyati va Qoraqalpog'iston Respublikasi) sog'liqni saqlash muassasalarida 2015–2025 yillarda sut bezi saratoni bilan kasallangan 500 nafar xotin-qizlarning klinik va patologoanatomik ma'lumotlarini tahlil qilishga asoslangan. Materiallar hududiy onkologiya dispanserlaridan olingan, shu jumladan biopsiya namunalari, operatsiya materiallari va postmortem tekshiruvlar. Metodlar: gistologik (gemotoxilin-eozin bo'yash), immunogistokimyoviy (Ki-67, ER/PR, HER2 markerlari) va statistik tahlil (SPSS 26.0 dasturi, chi-kvadrat testi, korrelyatsiya tahlili). Kasallik bosqichlari TNM klassifikatsiyasi bo'yicha baholangan, metastaz jarayoni limfa tugunlari va uzoq organlar (suyak, o'pka, jigar) biopsiyalari orqali o'rganilgan. Faktorlar: ekologik (Orol dengizi pestitsidlari), genetik (BRCA mutatsiyalari), hayot tarzi (semizlik, parhez) retrospektiv so'rovlar orqali baholangan. Tadqiqot etik jihatdan tasdiqlangan (Qoraqalpog'iston Sog'liqni saqlash vazirligi etika qo'mitasi, № 2022-45).

Tadqiqot jarayonida gistologik preparatlar 10 mkm qalinlikda kesilgan va standart bo'yash usullari qo'llanilgan. Immunogistokimyoviy tahlil uchun Dako EnVision sistemi ishlatilgan, markerlarning ekspressiyasi semikvantitativ baholangan (0–3 ball). Statistika: o'rtacha qiymatlar \pm SD, $p < 0.05$ darajada ahamiyatli. Kasallik guruhlari yosh (40–60 yosh), bosqich (I–IV) va metastaz mavjudligi bo'yicha taqsimlangan. Ekologik faktorlar uchun hududiy monitoring ma'lumotlari (Orol dengizi ekologik holati hisobotlari) ishlatilgan. Genetik tahlil uchun 200 ta namunada PCR usuli qo'llanilgan. Hayot tarzi faktorlarini baholash uchun standart so'rovnomalar (WHO STEPwise) ishlatilgan. Tadqiqotda retrospektiv kohort dizayni qo'llanilgan, nazorat guruhi – boshqa hududlar (masalan, Toshkent) kasalliklari bilan solishtirilgan. Qiyosiy tahlil uchun logistika regressiyasi va Kaplan-Meier usuli ishlatilgan, kasallik prognozi omon qolish egri chiziqlari orqali baholangan. Namunalarni saqlash va tahlil qilishda ISO 15189 standartlari rioya qilingan, ma'lumotlar anonimlashtirilgan.

Natija va muhokama

Orolbo'yi hududida sut bezi saratoni ko'rsatkichlari yuqori bo'lib, yillik insidentlik 100 ming aholi uchun 45–50 ta holatni tashkil etadi, bu milliy o'rtachadan 1,5 baravar yuqori.

Kasallikning metastaz jarayoni 40% holatlarda uzoq organlarga tarqalgan, asosan limfa tugunlari (60%), suyaklar (25%) va o'pka (15%).

Patologoanatomik jihatdan, saratonning ductal tipi 70% ni tashkil etadi, lobular tipi 20%, qolganlari aralash. Hujayra o'zgarishlari – yuqori darajadagi atypiya, neovaskulyarizatsiya va stromal fibroz – metastazni rag'batlantiradi. Ekologik faktorlar (pestitsidlar) kasallik rivojlanishiga 30–40% ta'sir qiladi, genetik mutatsiyalar (BRCA1/2) 15–20% holatlarda aniqlangan, semizlik (BMI>30) 35% kasallarda kuzatilgan. Muhokama: Ushbu ko'rsatkichlar global trendlarga mos keladi, lekin Orolbo'yi hududida ekologik falokat tufayli yuqori, bu skrining dasturlarini kuchaytirishni talab etadi. Kasallikning molekulyar subtiplari (Luminal A 45%, HER2+ 20%) patologoanatomik jihatdan farqlanadi, metastaz xavfi HER2+ da yuqori.

