

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДЖУРАЕВ ФАРРУХ МИРЖАЛОЛОВИЧ

**ЖИГАРГА МЕТАСТАЗ БЕРГАН МЕЪДА САРАТОННИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИ ВА КОМБИНИРЛАНГАН УСУЛЛАР БИЛАН
ДАВОЛАШ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

**Фалсафа фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по медицинским**

**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD) on
Philosophicalsciences**

Джураев Фаррух Миржалолович

Жигарга метастаз берган ошқозон саратони билан
касалланган беморларни дори воситалари ёрдамида
ва комбинирланган даволаш усуллари..... 5

Джураев Фаррух Миржалолович

Лекарственное и комбинированное лечение больных
с метастазами рака желудка в печень..... 23

Djuraev Farruh Mirjalolovich

Medicinal and combined treatment of patients with metastases
of gastric cancer in the liver 44

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of publications..... 48

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДЖУРАЕВ ФАРРУХ МИРЖАЛОЛОВИЧ

**ЖИГАРГА МЕТАСТАЗ БЕРГАН МЕЪДА САРАТОНИНИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИ ВА КОМБИНИРЛАНГАН УСУЛЛАР БИЛАН
ДАВОЛАШ**

14.00.14 – Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш Вазирлиги Н.Н.Блохин номидаги МТТМ илмий кенгашида 11.12.2017 й №8 билан рўйхатга олинган.

Диссертация Россия федерацияси Н. Н. Блохин номидаги Онкология Миллий тиббиёт тадқиқот марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали (www.ziynet.uz) манзилларида жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Трякин Алексей Александрович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Камышов Сергей Викторович
тиббиёт фанлари доктори

Акбаров Миршавкат Миралимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

И.М.Сеченов номидаги Москва Давлат тиббиёт университети (Россия)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Онкология ва радиология республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгашининг илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, ошқозон саратонини фақатгина 10% ҳолларда эрта аниқланиб, «....беморларнинг 80 % дан ортиқ ҳолларда касаллик III-IV босқичида яъни турли хилдаги метастаз берганидан кейин аниқланади....»¹. Ошқозон саратонининг энг хавфли оқибати бу жигарда, ўпкада, қорин пардада ва қорин парда орти лимфа тугунларида гематоген ва лимфоген метастазларнинг мавжудлигидир. Жигардаги ошқозон саратонининг турли хилдаги метастазлари субклиник микрометастазлардан, яъни холи замонавий асбоб ускуналар ёрдамида аниқлаб бўлмайдиган ҳолатлардан ташқари операциядан олдин 40%дан ортиқ беморларда аниқланади, бу ҳолат эса радикал даволаш имкониятини йўқга чиқаради. ВОЗ маълумотларига қараганда ҳар йили, ошқозон саратони бўйича миллиондан ортиқ янги ҳолатлар аниқланиб турли мамлакатларда жигарда кузатилган метастазлар туфайли ўтказиладиган радикал операциялар фоизи 20 дан 75% ташкил қилади. Бу кўрсаткич бизнинг республикамызда ўртача 42% тенг бўлиб аксарият операциялар қорин парда орти метастатик зарарланишни инобатга олмаган ҳолатда ўтказилади. Маълумотларга кўра 75 ёшгача ошқозон саратони ривожланаётган кумулятив хавф эркаклар учун 1,87% ва бутун дунё бўйлаб аёллар учун 0.79% ни ташкил этади. Шу жиҳатдан бугунги кунда мазкур касалликлар ижтимоий-тиббий ва иқтисодий зарар етказиб, оғир босқичларида эса ўлим ва ногиронликка олиб келаётгани сабабли жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратонини даволаш самарадорлигини ошириш долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда жигарга метастаз берган ошқозон саратони билан хасталанган беморларни дори воситалари ёрдамида ва комбинирланган даволаш усулларины такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратонини комплекс даволаш, синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратони билан хасталанган беморларда симультант жаррохлик билан бирга бир вақтнинг ўзида кимётерапиянинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини баҳолаш, метахрон метастаз берган ошқозон саратонини даволашни кўп тармоқли ёндашув негизида энг самарали даволаш усулини танлаш, жигарга метастаз берган ошқозон саратони даволаш динамикасида СА72.4, СА19.9, РЭА онкомаркерларнинг миқдорий кўрсаткичларининг ташхислаш ва башоратлашнинг ўрни ва аҳамиятини баҳолаш самарадорлигини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда кейинги йилларда аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатишни тубдан янгилаш юзасидан кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...тиббий ёрдамнинг самараси ва сифатини ошириш, шунингдек стандартларни, юқори технологик ташхис ва даволаш усулларины жорий этиш, самарали патронаж ва диспансер хизматларини

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;10.3322

ташқиллаштириш, соғлом турмуш тарзини ва касалликлар профилактикасини тарғиб қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда ошқозон саратонини эрта ташхислаш, замонавий ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш, ошқозон саратони синхрон ва метахрон метастазларини эрта аниқлаш ва консерватив ҳамда жаррохлик амалиётининг замонавий даволаш усулларини ишлаб чиқиш йўналишларидаги илмий тадқиқотларни кенгайтириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳоннинг етакчи илмий марказларининг долзарб йўналишлари саратон касалликларини эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган (Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. 2017). Шу билан бир қаторда маълумки, ошқозон раки метастазлари ривожланишида кўпгина омилларнинг таъсири асосий ўринни эгаллайди (Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. et al. 2017; Orie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. 2019). Жигарга метастаз берган ошқозон саратони аниқлаш пайтида, жигар бир қисмини олиб ташлаш баъзи муаллифлар берган маълумотига кўра, даволашда яхши натижаларни бермаслиги кўрсатиб ўтилган.

МДХ мамлакатларида А.Г.Чучалин, В.С.Задонченко, А.М.Шикота ва бошқалар томонидан ошқозон раки билан бирга жигарга метастаз берган беморларда маҳаллий иммун тизим ремоделланишида эндотелий дисфункцияси механизми тўлиқ ўрганилмаган. Жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратонида комплекс терапиянинг таъсири билан ўзаро боғлиқ жараёнлар ва маҳаллий, умумий иммун тизим, шунингдек кам инвазив жаррохлик амалиётини куллаш каби муаммоларни янада ўрганиш

²Ўзбекистон Республикасини Президентининг 7 декабр 2018 йил №ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

талаб этилади. Қолаверса, жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратонини эрта ташҳислаш ва башоратлашнинг асосий мезонлари ишлаб чиқилмаган.

Ўзбекистонда кейинги ўн йилликда ошқозон саратони касаллигини эрта ташҳислаш ва метастазларни олдини олиш муаммоларига бағишланган илмий-тадқиқотлар (Абдухакимов А.Н., Джураев М.Д., Юсупбеков А.А., Худояров С.С., Эгамбердиев Д.М., Гильдиева М.С. ва бошқалар томонидан) амалга оширилган ҳамда ушбу изланишларда онкологик касалликларда метастаз ривожланиши, уларнинг локализацияси билан боғлиқлиги аниқланган. Жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратонини эрта босқичларида аниқлаш ва самарали даволаш охиригача ўрганилмаган, бу ўз навбатида мазкур муаммолар бўйича тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Н. Н. Блохин номидаги Онкология Миллий тиббиёт маркази халқаро илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ NCT04393584 “Chemotherapy for Resectable Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma (RusGCG-01)” мавзусидаги амалий лойиха доирасида бажарилган (2017 – 2019й.).

Тадқиқотнинг мақсади жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларга симултанн жаррохлик ва эндоваскуляр кимётерапияни қўллаш орқали даволаш натижаларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратонида турли хил ёндошув асносида комплекс даволаш кўрсатмаларини ишлаб чиқиш;

меъда рақини жигарга синхрон метастазларида симультант операциялар ўтказишни махсус кўрсатмаларини ишлаб чиқиш ва униг натижаларини илмий-амалий асослаш;

жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратонига чалинган беморларда симультант жаррохлик билан бирга бир вақтнинг ўзида кимётерапиянинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини ўрганиш ҳамда ва унга таъсир килувчи прогностик омилларни аниқлаш;

қиёсий таҳлил асосида, метахрон метастаз берган ошқозон саратонини даволашни кўп тармоқли ёндашув негизида энг самарали даволаш усулини асослаш;

жигарга метастаз берган ошқозон саратони даволаш динамикасида СА72.4, СА19.9, РЭА онкомаркерларнинг миқдорий кўрсаткичларининг диагностик ва прогностик аҳамиятини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017-2020 йилларда Россия Федерацияси Москва шаҳридаги Н.Н.Блохин номидаги Онкология Миллий тиббиёт тадқиқот маркази бўлимларида даволанган жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратони мавжуд 152 та бемор олинган.

Тадқиқотнинг предметини беморларнинг клиник, лаборатор текширувлар, ҳаёт сифатини объектив ва субъектив баҳолаш кўрсаткичлари ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларининг ечимини топиш учун клиник, эндоскопик, нурли диагностика, клинко-биохимиявий, морфологик ҳамда иммунофермент ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

меъда саратонининг жигарга синхрон метастазларида симультан операцияга кўрсатма ва қарши кўрсатмалар ишлаб чиқилган бўлиб, унга нисбатан метастатик ўчоқларнинг ўлчами <3 см, 3 тагача метастатик ўчоқ борлиги ва жигарнинг бир бўлагида жойлашгани симультан операцияга кўрсатма ҳисобланиб, ушбу ҳолда ўтказилган симультан операциянинг афзаллиги исботланган;

жигарга метахрон метастаз берган ошқозон саратонида, тизимли кимётерапия усулига нисбатан узоқ муддатли эндоваскуляр кимётерапия даволаш усулининг паст токсиглиги ва юқори самарадорлиги исботланган;

ЕСОГ шкаласи бўйича ХИПА, тизимли кимётерапия ва стереотаксик нур терапияси даволаш усуллариининг натижалари қиёсий солиштирилганида ХИПА усулидан сўнг беморларнинг жисмоний фаолиги ва ҳаёт сифати бошқа усулларга нисбатан пасаймаганлиги тадқиқот натижасида исботланди;

хавфли ўсма юкламасини ўзгариши ҳисобига СА-72,4; СА-19,9 ва РЭА онкомаркерлари даражасини камайиши ёки ортиши нафақат бирламчи ўчоқнинг морфологик тавсифига, балким синхрон ва метахрон метастазлар диаметри, уларнинг миқдорий ўзгариш, шунингдек, янги ўчоқларни пайдо бўлишига боғлиқ бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

жигарга синхрон метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларда симультан операциялар натижаси тахлили асосида, хусусан метастатик тугунларнинг сони, ҳажми ва жойлашишига қараб операцияга кўрсатма ва қарши кўрсатмалар ишлаб чиқилган;

жигарга метахрон метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларда бирламчи ўчоқни олиб ташлаш билан биргаликда симультан жаррохлик ва адьювант кимётерапияни ўз ичига олган комплекс даво усулини амалиётга жорий этишга индивидуал ёндашув ишлаб чиқилган;

ўтказилган тадқиқотлар натижалари асосида жигарга метастаз берган ошқозон саратонини кечиши ва оқибатига тасир этувчи прогностик омиллар ишлаб чиқилган;

жигарга метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларда СА72.4, СА19.9, ва РЭА специфик онкомаркер кўрсаткичларини даволаш самарадорлигини башоратлаш учун қўлланиши тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, инструментал, функционал ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда

олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ошқозон саратони билан хастланган беморларда жигарга синхрон ва метахрон метастазлар ривожланиш механизми эрта ташхислаш, беморларда симультант жаррохлик билан бирга бир вақтнинг ўзида кимётерапиянинг комплекс қўлланилганлиги, таклиф этилган самарали комплекс даволаш тартибини стандарт даволаш тартибига асос бўлиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ошқозон саратони билан хасталанган беморларда жигарга метастаз берганда ўлим кўрсаткичларини камайтириш ва беморнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берувчи амалий тавсиялар тиббиёт амалиётига тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Жигарга метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларни дори воситалари ёрдамида ва комбинирланган даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

жигарга метахрон метастаз берган ошқозон саратонини усуллари бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Жигарга метахрон метастаз берган ошқозон саратонини комплекс даволаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 июлдаги 8н-д/224-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларни даволаш усуллари оптималлаштириш имконини берган;

жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларни дори воситалари ёрдамида ва комбинирланган даволаш усуллари оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалари РИОИМ Андижон, Самарқанд ва Жиззах филиалларининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 июлдаги 8н-з/224-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга тадбиқ этилиши ҳисобига жигарга синхрон ва метахрон метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларни ташхислаш сифатини яхшилаш, касалликни даволаш муддатини қисқартириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан 4 та республика ва 5 та хорижий журналларда нашр этилган, 9 тезис, 2 услубий кулланма

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, турта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва қисқартирмалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ТАРКИБИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва ахамиятлиги асосланади, мақсад ва вазифалари, тадқиқот объекти ва мавзусини шакллантиради, шунингдек, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижаси, ҳимояга тақдим этилган қоидалар, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги баён этилади. Олинган натижаларнинг назарий ва амалий ахамияти баён этилган, тадқиқот натижаларининг амалий равишда соғлиқни сақлаш соҳасига тадбиқ этилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг жигарга метастаз берган меъда саратонида замонавий ташхислаш ва комбинирланган даволаш усуллари деб номланган биринчи бобида жигарда метастазлари бўлган ошқозон саратони касаллигини ташхислаш ва даволашнинг турли усуллари келтирилган.

Биринчи бобда хорижий ҳамкасбларнинг илмий изланишларидан фойдаланган ҳолда сўнгги 6-10 йилги адабиётлар таҳлил қилинади. 142 адабий манбалар, жумладан, мақолалар, клиник тавсиялар, монографиялар, клиник тавсияномалар, дарсликлардан фойдаланилган. Муаллифларнинг турли фикрлари берилган ва даволашга бўлган турли қарашлар ва ёндашувлар муҳокама қилинган. Муаммони ечимини талаб этадиган ҳал қилинмаган ва мунозарали жиҳатлар аниқланган.

Диссертациянинг «**Материалларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган текшириш ва даволаш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга жигарда метастазлари бўлган ошқозон саратони рТ3-4а рN1-2 рM1(her) билан оғриган беморлар киритилган. Диссертация иши Россия ССВН.Н. Блохин номидаги Онкология ИТТМ ва ЎзР ССВ РИО ва РИАТМ да 2008-2018 йиллар оралиғида жигарда метастазлари бўлган ошқозон саратони билан оғриган 152 та беморларнинг маълумотларини ўрганиш натижаларига асосланган.

Хамма беморларда амбулатория ва стационар шароитида ошқозон саратони жигарда метастазлари билан ташхиси тасдиқланган эди. Ошқозон саратони билан оғриган 152 беморларнинг 68 (44,7% да) жигарга метастаз синхрон ва 84 (55,3% да) метахрон эканлиги тасдиқланган. Жигардаги метахрон метастазлар деб ошқозон саратони аниқлангандан ёки бирламчи даводан 6 ойдан сўнг вужудга келган ҳолатлар ҳисобланган.

Тадқиқот жараёнлари барча гуруҳлардаги беморлар учун ягона бўлиб, унда клиник, инструментал ва лаборатория текширув усулларидан фойдаланилган.

Жигарга метастазлар бўлган ошқозон саратони касаллигини ташхислаш замонавий лаборатор-инструментал текширувлар усулларидан фойдаланган тарзда олиб борилган.

- Жигарга метастазлари бўлган ошқозон саратони (ЖМОС) билан оғриган беморларни текширишда ошқозон-ичак тракти тизимини рентген-контраст усулидан кенг қўлланилди;
- Эзофагогастроуденоскопия текшируви ЖМОС беморлар барчасида амалга оширилган;
- Ультратовуш текшируви;
- Дуплекс сканерлаш усули;

- Компьютер томографияси (КТ);
- Магнит-резонанс томография (МРТ);
- Диагностик лапароскопия;
- Онкомаркерлар текшируви;

Метастазларнинг пайдо бўлиш вақтига ва касалликка мос равишда ўтказилган даво усулидан келиб чиқиб, беморлар 2 гуруҳга бўлинган:

I гуруҳ - жигарга синхрон метастазлари бўлган ошқозон саратони T₃-T_{4a}N₁₋₂M₁ (her) билан оғриган беморлар (n=68);

II гуруҳ - гастрэктомия (ГЭ) ёки дистал субтотал резекция (ДСР) амалиёти бажарилган, жигарга метахрон метастазлари бўлган ошқозон саратони T₃-T_{4a}N₁₋₂M₀ билан оғриган беморлар (n=84), бу гуруҳда метахрон метастазлар жаррохлик амалиёти ўтказилгандан кейин 6 оадан сўнг пайдо бўлган;

Ўтказилган даво тактикасига қараб II-гуруҳ беморлари яна 2 кичик гуруҳларга бўлинди: IA – асосий, IIБ - назорат.

IA – асосий гуруҳ (n=36), бу гуруҳдаги беморларга стандарт радикал гастрэктомия ёки ошқозон дистал субтотал резекцияси бир вақтда жигардаги метастазларни олиб ташлаш билан симультант жаррохлик амалиёти бажарилган;

IIБ - назорат гуруҳи (n=32), бу гуруҳдаги беморларга ГЭ ёки ДСР ҳажмида жаррохлик амалиёти бажарилган, лекин асосий гуруҳдан фарқли, беморларга жигардаги метастатик ўчоқлар резекцияси ўтказилмаган.

Жигарда метахрон метастазлари бор бўлган II-гуруҳ беморларига метастазларни даволаш усулларида келиб чиқиб 3 кичик гуруҳлар ажратилди:

1. IA-гуруҳи (n=42) метахрон метастазларга қарши DCF ва XELOX режимида 4-6 курс тизимли кимётерапия ўтказилган;

2. IIБ-гуруҳи (n=22) метахрон метастазларга қарши 2 курс давомий артерия ичига регионал ёки селектив кимётерапия + DCF ва XELOX режимида 4 курстизимли кимётерапия ўтказилган;

3. IIВ-гуруҳи (n=20) метахрон метастазларга қарши стереотоксик нур терапия СОД 30-45 Гр. DCF ва XELOX режимида кимётерапия билан биргаликда ўтказилган;

IA – асосий гуруҳ (n=36), бу гуруҳ беморларига касаллик бирламчи ўчоғини симультан ҳамда бир вақтда жигардаги метастазлар резекцияси жаррохлик амалиёти бажарилган:

Бирламчи ўчоқдаги жаррохлик амалиёти стандарт ГЭ D2-лимфодиссекцияси билан - 24(66,7%), дистал субтотал резекцияси - 12(33,3%) беморда бажарилган. Амалиёт вақтида ўртача бтадан 10тагача катталашган регионар лимфатугунлар олиб ташланган. Кесиб олинган лимфатугунлар гистологик текширувида 3 та тугунгача метастазлар - 22(61,1%), 4 та л/т - 14(38,9%) беморда аниқланган.

Жигар метастазлари бўйича ўтказилган амалиёт қуйидагича:

- чап томонлама лобэктомия – 9(25%);
- чап томонлама гемигепатэктомия - 3(8,3%);
- анатомик бисегментэктомия - 8(22,2%);
- анатомик сегментэктомия - 5(13,9%);

- атипик билобар резекция - 6(16,7%);
- атипик унилобар резекция - 5(13,9%).

ПБ - назорат гуруҳи (n=32), бу гуруҳдаги ошқозон саратони билан оғриган 21(65,6%) беморларга гастрэктомия, 11(34,4%) беморга ошқозон дистал субтотал резекцияси жаррохлик амалиёти бажарилган. Синхрон метастазлар турли сабабларга кўра олиб ташланмаган. Ҳар бир амалиётда ўртача 7-8 катталашган лимфа тугунлар олиб ташланган. 3 та л/т метастазлари 19(59,4%), 4 та л/т 13(40,6%) беморда аниқланган.

Операциядан кейинги даврда барча беморларга DCF ёки XELOX режимида 4-6 курс тизимли кимётерапия ўтказилган.

II гуруҳ беморларида метакрон метастазларни даволаш учун кимё- ва нур терапиянинг турли усуллари қўлланилган:

1. ПА-гуруҳи (n=42) жигарда метастазлар аниқлагандан сўнг DCF ёки XELOX режимида 6 курс тизимли кимётерапия ўтказилди, улардан 27(64,3%) - XELOX, 15(37,7%) - DCF режимида;

2. ПБ-гуруҳи (n=22), бу гуруҳдаги беморларга 96 соат давомида доимий равишда доксорубицин ва фторурацил дори воситаларидан фойдаланиб артерия ичига жигар артерияси кимёинфузияси (ЖАКИ) ўтказилди;

3. ПВ-гуруҳи (n=20) беморларга 4 курс DCF ёки XELOX кимётерапиядан сўнг, даво таъсири кузатилмаганлиги (стабилизация ёки прогрессия) сабабли зарарланиш ҳолатига кўра стереотоксик нур терапияси курси ўтказилди. Жигарда солитар метастазлар бўлганда РОД 10-15 Гр, СОД 30-40 Гр 3-4 сеанс нур терапияси ўтказилди, 5см.дан катта метастазларда ўсма чириши ёки қон кетишини олдини олиш мақсадида нур терапияси ўтказилмади.

Инновацион техник ишланмаларнинг пайдо бўлиши: уч ўлчамли режалаштириш, кўп тармоқли каллимадордан фойдаланиш, нур терапияси интенсивлигига мос моделлаштириш, фиксация усуллари такомиллаштириш ионлаштирувчи нур терапия имкониятларини сезиларли даражада оширди.

DCF схема бўйича: Доцетаксел 75 мг/м², Цисплатин 75 мг/м² 1-кун, 5ФУ 750 мг/м² суткасига 96 соат давомида инфузия ўтказилди. Премедикация: дексаметазон кунига 2 маҳал 8мг.дан мушак ичига, 3 кун давомида доцетаксел юборилишидан 1 кун олдин бошланади. Цисплатин 1000мл 0,9% тузли эритмагидротацияси фонида, 60 дақиқа давомида + 10 мЭкв КСl +8 мЭкв MgSo₄ вена ичига 30 дақиқа давомида қўлланилди. Ҳар курс 22 кун, 6 курсгача ўтказилди.

XELOX режимидаги кимётерапия: Оксалиплатин 130 мг/м² 500мл. 5% глюкоза эритмасида 120 дақиқа давомида томир ичига, Капецитабин 2000 мг/м² перорал кунига 2 маҳал 14 кун давомида қўлланилди, ҳар курс 21 кун, 6 курсгача ўтказилди.

