

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТУЙЧИЕВ АНВАР ПАРДАБАЕВИЧ

**ҚОВУҚ МУШАК-ИНВАЗИВ САРАТОННИ ДАВОЛАШДА
ТРИМОДАЛ ТЕРАПИЯ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Туйчиев Анвар Пардабаевич

Қовуқ мушак-инвазив саратонини

даволашда тримодал терапия 3

Туйчиев Анвар Пардабаевич

Трёхмодальная терапия в лечении

мышечно-инвазивного рака

мочевого пузыря 29

Tuychiev Anvar Pardabaevich

Three-modal therapy in the treatment

of muscle-invasive bladder cancer 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 59

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТУЙЧИЕВ АНВАР ПАРДАБАЕВИЧ

**ҚОВУҚ МУШАК-ИНВАЗИВ САРАТОННИ ДАВОЛАШДА
ТРИМОДАЛ ТЕРАПИЯ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2.DSc/Tib564-сон билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-сайтида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Бойко Елена Владимировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рахимов Нодир Махамматкулович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси 2025 й. «___» _____ да соат ____ да Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий даражалар бериш бўйича DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___-сон билан рўйхатдан ўтказилган). манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Диссертация автореферати тарқатилди «___» _____ 2025 йилда.

(2025 йил “___” _____даги _____ -сонли юбориш протоколи реестри).

М.Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А.Адилходжаев

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.Х.Ходжибеков

Илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Қовуқ саратони Global Cancer Statistics 2022 маълумотига кўра, дунёда тарқалиши бўйича хавфли ўсмалар ичида 9 ўринни эгаллайди ва, «... 2022 йилда дунё бўйлаб 614 298 киши қовуқ саратони билан касалланган ва бу 2020 йилга қараганда 7,1%га кўпдир...»¹. Ташхис қўйишнинг ўртача ёши 65–70 ёш, аммо ёш беморлар орасида ҳам касаллик ўсиш тенденцияси мавжуд. Ҳолатларнинг 70% и эрта босқичда (мушак ноинвазив саратони) аниқланади, аммо юқори рецидив қайд этилиши (60–70%) узок муддатли кузатув ва такрорий даволашни талаб қилади. Мушак инвазив саратон агрессив кечиш ва метастаз хавфи юқорилиги сабабли 5 йиллик яшовчанлик даражасини 40-50% гача пасайтиради. Асосий даволаш усуллари трансуретрал резекция, цистэктомия, химиотерапия, иммунотерапия (BCG, назорат нуқталари ингибиторлари)ни ўз ичига олади. Сўнгги йилларда таргет терапия, иммунотерапия ва нур терапия ривожланишига қарамай, маҳаллий тарқалган ва метастатик қовуқ саратони бўлган беморларни даволаш замонавий онкологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда қовуқ мушак-инвазив саратонини даволашда замонавий терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, ҳозирги вақтда ўсмаларни аниқлаш ва олиб ташлаш учун ТУР усуллар қўлланилади. Баъзи муаллифлар қовуқ саратонини даволашда киме-нур элементларни ТУР билан комбинациясининг юқори самарадорлигини, яъни рецидивлар фақат ТУР қўлланилганда 56,6% ўрнига, 29,9% кузатилишини таъкидлашмоқда. Бунда қовуқ ўсмасини лазер деструкциясидан кейин Т1 босқичида умумий рецидив даражаси бирламчи беморларда 33% дан касалликнинг рецидивланиши бўлган беморларда 54% гача кузатилади. Шу билан бирга, бошқа муаллифлар ТУР ва лазер терапиядан кейин сезиларли фарқни аниқламадилар. Дастлабки 6 ой ичида рецидивнинг юқори эҳтимоли ТУРнинг етарли даражадаги даво муолажаси эмаслигини кўрсатади. Шунинг учун барча беморларга адъювант терапияни тайинланишини кўриб чиқиш таклиф қилинган. Лекин, адабиётлар шарҳига кўра, турли муваффақиятларга қарамай, жарроҳлик йўли билан даволаш мушак инвазив қовуқ саратонини даволашнинг энг самарали усули бўлиб қолмоқда ва бу таклиф қилинаётган ва олиб борилаётган тадқиқотларга қарамай, қовуқ саратонида тримодал терапияга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришга қаратилган комплекс чора-тадбирларни амалга оширмоқда. Шу муносабат билан 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистонни ривожлантириш

¹ https://worldbladdercancer.org/news_events/globocan-2022-bladder-cancer-is-the-9th-most-commonly-diagnosed-worldwide/

стратегиясининг еттига устувор йўналишларига мувофиқ, аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишни янги босқичга кўтариш мақсадида «... бирламчи тиббий хизмат томонидан аҳолига кўрсатилаётган малакали хизматлар сифатини ошириш ...»² каби вазифалар юклатилган. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб, мушак-инвазив қовуқ саратонини даволашда замонавий терапевтик ёндашувларни оптималлаштиришга қаратилган комплекс илмий тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «тиббий профилактика самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотларнинг Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари билан мувофиқлиги. Диссертация тадқиқотлари Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиясини ривожлантиришнинг устувор йўналиши VI “тиббий ва фармакология”га мувофиқ олиб борилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги босқичда қовуқнинг трансуретрал резекцияси (ТУР) танланган усул бўлиб, унинг кам инвазивлиги, такрорий фойдаланиш ва қовуқ сиғимини сақлаб қолиш имконияти туфайли очик резекция усулини четга суриб қўйди. Бироқ, адабиёт маълумотлар эрта рецидивлар юқори частотасини кўрсатади (ТУР дан кейин биринчи 2-8 ҳафтада 70%гача). Бу рецидивлар 3 ойдан сўнг 80% гача, дастлабки 5 йил ичида эса 90% га етиши ортади. (Brauers A. et al., 2016; Jahnsen S., 2015; Sylvester R.J. et al., 2016; Herr H.W. et al., 2017). Бу асосий ТУР вақтида ўсмани ўтказиб юбориш эҳтимоли билан боғлиб бўлиши мумкин. Рецидивланиш ўсма ўчоқларининг мультицентриклиги, ташҳисланмаган *in situ* саратонининг мавжудлиги ва ТУР вақтида ўсма ҳужайраларининг имплантацияланганлик эҳтимоли билан боғлиқ (И.Г. Русаков ва бошқ., 2013). Бундан ташқари, ТУР дан кейин қолдиқ ўсма мавжудлик ҳавфи юқори бўлади (33-65%) ва мушак тўқималари текширилмаганда ёки етарли даражада текширилмаганда касалликнинг босқичини етарли баҳоламаслик (30% гача) кузатилади. T₁ ва T₂ босқичларидаги ўсмаларни даволашдаги кардинал фарқларни ҳисобга олиб ва бирламчи ТУР сифатини назорат қилиш учун такрорий ТУР (second look TUR, SL TUR) ўтказиш таклиф қилинди (Herr H.W., 1999; Klan R., 2014).

Ўзбекистонда қовуқ саратони бўйича тадқиқотлар т.ф.д. профессор Тилляшайхов М.Н. (2008) ва т.ф.д. Вахабов О.Ў.нинг (2009) касалликнинг

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармони

инвазив шаклларига бағишланган ишларида намойиш этилган. Бобоқулов Ш.Х. диссертациясида (2018) пробиотикларни интравезикал инстиляцияси ёрдамида ноинвазив қовуқ саратонини жарроҳлик давоси кўриб чиқилган. Т.ф.н. Хасанов Ш.Т. (2019) инвазив саратонда артифициал қовуқни шакллантиришда детубуляризация ва атубуляризация усулларининг қиёсий хусусиятларини ёритган. Р.А. Хашимов ишида (2023) қовуқнинг трансуретрал резекциясида бир блокда қовуқ ўсмасини олиб ташлаш орқали ноинвазив қовуқ саратонини даволаш натижалари баён қилинган.

Трансуретрал резекция (ТУР) дан кейин юқори рецидивланиш даражаси янада агрессив даволаш моделларини ишлаб чиқишни, рецидивларни эрта ташхислаш усулларини такомиллаштиришни, касалликларни босқичини аниқлашни ва профилактика стратегиясини оптималлаштиришни талаб қилади. Юқоридагилар танланган тадқиқот мавзусининг долзарблигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти РИОваРИАТМнинг ФЗ-201908061" Сийдик пуфаги саратонини даволашда танлаб олинган лазерга асосланган холда фиброволокон оптика асбобини ишлаб чиқиш" (2020-2022 йиллар) мавзусидаги илмий тадқиқот режасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади: мушак-инвазив қовуқ саратони тримодал терапиянинг илмий асосланган протоколинини ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш орқали даволаш натижаларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

T_2 босқичидаги мушак-инвазив қовуқ саратонининг нур терапияси дозиметрий режалаштиришини ва кимё сенсбилизация режимларини оптималлаштиришни ўз ичига олган тримодал терапия протоколинини модификациялаш ва стандартлаштириш.

$T_2N_{0-1}M_0$ босқич мушак-инвазив қовуқ саратонида модификацияланган тримодал терапиянинг бевосита, яқин ва узоқ натижаларини стандарт ёндашувлар билан таққослама таҳлилинини ўтказиш ва токсиклик, ҳаёт сифати ва функционал натижаларини баҳолаш.

Касалликнинг рецидивланиш ва прогрессияланиши клиник, патоморфологик прогностик омилларини идентификация қилиш билан, қўлланиладиган даволаш усулига қараб, беморларнинг умумий, рецидивсиз ва ўсма-специфик яшовчанлик кўрсаткичларини баҳолаш.

Қовуқ инвазив саратонини даволашда ишлаб чиқилган тримодал терапия усулининг тиббий-иктисодий самарадорлигини комплекс баҳолаш, шу жумладан аъзони сақлаб қолинишини ҳисобга олган ҳолда “ҳаражат-самарадорлик”ни таҳлил қилиш ва ҳаёт сифатини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти бўлиб 2016 йилдан 2022 йилгача Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар, Сирдарё филиалида даволанган 102 нафар қовуқ саратони беморлари олинди.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб трансуретрал резекция пайтида олинган гистологик препаратлар, касаллик тарихлари, амбулатор карталар, канцер-регистр маълумотлари олинди. Инвазив қовуқ саратонини даволашнинг бевосита, яқин ва узоқ муддатли натижалари тиббий ва иқтисодий самарадорлигини ҳисобга олган ҳолда ўрганилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Клиник, ультратовуш, магнит-резонанс томография, патоморфологик ва статистик усулларни ўз ичига олган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

мушак-инвазив қовуқ саратонининг T_2 босқичидаги цистэктомияга қарши кўрсатма бўлган ҳолатларда ТУР ва радиомодификаторлар фонидан нур терапия қўллаш ўсманинг чегараланиши ва давомли ўсишини камайтириши ҳисобига самарадорлиги исботланган;

мушак-инвазив қовуқ саратонида тримодал терапия қўлланилганда қовуқнинг детрузор функцияси сақлангани ҳисобига пастки пешоб йўллари синдроми ривожланмаслиги ва пешоб стомаси бўлмаслиги ҳисобига ҳаёт сифати яхшиланиши исботланган;

T_{2a} мушак-инвазив босқичида ва G1 градацияли қовуқ саратонида тримодал терапияни давога юқори сезгирлиги ҳисобига қўлланилиши самарадорлиги исботланган.

$T_2N_1M_0$ мушак-инвазив қовуқ саратонда радикал хирургик давога қарши бўлган ҳолатларда неоадьювант ПХТ ўтказиш регионлар лимфа тугунларни кичрайтириши ва ўсма ҳажмини камайтириши ҳисобига даво-тактикасида тримодал терапияни қўлланилиши самарадорлиги исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари.

олинган маълумотларга асосланиб, беморни танлаш, даволашни режалаштириш ва кейинги мониторинг қилиш бўйича батафсил тавсияларни ўз ичига олган мушак-инвазив қовуқ саратонини тримодал терапиясининг оптималлаштирилган протоколи ишлаб чиқилди ва клиник амалиётга татбиқ этилди.

ўсманинг клиник, патоморфологик хусусиятларини комплекс баҳолаш асосида тримодал терапия учун беморларни танлашнинг аниқ мезонлари ишлаб чиқилди. Даволашнинг амалиётдан олдинги ва кейинги босқичларида касалликнинг ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш учун хавфларни стратификациялаш тизими ишлаб чиқилди.

тавсия этилган ўсманинг максимал трансуретрал резекцияси, сўнгра нур терапияси ва радиосенсибилизацияловчи кимётерапияни ўз ичига олган тримодал терапия усули касалликни локал назорати ва қовуқ функциясини сақлаб қолиш борасида юқори самарадорликни демонстрация қилди. Усул диққат билан танланган беморларда радикал цистэктомияга муқобил сифатида онкоурологик амалиётда кенг қўлланилиши учун тавсия этилиши мумкин.

ишлаб чиқилган тримодал терапия протоколини клиник амалиётга жорий этиш даволашнинг узоқ муддатли натижаларини, яъни 5 йиллик умумий ва рецидивсиз яшовчанликнинг ошишини, шунингдек, кўпчилик беморларда функционал қовуқнинг сақланиб қолишини сезиларли даражада яхшилади.

Ўтказилган фармакоэкономик таҳлил, радикал цистэктомия билан солиштирганда, асоратларни даволаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш харажатларини камайтиришни ҳисобга олган ҳолда, беморларнинг селектив гуруҳида тримодал терапияни қўллашнинг иқтисодий мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.

тримодал терапиядан сўнг, ўз вақтида касалликнинг рецидивларини аниқлаш ва қутқарув терапиясини бошлаш имконини берувчи назорат текширувлари схемаси ва частотасини ўз ичига олган беморларни диспансер кузатувини оптималлаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилди.