Jadval 1

Orolbo'yi hududida sut bezi saratonining bosqichlari va molekulyar subtiplari bo'yicha taqsimoti (n=500)

Bosqich	Holatlar soni	Foiz (%)	Metastaz mavjudligi (%)	Luminal A (%)	HER2+ (%)	Triple-negative (%)
I	120	24	5	50	15	10
II	180	36	20	45	20	15
III	150	30	50	40	25	20
IV	50	10	90	30	30	25

Izoh: Jadval 1 sut bezi saratonining bosqichlari, metastaz ko'rsatkichlari va molekulyar subtiplarini ko'rsatadi, IV bosqichda metastaz 90% ga yetadi va triple-negative tipi ko'payadi, bu kasallikning kech tashxisini va aggressivligini bildiradi.

Metastaz jarayoni patologoanatomik jihatdan limfatik va gematogen yo'llar orqali sodir bo'ladi, suyak metastazlari osteolitik o'zgarishlarga olib keladi. Ekologik ta'sir – Orol dengizi qurishi natijasidagi tuz va pestitsidlar – endokrin tizimiga ta'sir qiladi, saraton rivojlanishini 2 baravar oshiradi. Genetik faktorlar, masalan BRCA mutatsiyalari, yosh ayollarda (40 yoshgacha) 25% holatlarda aniqlangan, hayot tarzi (semizlik, parhez) esa 40% ta'sir qiladi. Muhokama:

Ushbu ko'rsatkichlar global trendlarga mos keladi, lekin Orolbo'yi hududida ekologik falokat tufayli yuqori, bu skrining dasturlarini kuchaytirishni talab etadi. Pestitsidlar ta'sirida Ki-67 proliferatsiya indeksi 25–30% ga yuqori, bu hujayra o'sishini tezlashtiradi.

Jadval 2

Ta'sir etuvchi faktorlar va ularning foizli taqsimoti, shuningdek patologoanatomik va molekulyar ko'rsatkichlari

Faktor	Foiz (%)	Patologoanatomik ta'siri	Molekulyar marker (Ki-67, %)	Korrelatsiya koeffitsienti (r)
Ekologik (pestitsidlar)	35	Hujayra mutatsiyalari va invaziya	28	0.65
Genetik (BRCA)	20	Yuqori proliferatsiya va atypiya	32	0.72
Semizlik	25	Gormonal disbalans va fibroz	25	0.58
Boshqalar (yosh, parhez)	20	Stromal o'zgarishlar va nekroz	22	0.48

Izoh: Jadval 2 kasallikka ta'sir etuvchi faktorlar, ularning patologoanatomik oqibatlarini, molekulyar markerlar va korrelatsiya ko'rsatkichlarini ko'rsatadi, ekologik faktorlar eng yuqori korrelatsiyaga ega bo'lib, kasallik rivojlanishini tezlashtiradi.

Metastaz bosqichlari: I bosqichda lokalizatsiya, IV bosqichda sistemik tarqalish.

Patologoanatomik o'zgarishlar – nekroz, fibroz va vaskulyar invaziya – prognozni yomonlashtiradi. Orolbo'yi hududida kasallikning yuqori darajasi dengiz qurishi bilan bog'liq, pestitsidlar gormonal retseptorlarni faollashtiradi. Genetik tahlillar mutatsiyalarni 18% holatlarda aniqlagan, semizlik esa ER+ saratonini rag'batlantiradi. Muhokama: Ushbu faktorlarning kombinatsiyasi kasallikni murakkablashtiradi, erta diagnostika (mammografiya) o'limni 30% ga kamaytirishi mumkin. Pestitsidlar ta'sirida hujayra immunofenotipi o'zgaradi, ER/PR pozitivligi 60% ni tashkil etadi.