Диссертациянинг **“Жигарга синхрон метастазлари бўлган ошқозон саратонида комбинирланган даволаш усуллари натижалари”** деб номланган учинчи бобида, асосий гуруҳда 36 та бемордан симультан операциялардан сўнг 9(25%) беморда операциядан кейинги асоратлар вужудга келди, улардан фақат 2 та ҳолатдаги асорат ошқозон жаррохлиги, 5 таси жигар жаррохлиги билан боғлиқ бўлган. Жаррохлик генези асоратлари 7 та,

терапевтик 2 та беморда вужудга келди. 24(67%) беморда бажарилган гастрэктомиядан сўнг 1(4,2%) беморда - қизилўнгач-ичак анастомозининг қисман етишмовчилиги амалиётнинг 7-куни, 1(4,2%) беморда - дистал субтотал резекцияси анастомозити кузатилди. Иккала ҳолатда ҳам асоратлар 12-28 кун ичида консерватив йўл билан бартараф этилди.

Шундай қилиб, асосий гуруҳда 9(25%) беморларда операциядан кейинги асоратлар ривожланди. 1 бемор жигар-буйрак етишмовчилигидан вафот этди. Операциядан кейинги ўлим $2,8 \pm 1,2\%$ ни ташкил этган. Беморни шифохонада ўртача бўлиши 14 кунни ташкил этди.

Назорат гуруҳида ошқозон саратони билан оғриган 32 беморнинг 5(15,6%) тасида операциядан кейинги даврда асоратлар вужудга келди. Юзага келган асоратлар таҳлили шуни кўрсатдики, 4 та беморда 5 та асорат аниқланган: жарроҳлик генези - 2 та, терапевтик – 3 та, жарроҳлик асоратлари орасида дистал субтотал резексиядан кейин анастомоз соҳасидан қон кетиши ҳолати кўп аниқланди.

Назорат гуруҳида операциядан кейинги асоратлар 5 ҳолатда ривожланиб, 15,6% ни ташкил этди. 1 бемор вафот этди, операциядан кейинги ўлим кўрсаткичи $3,1 \pm 3,1\%$ ни ташкил қилди. Бу ҳақда батафсил маълумот 1-жадвалда келтирилган.

Жарроҳлик амалиётининг ҳажмига қараб асосий ва назорат гуруҳларида операциядан кейинги асоратларнинг частотаси

№	Асорат тури	асосий гуруҳ(n=36)		Clavien Dindo даражаси	назорат гуруҳ(n=32)		Clavien Dindo даражаси	жами		P Пирсон= X ²
		abs	M±m		abs	M±m		abs	M±m	
1	Эзофагоеюноанастомоз етишмовчилиги	1	2,78±2,74	III	0	0,00±0,00	III	1	1,47±1,46	0,902,p=1,00
2	Гастроэнтероанастомоздан қон кетиш	0	0,00±0,00		1	3,13±3,08	II	1	1,47±1,46	1,142, p=0,471
3	ГЭА анастомозити	1	2,78±2,74	I	0	0,00±0,00	I	1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
4	Ичак тутилиши	0	0,00±0,00		1	3,13±3,08	III	1	1,47±1,46	1,142, p=0,471
5	Сапроқ оқмаси	1	2,78±2,74	III	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902,p=1,00
6	Жигар чўлтоғидан қон кетиши	1	2,78±2,74	II	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902,p=1,00
7	Диафрагма ости бўшлиғи абсцесси	1	2,78±2,74	III	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902,p=1,00
8	Жигар етишмовчилиги	2	5,56±3,82	II/ V	1	3,13±3,08	V	3	4,41±2,49	0,902,p=1,00
9	Юрак қон-томир ва нафас етишмовчилиги	1	2,78±2,74	II	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902,p=1,00
10	Буйрак усти беги етишмовчилиги	1	2,78±2,74	II	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902,p=1,00
11	Сурункали панкреатит ва холецистопанкреатит	0	0,00±0,00		2	6,25±4,28	II	2	2,94±2,05	2,318,p=0,218
	Жами	9	25,00±7,2 2		5	15,63±6,42		14	20,59±4,90	0,911,p=0,383

Асосий ва назорат гуруҳларининг қиёсий таҳлили (25 ва 15,6%) фарқнинг статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлигини, жаррохлик амалиётидан кейинги ўлим эса (2,8 ва 3,1) фарқнинг ишончсизлигини кўрсатди.

Адьювант кимётерапия.

IA - асосий гуруҳда(n=35), 21(60%) беморгаXELOX, 14(40%)га- DCF режимида кимётерапия бажарилди. Асосий гуруҳга симультант жаррохлик амалиётидан кейин 6 ой давомида 6 курс кимётерапия ўтказилди, шундан 3та бемор кимётерапиянинг 4-курсидан ва 1 бемор 5-курсидан кейин даवони давом эттиришни рад этдилар, 31(88,6%) бемор кимётерапияни 6 курсини қабул қилдилар. Назорат гуруҳидаги беморларга 6 ой давомида 6-курс кимётерапия ўтказилиши тавсия этилди. Бу гуруҳда тавсия этилган давони охиригача 24 (77,4%) бемор, 3-курс давони – 3та, 4 курс давони – 4 бемор қабул қилган.

Даволаш самарадорлигини мониторинг ва баҳолашда онкомаркерлар роли.

Жигарда метастазлари бўлган ошқозон саратонида комбинирлашган давони мониторинг қилиш ва баҳолашда СА72-4, СА19-9 ва РЕА онкомаркерларидан фойдаланилди. Бу онкомаркерлар жигарда метастазлари бўлган ошқозон саратони ташхислашда юқори сезувчанлик, ўзига хослиги ва диагностик қийматига эга. Айни пайтда, бу маркерлар касаллик рецидивини ва метастазларни аниқлашда, кимё- нур терапияси самарадорлигини мониторинг қилишда кенг қўлланилмоқда.

Тадқиқот натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

ЖМОС билан оғриган беморлар қонзардобиди жаррохлик амалиёти ва адьювант даволаш пайтида онкомаркерлар миқдори даражаси

текширув босқичлари			СА72-4 (n=141)	СА 19-9 (n=141)	РЕА (n=141)
	Норма		0-6 ед/мл	0-35 ед/мл	0-10 нг/мл
амалиётдан олдин	асосий	36	38,40±2,37*	178,40±8,49*	79,30±3,76*
	назорат	32	37,20±2,01*	167,60±7,86*	80,40±4,93*
амалиётдан кейин	асосий	35	12,60±0,22 ^x	39,40±1,78 ^x	8,90±0,34 ^x
	назорат	31	19,40±1,07* ^{xΔ}	69,40±3,51* ^{xΔ}	48,40±1,91* ^{xΔ}
3 курс кимётерапиядан кейин	асосий	35	9,40±0,53* ^x	40,30±1,87 ^x	9,10±0,30 ^x
	назорат	31	16,50±0,73* ^{xΔ}	58,40±3,75* ^{xΔ}	47,40±2,53* ^{xΔ}
6 курс кимётерапиядан кейин	асосий	28	10,40±0,48* ^x	42,70±1,56* ^x	12,20±0,34* ^x
	Назорат	27	24,40±0,53* ^{xΔ}	74,40±1,57* ^{xΔ}	51,60±1,98* ^{xΔ}

Изоҳ: * - $p < 0,05$ нормал кўрсаткичларга нисбатан фарқларнинг ишончилиги; x - $p < 0,05$ назорат гуруҳидаги мос кўрсаткичларга нисбатан фарқларнинг ишончилиги; Δ - $p < 0,05$ даврдан олдинги мос кўрсаткичларга нисбатан фарқларнинг ишончилиги.

Жигарда метастазлари бўлган ошқозон саратонида комбинирлашган давонинг узок муддатли натижалари.

ЖМОС билан оғриган беморларни жарроҳлик амалиёти ва комбинир давонинг узок муддатли натижалари, метастазлар сони, хажми, моно ва билобар жойлашуви, гистологик тузилиши ва жигарда ўтказилган адекват резекцияга боғлиқ. Асосий гуруҳда 3 ойдан 6 ойгача бўлган даврда ўтказилган кимётерапия фониди 9(25,7%) беморларда янги метастатик ўчоқлар пайдо бўлган. Биринчи метастаз ўчоқ амалиётдан кейин 3 ойдан сўнг жигарнинг ўнг бўлагиди 0,7 см хажмда пайдо бўлган. Жигардаги метастатик жараёнларни ҳисобга олиб, 6 ҳолатда кимётерапия режими XELOXдан DCFга ва 3 ҳолатда DCFдан XELOXга ўзгартирилган. Йил давомида жигар реметастази 71,4% беморда содир бўлди. Метастатиксиз давр $9 \pm 0,4$ ойни ташкил этди.

Назорат гуруҳида метастатик ўчоқлар хусусиятларининг ўзгариш динамикаси ЖССТ мезонларига (1978 й.) мувофиқ баҳоланди, бу таснифга кўра:

- 6-курс кимётерепиядан тўлиқ самара ҳеч кимда кузатилмаган;
- клиник ва нуртекширув усуллари асосида 12(38,7%) беморларда қисман самара кузатилган;
- жараён стабиллашуви 13(42%) беморда ва прогрессияси 6(19,4%) беморда кузатилган.

Асосий гуруҳ беморлари ҳаёт кўрсаткичлари 3-жадвалда кўрсатилган.

3-жадвал

Асосий гуруҳ беморларида (n=36) давонинг узок муддатли натижалар

Яшаш кўрсаткичи	%
1 йиллик	65,1±5,2
2 йиллик	25,2±7,8
3 йиллий	11,4±8,4
Ўртача яшаш кўрсаткичи	18,3±0,3 ой

Бундан ташқари яшаш кўрсаткичи метастатик тугунлари сонига қараб ҳам ўрганилди, миқдорий мезон бўлиб: 3 тугундан кўп, 4 дан 6 гача тугунлар ҳисобланади (жадвал 4).

Асосий омилларни башоратловчи бир йиллик яшаш кўрсаткичи тахлили, 2 йил ва ундан кўп яшаган беморларда ижобий омиллар, яъни: ягона метастазлар, хажми 3см.дан кичик, монолобар жойлашган, ичак турига мос гистологик тузилишга эга эканлиги аниқланди. Нохуш омиллар мавжуд бўлган беморларда йиллик яшаш кўрсаткичлари анча паст бўлди. Схемасидан келиб чиққан ҳолда ўтказилган адьювант кимётерапия натижалари қиёсий тарзда ўрганилди, бунда DCF схемасидан фойдаланилганда ўртача ўртача яшаш кўрсаткичи- $19,1 \pm 0,2$ ойни, XELOX схемасида - $17,8 \pm 0,3$ ойни ташкил этди. Юқоридаги маълумотлар кўриниб турибдики, DCF схемаси жуда токсик ҳисобланади, шу сабаб пре- ва постмедикацияни самарали олиб борилишини

талаб этади. Кўп ҳолатларда ножўъя тарисини ҳисобга олган ҳолда бу схемани давом эттиришдан воз кечишади, аммо у XELOX схемасига нисбатан самаралироқ эканлиги маълум бўлди.

Назорат гуруҳида умумий бир йиллик яшаш кўрсаткичи $48,4 \pm 5,3\%$ ни кўрсатди, икки ва уч йиллик яшаш кўрсаткичи назорат қилинмади, беморларнинг ўртача умр кўриши $12,2 \pm 0,4$ ойни ташкил этди. Асосий ва назорат гуруҳларида, бир йиллик яшаш кўрсаткичларини метастатик ўчоқлар сонига қараб, ўтказилган кимётерапия самарадорлиги баҳоланди. Ягона метастатик ўчоқлар бўлган (3 см.гача) бир йиллик яшаш кўрсаткичи $58,1 \pm 6,4$, кўп ўчоқли ҳолатларда $35,5 \pm 7,4$ ($p < 0,05$), монолобар жойлашувида $48,4 \pm 6,6$, биллобарда еса $32,3 \pm 7,2$ ($p < 0,05$) маълум бўлди.