Олинган натижаларнинг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги замонавий тасдиқланган тадқиқот усуллари, етарли миқдордаги клиник материаллар, маълумотларни таҳлил қилишнинг етарли статистик усулларида фойдаланиш, шунингдек олинган натижаларни ушбу соҳадаги маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар маълумотлари билан таққослаш орқали таъминланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўсманинг ва беморнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда $T_2N_{0-1}M_0$ босқичли мушак-инвазив қовуқ саратони беморларини даволаш учун персонал ёндашув алгоритми ишлаб чиқилди ва бу терапевтик стратегияни оптималлаштириш, яшовчанлик кўрсаткичларини ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тримодал терапиядан сўнг, ўз вақтида касалликнинг рецидивларини аниқлаш ва қутқарув терапиясини бошлаш имконини берувчи назорат текширувлари схемаси ва частотасини ўз ичига олган беморларни диспансер кузатувини оптималлаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилинганлиги. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги техник кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/50-сонли хулосасига мувофиқ:

Биринчи илмий янгилик: мушак-инвазив қовуқ саратонининг T_2 босқичидаги цистэктомияга қарши кўрсатма бўлган холатларда ТУР ва радиомодификаторлар фонида нур терапия қўллаш ўсманинг чегараланиши ва давомли ўсишини камайтириши ҳисобига самарадорлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №76-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №67-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* мушак-инвазив қовуқ саратонининг T_2 босқичидаги цистэктомияга қарши кўрсатма бўлган холатларда ТУР ва радиомодификаторлар фонида нур терапия қўллаш ўсманинг чегараланиши ва давомли ўсишини камайтириши ҳисобига қовуқ саратони билан оғриган беморларнинг реабилитациясини тезлаштириши ва ҳаёт сифатини яхшилашга

эришилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* ТУР ва радиомодификаторлар фонидан нур терапия қўллаш ўсманинг чегараланиши ва давомли ўсишини камайтириши ҳисобига мушак-инвазив қовуқ саратонининг Т₂ босқичидаги цистэктомияга қарши кўрсатма бўлган беморларнинг стационарда қолишини 2 баробарга қисқартирган, қўшимча дори-дармон даволашга бўлган эҳтиёжни 50 фоизга қисқартиришига ва 1 нафар даволанган бемор учун умумий харажатлардан қарийб 17% гача иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* мушак-инвазив қовуқ саратонининг Т₂ босқичидаги цистэктомияга қарши кўрсатма бўлган беморларда ТУР ва радиомодификаторлар фонидан нур терапия қўллаш ўсманинг чегараланиши ва давомли ўсишини камайтириши ҳисобига 1 нафар бемор ҳисобига маблағларни 17%га иқтисод қилиш натижасида беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

Иккинчи илмий янгилик: мушак-инвазив қовуқ саратонида тримодал терапия қўлланилганда қовуқнинг детрузор функцияси сақлангани ҳисобига пастки пешоб йўллар синдроми ривожланмаслиги ва пешоб стомаси бўлмаслиги ҳисобига ҳаёт сифати яхшиланиши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №76-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №67-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* мушак-инвазив қовуқ саратонида тримодал терапия қўлланилганда қовуқнинг детрузор функцияси сақлангани ҳисобига пастки пешоб йўллар синдроми ривожланмаслиги ва пешоб стомаси бўлмаслиги ҳисобига ҳаёт сифати яхшиланиши ўз навбатида тиббий реабилитация кўрсаткичлари оширишга имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* қовуқнинг детрузор функцияси сақлангани ҳисобига пастки пешоб йўллар синдроми ривожланмаслиги ва пешоб стомаси бўлмаслиги ҳисобига мушак-инвазив қовуқ саратонида тримодал терапия қўлланилганда беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланиши ҳамда меҳнатга лаёқатлик қобилиятини эрта тикланиши ва ногиронлик кўрсаткичларини камайиши эвазига бюджетдан бўладиган харажатларни 25% иқтисод қилишига эришилган. *Хулоса:* мушак-инвазив қовуқ саратонида тримодал терапия қўлланилганда беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланиши ҳамда меҳнатга лаёқатлик қобилиятини эрта тикланиши ва ногиронлик кўрсаткичларини камайиши эвазига бюджетдан бўладиган харажатларни 25% иқтисод қилишига, ўрин кунлар сонининг 1-2 кунга қисқаришига эришилган.

Учинчи илмий янгилик: Т_{2а} мушак-инвазив босқичида ва G1 градацияли қовуқ саратонида тримодал терапияни давога юқори сезгирлиги ҳисобига қўлланилиши самарадорлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №76-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №67-сонли

буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* T_{2a} мушак-инвазив босқичида ва G1 градацияли қовуқ саратонида давога юқори сезгирлиги ҳисобига тримодал терапияни қўлланилиши юқори самаралилиги натижасида беморларни эрта фаоллаштириш, стационарда бўлиш кунларини қисқартириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* T_{2a} мушак-инвазив босқичида ва G1 градацияли қовуқ саратонида давога юқори сезгирлиги ҳисобига тримодал терапияни қўлланилиши юқори самаралилиги натижасида беморларни эрта фаоллаштириш, стационарда бўлиш кунларини қисқартириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш эвазига бюджетдан сарф харажатларни 15%га иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* T_{2a} мушак-инвазив босқичида ва G1 градацияли қовуқ саратонида давога юқори сезгирлиги ҳисобига тримодал терапияни қўлланилиши юқори самаралилиги натижасида беморларни эрта фаоллаштириш, стационарда бўлиш кунларини қисқартириш эвазига бюджетдан сарф харажатларни 15%га иқтисод қилиш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш ва ўрин кунлар сонини 1-2 кунга қисқартиришга эришилган.

Тўртинчи илмий янгилик: T₂N₁M₀ мушак-инвазив қовуқ саратонда радикал хирургик давога қарши бўлган холатларда неоадьювант ПХТ ўтказиш регионар лимфа тугунларни кичрайтириши ва ўсма ҳажмини камайтириши ҳисобига даво-тактикасида тримодал терапияни қўлланилиши самарадорлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали умумий хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №76-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиали хирургия бўлимида 2024 йилнинг 27 сентябрдаги №67-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* неоадьювант ПХТ ўтказиш регионар лимфа тугунларни кичрайтириши ва ўсма ҳажмини камайтириши ҳисобига даво-тактикасида тримодал терапияни қўлланилиши самаралилиги натижасида T₂N₁M₀ мушак-инвазив қовуқ саратонда радикал хирургик давога қарши бўлган беморларда ҳаёт сифатини яхшилаш ва реабилитацияни тезлаштиришига эришилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* неоадьювант ПХТ ўтказиш регионар лимфа тугунларни кичрайтириши ва ўсма ҳажмини камайтириши ҳисобига даво-тактикасида тримодал терапияни қўлланилиши самаралилиги натижасида беморларда ҳаёт сифатини яхшилаш ва реабилитацияни тезлаштириши сабабли бюджетдан бўладиган сарфларни 1 бемор учун қарийб 10% гача иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* неоадьювант ПХТ ўтказиш регионар лимфа тугунларни кичрайтириши ва ўсма ҳажмини камайтириши ҳисобига даво-тактикасида тримодал терапияни қўлланилиши самаралилиги натижасида T₂N₁M₀ мушак-инвазив қовуқ саратонда радикал хирургик давога қарши бўлган беморларда бюджет харажатларини 1 бемор учун қарийб 10% гача иқтисод қилишга эришилган ва бу орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш ва ўрин кунлар сонини 2-3 кунга қисқартириш имконини берган.

Туйчиев А.П.нинг “**Қовуқ мушак-инвазив саратонини даволашда тримодал терапия**” мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш тизимидаги тиббиёт муассаларига жорий этиш бўйича Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024 йилдаги 19 ноябрдаги 02- 03/653-сон хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

Илмий натижаларнинг апробацияси. Ушбу тадқиқотнинг натижалари 4 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан, 2 та халқаро ва 2-та республика конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 11 та илмий мақола чоп этилган бўлиб, шундан: 3 та журнал мақолалари, шу жумладан диссертацияларининг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун 3 та хорижий журналларда, 1 та услубий тавсиялар, 7 та тезислар нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, якун, хулосалар, амалий тавсиялар ва келтирилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 117 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилик ва амалий натижалар келтирилган, олинган маълумотларнинг илмий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши очиб берилган.

Диссертациясининг “**Мушак-инвазив уротелиал қовуқ саратонини ташхислаш, даволаш ва бошқаришга замонавий қарашлар (адабиётлар шархи)**” деб номланган биринчи бобида мушак-инвазив уротелиал қовуқ саратонининг ҳозирги эпидемиологик ҳолати, замонавий диагностика ва даволаш турлари тўғрисида илмий маълумотлар чуқур таҳлил қилинган, уларни умумлаштириш ва тизимлаштириш амалга оширилган. Ушбу муаммога бағишланган маҳаллий ва хорижий адабиётлар ўрганилган, мушак-инвазив уротелиал қовуқ саратонини жарроҳлик йўли билан ва консерватив даволаш турлари ва уларнинг касалликларга таъсирини ўрганиш муаммосининг ҳозирги ҳолати кўриб чиқилган, кейинги ечимларни талаб қиладиган долзарб масалалар шакллантирилган. Адабиётларни таҳлил қилиш натижасида илмий тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари аниқланган.

Диссертациянинг “**Тадқиқотнинг материал ва усуллари**” деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва фойдаланилган тадқиқот усуллариининг умумий тавсифи берилган. Тадқиқот Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази базаси онкоурология бўлимида ўтказилди. Тадқиқот ретроспектив ва

проспектив характерга эга бўлди. Тадқиқотга киритиш мезонлари қуйидагилар бўлди: ТУР+кимё терапия, тримодал терапия ва радикал цистэктомия ўтказилган $pT_{2a-6}N_0M_0$ босқичдаги қовуқ саратони.

Истисно мезонлари эса қуйидагилар бўлган: узоқ метастазлари ва лимфа тугунларига локо-регионар метастазлари бўлган T_{3-4} дан ортиқ босқичлар, шунингдек, синхрон ва метахрон бирламчи кўплаб хавфли ўсмалар. Юқорида тавсифланган мезонларни ҳисобга олган ҳолда, беморларнинг когортаси 102 беморни ташкил этди ва улардан $n=33$ (32,3%) нафари назорат гуруҳи (1-гуруҳ) ни ташкил этиб, уларга стандарт цистэктомия амалиёти бажарилган. Иккинчи гуруҳ (2-гуруҳ) ни $n=33$ (32,3%) беморлар ташкил қилди ва уларга ТУР + цисплатин + гемцитабин схемаси бўйича адьювант кимё терапиядан ўтказилди. Учинчи $n=36$ (35,3%) бемордан иборат гуруҳга тримодал терапия қуйидаги схемада ўтказилди: ТУР + гипофракция режимида нур терапияси (ўсма ўрнига 20 фракцияда СЎД 55 греЙ) (boots) ва цисплатин 100 мг/м² ҳар 3 ҳафтада билан радиосенсибилизация терапия.

Беморларнинг танланган когортасидан эркақлар улуши 90 (88,24±3,19%), аёллар учун 12 (11,76±3,19%) ни ташкил этди. Ўртача ёш 54,6±1,5 (24-96) йилни ташкил қилди. Ўсмалар максимал ўлчамининг медианаси ($n=102$) 1,3 (1,9-2,5) смни ташкил этди. Якка ўсмалар 72 (70,68%) нафар беморда, мультицентрик 20 (29,4%) нафар беморда аниқланди. Ўсма билан қовуқ туби 16 (15,69±3,6%) беморда, ён деворлари – 39 (38,24±4,81%), олдинги девори – 10 (9,8±2,94%), орқа девори 31 (30,39±4,55%) беморда шикастланиши кузатилди. pT_{2a} мезонли ўсмалар 45(44,1±5,69%) беморда ва pT_{2b} ўсмалар – 57 (55,8±6,47%) беморда олиб ташланди ва бу, таққосланувчи гуруҳларда статистик бир ҳилдир.

Ўсмаларнинг хавфлилик даражасига қараб градацияси қуйидагича: G1-28 (27,45%), G2 – 36 (35,29%), G3 – 38 (37,25%). Кўриниб турибдики, кўпчилик ҳолатларда ўсмалар ўрта ва паст даражали дифференциация градацияга эга бўлган. EORTC таснифи бўйича рецидивнинг ривожланиш хавфи қуйидаги суратга эга бўлган: паст low-risk 20 (19,6±6,97%), ўрта intermediate – 45 (44,1±7,77%), юқори high – 23 (22,5±7,2%), жуда юқори – highest – 14 (13,7±5,14). Якка ўсмалар 77 (75,9±4,26%) беморда аниқланди. Кўплаб ўсмалар эса 25 (25,4±4,26%) беморда топилди. 2 смгача бўлган ўсма 19 (18,6%) беморда, 2 дан 3 смгача бўлган ўсма 52 (50,98%) ҳолатда, 4 смгача ўсма 17 (16,67%) беморда ва 4 смдан катта ўсма эса 14 (13,73%) беморда аниқланди.

Беморларнинг ўрганилаётган гуруҳларининг тавсифловчи хусусиятлари Манн - Уитнининг U-мезони, Пирсоннинг χ^2 мезони ёрдамида ўрганилди. Асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида жинси, ёши, T тоифалари, рецидив ва прогрессияланиш хавфи гуруҳлари, EORTC, ўсмаларнинг гистологик дифференциацияси даражалари ва кузатув давомийлиги бўйича статистик фарқлар аниқланмади ($p>0,05$). Беморларнинг амалиётдан кейинги кузатуви ультратовуш ва цистоскопия ёрдамида амалга оширилди. Шубҳали ҳолатларда назорат биопсияси ўтказилди ва гистологик тасдиқланган ҳолатларда рецидив деб қабул қилинди. Қовуқда мушак-инвазив ўсма прогрессияси ёки регионар ёки узоқ метастазлар пайдо бўлиши ҳолатида

касалликнинг прогрессияси деб қабул қилинди. Рецидив ёки прогрессияланиш аниқланган кун охириги назорат нуқтаси деб ҳисобланди.