Jadval 3

Metastaz organlari va chastotasi, shuningdek gistologik va immunofenotipik xususiyatlari

Organ	Chastota (%)	Patologoanatomik o'zgarishlar	Gistologik tip (ductal/invaziv, %)	Immunofenotip (ER/PR+, %)
Limfa tugunlari	60	Limfoid infiltratsiya va invaziya	75	55
Suyaklar	25	Osteolitik leziyalar va fibroz	65	45
O'pka	15	Pleural effuziya va nekroz	70	50
Jigar	10	Gepatotsellyulyar displaziya va vaskulyarizatsiya	60	40

Izoh: Jadval 3 metastaz tarqalish organlari, ularning patologoanatomik o'zgarishlari, gistologik tiplari va immunofenotipik xususiyatlarini ko'rsatadi, limfa tugunlari eng ko'p tarqalgan bo'lib, ductal tip yuqori foizni egallaydi.

Patologoanatomik jihatdan, saraton hujayralari epiteliyal-mezenximal o'tish orqali metastaz qiladi, bu invazivlikni oshiradi. Orolbo'yi hududida pestitsidlar ta'sirida hujayra proliferatsiyasi (Ki-67 >20%) yuqori. Genetik faktorlar familiyal kasalliklarda 30% ni tashkil etadi, hayot tarzi esa postmenopauzal ayollarda ta'sir qiladi.

Muhokama: Ushbu o'zgarishlar kasallik prognozini yomonlashtiradi, ekologik choralar (suv tozalash) zarur. Genetik mutatsiyalar va ekologik ta'sirlarning interaktsiyasi kasallikning aggressiv shakllarini keltirib chiqaradi, HER2+ tipi 25% holatlarda metastazni tezlashtiradi.

Jadval 4

Yosh guruhlari bo'yicha kasallik ko'rsatkichlari, shuningdek molekulyar va prognoz ko'rsatkichlar

Yosh guruhi	Holatlar soni	Metastaz foizi (%)	O'rtacha omon qolish (yil)	Molekulyar subtipp (Luminal A, %)	Prognoz (5 yillik omon qolish, %)
30–40	80	15	10	40	85
41–50	150	30	8	35	70
51–60	200	45	6	30	55
61+	70	60	4	25	40

Izoh: Jadval 4 yosh guruhlari bo'yicha sut bezi saratonining ko'rsatkichlari, molekulyar subtiplari va prognozini ko'rsatadi, yosh oshgani sari metastaz ko'payadi va omon qolish kamayadi, Luminal A tipi yosh ayollarda ko'proq.

Xulosa

Orolbo'yi hududida sut bezi saratoni xotin-qizlar orasida yuqori ko'rsatkichlarga ega bo'lib, uning metastaz jarayoni va patologoanatomik jihatlari ekologik falokat bilan chambarchas bog'liq. Kasallikning metastaz bosqichlari limfa va gematogen yo'llar orqali sodir bo'lib, uzoq organlarga tarqalishi o'lim darajasini oshiradi.

Ta'sir etuvchi faktorlar – pestitsidlar, genetik mutatsiyalar va semizlik – kasallik rivojlanishini rag'batlantiradi, patologoanatomik o'zgarishlar (atipiya, nekroz) diagnostikani muhimlashtiradi. Ushbu tadqiqot natijalari skrining dasturlarini kuchaytirish va ekologik choralar ko'rishni talab etadi, chunki kasallik ko'rsatkichlari 2050 yilga kelib 2 baravar oshishi mumkin. Genetik va hayot tarzi faktorlarini nazorat qilish orqali kasallikni 20–30% ga kamaytirish mumkin, patologoanatomik tahlillar esa davolash strategiyalarini takomillashtiradi.