Метастатик ўчоқ ҳажмига кўра бир йиллик яшаш кўрсаткичи: 3 см.дан кам $62,3 \pm 5,4$ ни, 4 см.дан катта бўлганда $32,3 \pm 8,6$ ($p < 0,05$) ташкил этди.

Гистологик тузилишига кўра: юқори ва ўрта даражали дифференциаллашган аденокарцинома $51,6 \pm 6,3$, паст дифференциаллашган ва диффуз структурали ҳолатда $48,4 \pm 8,3$ бўлган (фарқ ишончсиз деб топилди).

4-жадвал

Асосий башоратлар омилларга қараб, гуруҳлардаги бир йиллик яшаш кўрсаткичлари

Башорат омиллари	асосий гуруҳ(n=35)		назорат гуруҳ (n=31)	
	abs	%	abs	%
mts ўчоқлар сони бўйича				
1дан 3гача mts тугунлар	26	$74,29 \pm 7,39$	18	$58,06 \pm 8,86$
4дан бгача mts тугунлар	15	$42,86 \pm 8,36$ x	11	$35,48 \pm 8,59$
mts тугунлар жойлашуви бўйича				
Монолобар	22	$62,86 \pm 8,17$	15	$48,39 \pm 8,98$
Биллобар	14	$40,0 \pm 8,28$	10	$32,3 \pm 8,40$
mts тугунлар ҳажми бўйича				
3 см.дан кичик	25	$71,43 \pm 7,64$	19	$61,29 \pm 8,75$
4-7 см.	14	$40,00 \pm 8,28$ x	10	$32,26 \pm 8,40$ ^x
mts тугунлар гистологик тузилиши бўйича				
ичак тури	23	$65,71 \pm 8,02$	16	$51,61 \pm 8,98$
диффуз тури	14	$40,0 \pm 8,28$ ^x	15	$48,39 \pm 8,98$

Изох: * - $p < 0,05$ назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг аҳамияти, ^x - $p < 0,05$ ҳолатлар ўртасида.

Асосий омилларни башоратловчи бир йиллик яшаш кўрсаткичи тахлили, кимётерапия самараси ижобий башоратловчи омиллар билан пропорционал равишда ортиб бориши аниқланди, назорат гуруҳидаги 31 беморда ижобий омиллар, яъни ҳажми < 3 см, 3тагача ягона ўчоқлари, монолобар жойлашув 15(48,4%) беморда аниқланди, бу беморларнинг бир

йиллик яшаш кўрсаткичи $66,7 \pm 5,3$ ни, нохуш омиллар бўлган $16(51,6\%)$ беморлар яшаш кўрсаткичи эса $37,5 \pm 8,4$ ни ташкил этди ($p < 0,05$).

Кимётерапия самардорлигини баҳолаш, беморларнинг ўртача умр кўрсаткичи DCFда $12,9 \pm 0,3$ ой, XELOXда эса $11,1 \pm 10,4$ ой эканлигини кўрсатди. Батафсил маълумот 4-жадвалда келтирилган.

Диссертациянинг **“Жигарда метахрон метастази бўлган ошқозон саратонини кимёвий ва нур терапияси билан даволаш натижалари”** га бағишланган тўртинчи боби ошқозон саратонини жигарга метахрон метастазларини даволашнинг турли усулларини бевосита ва узоқ муддатли натижалари чуқур таҳлил қилинган. Ушбу тадқиқотнинг вазифаларига асосан қуйидаги мезонларга мувофиқ қўлланиладиган даволаш усуллари натижаларини қиёсий баҳолаш ўтказилди:

1. бевосита натижалар;
2. ЖССТ тавсияларига мувофиқ даволаш усулининг самардорлиги;
3. комплекс даврдан олдин ва кейин энг таъсирчан онкомаркерлар фаоллигини мониторинг натижаларини баҳолаш;
4. ЖССТ тавсияларига кўра ECOG шкаласи бўйича умумий ҳолат ва жисмоний фаолликни баҳолаш;
5. метастатик даврда ўртача яшовчанлигини баҳолаш ва умумий яшовчанлигини ўрганиш.

5-жадвал

Жигарда метахрон метастазларни турли усуллар билан даволашда вужудга келган асоратлар частотаси

Даво турлари	сони	асорат частотаси		P
		abs	%	
Тизимли кимётерапия	42	29	$69,05 \pm 7,13$	Пирсон $X^2=8,713$, $p=0,013$
ХИПА	22	7	$31,82 \pm 9,93$	
Стереотоксик нур терапия	20	13	$65,00 \pm 10,67$	

Жадвалда келтирилган материаллардан кўриниб турибдики, ХИПАдан сўнг асорат даражаси бошқа усулларга нисбатан анча паст. Лекин тизимли кимётерапия ва нур терапия ўтказилган гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончли эмас. ЖССТ мезонларига мувофиқ даволанишнинг бевосита натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Турли даволаш усуллари самардорлигини қиёсий баҳолаш

даво самарси	Даво турлари			P
	тизимли кимётерапия	ХИПА	нур терапия	
Тўлиқ	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00^*$	$0,00 \pm 0,00^A$	Пирсон $X^2=10,919$, $p=0,027$
Қисман	$52,38 \pm 7,71$	$72,73 \pm 9,50^*$	$30,00 \pm 10,25^A$	
стабилизация	$28,57 \pm 6,97$	$27,27 \pm 9,50^*$	$55,00 \pm 11,12^A$	
прогресс	$19,05 \pm 6,06$	$0,00 \pm 0,00^*$	$15,00 \pm 7,98^A$	

Изоҳ: * - $p < 0,05$ - тизимли кимётерапия ва ХИПА турларини бир-бирига нисбатан фарқларнинг аҳамияти, ^x - тизимли кимётерапия ва нур терапиясига нисбатан фарқларнинг аҳамияти, ^Δ – ХИПА ва нур терапияси нисбатан фарқларнинг аҳамияти.

Тўлиқ клиник таъсир даволаш усулларининг ҳеч бирида қайд этилмади, ХИПАда қисман клиник таъсир натижаси (72,7%) ишончли тарзда эришилди. Бундан ташқари, усулнинг самарадорлиги ҳеч бир ҳолатда касаллик прогрессияси кузатилмаганлиги билан боғлиқ.

7-жадвал

Жигарга метакрон метастази бўлган ошқозон саратони беморларининг даводан олдин ва кейинги хаёт сифати ва жисмоний фаолияти

Даво усуллари	сон	ECOG шкаласи(балл)		Карновский шкаласи	
		олдин	кейин	олдин	Кейин
тизимли кимётерапия	42	2	2-3	70	60
ХИПА	22	2	2	70	70
нур терапия	20	2	2,5-3	70	60

Тизимли кимётерапия ва нур терапия беморларнинг жисмоний фаолияти ва ахволини сезиларли пасайишига олиб келди. Бироқ, ХИПА унинг паст токсиклиги ва яхши толерантлиги туфайли беморларнинг умумий ахволига деярли таъсир қилмади.

Ошқозон саратони ва унинг метастазларида сезгир бўлган онкомаркерларни ўрганиш касалликнинг прогрессияси ёки регрессиясини аниқлашда катта аҳамиятга эга. Шунинг учун, комплекс текширувлар босқичида махсус онкомаркерларни ўрганиш зарур ҳисобланади (жад.8)

8-жадвал

Жигарга метакрон метастази бўлган ошқозон саратони беморларини даволашда онкомаркерлар ўзгариши динамикаси

даво усуллари	Онкомаркерлар					
	СА72,4		СА19,9		РЭА	
	олдин	кейин	олдин	кейин	олдин	Кейин
тизимли к/т	45,0±2,34	38,0±1,91 *	135,0±6,8 1	82,0±4,68 *	55,0±2,4 2	42,0±2,16*
ХИПА	39,0±2,83	25,0±1,02 *	122,0±4,4 9	71,0±3,98 *	36,0±1,9 7	22,0±1,09*
нур терапия	39,0±2,30	30,0±1,55	94,0±5,11	89,0±4,57 *	43,0±2,4 5	37,0±1,97*

Изоҳ: * - $p < 0,05$ даволашга нисбатан фарқлар аҳамияти.

Давони турли усулларини таққослашда асосий меъзон яшаш кўрсаткичи ҳисобланади (жад.9).

9-жадвал

Қиёсий жиҳатдан даволаш усулларининг узок муддатли натижалари

даво усуллари	Сони	Яшаш кўрсаткичи ойларда		
		метастазсиз яшаш кўрсаткичи медианаси	метастаз пайдо бўлганда яшаш кўрсаткичи медианаси	умумий яшаш кўрсаткичи
тизимли к/т	42	12,3±1,6	9,6±1,7	21,9±1,8
ХИПА	22	12,6±1,4	13,3±1,6	25,9±1,7
нур терапия	20	12,4±1,2	9,1±1,4	21,5±1,1

Тақдим этилган маълумотларга кўра, метастазсиз яшаш кўрсаткичи барча гуруҳларда бир хил ва улар орасида статистик фарқлар бор. Лекин метастаз пайдо бўлгандан кейинги кўрсаткичлар орасида ХИПА даволаш усули ўтказилган беморлар яшаш кўрсаткичи (13,3 ой) бошқа гуруҳларга нисбатан сезиларли даражада яхши бўлди.

ХУЛОСАЛАР

«Жигарга метастаз берган меъда саратонини дори воситалари ва комбинирланган усуллар билан даволаш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертация бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. Илк маротаба, жигарга синхрон метастаз берган ошқозон саратони билан касалланган беморларда асосий прогностик омиллар ва метастатик тугун биологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда симультан жаррохлик амалиёти ўтказишга кўрсатма ва қарши кўрсатмалар ишлаб чиқилди

2. Меъда саратонининг жигарга синхрон метастазларида ўтказилган симультан операциялар операциядан кейинги асоратларни назорат гуруҳига қараганда 15,6% дан 25% гача оширсада, лекин иккала гуруҳдаги ўлим кўрсаткичлари сезиларли даражада фарқ қилмади ва мос равишда $2,8 \pm 2,1$ ва $3,1 \pm 1,5\%$ ни ташкил этди. ($p < 0,005$) Асосий гуруҳда 1 йиллик яшаш муддати $65,1 \pm 5,2\%$ ни, 2 йиллик яшаш муддати $25,2 \pm 7,8\%$ ни ва 3 йиллик яшаш муддати $11,4 \pm 8,4\%$ ни ташкил қилди, ўртача яшаш муддати – $18,3 \pm 0,3$ ойни ташкил қилди. Назорат гуруҳида эса 1 йиллик яшаш муддати $48,4 \pm 5,3\%$ ни ташкил қилиб, 2 ва 3 йиллик яшаш муддати кузатилмади. Ўртача яшаш муддати – $12,2 \pm 0,4$ ойга тенг бўлди. ($p > 0,005$).

3. Асосий гуруҳдаги беморларнинг қулай прогностик омиллар мавжудлигида яшаш даражаси ноқулай омиллар мавжудлигига қараганда анча юқори. Метастазларнинг ўлчами 3см.дан кам бўлганда, 1 ёки 2 сегментлар зарарланганида, ягоналашган метастазларда, ҳамда саратоннинг гистологик ичак типи кузатилганда 1 йиллик яшаш муддати $71,4 \pm 4,2\%$ тенг бўлди. Метастазнинг ўлчами 4-7 см бўлганда, 3 ва ундан ортиқ метастатик тугунлар кузатилганида, метастазлар жигарнинг бир нечта сегментларида зарарланганда, гистологик диффуз тури кузатилганда 1 йиллик яшаш муддати $38,7 \pm 7,8\%$ дан ошмади. ($p > 0,005$).