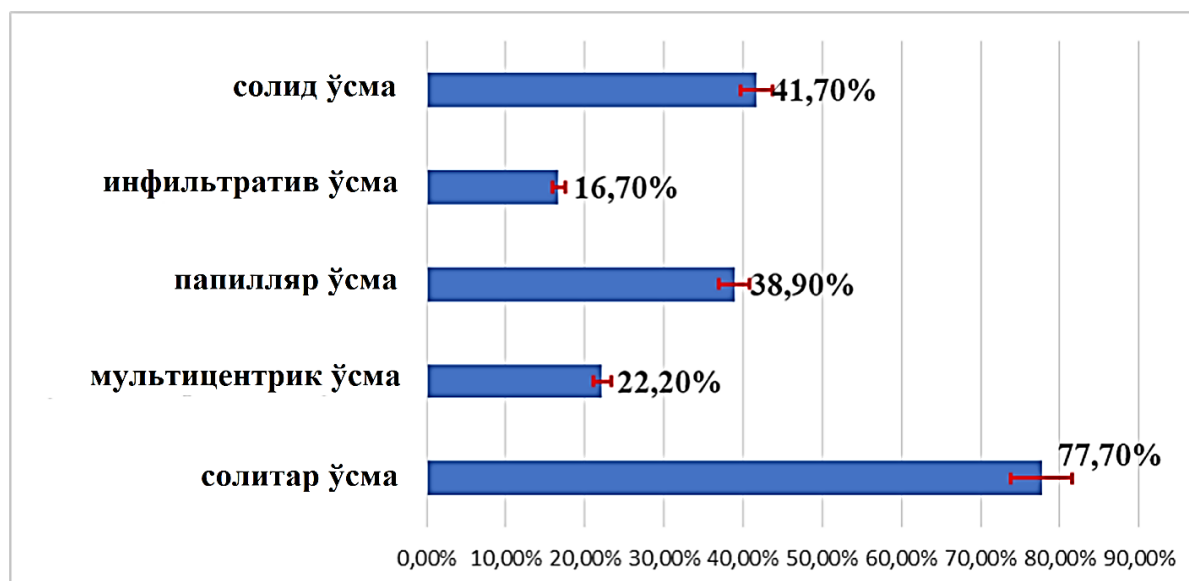
Диссертациянинг “Қовуқ инвазив саратонида радикал цистэктомия самарадорлигини таҳлил қилиш” деб номланган учинчи бобида қовуқ инвазив саратонига чалинган 33 беморни радикал даволашнинг бевосита ва узоқ муддатли натижаларини ретроспектив ўрганиш маълумотлари келтирилган (1-жадвал).

1-жадвал

Материалнинг асосий хусусиятлари ва қовуқ инвазив саратони беморларини даволаш натижалари

Кўрсаткичлар		Абсолют	%
Ўртача ёш		59,7±0,5	
Жинс	Эркак/аёл	27/6	81,8/18,2
Босқич	pT2aNoMo	14	42,4±10,6
	pT2bNoMo	19	57,2±8,91
Ўсманинг дифференциацияси	G2	15	45,45±8,67
	G3	18	54,55±8,67
Пешобни деривация усуллари	Қовуқни ортотопик пластикаси амалиёти	2	6,1
	уретерокутонеостомия	31	94,0
	Бир томомлама нефростома билан трансуретероаназтамоз	2	6,1
Леталлик	Амалиётдан кейинги	1	3,1
Амалиётдан кейинги асоратлар	эрта	5	15,2
	кечки	2	27,3

Солидар ўсмалар 77,7±6,9% (n=28), мултифокал ўсмалар 22,2±6,93% (n=8) беморда аниқланди. Ўсиш табиати бўйича: папилляр ўсмалар 38,9% (n=14) ҳолларда, солид - 41,7% (n=15), инфилтратив - 16,7% (n=6) ҳолатларда аниқланди.



Тримодал терапия жараёнида 13 (36,1%) беморда цистит шаклида реакциялар кузатилди. Даволаш нурланишни узилишисиз ёки курслар оралиғида танаффус билан амалга оширилди. Кейинги кузатувда 7 (19,4%) беморда нур цистити кўринишидаги асоратлар кузатилди: 2 (5,6%) беморда енгил, 4 (11,1%) беморда ўртача, 1 (2,8%) беморда – оғир даражада. Асоратлар кузатилган барча беморларга ижобий самара билан консерватив даво ўтказилди.

34 беморда клиник самарага эришилди ва бу баҳоланган ҳолатларнинг 94,4 фоизини ташкил қилади. Ўсманинг тўлиқ регрессияси 21 (58,3%) беморда қайд этилди. Ушбу беморлар ҳар 3 ойда мунтазам текширувлар, шу жумладан мажбурий цистоскопия ва ультратовуш текшируви билан диққат билан кузатилди. Рецидив аниқланганда жарроҳлик даволаш, асосан аъзо сақловчи амалиёт масаласи кўриб чиқилди. Жарроҳлик ҳажми ўсманинг катталиги ва жойлашуви билан аниқланди ва нур терапияси тугаганидан кейин ўтган вақтга боғлиқ бўлмади.

Тримодал терапиядан сўнг ўсма жараёнининг стабилизацияси ва прогрессияланиши деярли тенг миқдордаги ҳолатларда, мос равишда 8,3% (3 бемор) ва 5,55% (2 бемор) да кузатилди. Стабилизация кузатилган иккита беморга цистэктомия бажарилди, қолганларида эса унга қарши кўрсатмалар мавжуд бўлди. Ушбу беморларга, шунингдек, онкологик жараённинг прогрессияланиши бўлган беморларга симптоматик даво ўтказилди.

Қовуқ инвазив саратони учун радикал нур терапияси натижалари 2-жадвалда аниқ кўрсатилган.

2-жадвал

Қовуқ инвазив саратони беморларида тримодал терапия самарадорлиги

	Абсолют сон	T _{2a} %	T _{2b}
Тўла регрессия	21 - 63,6%	14 - 66,6%	7 - 35,4%
Қисман регрессия	10 - 27,8%	9 - 90%	1 - 10 %
Стабилизация	3 - 8,3 %	1 - 3,3%	2 - 66,7
Прогрессияланиш	2 - 5,55%		2 - 100%

Қовуқнинг инвазив саратонида ўтказилган тримодал даволаш натижасида энг кўп, яъни 10 (27,8%) беморда ўсманинг қисман регрессияси кузатилди.

Тадқиқот давомида ўсма жараёнининг босқичига ва суммар ўчоқли нурланиш дозасига қараб тримодал терапия самарадорлиги таҳлил қилинди. T_{2a} босқичида клиник самара беморларнинг 66,6 фоизида кузатилган бўлиб, T_{2b} босқичи бўлган беморларда клиник самара 27,2 % ҳолларда қайд этилган бўлиб, бу T_{2a} га қараганда икки ярим баробар пастроқдир. Жараённи стабилизация частотаси T_{2a} босқичда 8,3 фоизида, T_{2b} 3,3% фоизида кузатилди. Касалликнинг прогрессияланиши T_{2a} да кузатилмади, лекин T_{2b} босқичда у максимумга етди (5,55%) ва бу статистик жиҳатдан аҳамиятли (p<0.001).

3-жадвал

Ўсма жараёнининг босқичига қараб нур терапиясининг самарадорлиги

	T _{2a} n=24		T ₂₆ n=12	
	абс	%	абс	%
Тўлиқ регрессия	14	63,6%	7	35,4%
Қисман регрессия	9	27,8%	1	10 %
Стабилизация	1	8,3 %	2	66,7
Прогрессияланиш	0	5,55%	2	100%

6 (16,7%) беморда такрорий рецидивланиш кузатилди. Бунда, икки марта рецидив - 4 (11,1%) беморда, уч марта ва тўрт марта рецидивлар - 2 (5,5%) тадан беморда аниқланди. Такрорий рецидивлар бўлганда, 5 (13,9%) беморга қовуқ ТУРи ўтказилди ва 14 (1,8%) бемор симптоматик даволанди. Кейинги рецидивлар кузатилиш вақти турлича бўлди. Биринчи ва иккинчи рецидивдан кейинги минимал муддат 5,3 ойни, максимал муддат эса мос равишда 12,7 ойни ташкил этди.

4-жадвал

Қовуқ инвазив саратони беморларида комбинацияланган даволаш самарадорлиги

	Абсолют сон	%
Тўла регрессия	12	36,36 %
Қисман регрессия	12	36,36 %
Стабилизация	6	18,18 %
Прогрессияланиш	3	9 %

ПХТ терапиясидан кейин ўсма жараёнининг стабилизацияси ва прогрессияланиши 18,18% (6 бемор) ва 9 % (3 бемор) да кузатилди. ПХТ нинг энг кўп учраган натижаси - 12 (36,36%) беморда қайд этилган ўсманинг қисман регрессиясидир.

Босқичга қараб терапия самарадорлигини таҳлил қилиш қуйидагиларни кўрсатди: - T_{2a} босқичида клиник самара беморларнинг 90,9 фоизида кузатилиб, уларнинг 36,36 фоизида тўлиқ регрессия кузатилди. T_{2b} босқичида клиник самара 83,3% ҳолларда қайд этилди. Жараённинг стабилизация частотаси барча босқичларда мос бўлди. Касалликнинг прогрессияси T_{2a} да 6,6%, T_{2b} да эса 1,1 % кузатилди (p<0,001).

5-жадвал

Ўсма жараёнининг босқичига қараб нур терапиясининг самарадорлиги

	T _{2a} n=15		T ₂₆ n=18	
	абс	%	абс	%
Тўлиқ регрессия	7	46,6%	5	27,7%
Қисман регрессия	6	40%	6	33,3%
Стабилизация	2	6%	4	22,2%
Прогрессияланиш	1	3%	2	11,1%

Узоқ муддатли даволаниш натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, такрорий рецидивлар беморларнинг 21,3 фоизида кузатилди (n=7). Улардан 12,1% (n=4) иккита рецидив ва 9,1% (n=3) беморда мос равишда учта ва тўртта рецидив кузатилди. Такрорий рецидивланишда беморларнинг 18,1 фоизига (n=6) қовукнинг трансуретрал резекцияси (ТУР) бажарилди. Рецидивлар орасидаги интерваллар 6,1 ойдан 16,6 ойгачани ташкил қилди.

Тиббий назорат остида бўлган беморларнинг 15,5 фоизида (n=5) узоқ метастазлар аниқланди. Якка метастазлар 9,1% (n=3) беморда, кўплаб метастазлар эса 6,1% (n=2) беморда аниқланди. Метастазланишгача бўлган ўртача вақт махсус даволаш тугагандан сўнг 17,4 ойни (7-37 ой оралиғида) ташкил этди.

ПХТдан кейинги узоқ муддатли даврда қовук инвазив саратони билан оғриган 33 беморнинг ҳаёт сифатини баҳолаш шуни кўрсатдики, 24,2% (n=8) беморда интенсив консерватив терапия талаб қилувчи асоратларнинг тез-тез хуружи кузатилди. Бироқ, беморларнинг аксарияти (75,7%, n=25) ўзларининг қовукларини сақлаб қолиш билан қониқарли ҳаёт сифатига эга бўлдилар.

Диссертациянинг “Қовук инвазив саратонини тримодал усулда даволашнинг узоқ натижалари” деб номланган тўртинчи бобида асосий ва назорат гуруҳи беморларида узоқ натижаларнинг комплекс баҳолаши ўтказилган. Нур терапиясининг умумий ўчоқли дозасига (СЎД) қараб қовук инвазив саратони билан оғриган беморларнинг яшовчанлик даражасини таҳлил қилинганда, иккита когорталар шакллантирилди. Биринчи когортага СЎД 59-63 Гр, иккинчисига 64-69 Гр олган беморлар киритилган. Олинган маълумотларга кўра (6-жадвал), биринчи когортада 3 йиллик рецидивсиз яшовчанликнинг максимал кўрсаткичлари кузатилди ва мос равишда $48,5 \pm 1,53\%$ ни ташкил этди. Иккинчи когортадаги шунга ўхшаш кўрсаткичлар статистик жиҳатдан анча паст бўлган – $42,26 \pm 2,38$ ($p < 0.05$). Биринчи когортада ушбу кузатув даврида ўртача рецидивсиз яшовчанлик мос равишда 26,91 ойни ташкил этди, иккинчи когортада эса медианага эришилмади.