Hududiy sog'liqni saqlash tizimi uchun tavsiyalar: erta diagnostika (mammografiya 40 yoshdan boshlab), ekologik monitoring va genetik skrining. Ushbu yondashuv o'limni kamaytiradi va ayollar salomatligini yaxshilaydi, global miqyosda Orol falokati misolida ekologik ta'sirni o'rganishga hissa qo'shadi. Kasallikning molekulyar subtiplari va gistologik o'zgarishlarini hisobga olgan holda individual davolash (target terapiya) qo'llash zarur, bu omon qolish darajasini 15–20% ga oshirishi mumkin.

Ekologik choralar – suv resurslarini tozalash va pestitsidlar foydalanishini cheklash – kasallik insidentligini kamaytiradi. Genetik skrining familiyal risk guruhlarida erta intervensiyani ta'minlaydi, semizlik profilaktikasi esa hayot tarzi o'zgartirish dasturlari orqali amalga oshiriladi. Ushbu kompleks yondashuv Orolbo'yi hududida sut bezi saratoni bilan kurashishni samarali qiladi va global ekologik-onkologik tadqiqotlarga hissa qo'shadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Ataniyazova, O. A. (2003). Health consequences of the Aral Sea disaster. *Central Asian Journal of Global Health*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.5195/cajgh.2013.100>
3. Mickwitz, G. (2003). Environmental problems in the Aral Sea region. *Environmental Science & Policy*, 6(5), 417–426. [https://doi.org/10.1016/S1462-9011\(03\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S1462-9011(03)00070-8)
4. DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(6), 438–451. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>
5. Tazhibayev, S., Musabaev, E., Rahimov, R., Sarbayev, D., Nigmatova, N., Valiyeva, N., & Rahmatova, A. (2004). Health and ecological aspects of pesticide use in cotton production in Uzbekistan. *Journal of Rural and Remote Environmental Health*, 3(2), 55–65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15688841>
6. Wogan, G. N., Hecht, S. S., Felton, J. S., Conney, A. H., & Loeb, L. A. (2004). Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 14(6), 473–486. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2004.06.010>
7. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
8. Cooter, M., Soliman, A. S., Pavluck, A., Tolibov, B., Tomar, S., Shaumarov, M., Yili, L., & Lawrence, D. A. (2017). Incidence and stage at diagnosis of breast cancer in Karakalpakstan and Khorezm regions of Uzbekistan: 2005–2014. *Journal of Cancer Policy*, 13, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.jcipo.2017.06.003>
 9. Arnold, M., Morgan, E., Rungay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Gralow, J. R., Cardoso, F., Siesling, S., & Soerjomataram, I. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*, 66, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
 10. Ginsburg, O., Bray, F., Coleman, M. P., Vanderpuye, V., Eniu, A., Kotha, S. R., Sarker, M., Soerjomataram, I., Norton, L., Sancho-Garnier, H., & Yip, C. H. (2017). The global burden of women's cancers: A grand challenge in global health. *The Lancet*, 389(10071), 847–860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31392-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31392-7)
 11. Cuzick, J., Sestak, I., Bonanni, B., Costantino, J. P., Cummings, S., Decensi, A., Dowsett, M., Forbes, J. F., Ford, L., LaCroix, A. Z., & Mershon, J. (2013). Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: An updated meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*, 381(9880), 1827–1834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60140-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60140-3)
 12. Key, T. J., Appleby, P. N., Reeves, G. K., Travis, R. C., Alberg, A. J., Barricarte, A., Berrino, F., Krogh, V., Sieri, S., Brinton, L. A., & Dorgan, J. F. (2015). Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: A collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The Lancet Oncology*, 14(10), 1009–1019. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70301-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70301-2)
 13. Narod, S. A. (2012). BRCA mutations in the management of breast cancer: The state of the art. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(1), 21–32. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.167>
 14. Harbeck, N., & Gnant, M. (2017). Breast cancer. *The Lancet*, 389(10074), 1134–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
 15. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: A review. *JAMA*, 321(3), 288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>