4. Меъда саратонинг жигарга метакрон метастазларида мультидисциплинар ёндашувнинг кам токсик ва самарали усул ХИПА усули эканлиги исботлади, ва унда

ўртача яшаш муддати $25,9 \pm 2,8$ ойни ташкил этди. Шу кўрсаткич тизимли химиотерапияда $21,5 \pm 2,1$ ойга, ва комбиирлашган тизимли химиотерапия+стереоаксик нур терапиясидан сунг эса $21,9 \pm 3,8$ ойга тенг бўлиб самарадорлик даражаси буйича ХИПА усулига қараганда исботланган фаркга эга.

5. Онкомаркерларни миқдорий ўрганиш СА-72,4; СА-19,9 ва РЕА даражасини камайиши ёки ўсиши, синхрон ва метахрон метастазлар ўлчамларини ўзгаришлари, шунингдек, янги ўчоқлари пайдо булишига боғлиқ эканлигини кўрсатди. Бу эса метастазлар ҳолатини динамик назорат қилиш ва даволаш самарадорлигини амалий баҳолаш мезонларини яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 ПРИ
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ДЖУРАЕВ ФАРРУХ МИРЖАЛОЛОВИЧ

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ
С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ЖЕЛУДКА В ПЕЧЕНЬ**

14. 00. 14 – Онкология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована и утверждена на ученом совете Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина 11.12.2017 г за №8.

Диссертация выполнена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercentr.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Трякин Алексей Александрович**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Камышов Сергей Викторович.**
доктор медицинских наук

Акбаров Миршавкат Миралимович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М.Сеченова (Россия)**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ___). Адрес: 100174, г.Ташкент, ул. Фаробий, 383 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2022 года).

М.Н. Тилляшайхов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В данное время, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выявление рака желудка на ранней стадии составляет только лишь 10% случаев, «при этом, у более чем 80% пациентов заболевание выявляется на III-IV стадиях, то есть при наличии различных метастазов...»¹. Наиболее опасными последствиям при раке желудка являются наличие гематогенных и лимфогенных метастазов в печени, легких, брюшине и забрюшинных лимфоузлах. Метастазы рака желудка в печень выявляются у более чем у 40% пациентов до операции, которые невозможно обнаружить при субклинических микрометастазах с помощью современного оборудования, приводит к невозможности применения радикального лечения. По данным ВОЗ, ежегодно выявляется более миллиона новых случаев рака желудка, но проведение радикальных операций, при метастатическом поражении печени в разных странах составляет от 20 до 75%. По нашей республике этот показатель в среднем составляет 42%, причём большинство операций проводятся без учёта забрюшинных метастатических поражений. Согласно данным, совокупный риск развития рака желудка в возрасте до 75 лет во всем мире составляет 1,87% для мужчин и 0,79% для женщин. В связи с этим на сегодняшний день повышение эффективности лечения рака желудка с синхронными и метакронными метастазами в печень является одной из актуальных проблем, с учётом того, что эти заболевания наносят не только социально-медицинский, но и экономический ущерб, а также приводят к смерти и инвалидизации при развитии наиболее тяжелых стадий.

В мире, уделяется особое внимание пациентам с раком желудка и метастазами в печень, особенно исследованиям, направленным на совершенствование применения лекарственных и комбинированных методов лечения. В связи с этим комплексное лечение рака желудка, при наличии синхронных и метакронных метастазов в печень, выполнении симультантных хирургических вмешательств и химиотерапии позволяет одновременно оценить непосредственные и отдаленные результаты, выбрать наиболее эффективный метод лечения на основе мультидисциплинарного подхода к лечению рака желудка, Особое значение при этом имеет повышение эффективности оценки роли и значимости для диагностики и прогнозирования количественных показателей и динамики онкомаркеров СА72.4, СА19.9, РЭА.

В нашей стране в последние годы, с целью оказания качественных медицинских услуг и помощи населению проводятся большое число мероприятий и программ, направленных на радикальное их улучшение. В связи с этим для их решения определены такие функции, как «...повышение эффективности и качества медицинской помощи, а также внедрение стандартов, высокотехнологичных методов диагностики и лечения, организации эффективного патронажа и диспансерного обслуживания, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»². Для реализации этих задач необходимым является расширение научных

исследований в области ранней диагностики рака желудка, разработки современных и эффективных методов лечения, раннего выявления синхронных и метакронных метастазов, а также их современных методов консервативного и хирургического лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении президента Республики Узбекистан ПП за №4947 от 07.02.2017 года, «О стратегии действий по дальнейшему развитию республики Узбекистан», Указа Президента Республики Узбекистан УП за №5590 от 2018 года, «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан, от 20.06.2017г. № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», Постановлении Президента Республики Узбекистан, от 18.12.2018 г. № ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» и других нормативно-правовых актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология»

Степень изученности данной проблемы. Современные тенденции ведущих мировых научных центров направлены на оптимизацию ранней диагностики и лечения рака (Mazzolai L, Aboyns V, Ageno W, et al. 2017). В то же время известно, что в развитии метастазов рака желудка в печень основное место занимают влияния многих факторов (Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. et al. 2017; Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., Pfeffer M.A. 2019). По мнению некоторых авторов, показано, что резекция части печени при выявлении метастатических поражений рака желудка, не дает удовлетворительных результатов в лечении.

По данным учёных стран СНГ А.Г. Чучалина, В.С. Задонченко, А.М. Шикота и др., у пациентов с метастазами рака желудка в печень остаётся не до конца изученными механизмы эндотелиальной дисфункции при ремоделировании локальной иммунной системы. При раке желудка с синхронными и метакронными метастазами в печень требуют дальнейшего изучения процессы взаимосвязи местных и общих реакций иммунной системы, а также применение малоинвазивной хирургии. Не разработаны основные критерии ранней диагностики и прогнозирования синхронных и метакронных метастазов рака желудка в печень.

В течение последующих десяти лет в республике Узбекистан были по проблемам ранней диагностики и профилактики метастазов рака желудка проведены исследования (Абдухакимовым А.Н., Джураевым М.Д., Юсупбековым А.А., Худояровым С.С., Эгамбердиевым Д.М., Гильдиевой М.С. и др.), также изучены причины развития метастазов при

онкологических заболеваниях и определена их взаимосвязь с локализацией процесса.

Выявление на ранних стадиях синхронных и метакронных метастазов рака желудка в печень, выбор эффективных методов лечения, до конца не изучены, что в свою очередь, указывает на необходимость проведения исследований в этом направлении.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено согласно плану международного протокола Национального центра онкологии имени Н.Н. Блохина “Chemotherapy for Resectable Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma (RusGCG-01) NCT04393584 (2017 – 2019 г.).

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения рака желудка с синхронными и метакронными метастазами в печень путем применения симультанных операций и эндоваскулярной химиотерапии.

Задачи исследования:

разработать дифференциальный подход к комбинированному лечению синхронных и метакронных метастазов рака желудка в печень;

на основании прогностических факторов, влияющих на течение и исход патологии, разработать специальные показания к выполнению симультанных операций при раке желудка с синхронными метастазами в печень;

изучить непосредственные и отдаленные результаты симультанных операций в комбинации с химиотерапией при раке желудка с синхронными метастазами в печени и определить основные прогностические факторы влияющие на течение и исход заболевания;

в сравнительном аспекте изучить результаты мультидисциплинарного подхода в лечении метакронных метастазов первично оперированного рака желудка и на основании проведенного анализа определить наиболее эффективную методику лечения;

определить диагностическую и прогностическую значимость опухолевых маркеров СА72.4, СА19.9, РЭА на основании количественных значений в динамике проводимого лечения при метастазах рака желудка в печени.

Объектом исследования послужили данные комплексного обследования и лечения 152 больных раком желудка с синхронными и метакронными метастазами в печень, которые находились на стационарном обследовании и лечении в НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина и в Самаркандском филиале РСНПМЦОиР.

Предмет исследования составляет анализ результатов лекарственного и комбинированного лечения больных с синхронными и метакронными метастазами рака желудка в печень

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы: клинические, эндоскопические, лучевые методы диагностики, клинико-биохимические, морфологические и иммуноферментные методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработаны показания и противопоказания к проведению симультанных операций при раке желудка с синхронными метастазами в печень, согласно которым, наличие метастатических очагов < 3 см, количество метастатических очагов до 3, а также монолобарное поражение печени является показанием к проведению симультанных операций, в таких случаях проведение симультанных операций имеют доказанное преимущество ;

доказано, что у больных с метакронными метастазами рака желудка в печень проведение длительной эндovasкулярной химиотерапии в сравнении с системной, имеет большую эффективность и меньшую токсичность;

при сравнительном анализе результатов применения ХИПА, системной химиотерапии, и стереотаксической лучевой терапии, было доказано, что согласно шкале ECOG, пациенты которым проводилось ХИПА имели лучшие показатели физической активности и качества жизни, чем при применении других методов;

доказано, что изменение степени злокачественности приводит к снижению или увеличению количества онкомаркёров СА-72,4; СА-19,9 и РЭА, оказывающих воздействие не только на морфологический тип первичного очага, но и диаметр синхронных и метакронных метастазов, их количественных соотношений, а также появление новых очагов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан индивидуальный подход по внедрению в клиническую практику наиболее эффективного метода комбинированного лечения, включающего симультанные операции и адъювантную химиотерапию при метакронных метастазах в печень после удаления первичного очага;

внедрен в практику мультидисциплинарный подход к лечению рака желудка с метастазами в печень на основании благоприятных факторов прогноза, таких как: количество метастатических очагов в печени, размер метастатических очагов в печени, локализация метастатических очагов, а также их гистологическое строение.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики и лечения, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования вносит важный теоретический вклад в расширение знаний и навыков в лечении метастатического рака желудка.

Практическая значимость проведенных исследований полностью отвечает запросам здравоохранения Российской Федерации и Республики Узбекистана об усовершенствовании медицинского обслуживания населения.

Анализ результатов симультанных операций при синхронных метастазах рака желудка в печень определяет показания и противопоказания в зависимости от количества, размера и локализации метастатических узлов.

Разработка индивидуального подхода по внедрению в клиническую практику наиболее эффективного метода комбинированного лечения, включающего симультанные операции и адьювантной химиотерапии при метастазах в печень с удалением первичного очага

Результаты проведенных исследований выявили наиболее значимые прогностические факторы, влияющие на течение и исход рака желудка с метастазами в печень

Определение значения показателей комплекса наиболее специфичных онкомаркеров (CA72.4, CA19.9, и РЭА) в оценке и в прогнозировании эффективности лечения ранних метастазов после операции.

Внедрение результатов исследования. По результатам исследования разработаны 2 методические рекомендации:

«Комбинированное и комплексное лечение рака желудка с метастазами в печень» (Справка Министерства Здравоохранения № 8н-з/224) от 09.07.21 года. Результаты исследования внедрены в клиническую практику Самаркандском, Джиззакском и Бухарском филиалах РСНПМЦОиР.

«Комбинированное лечение при синхронном метастазе рака желудка в печень», (Справка Министерства Здравоохранения № 08-09/8497), активно используемая в отделении абдоминальной хирургии РСНПМЦОиР и в его Андижанском, Самаркандском и Джиззакском филиалах.

Апробация научных результатов. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: 27th International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) Париж, Франция 2-4 февраль 2016г, ESMO 19th World Congress on gastrointestinal cancer, 28 June – 1 July, 2017. Барселона, Испания, 18th ECCO-40th ESMO European Cancer Congress, Вена, Австрия, 25-29 Сентября (постерный доклад), ECCO 2017 Congress Амстердам, Нидерланды, ICACT 2015 26th International Congress of Anti Cancer Treatment, A world leading educational congress Париж. Франция.