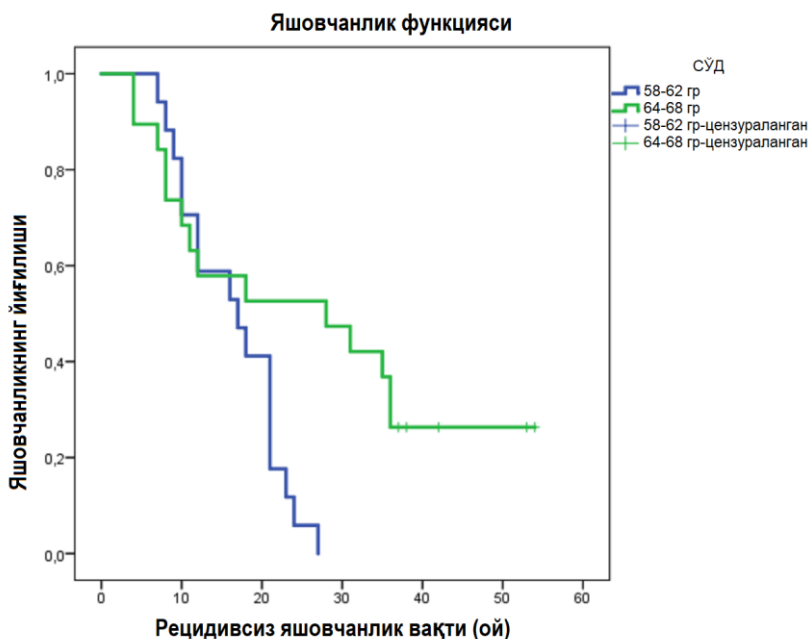
6-жадвал

Нур терапия самараси таъсирига қараб инвазив қовук саратони беморларининг яшовчанлик кўрсаткичларини таҳлили натижалари

Интерваль (ойлар)	СОД, Тримодал терапия				Log Rank (Mantel-Cox)	
	59-63 гр.		64-69 гр.			
	Рецидивсиз яшовчанлик					
	М	m	М	m	Хи-квадрат	Р
12	79.8	2,08	73.7	1,23	0,055	0,815
24	60.9	1,48	53,74	3,18	4,014	0,045*
36	48.5	1,53	42,26	2,38	5,617	0,018*

Тримодал терапиядан кейинги узоқ муддатли даврда ҳаёт сифатини баҳолаш қовук инвазив саратони билан оғриган 61 беморда ўтказилди. 4 (6,5%)

беморда интенсив консерватив терапияни талаб қиладиган специфик даволаш асоратларининг тез-тез хуружи кузатилди. Қолган 57 (93,5%) бемор натив қовуқни сақлаб қолиш билан қониқарли ҳаёт сифатига эга бўлди.



1-расм. Нурланиш дозасига қараб рецидивсиз яшовчанлик

Қовуқ инвазив саратони билан оғриган беморларнинг яшовчанлик даражаси таҳлил қилинганда, нур терапиясининг таъсирига қараб, қуйидаги натижалар олинди. 3 йиллик рецидивсиз яшовчанликнинг максимал кўрсаткичлари ўсманинг тўлиқ регрессияси кузатилган беморларда кузатилди $77,5 \pm 4,1\%$ ни ташкил этди. Қисман ўсма регрессиясида аналогик кўрсаткичлар $63,5 \pm 4,9\%$ ни ташкил этди.

Жараённинг стабилизациясида 3 йиллик умумий яшовчанлик даражасининг сезиларли пасайиши қайд этилди – $20,6 \pm 4,42\%$. Касалликнинг прогрессияланиши бўлган беморлар гуруҳида рецидивсиз яшовчанлик $6 \pm 1\%$ ни ташкил қилди. Нур терапиясининг самарасини бағолаш учун мурожат этмаган беморларда 3 йиллик умумий яшовчанлик даражаси $26,4 \pm 2,2\%$ ни ташкил этди. Бу нурланишдан кейин доимий назорат остида бўлган ва агар керак бўлса жарроҳлик муолажасини олган клиник самарага эга беморларга қараганда 2,5 баравар паст демакдир ($71,5 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$).

Қовуқ инвазив саратони билан оғриган беморларда радикал дастурга мувофиқ Тримодал терапия беморларнинг $77,5\%$ да ўсманинг тўлиқ регрессияси билан $85,5\%$ ҳолларда клиник самара кўрсатади. Энг катта клиник самарадорлик Т_{2а} босқичида кузатилади, касаллик босқичининг прогрессияланиши билан статистик жиҳатдан сезиларли даражада камаяди.

59-63 Гр ва 63-68 Гр умумий ўчоқли нурланиш дозаларида клиник самара частотаси статистик жиҳатдан фарқ қилади (мос равишда $48,5\%$ ва $42,67\%$, $p > 0,05$). Дозани 4-6 Гр га ошириш қовуқнинг инвазив ўтиш ҳужайрали карциномасининг тўлиқ ва қисман регрессияси частотасининг сезиларли даражада ошишига олиб келмайди.

Нур терапиясидан кейин ўсманинг қисман регрессияси аъзо сақловчи амалиётлари эҳтимолини оширади. Нурланишдан кейинги клиник самарада рецидивланиш беморларнинг 23,5 фоизида қайд этилган, ўртача рецидив пайдо бўлиш даври - 19,8 ой. Беморларнинг 93,8% даволанишдан кейин қовуқнинг қоникарли функциясини сақлаб қолади.

Яшовчанлик нур терапиясининг таъсири ва умумий ўчоқли дозаси билан боғлиқ. Рецидивсиз 3 йиллик яшовчанликнинг максимал кўрсаткичлари ўсманинг тўлиқ регрессиясида кузатилади (77,5%). Қисман регрессияда бу кўрсаткич 63,5%, стабилизацияда - 20,6% ни ташкил этади. Касаллик прогрессияланган тақдирда, 4 йиллик яшовчанликга эришилмайди.

5 йиллик умумий ва рецидивсиз яшовчанлик СЎД 64-68 Гр билан солиштириганда (мос равишда 55% ва 51,6%) СЎД 58-62 Грда (мос равишда 42,3% ва 38,7%) юқори.

Инвазив қовуқ саратони аъзо сақловчи даволаш узок муддатли натижаларини таҳлили 3-йил яшовчанлик қуйидаги кўрсаткичлари намойиш қилди:

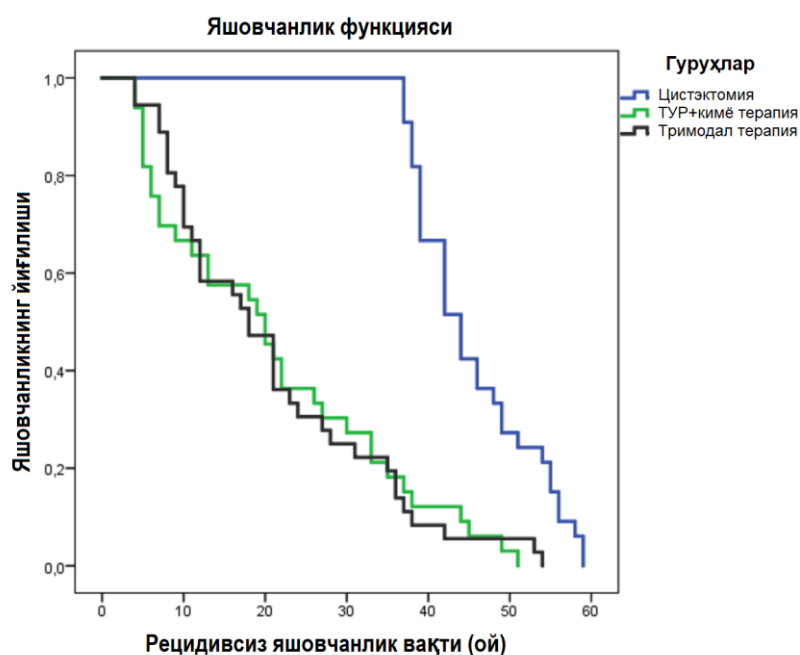
Тримодал терапия ўтказилганда 3 йиллик умумий яшовчанлик даражаси радикал цистэктомияда $82 \pm 2,8\%$ га етди, умумий 5 йиллик яшовчанлик 95% ни ташкил этди.

3 йиллик кузатув даврида ҳаётнинг умумий давомийли медианасига бирон бир тадқиқот гуруҳида эришилмади.

7-жадвал

Инвазив қовуқ саратони беморларининг аъзо сақловчи даволаш турига кўра гуруҳларда умумий яшовчанлиги

Даво тури	Беморлар сони	Умумий яшовчанлик (%)					
		Интерваллар (ойлар)					
		12		24		36	
		М	m	М	m	М	m
ТУР+ кимё терапия	33/32,35%	86,00	1,40	84,30	1,72	77,00	1,84
Цистэктомия	33/32,35%	98,00	1,10	97,10	1,40	95,00	2,84
Тримодал терапия	36/35,29%	91,00	2,70	88,00	2,24	82,00	2,58
Log Rank (Mantel-Cox)	Хи-квадрат/Р	13,939	0,001	29,913	0,000	46,477	0,000



2 - расм. Даво усулига боғлиқ равишда 3 йиллик умумий яшовчанлик

Ўтказилган тадқиқот асосида қуйидаги натижаларга эришилди:

Адьювант кимё терапия билан ТУРдан сўнг ҳосиланинг тўлиқ регрессиясига эришилганда, беморларнинг 3 йиллик умумий яшовчанлиги 78,4% ни ташкил этди.

Статистик сезиларли даражада ($p < 0,05$), инфилтратив саратонда цистэктомиядан кейин 3-йил умумий яшовчанлик ушбу усулни радикал дастурига мувофиқ ёки йирик фракциялаш режимида нур терапия билан комбинациясига нисбатан паст эканлигини аниқланди (мос равишда 67,5%, 80,8% ва 73,3%).

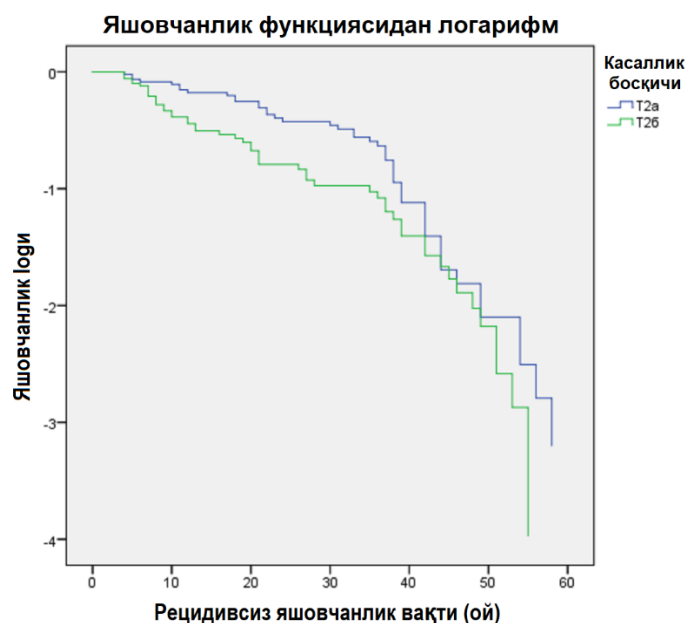
T_{2a} босқич қовуқ саратони беморларининг умумий 3 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари қиёсий таҳлили комбинирланган ёндашув, шу жумладан тримодал терапияни ўз ичига олган ёндашувда статистик аҳамиятли ($p < 0,05$) афзаллиги аниқланди (мос равишда 85,0% ва 78,4%).

8-жадвал

Инвазив саратон беморларининг рецидивсиз яшовчанлиги (%)

Интерваллар (ойларда)	Босқич				Log Rank (Mantel-Cox)	
	T_{2a}		T_{2b}			
	Рецидивсиз яшовчанлик				Хи-квадрат	P
	М	м	М	м		
12	92,60	2,70	88,20	3,20	5,038	0,025
24	90,00	3,07	86,20	3,12	5,273	0,022
36	85,00	2,98	78,00	2,89	5,489	0,019

Олинган натижалар 3-расмда яшовчанлик эгрилиги шаклида аниқ кўрсатилган.



3-расм. Инвазив қовуқ саратони беморларининг касаллик босқичига кўра рецидивсиз яшовчанлиги

Оптимал натижаларга ТУРни нур ва/ёки кимё терапия билан комбинацияси орқали эришилади. Тақдим этилган тадқиқотда йирик фракция режимида тримодал терапияга устунлик берилди.

3 йиллик умумий яшовчанликда статистик жиҳатдан аҳамиятли устунлик ($p < 0,05$) ТУР+ПХТ билан солиштирганда тримодал даволашда кузатилди (мос равишда 82,0% ва 77,0%).

Тадқиқот давомида адъювант терапия билан ёки усиз эндоскопик аралашувлари қўлланилган инвазив қовуқ саратонига чалинган беморларни даволаш узок муддатли натижалари таҳлил қилинди. Т₂ босқичида, 3-йиллик рецидивсиз фактик яшовчанлик мос равишда $85 \pm 2,98\%$ ва $78 \pm 2,88\%$ ни ташкил қилди.

Аъзо сақловчи даволашда инвазив қовуқ саратони беморларининг умумий 5-йил яшовчанлиги қуйидагилардан сўнг юқори бўлиши (цистэктомия натижалари билан солиштириш) кузатилади:

1. Тримодал терапия, сўнгра қолдиқ ўсмани қовуқ реТУРи билан жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш (мос равишда 81,2% ва 76,5%);
2. Тримодал терапия натижасида ўсмининг тўлиқ регрессияси (77,5%);
3. Инвазив қовуқ саратони аъзо сақловчи даволашда бу усуллар тенг самарадорлигини кўрсатади, бу гуруҳлар ўртасида ҳеч қандай статистик муҳим фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Ҳар бир аниқ ҳолатда даволаш усулини танлаш ўсма жараёнининг тарқалиши илан белгиланади.

Т_{2а} босқичида умумий ва рецидивсиз яшовчанликнинг максимал давомийлиги кузатилди. Ушбу гуруҳ беморларида 3 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи 85% ни, Т_{2б} босқичида эса 78%ни ташкил этди.

"Т" индексининг ошиши билан яшовчанликнинг пасайиши қайд этилди. Минимал қийматлар Т_{2б} босқичида кузатилди. Т_{2а} босқичида маскимал ўлим даводан кейинги биринчи 2 йилда кузатилди, сўнгра стабилизация кузатилди. Т_{2б} босқичи бўлган беморларда бундай стабилизация фақат 3-йилда кузатилган.

Рецидивсиз яшовчанлик барча босқичларда ҳаётнинг 2-йилида сезиларли даражада камайди, шундан сўнг у нисбатан стабиллашди. Энг кучли пасайиш T_{2a} ва T_{26} босқичларида кузатилди (мос равишда 92,6% дан 85% гача ва 88% дан 78% гача), бу рецидивнинг асосий фоизи даволаниш тугаганидан кейинги дастлабки 2 йил ичида содир бўлишини кўрсатади.