Опубликованность научных результатов. По теме диссертации опубликованы 20 научных работ: из них 9 статей, в том числе 4 в научных изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, 5 статьи в зарубежных журналах, 9 тезисов и 2 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка используемой литературы. Основное содержание диссертации изложено на 120 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, а также изложены научная новизна и практические результаты исследования, положения, выносимые на защиту, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан. Изложены теоретическая и практическая значимость полученных

результатов, приведена информация по внедрению результатов исследования в практическое здравоохранение.

Первая глава диссертации посвящена **литературному обзору**, проведен анализ 142 литературных источников, включающих в себя статьи, клинические рекомендации, монографии, учебные пособия для клиницистов за последние 6-10 лет. Приведены различные мнения авторов и обсуждены различные взгляды и подходы к лечению. Определены нерешенные и дискуссионные проблемы, требующие решения.

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы исследования»** дана общая характеристика клинического материала, клинических и инструментальных методов исследования. Работа основана на результатах исследования 152 больных раком желудка с метастазами в печени pT3-4a pN1-2 pM1(hep), которые находились на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в РСНПМЦОиР МЗ РУз, в период с 2008 по 2018 год.

У всех представленных пациентов диагностированы метастазы рака желудка в печени на этапе амбулаторного и стационарного обследования. Среди 152 больных раком желудка у 68 (44,7%) были синхронные метастазы в печени и у 84 (55,3%) - метастазы. К метастазам были отнесены те метастазы в печени, интервал между выявлением которых и предшествующим лечением рака желудка составил более 6 месяцев.

В зависимости от срока появления метастазов и соответственно проведенного метода лечения, больные были распределены на 2 группы:

I группа- больные раком желудка с синхронными метастазами в печени T3-T4aN1-2 M1 (hep) n=68

II группа- больные раком желудка после гастрэктомии (ГЭ) или дистальной субтотальной резекции (ДСР) с метастазами в печени T3-T4aN1-2 M0 n=84.

Программа обследования была одинакова для всех пациентов во всех исследуемых группах и включала: рутинные общеклинические лабораторные анализы, исследование онкомаркеров, ультразвуковое исследование с дуплексным сканированием, рентгеноконтрастное исследование органов желудочно-кишечного тракта, эзофагогастродуоденоскопию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), диагностическую лапароскопию.

В зависимости от тактики проведенного лечения больные I группы также были разделены на 2 подгруппы:

IA - Основная группа 36 больных, которым была проведена симультанная операция, включающая стандартную радикальную гастрэктомию или дистальную субтотальную резекцию желудка с одномоментной резекцией метастазов печени;

IB - Контрольная группа 32 больных, которым была выполнена операция в объеме ГЭ или ДСР, но в отличие от основной группы, пациентам из этой группы резекция печени по поводу метастатических очагов не проведена.

Больные II группы были распределены на 3 подгруппы:

II А 42 больных, которым по поводу метастазов проведено 4-6 курсов системной химиотерапии в режиме DCF и XELOX;

II Б 22 больных, которым по поводу метастазов проведено 2 курса длительной внутриартериальной региональной или селективной химиотерапии + 4 курса системной химиотерапии по схеме DCF или XELOX;

II В 20 больных, которым по поводу метастазов проведена стереотаксическая лучевая терапия СОД 30- 45 Гр в сочетании с системной химиотерапией по схеме DCF или XELOX.

Тактика лечения в I А подгруппе. Хирургическое лечение первичного очага включало стандартную гастрэктомию с лимфодиссекцией D2 у 24 (66,7%) больных, дистальную субтотальную резекцию – у 12 (33,3%). В среднем при каждой операции удалены от 6 до 10 увеличенных регионарных л/у. При гистологическом исследовании удаленных л/у метастазы в количестве до 3 узлов были выявлены у 22(61,1%), до 4 х л/у - у 14 (38,9%) больных. По поводу метастазов печени были выполнены следующие вмешательства: левосторонняя лобэктомия – 9 (25%), левосторонняя гемигепатэктомия – 3 (8,3%), анатомическая бисегментэктомия - 8 (22,2%), анатомическая сегментэктомия – 5 (13,9%), атипичная билобарная резекция – 6 (16,7%), атипичная унилобарная резекция – 5 (13,9%)

Тактика лечения в I Б подгруппе. Хирургическое лечение первичного очага: в 21 (65,6%) случае выполнена гастрэктомию и в 11 (34,4%) случаях выполнена дистальная субтотальная резекция желудка. Синхронные метастазы не были удалены по разным причинам. В каждой операции в среднем удалялись 7-8 увеличенных лимфоузлов. Метастазы в количестве до 3 лимфоузлов выявлены у 19 (59,4%), до 4 узлов у 13 (40,6%) больных. В послеоперационном периоде всем больным была проведена системная химиотерапия от 4-6 курсов в режиме DCF или XELOX.

Во II группе больных для лечения метастазов использовались различные методы химио- и лучевой терапии.

II А подгруппа: 27 (64,3%) больных получили 6 курсов системной химиотерапии в режиме XELOX и в 15 (37,7%) в режиме DCF.

II Б подгруппа: всем больным из этой подгруппы проведена длительная внутриартериальная селективная химиоинфузия печеночной артерии (ХИПА) с использованием доксорубина и фторурацила, которые вводились непрерывно в течении 96 часов.

II В подгруппа: всем больным этой подгруппы после 4 курсов ПХТ по схеме DCF и XELOX, из за отсутствия эффекта от проведенного лечения (стабилизация или тенденция к прогрессированию) был проведен курс стереотаксической лучевой терапии, в зависимости от распространения поражения. При солитарных метастазах в печени РОД 10-15 Гр, СОД 30-40 Гр за 3-4 сеанса лучевой терапии, при метастатическом поражении более 5 см лучевая терапия не проводилась во избежание распада опухоли и кровотечения.

Появление инновационных технических разработок: трехмерное планирование, использование многолисткового каллиматора, моделирование

по интенсивности лучевой терапии, совершенствование методов фиксации значительно повысило возможности подведения ионизирующего излучения.

Согласно схеме, DCF: Доцетаксел 75 мг/м², Цисплатин 75 мг/м², вводились в 1 день, 5ФУ 750 мг/м² в сутки длительная инфузия в течении 96 часов. Премедикация: дексаметазон 2 раза в день по 8 мг внутримышечно, в течении 3 суток начиная с 1 дня перед введением доцетаксела. Цисплатин вводился на фоне гидратации 1000 мл 0,9% физиологического раствора, в течении 60 минут + 10 мЭкв KCl +8 мЭкв MgSo₄ внутривенно в течении 30 мин. Курс каждые 22 день, до 6 курсов.

Схема химиотерапии XELOX: Оксалиплатин 130 мг/м², в/в кап. В течении 120 минут в 500 мл 5% раствора глюкозы, Капецитабин 2000 мг/м² внутрь за два приема в сутки в течении 14 дней, Курс каждые 21 день, до 6 курсов.

Третья глава диссертации «Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка с синхронными метастазами в печень» посвящена изучению результатов хирургического лечения больных раком желудка с метастазами в печень. Частота послеоперационных осложнений в IA и IB подгруппах представлена в таблице №1.

Таблица № 1

Частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группе в зависимости от объема хирургического вмешательства.

№	Разновидность осложнения	Основная группа n=36		Степень по Clavien Dindo	Контр. Группа n=32		Степень по Clavien Dindo	Всего		P, Хи-кв. Пирсона=
		abs	M±m		abs	M±m		abs	M±m	
1	Несостоятельность эзофагоэноанастомоза	1	2,78±2,74	III	0	0,00±0,00	III	1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
2	Кровотечение из зоны гастроэнтеноанастомоза	0	0,00±0,00		1	3,13±3,08	II	1	1,47±1,46	1,142, p=0,471
3	Анастомозит ГЭА	1	2,78±2,74	I	0	0,00±0,00	I	1	1,47±1,46	0,902, p=1,00
4	Кишечная непроходимость	0	0,00±0,00		1	3,13±3,08	III	1	1,47±1,46	1,142, p=0,471

5	Желчеистечение	1	2,78±2,74	Ш	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p =1,00
6	Кровотечение из культи печени	1	2,78±2,74	П	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p =1,00
7	Абсцесс поддиафрагмального пространства	1	2,78±2,74	Ш	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p =1,00
8	Печеночная недостаточность	2	5,56±3,82	П/ V	1	3,13±3,08	V	3	4,41±2,49	0,902, p =1,00
9	Сердечнососудистая и легочная недостаточность	1	2,78±2,74	П	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p =1,00
10	Надпочечниковая недостаточность	1	2,78±2,74	П	0	0,00±0,00		1	1,47±1,46	0,902, p =1,00
11	Хрон. Панкреатит и холецистопанкреатит	0	0,00±0,00		2	6,25±4,28	П	2	2,94±2,05	2,318, p =0,218
	Всего	9	25,00±7,22		5	15,63±6,42		14	20,59±4,90	0,911, p =0,383

В основной группе после симультанных операций из 36 больных послеоперационные осложнения возникли у 9 (25%) больных. Из них в 2 (5,6%) случаях осложнения были связаны с операцией на желудке, а в 5 (13,9%) случаях - с перенесенной операцией на печени. Осложнения хирургического генеза возникли у 7 (19,4%), терапевтические осложнения у 2 (5,6%) больных.

После гастрэктомии из 24 (66,7%) больных, осложнение в виде частичной несостоятельности пищевода-кишечного анастомоза на 7 сутки наблюдалось у 1 (4,2%) больного. Стойкий анастомозит развился только у 1 (4,2%) больного после перенесенной дистальной субтотальной резекции. В обоих случаях осложнения были ликвидированы в срок от 12 до 28 дней консервативным путем.

Умер 1 (4,2%) больной от печеночно-почечной недостаточности. Послеоперационная летальность составила 2,8±1,2%. Среднее время пребывания больных в стационаре составило 14 дней.

В контрольной группе из оперированных 32 больных по поводу рака желудка в послеоперационном периоде осложнения возникли у 5 (15,6%) больных. Анализ возникших осложнений показал, что у 4 (2,5%) пациентов было выявлено 5 осложнений: осложнения хирургического генеза возникли в 2 случаях, терапевтические в 3, среди хирургических самым грозным было кровотечение из области анастомоза после дистальной субтотальной резекции.

Умер 1 больной послеоперационная летальность составила $3,1 \pm 1,3\%$.

Сравнительный анализ данных основной и контрольной групп (25 и 15,6%) показал, что разница статистически достоверна, а разница в послеоперационной летальности (2,8 и 3,1) недостоверна.

Адьювантная химиотерапия

IA – основная группа $n = 35$, 21 (60%) больным проведена химиотерапия в режиме XELOX и 14 (40%) – по схеме DCF. В основной группе после симультанных операций проводили до 6 курсов химиотерапии в течении 6 месяцев, из них 3-е больных отказались после 4-х курсов и 1 больной после 5-ти. 31 (88,6%) больных получили по 6 курсов химиотерапии, контрольной группе рекомендовано 6 курсов химиотерапии в течении 6 месяцев. До конца рекомендованный курс лечения получали 24 (77,4%) больных, по 3 курса – 3 и 4 курса – 4 больных.

Роль онкомаркеров в мониторинге и оценке эффективности лечения.

При раке желудка с метастазами в печень для мониторинга и оценки эффективности комбинированного лечения нами использованы маркеры: СА72-4, СА19-9 и РЭА, что отражено в таблице №2, в которой отражено количественное изменение динамики онкомаркеров в процессе лечения.