T_{2a} ва T_{26} босқичлари бўлган беморларда ушбу кузатув даврида ўртача умумий ва рецидивсиз яшовчанлик медианаси аниқланмади.

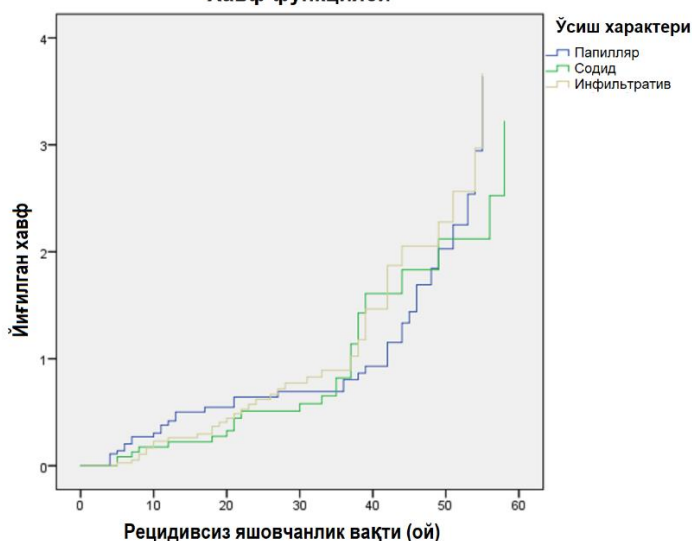
3-йил рецидивсиз яшовчанликнинг энг юқори кўрсаткичлари папилляр ўсмаларда 63,6%, қийматда кузатилди. Солид ўсмаларда бу кўрсаткичлар 52,5 гача, инфильтратив ўсиш ҳолатида эса 44,2 гача камайди. Солид ва инфильтратив ўсмалари бўлган беморлар ўртасида яшовчанликда статистик жиҳатдан сезиларли фарқ кузатилмади. Папилляр ва солид ўсмаларда ўртача 5 йиллик яшовчанлик медианасига эришилмади. Инфильтратив ўсмаларда эса 41,42 ойни ташкил қилди. Папилляр ўсмаларда ҳам рецидивсиз яшовчанлик медианасига эришилмади ва солид ва инфильтратив ўсмаларда бу мос равишда 48,05 ва 40,16 ойни ташкил этди.

9-жадвал

Инвазив қовуқ саратони беморларида ўсма ўсиши табиатига қараб рецидивсиз яшовчанлик (%)

Ин-терваллар (ойлар)	Ўсиш табиати						Log Rank (Mantel-Cox)	
	Папилляр		Солид		Инфильтратив			
	Рецидивсиз яшовчанлик						Хи-квадрат	P
	М	м	М	м	М	м		
12	78,80	4,01	66,54	3,13	61,20	3,20	2,282	0,319
24	70,20	3,03	58,20	2,50	56,00	3,39	0,737	0,692
36	63,63	2,88	52,55	3,23	44,20	3,19	0,154	0,926

Хавф функцияси



4-расм. Ўсма ўсиш табиатига қараб қовуқ инвазив саратони беморларининг рецидивсиз яшовчанлиги (%)

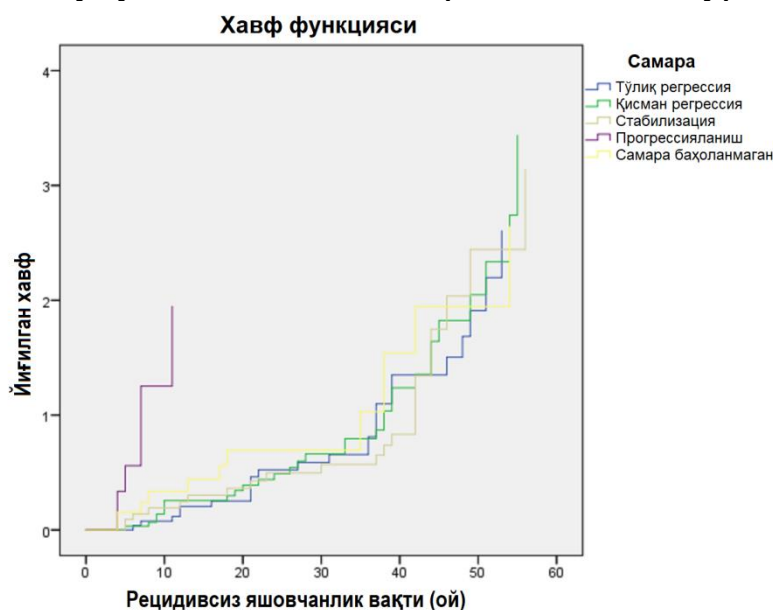
5 йиллик кузатув даврида клиник самарага эга беморларда ўртача умумий ва рецидивсиз яшовчанлик медианасига эришилмади. Ўсма жараёнининг стабилизацияси ва прогрессияланишида медиана мос равишда 18 ва 15 ойни ташкил этди.

10-жадвал

Қовуқ инвазив саратони беморларининг нур терапия самарасига қараб умумий ва рецидивсиз яшовчанлиги (%)

Интерваллар (ойлар)	Самара								Log Rank (Mantel-Cox)
	Тўлиқ регрессия		Қисман регрессия		Стабилизация		Прогрессиялан иш		
	Рецидивсиз яшовчанлик								Хи-квадрат
	М	m	М	m	М	m	М	m	
12	86,80	3,70	78,10	3,55	46,96	4,38	16,80	2,00	27,091
24	81,80	4,18	67,80	3,77	40,13	4,73	11,30	2,16	32,667
36	77,30	3,96	61,50	3,58	38,91	4,68	8,29	2,16	33,130

Бу 5-расмдаги умумий яшовчанлик эгрилигида аниқ кўрсатилган.



5-расм. Қовуқ инвазив саратони беморларининг нур терапия клиник самарасига қараб ва кейинги даврдан бош тортган беморларда умумий яшовчанлик (%)

Кўп омилли таҳлил 5 йиллик яшовчанлик ва рецидивланиш эҳтимолини баҳолаш учун прогностик моделни ишлаб чиқишга имкон берди. Прогностик белгиларнинг вазн коэффициентлари йиғиндиси ≥ 0 бўлган беморларда 5 йиллик яшовчанлик эҳтимоли 78,8% ва рецидивнинг йўқлиги 67% билан яхши прогнозга эга бўлишди. < 0 суммасида прогноз 5 йил ичида ўлим эҳтимоли 80% ва рецидив 72% билан ёмон деб топилди.

Беморларнинг ёши, уретра тешигига ва қовуқ бўйнига ўсма тарқалиши,

**Инвазив қовуқ саратонини даволашдан сўнг яшовчанлик
прогностик омилларининг ифодаланганлик даражаси ва касаллик
ёшининг ажратилган вазни матрицаси**

Белги номи	Белги градацияси	Градациянинг рақамли қиймати	
		Яшовчанлик	Касаллик ёши
1. Жинси	Эркак	+11	+2 +82
	Аёл	+66	
2. Босқич	T _{2a}	+45	+63
	T _{2б}	+16	-15
3. Ўсманинг ўсиш табиати	Папилляр	+56	+52
	Солид	+28	-4
	Инфилтратив	-3	-68
4. УТТ маълумотиغا кўра гидронефрознинг мавжудлиги	Йўқ	+35	+57
	Бор	-121	-197
5. Ажратиш урографияси маълумотиغا кўра гидронефрознинг мавжудлиги	Йўқ	+8	+31
	Бор	-70	-102
6. Урография маълумотиغا кўра буйракларнинг ажратиш функцияси	бузилмаган	+40	+34
	бир томонда пасайган	-36	-48
	бир томонда йўқ	-120	-180
7. Нур терапия самараси	тўлиқ регрессия	+125	+53
	қисман регрессия	+85	-27
	стабилизация	-80	0
	прогрессияланиш	-96	0
	баҳоланмаган	-95	
8. жарроҳлик амалиёти тури	Трансуретрал резекция	+76	+30
	трансвезикал эксцизия	+150	+43
	қовуқ резекцияси,	+190	+175
	уретероцистостомия	+150	+132
	билан		
9. Даволаш тури	Қодик ўсмани	+96	+11
	жарроҳлик давоси Фақат нур терапия	-95	-102
10. Даводан сўнг диспансеризация	Бор	+72	-
	Йўқ	-95	

ўсма ўлчамлари, унинг кўплиги ва атрофидаги шиллик қаватнинг

ўзгаришлари қараб умумий ва рецидивсиз яшовчанликда статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади.

Ишлаб чиқилган прогностик модел клиник амалиётда касалликнинг кечишини индивидуал прогнослаш ва инвазив қовуқ саратони билан оғриган беморларни даволаш тактикасини режалаштириш учун қўлланилиши мумкин.

Хулоса қилиб айтганда, қуйидаги хулосаларни шакллантириш мумкин: қовуқ инвазив саратони прогнози бир қатор омиллар атрофида детерминацияланади, жумладан Т босқичи ва G дифференциация даражаси, ўсма ўсишининг табиати, регионар лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги, томирларга ва периневрал бўшлиқларга инвазияси, ўсма ҳужайраларининг пloidлиги, ядро полиморфизми ва гиперхроматознинг ифодаланганлиги, гидронефротик трансформациянинг мавжудлиги. Ёмон прогностик омиллар, шунингдек, ўтказилган терапиядан самаранинг йўқлиги ва нерегуляр диспансер кузатуви ҳисобланади.

Қовуқ инвазив саратони билан оғриган беморларнинг прогнози Т ва G градациясининг ошиши, ўсма ўсишининг инфилтратив табиати, регионар лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги, қон ва лимфа томирларига перинеурал бўшлиқларга ўсма инвазияси, хромосомаларнинг анеуплоид тўплами, кучли полиморфизм ва хавфли ўсма ҳужайра ядроларининг гиперхроматози, гидронефротик трансформация, ўтказилаётган терапиянинг ва диспансер кузатувнинг самарасизлиги билан ёмонлашади.

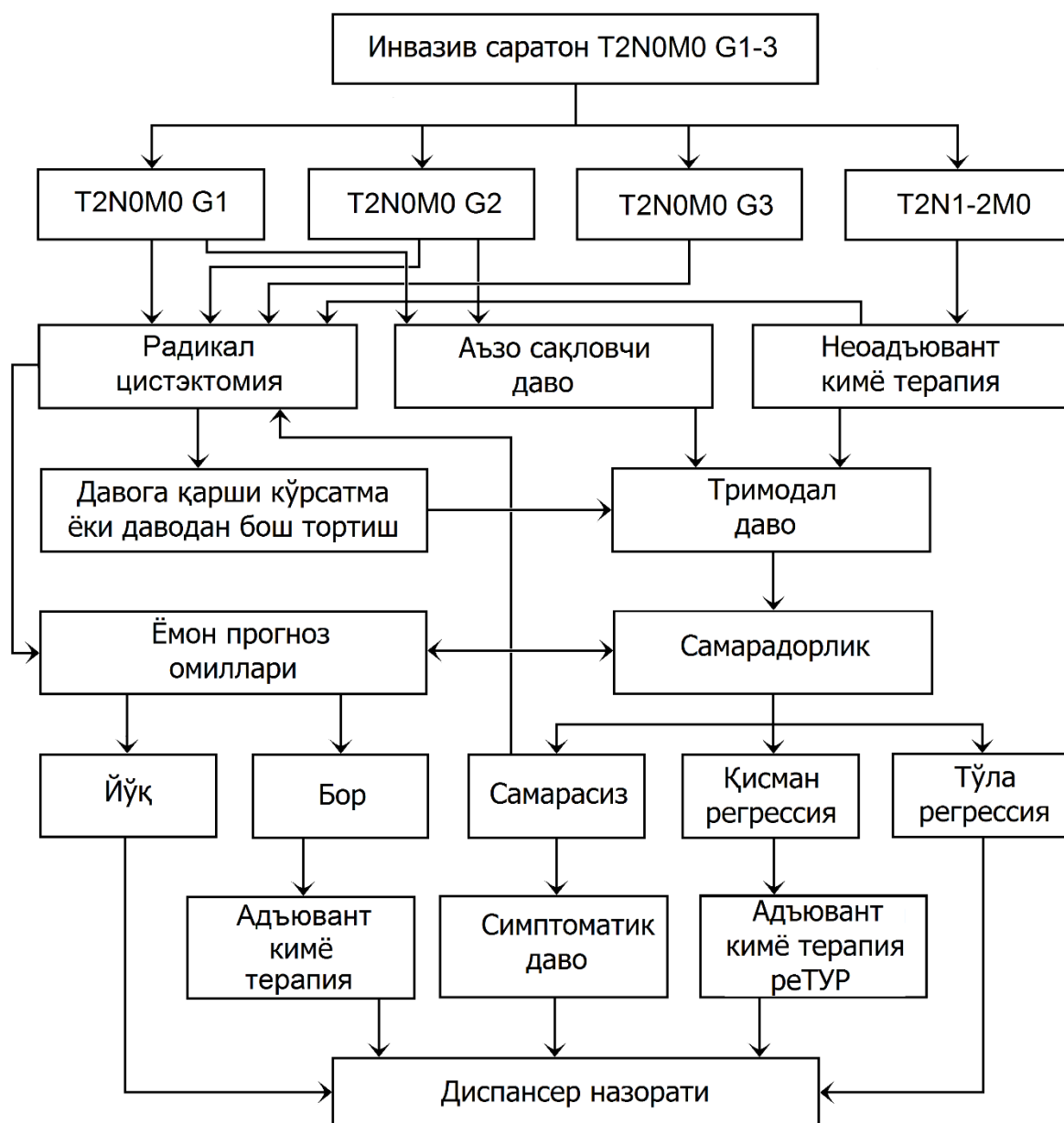
Қовуқ инвазив саратонини даволаш усуллари таҳлил қилиш асосида 4-схемада келтирилган терапевтик тактика алгоритми ишлаб чиқилди.