Таблица №2

Уровень онкомаркеров в сыворотке крови больных раком желудка с метастазами в печень в процессе проведения операций и адьювантного лечения

Этапы исследования			СА72-4 n=141	СА 19-9 n=141	РЭА n=141
До операции	Норма		0-6 ед/мл	0-35 ед/мл	0-10 нг/мл
	Основная	36	$38,40 \pm 2,37^*$	$178,40 \pm 8,49^*$	$79,30 \pm 3,76^*$
	Контрольная	32	$37,20 \pm 2,01^*$	$167,60 \pm 7,86^*$	$80,40 \pm 4,93^*$
После операции	Основная	35	$12,60 \pm 0,22^x$	$39,40 \pm 1,78^x$	$8,90 \pm 0,34^x$
	Контрольная	31	$19,40 \pm 1,07^*_{x\Delta}$	$69,40 \pm 3,51^*_{x\Delta}$	$48,40 \pm 1,91^*_{x\Delta}$
После 3 курсов химиотерапии	Основная	35	$9,40 \pm 0,53^*_{x\Delta}$	$40,30 \pm 1,87^x$	$9,10 \pm 0,30^x$
	Контрольная	31	$16,50 \pm 0,73^*_{x\Delta}$	$58,40 \pm 3,75^*_{x\Delta}$	$47,40 \pm 2,53^*_{x\Delta}$
	Основная	28	$10,40 \pm 0,48^*_{x\Delta}$	$42,70 \pm 1,56^*_{x\Delta}$	$12,20 \pm 0,34^*_{x\Delta}$

После 6 курсов химиотерапии	Контрольная	27	24,40±0,53* xΔ	74,40±1,57* xΔ	51,60±1,98* xΔ
-----------------------------	-------------	----	-------------------	----------------	-------------------

Примечание: * - P<0,05 достоверность различий по отношению к нормальным показателям; x – P<0,05 достоверность различий по отношению к соответствующим показателям в контрольной группе; Δ - P<0,05 достоверность различий по отношению к соответствующим показателям до лечения.

Отдаленные результаты комбинированного лечения рака желудка с метастазами в печень.

Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения рака желудка с метастазами в печень, как и при других локализациях, прежде всего зависят от количества метастазов, от размера, локализации, гистологической структуры и от объема резекции печени. В основной группе в срок от 3-х до 6-ти месяцев на фоне проведения химиотерапии появились новые метастатические очаги у 9 (25,7%) больных. Первый метастаз размером 0,7 см в правой доле печени появился спустя 3 месяца после операции. Учитывая прогрессирование метастатических процессов печени, схема химиотерапии в 6-ти случаях была пересмотрена с режима XELOX на режим DCF и в 3-х случаях с DCF на XELOX. В течение года реметастазирование печени произошло у 71,4% больных. Безметастатический период составил 9 ± 0,4 месяца.

Выживаемость больных в основной группе приведена в таблице №3.

Таблица №3

Отдаленные результаты у больных основной группы n=36

Выживаемость	%
1 годичная выживаемость	65,1±5,2
2 годичная выживаемость	25,2±7,8
3 летняя выживаемость	11,4±8,4
СПЖ	18,3±0,3 мес

В контрольной группе динамику изменения характеристик метастатических очагов оценивали по критериям ВОЗ (1978 г.), согласно которым полный эффект после 6-ти курсов химиотерапии не наблюдался ни у кого, частичный эффект на основании клинических и лучевых методов исследований отмечен у 12 (38,7%) больных. Стабилизация наблюдалась у 13 (42%) больных и прогрессирование - у 6 (19,4%) больных.

Нами изучена выживаемость в зависимости от количества метастатических узлов, локализации, размеру, и гистологическому строению, т.е. в зависимости от основных прогностических факторов (таблица №4).

Таблица №4

Одногодичная выживаемость в основной и контрольной группах в зависимости от основных факторов прогноза

№	Факторы прогноза	Одногодичная выживаемость %			
		Основная группа, n=35		Контрольная группа, n=31	
1	По количеству мтс очагов	abs	%	abs	%
	От 1 до 3 мтс. узлов	26	74,29±7,39	18	58,06±8,86
	От 4 до 6 мтс. узлов	15	42,86±8,36	11	35,48±8,59
2	По локализации				
	Монолобарная	22	62,86±8,17	15	48,39±8,98
	Билобарная	14	40,0±8,28	10	32,3±8,40
3	По размеру мтс очагов				
	Менее 3 см	25	71,43±7,64	19	61,29±8,75*
	От 4 до 7 см	14	40,00±8,28	10	32,26±8,40*
4	По гистологическому строению				
	Кишечный тип	23	65,71±8,02	16	51,61±8,98
	Диффузный тип	14	40,0±8,28 ^x	15	48,39±8,98

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность различий по отношению к контрольной группе,
^x – $P < 0,05$ между состояниями

В контрольной группе общая годичная выживаемость составила 48,4±5,3%, двух и трехлетней выживаемости не наблюдалось, средняя продолжительность жизни больных составила 12,2±0,4 мес как в основной, так и в контрольной группе. Мы изучали годичную выживаемость в зависимости от количества метастатических очагов, чтобы оценить эффективность проводимой химиотерапии. При единичных метастатических очагах (до 3) одногодичная выживаемость составила 58,1±6,4%, при множественных - 35,5±7,4 % ($P < 0,05$); при монолобарной локализации - 48,4±6,6, а при билобарной - 32,3 ±7,2 ($P < 0,05$).

По размеру метастатического очага: при диаметре менее 3 см годичная выживаемость составила 62,3±4,4%, при диаметре более 4 см 32,3±8,6% ($P < 0,05$).

По гистологическому строению: при высоко и умеренно дифференцированной аденокарциноме годичная выживаемость составила 51,6±6,3%, а при низкодифференцированных и диффузном строении - 48,4±8,3% (разница недостоверна).

Анализ одногодичной выживаемости на основании факторов прогноза показал, что эффективность химиотерапии нарастает пропорционально прогностическим факторам, которые имеют благоприятное течение, и наоборот, среди 31 больных контрольной группы, с благоприятными прогностическими факторами, а именно: маленький размер очага <3 см, единичные очаги до 3 шт., монолобарное поражение были 15 (48,4%) больных, одногодичная выживаемость этих больных составила 66,7±5,3%, а у

пациентов с неблагоприятными факторами - 16 (51,6%), годовая выживаемость составила $37,5 \pm 8,4\%$ ($P < 0,05$).

Анализ оценки эффективности схем химиотерапии показал, что средняя продолжительность жизни больных при использовании схемы DCF составила $12,9 \pm 0,3$ мес, а при использовании схемы XELOX - $11,1 \pm 0,4$ мес.

Четвертая глава диссертации «**Результаты комбинированного лечения рака желудка с метастазами в печень**» посвящена сравнительной оценке различных методов лечения метастатического рака желудка в печени.

Нами глубоко анализированы непосредственные и отдаленные результаты различных методов лечения при метастатическом раке желудка. В рамках поставленной задачи, мы провели сравнительную оценку результатов использованных методов лечения по следующим критериям:

1. непосредственные результаты
2. эффективность метода лечения согласно с рекомендациями ВОЗ
3. оценить результаты мониторинга активности наиболее чувствительных комплексов онкомаркеров до и после лечения
4. оценить общее состояние и физическую активность по шкале ECOG согласно рекомендациям ВОЗ
5. оценить медиану выживаемости в метастатическом периоде и изучить общую выживаемость

Таблица №5

Частота осложнений в зависимости от различных методов лечения при метастатическом раке желудка в печени

Методы лечения	Количество больных	Частота осложнений		P
		abs	%	
Системная х/т	42	29	$69,05 \pm 7,13$	Хи-кв. Пирсона = 8,713, p = 0,013
ХИПА	22	7	$31,82 \pm 9,93$	
Стереотаксическая лучевая терапия	20	13	$65,00 \pm 10,67$	

Из представленных материалов в таблице видно, что после ХИПА частота осложнений была достоверно ниже по сравнению с другими методами. В то время различия между группами системной химиотерапии и лучевой терапии недостоверны. Непосредственные результаты лечения по критериям ВОЗ приведены в таблице №6

Таблица №6

Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения

Эффект проведенной терапии	Методы лечения			P
	Системная химиотерапия	ХИПА	Лучевая терапия	
Полный эффект	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00^*$	$0,00 \pm 0,00^A$	Хи-кв. Пирсона =
Частичный эффект	$52,38 \pm 7,71$	$72,73 \pm 9,50^*$	$30,00 \pm 10,25^A$	
Стабилизация	$28,57 \pm 6,97$	$27,27 \pm 9,50^*$	$55,00 \pm 11,12^A$	

Прогрессирование	19,05±6,06	0,00±0,00*	15,00±7,98 ^Δ	
------------------	------------	------------	-------------------------	--

Примечание: * - P < 0,05 - достоверность различий по отношению Системная химиотерапия и ХИПА, ^x - по отношению Системная химиотерапия и Лучевая терапия, ^Δ – ХИПА и Лучевая терапия

Полный клинический эффект не был зарегистрирован ни при одном методе лечения, достоверно достигнут результат частичного клинического эффекта после ХИПА в 72,7%. Кроме того эффективность метода определяется еще тем что ни в одном случае не наблюдалось прогрессирование заболевания.

Одним из важных свойств проводимой химиотерапии заключается во влиянии на качество жизни пациентов (табл №7).

Таблица №7

Качество жизни и физическая активность пациентов до и после лечения метастазов РЖ

Методы лечения	Кол-во	Критерии ВОЗ по шк. ESOG и шкале Карновского			
		Шк. ESOG (балл)		Шк. Карновского	
		До леч.	После леч.	До леч	После леч
Сист. х/т	42	2	2-3	70	60
ХИПА	22	2	2	70	70
Луч. Тер	20	2	2,5-3	70	60

Системная химиотерапия и лучевая терапия привели к заметному ухудшению состояния и физической активности пациентов. ХИПА из за незначительной токсичности и хорошей переносимости практически не повлияла на общее состояние больных.

Для определения динамики заболевания всем больным проводилось исследование уровня онкомаркеров.

Таблица №8

Динамика изменения онкомаркеров в зависимости от методов лечения при метастазах РЖ.

Методы лечения	Онкомаркер					
	СА 72.4		СА 19.9		РЭА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Сист. х/т	45,00±2,34	38,00±1,91*	135,00±6,81	82,00±4,68*	55,00±2,42	42,00±2,16*
ХИПА	39,00±2,83	25,00±1,02*	122,00±4,49	71,00±3,98*	36,00±1,97	22,00±1,09*
Луч. Тер.	39,00±2,30	30,00±1,55	94,00±5,11	89,00±4,57*	43,00±2,45	37,00±1,97*

Примечание - * - отмечены P<0,05 достоверность различий по отношению до лечения.

Основными показателями при сравнении различных методов лечения являются показатели выживаемости, представлено в таблице №9.

Таблица №9

Отдаленные результаты методов лечения в сравнительном аспекте

Методы лечения	Количество	Выживаемость в месяцах		
		Медиана безметастатической выживаемости	Медиана выживаемости после метастазирования	Общая выживаемость
Сист. х/т	42	12,3±1,6	9,6±1,7	21,9±1,8
ХИПА	22	12,6±1,4	13,3±1,6	25,9±1,7
Луч. Тер.	20	12,4±1,2	9,1±1,4	21,5±1,1

Согласно представленным данным медиана безметастатической выживаемости практически одинакова у больных всех групп и не имеет статистических различий, но медиана выживаемости после появления метастазов достоверно выше у больных, которым выполнена ХИПА (13,4 мес).