Қовуқ карциномасини даволашга бағишланган бобнинг якунида далилларга асосланган тиббиёт тамойилларини қўллаган ҳолда адабиёт маълумотлари ва ўз тадқиқотларимиз натижаларини ҳар томонлама таҳлил қилиш асосида асосий қоидаларни умумлаштириш мақсадга мувофиқдир.

Илмий адабиётларда қовуқ карциномаси беморларини мунтазам диспансер назорати остида даволашнинг узоқ муддатли натижалари етарли даражада ёритилмаган. Шу муносабат билан, биз инвазив қовуқ саратони билан 110 беморларнинг яшовчанлик даражасини ретроспектив таҳлили ўтказилди.

Методология: биринчи босқичда барча беморларга ТУР ўтказилди, сўнгра GC схемаси бўйича кимёмодуляция билан СЎД 58-68 Гр гача радикал режимда дистанцион нур терапия ўтказилди. Тримодал терапия туганидан 1-2 ой ўтгач, клиник самара баҳоланди. Ўсманинг тўлиқ регрессиясида беморлар диспансер назоратига чиқарилди. Қисман регрессия ҳолатида аъзо сакловчи жарроҳлик аралашувлари бажарилди ва кейин диспансер назоратига чиқарилди.

Кузатув протоколи: дастлабки 2 йилда - ҳар 3 ойда мажбурий цистоскопия билан текширув, 5 йилгача - ҳар 6 ойда, кейинчалик - ҳар йили бутун умр. Маҳаллий рецидив бўлмаса, ҳар 6 ойда қорин бўшлиғи, кичик чанок аъзолари ультратовуш текшируви ва ўпка рентгенографияси ўтказилди. Бошқа текширувлар кўрсатмаларга мувофиқ бажарилди. Рецидив аниқланганда турли ҳажмлардаги жарроҳлик давоси амалга оширилди.



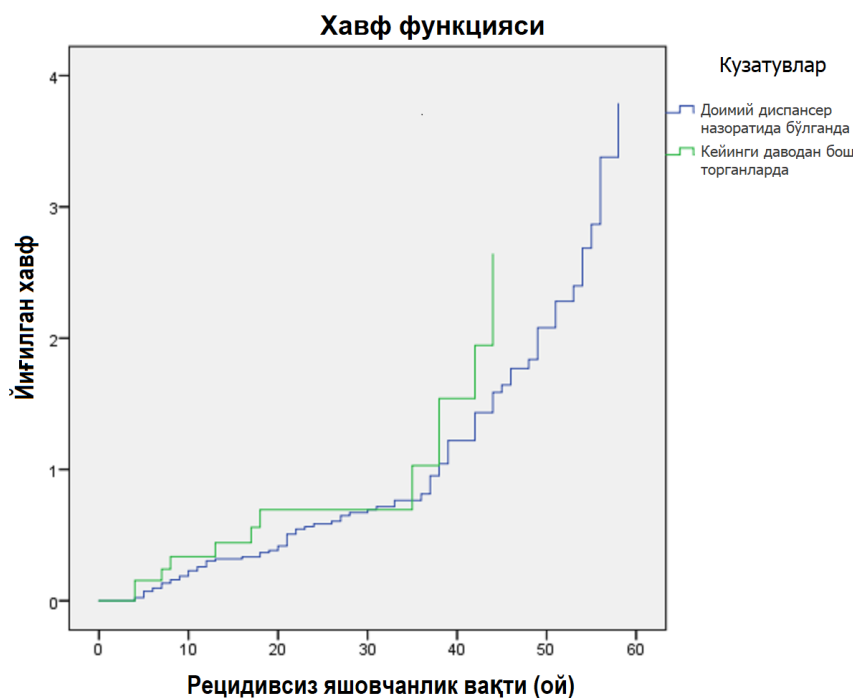
Натижалар: икки гуруҳ беморларнинг яшовчанлик даражасининг қиёсий таҳлили ўтказилди. Биринчи гуруҳ (n=54, 49,1%) мунтазам равишда кузатилган ва тегишли даволанган беморлардан иборат бўлди.

12-жадвал

Диспансер назоратида турган ва даводан бош тортиш қовуқ инвазив саратони беморларининг умумий яшовчанлиги (%)

Интервал (ой)	Яшовчанлик				Log Rank (Mantel-Cox)	
	Доимий диспансер назоратида бўлганда		Кейинги даводан бош торганларда		Хи-квadrat	P
	M	m	M	m		
12	81,30	2,40	78,93	5,95	0,115	0,735
24	72,80	2,48	61,6	6,08	0,407	0,0523
36	65,60	5,63	48,00	9,22	0,542	0,0461

Иккинчи гуруҳ (n=56, 50,9%) нур терапиясидан кейин кейинги кузатувни рад этган беморлардан иборат бўлди. 3 йиллик умумий яшовчанлик биринчи гуруҳда 65,6%, иккинчисида – 48,0% ($p<0,05$) ни ташкил этди. Биринчи гуруҳда яшовчанлик медианасига эришилмади, иккинчи гуруҳда – 18,1 ойни ташкил қилди.



6-расм. Тадқиқот гуруҳларида яшовчанлик вақти учун ўртача қиймат ва медианалар

Хулосалар: қовуқ саратонини махсус даволаш сўнг мунтазам диспансер кузатуви кейинги кузатув ва даволашдан бош тортган беморларга нисбатан умумий яшовчанликни 2,3 баробар оширишга имкон беради.

ХУЛОСАЛАР

“Қовуқ мушак-инвазив саратонини даволашда тримодал терапия” мавзусида фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Қовуқ инвазив саратонини даволашга комплекс ёндашув, қолдиқ ўсма мавжуд бўлганда, куратив нур терапия ва кейинчалик аъзо сақловчи жарроҳлик амалиётини ўз ичига олади ва юқори самарадорликни кўрсатади. Беморларнинг 84,5 фоизида ўсма жараёнининг тўлиқ регрессиясига эришиш ва аъзонинг функционал яхлитлигини сақлаш ушбу стратегиянинг муҳим терапевтик салоҳиятидан далолат беради. Кўп омилли таҳлил беморларнинг умр кўриш давомийлиги ва бирламчи ўсманинг тарқалиш даражаси (TNM таснифи бўйича), шунингдек унинг радикал даво даражаси ўртасидаги статистик жиҳатдан аҳамиятли корреляцияни аниқлади ($p<0.001$). Ушбу маълумотлар, узоқ муддатли кўрсаткичларни яхшилаш учун, инвазив қовуқ

саратонини эрта аниқлаш ва агрессив даволашни жуда муҳим эканлигини кўрсатади.

2. Қовуқ инвазив саратонини даволашда реэндожарроҳлик усулларида фойдаланиш чекланган, аммо кўрсатмалар муҳим. Уларнинг самарадорлиги тримодал терапиядан сўнг юзаки қолдиқ ўсмаларда, шунингдек, T_{2a} саратон босқичида комбинацияланган ёки комплекс даволаш доирасида энг аниқроқ намоён бўлади. Клиник синовни бизнинг мета-таҳлилимиз ўсманнинг чуқурроқ инвазиясида тримодал терапия самарадорлигини статистик муҳим пасайишини кўрсатди ($p < 0.05$). Ушбу натижалар тримодал даволаш учун беморни эҳтиёткорлик билан танлаш зарурлигини ва терапевтик қарорларни қабул қилишда мултидисциплинар ёндашувнинг аҳамиятини кўрсатади.

3. Қовуқ саратони билан оғриган беморларда прогностик омилларнинг кўп омилли таҳлили бир қатор статистик аҳамиятли ёмон прогностик предикторларини аниқлади ($p < 0,05$). Буларга қуйидагилар киради: TNM таснифига кўра "T" ва "G" градиацияларнинг ошиши, регионар лимфа тугунларида метастазларнинг мавжудлиги, гидронефротик трансформация, терапевтик самаранинг йўқлиги ва ихтисослаштирилган даводан сўнг ноадекват диспансер назорати. Регрессион таҳлил ушбу ҳар бир омилларнинг мустақил прогностик қийматини тасдиқлади. Ушбу маълумотлар цистэктомия фойдасига терапевтик ёндашувлар хавф стратификацияси ва персонализациясида муҳим клиник аҳамиятга эга.

4. Фармако-иқтисодий таҳлил диагностика ва даволашнинг ягона минтақалараро стандартлари йўқлиги сабабли, мажбурий тиббий суғурта тизимида беморларни даволаш нархларининг сезиларли ўзгарувчанлигини аниқлади. Далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланган беморларни бошқариш бўйича клиник протоколларнинг жорий этилиши қовуқ саратони учун терапевтик ва диагностика жараёнини оптималлаштиради. Бу нафақат кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилайдди, балки соғлиқни сақлаш ресурсларини самарали тақсимлашга ҳисса қўшадиган зарур харажатларни аниқроқ ҳисоблашни таъминлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04.12.2019.Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

ТУЙЧИЕВ АНВАР ПАРДАБАЕВИЧ

**ТРЕХМОДАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-
ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за №B2020.3.PhD/Tib1445.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель:	Бойко Елена Владимировна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Гафур-Ахунов Мирза-Али Алиярович доктор медицинских наук, профессор Рахимов Нодир Махамматкулович доктор медицинских наук
Ведущая организация	Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии по присуждению ученых степеней (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2025 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, профессор

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. Рак мочевого пузыря, согласно данным Global Cancer Statistics 2022, занимает 9-е место среди злокачественных опухолей по распространенности в мире, и «... в 2022 году по всему миру 614 298 человек заболели раком мочевого пузыря, что на 7,1% больше, чем в 2020 году...»¹. Средний возраст постановки диагноза составляет 65–70 лет, однако среди молодых пациентов также отмечается тенденция к росту заболеваемости. В 70% случаев заболевание выявляется на ранней стадии (немышечно-инвазивный рак), однако высокий уровень рецидивов (60–70%) требует длительного наблюдения и повторного лечения. Мышечно-инвазивный рак из-за агрессивного течения и высокого риска метастазирования снижает пятилетнюю выживаемость до 40–50%. Основные методы лечения включают трансуретральную резекцию, цистэктомию, химиотерапию, иммунотерапию (BCG, ингибиторы контрольных точек). Несмотря на развитие таргетной терапии, иммунотерапии и лучевой терапии в последние годы, лечение местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря остается одной из актуальных проблем современной онкологии.

В мире проводятся многочисленные научные исследования, направленные на оптимизацию современных терапевтических подходов в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В настоящее время для выявления и удаления опухолей применяется фотодинамическая диагностика. Некоторые авторы сообщают о высокой эффективности элементов фотодинамики в комбинации с ТУР при лечении опухоли - 29,9% рецидивов против 56,6% после только ТУР. Возможность точечного удаления мелких опухолевых образований при помощи высокоинтенсивного лазерного излучения привела к более широкому применению метода. Общая частота рецидивов в стадии T1 после лазерной деструкции опухоли варьировала от 33% у первичных больных до 54% у пациентов с рецидивами заболевания. В то же время другие авторы существенной разницы после ТУР и ЛДО не выявили. Высокая вероятность рецидива в первые 3 месяца показывает, что ТУР опухоли не является достаточным лечебным мероприятием. Поэтому необходимо рассматривать назначение адъювантной терапии всем пациентам. Несмотря на успехи в лечении, хирургическое лечение остается самым эффективным способом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, что и несмотря на проводимые исследования, научные изыскания, посвященные тримодальной терапии при раке мочевого пузыря, продолжают иметь особое значение.

В Республике Узбекистан реализуется комплекс мер, направленных на модернизацию системы здравоохранения в соответствии с международными стандартами, включая совершенствование ранней диагностики и лечения

¹ https://worldbladdercancer.org/news_events/globocan-2022-bladder-cancer-is-the-9th-most-commonly-diagnosed-worldwide/

онкологических заболеваний. В рамках семи приоритетных направлений стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены задачи по повышению качества оказания квалифицированной медицинской помощи населению. В связи с этим, поставлены задачи «...по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг...»². В этой связи, исследования, направленные на оптимизацию современных терапевтических подходов к лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, является перспективным направлением в медицине.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28.01.2022 "О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы", Указа Президента УП-5590 от 07.12.2018 "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан", в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На современном этапе трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря является методом выбора, практически вытеснив открытую резекцию благодаря меньшей инвазивности, возможности многократного применения и сохранения емкости мочевого пузыря. Однако литературные данные свидетельствуют о высокой частоте ранних рецидивов (до 70% в первые 2-8 недель после ТУР), увеличивающейся до 80% через 3 месяца и достигающей 90% в течение первых 5 лет (Brauers A. et al., 2016; Jahnsen S., 2015; Sylvester R.J. et al., 2016; Herr H.W. et al., 2017). Это ставит вопрос о возможности пропуска опухолей при первичной ТУР. Рецидивирование обусловлено мультицентричностью опухолевых очагов, наличием недиагностированной карциномы *in situ* и вероятностью имплантации опухолевых клеток во время ТУР (И.Г. Русаков и др., 2013). Кроме того, отмечается значительный риск наличия резидуальной опухоли после ТУР (33-65%) и недооценки стадии заболевания (до 30%) при отсутствии или недостаточном исследовании мышечной ткани. Учитывая кардинальные различия в лечении опухолей стадий T₁ и T₂, а также для контроля качества первичной ТУР, было предложено проведение повторной ТУР (second look TUR, SL TUR) (Herr H.W., 1999; Klan R., 2014).

В Узбекистане исследования рака мочевого пузыря представлены работами д.м.н., профессора Тилляшайхова М.Н. (2008) и д.м.н. Вахабова О.У.

²Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы».

(2009), посвященными инвазивным формам заболевания. Бабакулов Ш.Х. (2018) в своей диссертации рассматривал хирургическое лечение неинвазивного рака мочевого пузыря с применением интравезикальной инстилляции пробиотиков. Работы к.м.н. Хасанова Ш.Т. (2019) освещают сравнительную характеристику методов детубуляризации и безтубуляризации при формировании артифициального мочевого пузыря при инвазивном раке. В работе Хашимова Р.А. (2023г) описаны результаты лечения неинвазивного рака мочевого пузыря методом удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком при трансуретральной резекции мочевого пузыря.

Высокая частота рецидивирования после трансуретральной резекции (ТУР) обуславливает необходимость разработки более агрессивных моделей лечения, совершенствования методов ранней диагностики рецидивов, уточнения стадирования заболевания и оптимизации профилактических стратегий. Вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ РСНПМЦОиР по теме "Разработка лазерной и квантовой аппаратуры на основе фиброколонооптики для лечения рака мочевого пузыря" (2020-2022 гг.).

Цель исследования: Оптимизация результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря путем разработки и внедрения научно-обоснованного протокола тримодальной терапии, регламентирующего лечебные подходы и повышающего эффективность терапевтического процесса.

Задачи исследования:

модифицировать и стандартизировать протокол тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря стадии T₂, включая оптимизацию дозиметрического планирования лучевой терапии и режимов химиосенсибилизации;

провести сравнительный анализ непосредственных, ближайших и отдаленных результатов модифицированной тримодальной терапии в сравнении со стандартными подходами при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря стадии T₂N₀-1M₀, с оценкой токсичности, качества жизни и функциональных исходов;

оценить показатели общей, безрецидивной и опухоль-специфической выживаемости пациентов в зависимости от применяемого метода лечения, с идентификацией клинических, патоморфологических прогностических факторов рецидивирования и прогрессирования заболевания;

провести комплексную оценку медико-экономической эффективности разработанного метода тримодальной терапии в лечении инвазивного рака мочевого пузыря, включая анализ "затраты-эффективность" и оценку качества жизни с учетом сохранения органа.

Объектом исследования явились 102 пациентов с раком мочевого пузыря, проходивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии в период 2016-2022 гг.

Предметом исследования являлись гистологические препараты, полученные при трансуретральной резекции, истории болезни, амбулаторные карты, данные канцер-регистра. Изучены непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения инвазивного рака мочевого пузыря с учетом медицинской и экономической эффективности.

Методы исследования включали клинические, ультразвуковые, магнитно-резонансно-томографические, патоморфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования:

доказана эффективность применения лучевой терапии на фоне ТУР и радиомодификаторов при наличии противопоказаний к цистэктомии на стадии T₂ мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, за счет ограничения распространения опухоли и снижения ее дальнейшего роста;

доказано, что при применении тримодальной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря сохранение детрузорной функции мочевого пузыря предотвращает развитие синдрома нижних мочевых путей и отсутствие мочевой стомы способствует улучшению качества жизни;

доказана высокая эффективность применения тримодальной терапии при мышечно-инвазивной стадии T_{2a} и градации G1 рака мочевого пузыря за счет высокой чувствительности к лечению;

доказана эффективность применения тримодальной терапии в тактике лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря стадии T₂N₁M₀ в случаях противопоказаний к радикальному хирургическому лечению за счет проведения неoadъювантной полихимиотерапии, которая способствует уменьшению регионарных лимфатических узлов и снижению объема опухоли.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

на основании полученных данных разработан и внедрен в клиническую практику оптимизированный протокол тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, включающий детализированные рекомендации по селекции пациентов, планированию лечения и последующему мониторингу;

сформулированы четкие критерии отбора пациентов для тримодальной терапии, основанные на комплексной оценке клинических, патоморфологических характеристик опухоли. Разработана система стратификации риска, позволяющая идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания на до- и послеоперационных этапах лечения;

предложенный метод тримодальной терапии, включающий максимальную трансуретральную резекцию опухоли с последующей лучевой терапией и радиосенсибилизирующей химиотерапией, продемонстрировал высокую эффективность в отношении локального контроля заболевания и

сохранения функции мочевого пузыря. Метод может быть рекомендован к широкому внедрению в онкоурологическую практику как альтернатива радикальной цистэктомии у тщательно отобранных пациентов;

внедрение разработанного протокола тримодальной терапии в клиническую практику позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения, включая повышение показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также сохранение функционального мочевого пузыря у большинства пациентов;

проведенный фармакоэкономический анализ продемонстрировал экономическую целесообразность применения тримодальной терапии у селективной группы пациентов по сравнению с радикальной цистэктомией, учитывая снижение затрат на лечение осложнений и улучшение качества жизни пациентов;

разработаны рекомендации по оптимизации диспансерного наблюдения пациентов после тримодальной терапии, включая схему и частоту контрольных обследований, что позволяет своевременно выявлять рецидивы заболевания и проводить salvage-терапию.

Достоверность результатов исследования подтверждена соответствием примененных в работе современных методов и подходов, соответствием полученных результатов с теоретическими данными, методической обоснованностью проведенных исследований, достаточным количеством больных, применением в исследованиях современных и статистических методов, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Разработан алгоритм персонализированного подхода к лечению пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря стадии T₂N₀₋₁M₀, учитывающий индивидуальные характеристики опухоли и пациента, что позволяет оптимизировать терапевтическую стратегию, повысить показатели выживаемости и улучшить качество жизни больных.

Разработаны рекомендации по оптимизации диспансерного наблюдения пациентов после тримодальной терапии, включая схему и частоту контрольных обследований, что позволяет своевременно выявлять рецидивы заболевания и проводить salvage-терапию.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 09/50 от 26 ноября 2024 года:

Первая научная новизна: доказана эффективность применения лучевой терапии на фоне ТУР и радиомодификаторов при наличии противопоказаний к цистэктомии на стадии T₂ мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, за счет ограничения распространения опухоли и снижения ее дальнейшего роста. Данный метод внедрен в практику приказом № 76 от 27 сентября 2024 года в отделении общей хирургии Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, а также приказом № 67 от 27 сентября 2024 года в

хирургическом отделении Сырдарьинского областного филиала данного центра. *Социальная эффективность*: применение лучевой терапии на фоне ТУР и радиомодификаторов при противопоказаниях к цистэктомии на стадии T₂ мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря позволило ускорить реабилитацию пациентов с раком мочевого пузыря и улучшить их качество жизни. *Экономическая эффективность*: за счет применения лучевой терапии на фоне ТУР и радиомодификаторов при противопоказаниях к цистэктомии на стадии T₂ мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря продолжительность госпитализации таких пациентов была сокращена в 2 раза, потребность в дополнительной медикаментозной терапии снижена на 50%, а общие затраты на одного пролеченного пациента уменьшены на 17%. *Заключение*: применение лучевой терапии на фоне ТУР и радиомодификаторов при противопоказаниях к цистэктомии на стадии T₂ мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря позволило снизить затраты на одного пациента на 17%, что в свою очередь улучшило качество жизни пациентов.

Вторая научная новизна: доказано, что при применении тримодальной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря сохранение детрузорной функции мочевого пузыря предотвращает развитие синдрома нижних мочевых путей и отсутствие мочевого стома способствует улучшению качества жизни. Данный метод внедрен в практику приказом № 76 от 27 сентября 2024 года в отделении общей хирургии Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, а также приказом № 67 от 27 сентября 2024 года в хирургическом отделении Сырдарьинского областного филиала данного центра. *Социальная эффективность*: применение тримодальной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, благодаря сохранению детрузорной функции, предотвращению развития синдрома нижних мочевых путей и отсутствию мочевого стома, позволило улучшить качество жизни пациентов и повысить показатели медицинской реабилитации. *Экономическая эффективность*: сохранение детрузорной функции, предотвращение развития синдрома нижних мочевых путей и отсутствие мочевого стома при применении тримодальной терапии у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря способствовали улучшению качества жизни, более быстрому восстановлению трудоспособности и снижению уровня инвалидности, что позволило сократить государственные расходы на 25%. *Заключение*: применение тримодальной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря способствовало улучшению качества жизни пациентов, более раннему восстановлению трудоспособности и снижению уровня инвалидности, что позволило сократить государственные расходы на 25% и уменьшить количество койко-дней на 1–2 дня.

Третья научная новизна: доказана высокая эффективность применения тримодальной терапии при мышечно-инвазивной стадии T_{2a} и градации G1 рака мочевого пузыря за счет высокой чувствительности к лечению. Данный метод внедрен в практику приказом № 76 от 27 сентября 2024 года в отделении общей хирургии Ферганского филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, а также приказом № 67 от 27 сентября 2024 года в хирургическом отделении Сырдарьинского областного филиала данного центра. *Социальная эффективность*: высокая чувствительность к лечению при мышечно-инвазивной стадии T_{2a} и градации G1 рака мочевого пузыря позволила достичь высокой эффективности тримодальной терапии, что способствовало более ранней активизации пациентов, сокращению срока пребывания в стационаре и улучшению качества жизни. *Экономическая эффективность*: высокая чувствительность к лечению при мышечно-инвазивной стадии T_{2a} и градации G1 рака мочевого пузыря позволила достичь высокой эффективности тримодальной терапии, что обеспечило более раннюю активизацию пациентов, сокращение срока госпитализации и улучшение качества жизни, в результате чего государственные расходы были снижены на 15%. *Заключение*: применение тримодальной терапии при мышечно-инвазивной стадии T_{2a} и градации G1 рака мочевого пузыря за счет высокой чувствительности к лечению позволило достичь высокой эффективности, что способствовало ранней активизации пациентов, сокращению срока пребывания в стационаре, снижению государственных расходов на 15%, улучшению качества жизни пациентов и сокращению количества койко-дней на 1–2 дня.

Четвёртая научная новизна: доказана эффективность применения тримодальной терапии в тактике лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря стадии T₂N₁M₀ в случаях противопоказаний к радикальному хирургическому лечению за счет проведения неoadьювантной полихимиотерапии, которая способствует уменьшению регионарных лимфатических узлов и снижению объема опухоли. Данный метод внедрён в практику приказом № 76 от 27 сентября 2024 года в отделении общей хирургии Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, а также приказом № 67 от 27 сентября 2024 года в хирургическом отделении Сырдарьинского областного филиала данного центра. *Социальная эффективность*: проведение неoadьювантной полихимиотерапии, способствующей уменьшению регионарных лимфатических узлов и снижению объёма опухоли, позволило достичь высокой эффективности тримодальной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря стадии T₂N₁M₀ у пациентов с противопоказаниями к радикальному хирургическому лечению, что привело к улучшению качества жизни и ускорению реабилитации. *Экономическая эффективность*: проведение неoadьювантной полихимиотерапии, способствующей уменьшению регионарных лимфатических узлов и снижению объёма опухоли, повысило эффективность тримодальной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря стадии T₂N₁M₀, что позволило улучшить качество жизни пациентов, ускорить реабилитацию и сократить государственные расходы на одного пациента примерно на 10%. *Заключение*: проведение неoadьювантной полихимиотерапии, способствующей уменьшению регионарных

лимфатических узлов и снижению объёма опухоли, повысило эффективность тримодальной терапии при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря стадии T₂N₁M₀ у пациентов с противопоказаниями к радикальному хирургическому лечению, что позволило сократить государственные расходы на одного пациента примерно на 10%, улучшить качество жизни и уменьшить количество койко-дней на 2–3 дня.

Представлено в Министерство здравоохранения Республики Узбекистан письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии №02-03/653 от 19 ноября 2024 года по внедрению в других учреждения здравоохранения вышеизложенных 4 научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании А.П.Туйчиева «**Трёхмодальная терапия в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря**».

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 2 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 11 научные работы, из них: 3 журнальных статей, в том числе, 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов DSc диссертаций, 1 методическая рекомендация, 7 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современный взгляд на диагностику, лечения и ведения мышечно-инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря (обзор литературы)**» проведен глубокий анализ, обобщение и систематизация научной информации о современном эпидемиологическом статусе, современных видах диагностики и лечения мышечно-инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря. Изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме, рассмотрено современное состояние проблемы изучения видов хирургического и консервативного лечения рака мышечно-инвазивного уротелиального рака мочевого пузыря и

их влияние на заболевания, сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены цель и задачи научного исследования.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» дана общая характеристика клинического материала и использованных методов исследования. Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в отделениях онкоурологии. Исследование имело ретроспективный и проспективный характер. Критериями включения в исследование были: опухоль мочевого пузыря в стадии $pT_{2a-6}N_0M_0$, которые получали ТУР+химиотерапия, тримодальную терапию и радикальную цистэктомия. Критерии исключения составили: Стадии более T_{3-4} , с отдаленными метастазами и локо-регионарными метастазами в лимфатические узлы, а также синхронные и метасинхронные первично-множественные злокачественные опухоли. Учитывая выше описанные критерии, когорта больных составила 102 больных, из них $n=33$ (32,3%) больных- контрольная группа (группа 1), которым проведено стандартная цистэктомия. Вторая группа (группа 2) составила $n=33$ (32,3%) пациента, которым проведена ТУР+ адьювантная химиотерапия по схеме цисплатин+гемцитабин, и третья группа которым проведено тримодальная терапия $n=36$ (35,3%) по следующей схеме: ТУР+ лучевая терапия в режиме гипофракционирования (СОД 55Грей за 20 фракции)на ложе опухоли (boots), радиосенсибилизация проводилась цисплатином 100 мг/м² каждые 3 недели.