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Лекарственное и комбинированное лечение больных с метастазами рака желудка в печень», сформированы следующие выводы:

1. Впервые на основании учёта основных прогностических факторов и биологических особенностей метастатических узлов разработаны показания и противопоказания к выполнению симультанных операций при синхронном метастазе рака желудка в печень
2. Симультанные операции при синхронном метастазе рака желудка в печень увеличивает число послеоперационных осложнений (25%), по сравнению с контрольной группой (15,6%). Но летальность в обеих группах достоверно не различаются и составляют $2,8 \pm 2,1$ и $3,1 \pm 1,5\%$ соответственно ($p < 0,005$). 1 – годовая выживаемость в основной группе составила $65,1 \pm 5,2\%$, 2 – годовая выживаемость - $25,2 \pm 7,8\%$ и 3 – годовая выживаемость - $11,4 \pm 8,4\%$, СПЖ – $18,3 \pm 0,3$ мес. А в контрольной группе 1 – годовая выживаемость составила $48,4 \pm 5,3\%$, 2 и 3 – х годичной выживаемости никто не достиг, СПЖ – $12,2 \pm 0,4$ мес ($p > 0,005$).
3. Выживаемость больных в основной группе при наличии благоприятных прогностических факторах достоверно выше, чем при неблагоприятных факторах. При диаметре метастатических узлов менее 3 см, при локализации в одном или двух сегментах, при единичном метастазе и при кишечном типе опухоли однолетняя выживаемость составила $71,4 \pm 4,2\%$, при диаметре метастазов от 4 до 7 см, более 3-х метастатических узлах, локализации в разных сегментах, и диффузном типе опухоли однолетняя выживаемость не превышала $38,7 \pm 7,8\%$ ($p > 0,005$).
4. Мультидисциплинарный подход к лечению метастазов рака желудка в печень показал, что наиболее низкотоксичным и эффективным методом является ХИПА, при которой СПЖ составила $25,9 \pm 2,8$ мес, в то время как при системной химиотерапии $21,9 \pm 3,8$ мес, при комбинации системной химиотерапии со стереотаксической лучевой терапией $21,5 \pm 2,1$ мес. ($p > 0,005$).

5. Количественное изучение онкомаркеров СА – 72,4; СА – 19,9 и РЭА показало, что снижение или увеличение уровня онкомаркеров зависит от изменения диаметра синхронных и метасинхронных метастазов, от их количества, а также появления новых очагов. Полученные результаты снижения или повышения онкомаркеров прямо коррелируются с показателями оценки эффективности лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

DJURAEV FARRUKH MIRJALOLOVICH

**DRUG AND COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTRIC
CANCER METASTASIS IN THE LIVER**

14.00.14 - Oncology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered and approved by the Scientific Council of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin on 11.12.2017 for No. 8.

The doctor of Philosophy (PhD) dissertation has been prepared at the Samarkand State Medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English (abstract)) languages on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) and Informational and Educational portal of "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific consultants:

Alexey Tryakin Aleksandrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Kamishov Sergey Viktorovich.
Doctor of Medical Sciences

Akbarov [Mirshavkat Miralimovich
Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

Leading organization:

Moscow State Medical University named after IM Sechenov (Russia)

The defense of the thesis will be held on « ____ » _____ 2022 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100173, Tashkent, Farobiy St., 383 Tel. : (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 100173, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2022 year.
(Protocol of mailing № _____ on « ____ » _____ 2022 year)

M.N. Tillyashaykhov

Chairman of the one-time scientific council on award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjayev

Scientific secretary of the one-time scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, associate professor

M.Kh. Khodjibekov

Chairman of the scientific seminar of the one-time scientific council on award of scientific degrees doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor Philosophy (PhD))

The aim of the research work: Improve early diagnosis of mesenchymal tumors of the uterus by using cytogenetic and immunohistochemical methods of research.

The object of the scientific research work: The object of the study was the data of a comprehensive examination and treatment of 152 patients with gastric cancer with synchronous and metachronous metastases to the liver, who were undergoing inpatient examination and treatment at the N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology and at the Samarkand branch of the RSNPMTSOiR. The subject of the research is the analysis of the results of drug and combined treatment.

The scientific novelty of the research work is:

developed and introduced into clinical practice and indications and contraindications for the use of simultaneous operations for gastric cancer with synchronous liver metastases;

for the first time, the optimal tactics for the treatment of metachronous metastasis of the liver of gastric cancer with the use of long-term endovascular chemotherapy was developed, which differs from the traditional method of treatment in high efficiency, low toxicity and good tolerance;

based on the analysis of the data obtained, the main prognostic factors influencing the course and outcome of the disease were identified, depending on the methods of treatment;

study of tumor markers CA72.4; CA19.9; and CEA in the dynamics of various methods of treating gastric cancer with liver metastases convincingly showed their role in the diagnosis and in assessing the effectiveness of treatment, as well as in the early diagnosis of metastases before the onset of clinical and instrumental manifestation, which makes it possible to use markers for the early detection of metastases after surgery;

Implementation of research results. Based on the results of the study, 2 guidelines were developed: "Combined and complex treatment of stomach cancer with metachronous metastases in the liver" (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 224) dated 09.07.21. In the proposed recommendation, a new method was developed using HIPA in combination with systemic chemotherapy, which can be used as a method of choice in oncological institutions where angiographic equipment is available. The scientific results obtained by comparative analysis of various methods of treatment have shown the high efficiency and low toxicity of the HIPA method. The results of hepatic artery chemoinfusion (HIPA) for metachronous metastasis of stomach cancer in the liver were introduced into clinical practice by the Samarkand and Bukhara branches of the RSSPMC of Oncology and Radiology. Based on the proposed research results, the volume of specialized high-tech medical care for patients with gastric cancer with liver metastases was significantly expanded.

Methodical recommendation "Combined treatment for synchronous metastasis of gastric cancer to the liver", which proved the advantage of simultaneous

operations in comparison with the control group, which removed only the primary focus, without resection of the metastatic focus of the liver. According to the above data, in the main group, the 1-year survival rate was $65.1 \pm 5.2\%$, the 2-year survival rate was $25.2 \pm 7.8\%$, and the 3 = x-year survival rate was $11.4 \pm 8.4\%$. ALE was 18.3 ± 0.3 months. And in the control group, the overall 1-year survival rate was $48.4 \pm 5.3\%$, 2 and 3-year survival rates were not observed. ALE was 12.2 ± 0.4 months. The results of this methodological recommendation are widely used in the department of abdominal surgery of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology and in its Andijan, Samarkand and Jizzakh branches.

Structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОКОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATIONS

I бўлим (I часть, I part)

1. Джураев М.Д., Шеркулов Ш.Р., Джураев Ф.М. Роль эндоартериальной регионарной химиотерапии в профилактике и лечении экстраперигастральных метастатических лимфоузлов после гастрэктомии // Медицинский журнал Узбекистана, выпуск №5, 2014 год, стр. 22. (14.00.00;№8)
2. Эгамбердиев Д.М., Джураев Ф.М. Выбор тактики лечения при раке желудка с метастазами в печень // Медицинский журнала Узбекистана №5, 2016, стр. 41. (14.00.00;№8)
3. Джураев М.Д., Джураев Ф.М., Худаяров С.С. Комбинированное лечение рака желудка с метастазами в печень // Журнал Теоретической и Клинической Медицины №1-2021, стр. 22 (14.00.00;№4)
4. Djuraev M.D., Egamberdiev D.M., Djuraev F.M. Choice of treatment tactics in cases of gastric cancer with liver metastases // Журнал «European Science Review» №11-12, 2016, p. 52. (14.00.00;№19 Европа мамлакатлари нашрлари)
5. Джураев Ф. М., Гуторов С. Л., Борисова Е. И., Хакимова Г. Г., Хирургия и метастазы рака желудка в печени // Журнал Медицинский Алфавит №29/2020. Диагностика и онкотерапия (3) стр.21. (ISSN 2078-5631) импакт фактор РИНЦ 0,164)
6. Хакимова Г.Г., Трякин А.А., Заботина Т.Н., Борунова А.А., Малихова О.А., Джураев Ф.М., Перегородиев И.Н., Захарова Е.Н., Табаков Д.В. Влияние локального иммунитета на прогноз рака желудка // Журнал Современная онкология 2020, том 22,№1, стр. 36 (ISSN 1815-1442) импакт фактор РИНЦ 279)
7. Джураев М.Д., Улмасов Ф.Г., Джураев Ф.М. «Сравнительная оценка результатов гастрэктомии при различных вариантах пищеводно кишечных анастомозов» // Научно–практический журнал Хирургия Узбекистана, №2, 2016, стр. 70 (14.00.00;№9)
8. Juraev M., Khudayorov S., Juraev F. «Results of combined treatment of gastric cancer with liver metastases» // Turkish journal of physiotherapy and rehabilitation; 32 (3), 2021, p 56. (ISSN 2651-4451) SJR 0,125
9. Djuraev F.M., Khudayorov S., Djuraev M.D. «Treatment of patients with gastric cancer liver metastases» // European journal of pharmaceutical and medical research; №6 (8), 2019, p. 56 (ISSN 2394-3211) SJIF Impact factor 4,897

II бўлим (II часть, II part)

10. Djuraev F., «Adjuvant Chemotherapy as a way to improve the results of a surgical treatment of gastric cancer» // Annals of Oncology. ESMO 19th World Congress on gastrointestinal cancer, 28 June – 1 July, 2017. Barcelona, Spain, p. 257

11. Djuraev F.M., Atakhanova N.E. Approaches for optimal choice in treatment of gastric cancer with liver metastases // European Journal of Cancer, ECCO 2017 Congress Amsterdam, Netherlands, p. S74

12. Khudoyorov S., Djuraev F., Ulmasov F. Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Gastric Cancer // ICACT 2015 26th International Congress of Anti Cancer Treatment, A world leading educational congress Paris/France, p. 351

13. Djuraev F., Davidov R., Xeloda in treatment of unresectable gastric cancer// ISCOMS 16 07-06-2016, Groningham, Netherlands, p. 168

14. Egamberdiev D.M., Khudayarov S.S., Djuraev F.M., Tuyev H.I. The experience of gastr-pancreato-spleenectomy in the cases of locally advanced stomach cancer // Materials of scientific conference Actual problems of musculoskeletal tumors and head and neck oncology 21-22 Nov 2014, p. 938

15. Egamberdiev D.M., Djuraev F.M. The results of combined and multivisceral resections in cases of locally advanced stomach cancer // Materials of scientific conference Actual problems of musculoskeletal tumors and head and neck oncology 21-22 Nov 2014, p. 520

16. Eshonov A.A., Djuraev F.M. The impact of early enteral nutrition on rehabilitation processes in patients after gastrectomy // Problems in Oncology vol3 2013 Materials of VIII conference of Oncologists, Russia, p. 83

17. Egamberdiev D.M., Djuraev F.M. The role of Helicobacter pylory as a causative agent of cancer in Uzbek population // Problems in Oncology vol3 2013, Materials of VIII conference of Oncologists, Russia,

18. Djuraev F. Results of surgical treatment of gastric cancer in elderly patients // Scientific-Practical conference on Topical issues in Medicine Tashkent Medical Academy, April 9, 2015 Tashkent, Uzbekistan,

19. Джураев М.Д., Трякин А.А., Джураев Ф.М. Комбинированное лечение при синхронном метастазе рака желудка в печень // Методические рекомендации 2021 стр.24,

20. Джураев М.Д., Трякин А.А., Джураев Ф.М. Комбинированное и комплексное лечение рака желудка с метахронными метастазами в печень // Методические рекомендации 2021 стр.24.