Из выбранной когорты пациентов доля мужчин было 90 (88,24±3,19%), доля женщин 12(11,76±3,19%). Средний возраст составил составил 54,6±1,5 (24-96) года. Медиана максимального размера опухолей ($n=102$)была 1,3 (1,9-2,5)см. Единичные опухоли выявлены у 72(70,68%), мультицентричные 20(29,4%) больных. Поражение дна мочевого пузыря опухолью отмечено у 16(15,69±3,6%) больных, боковые стенки – 39 (38,24±4,81%), передняя стенка – 10 (9,8±2,94%), задняя стенка 31 (30,39±4,55%) больных . Опухоли категории pT_{2a} удалены у 45(44,1±5,69%) и pT_{2b} –у 57(55,8±6,47%) пациентов, статистических идентичны в сравниваемых группах.

Градация опухоли по степени злокачественности была следующая: G2-43 (42,1%), G3-59(57,84%). Как видно в большинстве случаев опухоли имели среднюю или низкую степень градации дифференцировки. По классификации EORTC риск развития рецидива имел следующую картину: низкий low-risk 20(19,6±6,97%), средний intermediate 45(44,1±7,77%), высокий high 23 (22,5±7,2%), очень высокий-highest 14 (13,7±5,14). Единичные образования обнаружены у 77 (75,9±4,26%) пациентов, в то время как множественные выявлены у 25 (25,4±4,26%) больных. Опухоли до 2 см выявлено у 19 (18,6%) больных, от 2 до 3 см отмечено в 52 (50,98%) случаях, до 4 см выявлено у 17 (16,67%) больных, более 4 см выявлено у 14 больных.

В описательной характеристике сравниваемых групп использовано U-критерий Манна — Уитни, критерий χ^2 Пирсона. Между основными и контрольными группами статистических различий по полу, возрасту,

категориям T, группам риска рецидивирования и прогрессирования, EORTC, степеням гистологической дифференцировки опухолей длительности сроков наблюдения не выявлено ($p>0,05$). Послеоперационное наблюдение за больными проводилось методом УЗИ и цистоскопии. При подозрительных случаях проводилась контрольная биопсия и за рецидив принимали, когда имело гистологическое подтверждение. Прогрессирование болезни мы считали в случае развития мышечно-инвазивной опухоли в мочевом пузыре либо появления регионарных или отдалённых метастазов. День выявления рецидива или прогрессирования считали точкой последнего контроля.

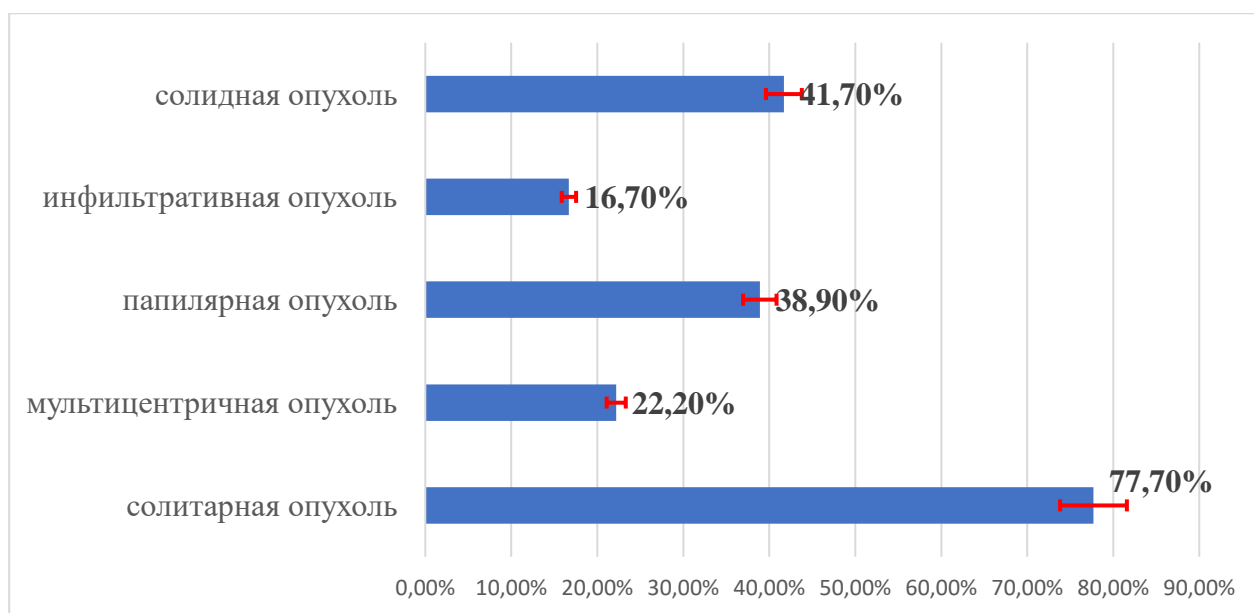
В третьей главе диссертации «Анализ эффективности радикальной цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря» представлены результаты проведенного ретроспективного исследования ближайших и отдаленных результатов радикального лечения 33 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря (табл. 1).

Таблица 1

Основные характеристики материала и результаты лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря

Показатели		Абсолютны е	%
Средний возраст		59,7±0,5	
Пол	Мужчины/женщины	27/6	81,8/18,2
Стадия	pT _{2a} N ₀ M ₀	14	42,4±10,6
	pT _{2b} N ₀ M ₀	19	57,2±8,91
Дифференцировка опухоли	G2	15	45,45±8,67
	G3	18	54,55±8,67
Методы деривации мочи	ортотопическая пластика мочевого пузыря операция	2	6,1
	уретерокутонеостомия	31	94,0
	трансуретероанастомоз односторонней нефростомией	2	6,1
Летальность	послеоперационная	1	3,1
Послеоперационные осложнения	ранние	5	15,2
	поздние	2	27,3

Солидарные опухоли диагностированы у 77,7±6,9% (n=28) пациентов, мультифокальные - у 22,2±6,93% (n=8). По характеру роста: папиллярные новообразования выявлены в 38,9% (n=14) случаев, солидные - в 41,7% (n=15), инфильтративные - в 16,7% (n=6).



В процессе тримодальной терапии 13 (36,1%) пациентов наблюдались реакции в виде цистита. Лечение проводилось без прерывания облучения или в перерыве между курсами. При дальнейшем наблюдении у 7 (19,4%) больных выявлены осложнения в виде лучевых циститов: легкой степени - у 2 (5,6%), средней - у 4 (11,1%), тяжелой - у 1 (2,8%) пациентов. Всем пациентам с осложнениями проводилась консервативная терапия с положительным эффектом.

Клинический эффект достигнут у 34 пациентов, что составляет 94,4% от оцененных случаев. Полная регрессия опухоли зафиксирована у 21 (58,3%) больных. За этими пациентами осуществлялось строгое диспансерное наблюдение с регулярными осмотрами каждые 3 месяца, включая обязательную цистоскопию и ультразвуковой контроль. При выявлении рецидива рассматривался вопрос о хирургическом лечении, преимущественно органосохраняющем. Объем операции определялся размером и локализацией опухоли и не зависел от времени, прошедшего после окончания лучевой терапии.

Стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса после тримодальной терапии констатированы практически в равном количестве случаев, составляя 8,3% (3 больных) и 5,55% (2 пациентов) соответственно. При стабилизации двум больным выполнена цистэктомия, а у остальных были противопоказания к ней.

Таблица 2

Эффективность тримодальной терапии больных инвазивным раком мочевого пузыря

	Абсолютное число	T _{2a} %	T _{2b}
Полная регрессия	21 - 63,6%	14 - 66,6%	7 - 35,4%
Частичная регрессия	10 - 27,8%	9 - 90%	1 - 10 %
Стабилизация	3 - 8,3 %	1 - 3,3%	2 - 66,7
Прогрессирование	2 - 5,55%		2 - 100%

Этим пациентам, а также больным, у которых было прогрессирование онкологического процесса, проводилось симптоматическое лечение.

Наглядно результаты радикальной лучевой терапии инвазивного рака мочевого пузыря представлены в таблице 2.

В результате проведенной тримодальной терапии инвазивного рака мочевого пузыря наиболее часто наблюдалась частичная регрессия новообразования, зафиксированная у 10(27,8%) пациентов.

В ходе исследования была проанализирована эффективность тримодальной терапии в зависимости от стадии опухолевого процесса и суммарной очаговой дозы облучения. При стадии T_{2a} клинический эффект наблюдался у 66,6% пациентов, причем полная регрессия опухоли зафиксирована у 27,2% больных. У пациентов со стадией T_{2b} клинический эффект отмечен в 3,3% случаев, что несколько ниже показателей при T_{2a} (8,3%). Примечательно, что частота стабилизации процесса была сопоставима во всех стадиях. Прогрессирование заболевания не отмечалось при T_{2a}, но достигало максимума (5,55%) при T_{2c} стадии, что статистически значимо (p<0,001).

Таблица 3

Эффективность лучевой терапии в зависимости от стадии опухолевого процесса

	T _{2a} n=24		T _{2c} n=12	
	абс	%	абс	%
Полная регрессия	14	63,6%	7	35,4%
Частичная регрессия	9	27,8%	1	10 %
Стабилизация	1	8,3 %	2	66,7
Прогресирование	0	5,55%	2	100%

Повторное рецидивирование наблюдалось у 6 (16,7%) больных. При этом дважды - у 4 (11,1%), трижды и четыре раза рецидивы выявлялись одинаково часто - у 2 (5,5%) пациентов соответственно. В случае повторных рецидивов у 5 (13,9%) больных выполнена ГУР мочевого пузыря, а у 14 (1,8%) проводилось симптоматическое лечение. Сроки появления последующих рецидивов были различными. Минимальный срок после первого и второго рецидива составил 5,3 месяц, а максимальный - 12,7 месяцев соответственно.

Оценка эффективности лечения проведена у 27 (81,8%) пациентов; 6 (18,2%) больных после ПХТ не явились на контрольный осмотр и отказались от дальнейшего лечения.

Таблица 4

Эффективность комбинированной терапии больных инвазивным раком мочевого пузыря

	Абсолютное число	%
Полная регрессия	12	36,36 %
Частичная регрессия	12	36,36 %
Стабилизация	6	18,18 %
Прогресирование	3	9 %

Стабилизация и прогрессирование опухолевого процесса после ПХТ терапии наблюдались в 18,18 (6 больных) и 9% (3 пациента) случаев соответственно. Наиболее частым результатом ПХТ терапии была частичная регрессия новообразования, зафиксированная у 12 (36,36%) пациентов.

Анализ эффективности терапии в зависимости от стадии показал: - При стадии T_{2a} клинический эффект наблюдался у 90,9% пациентов, с полной регрессией у 36,36% больных. При стадии T_{2b} клинический эффект отмечен в 78,3% случаев. Частота стабилизации процесса была сопоставима во всех стадиях. Прогрессирование заболевания отмечалось при T_{2a} 6,6%, но достигало 1,1% при T_{2b} стадии (p<0,001).

Таблица 5

**Эффективность лучевой терапии в зависимости от стадии
опухолевого процесса**

	T _{2a} n=15		T _{2b} n=18	
	абс	%	абс	%
Полная регрессия	7	46,6%	5	27,7%
Частичная регрессия	6	40%	6	33,3%
Стабилизация	2	6%	4	22,2%
Прогрессирование	1	3%	2	11,1%

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что повторные рецидивы наблюдались у 21,3% пациентов (n=7). Из них у 12,1% (n=4) отмечено два рецидива, а у 9,1% (n=3) - три и четыре рецидива соответственно. При повторном рецидивировании 18,1% больных (n=6) подверглись трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Интервалы между рецидивами варьировали от 6,1 до 16,6 месяцев.

Отдаленные метастазы были выявлены у 15,5% пациентов (n=5), находившихся под диспансерным наблюдением. У 9,1% (n=3) обнаружены одиночные метастазы, у 6,1% (n=2) - множественные. Среднее время до метастазирования составило 17,4 месяца (диапазон 7-37 месяцев) после завершения специального лечения.

Оценка качества жизни 33 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря в отдаленном периоде после ПХТ показала, что у 24,2% (n=8) наблюдались частые обострения осложнений, требующие интенсивной консервативной терапии. Однако у большинства пациентов (75,7%, n=25) отмечено удовлетворительное качество жизни с сохранением собственного мочевого пузыря.

В четвертой главе диссертации «Отделенные результаты лечения инвазивного рака мочевого пузыря тримодальным способом» была выполнена комплексная оценка отделенных результатов лечения в основной и контрольной группах больных. Первая когорта включала пациентов, получивших СОД 59-63 Гр, вторая - 64-69 Гр. Согласно полученным данным (табл. 6), максимальные показатели 3-летней безрецидивной выживаемости наблюдались в первой когорте и составили 48.5±1,53%. Аналогичные показатели во второй когорте были статистически значимо ниже - 42.26±2.38 (p<0.05). Медиана безрецидивной выживаемости на данном сроке наблюдения в первой

когорте составила 26,91 месяцев соответственно, тогда как во второй когорте медиана не была достигнута.

Оценка качества жизни в отдаленном периоде после тримодальной терапии была проведена у 61 пациента с инвазивным раком мочевого пузыря. Частые обострения осложнений специфического лечения, требующие интенсивной консервативной терапии, наблюдались у 4 (6.5%) пациентов. У остальных 57 (93.5%) пациентов отмечалось удовлетворительное качество жизни с сохранением нативного мочевого пузыря.

Таблица 6

Результаты анализа показателей выживаемости пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от эффекта лучевой терапии

Интервал (месяцы)	СОД, Тримодальная терапия				Log Rank (Mantel-Cox)	
	59-63 гр.		64-69 гр.		Chi- квадрат	P
	Безрецидивная выживаемость					
	М	m	М	m		
12	79.8	2,08	73.7	1,23	0,055	0,815
24	60.9	1,48	53,74	3,18	4,014	0,045*
36	48.5	1,53	42,26	2,38	5,617	0,018*

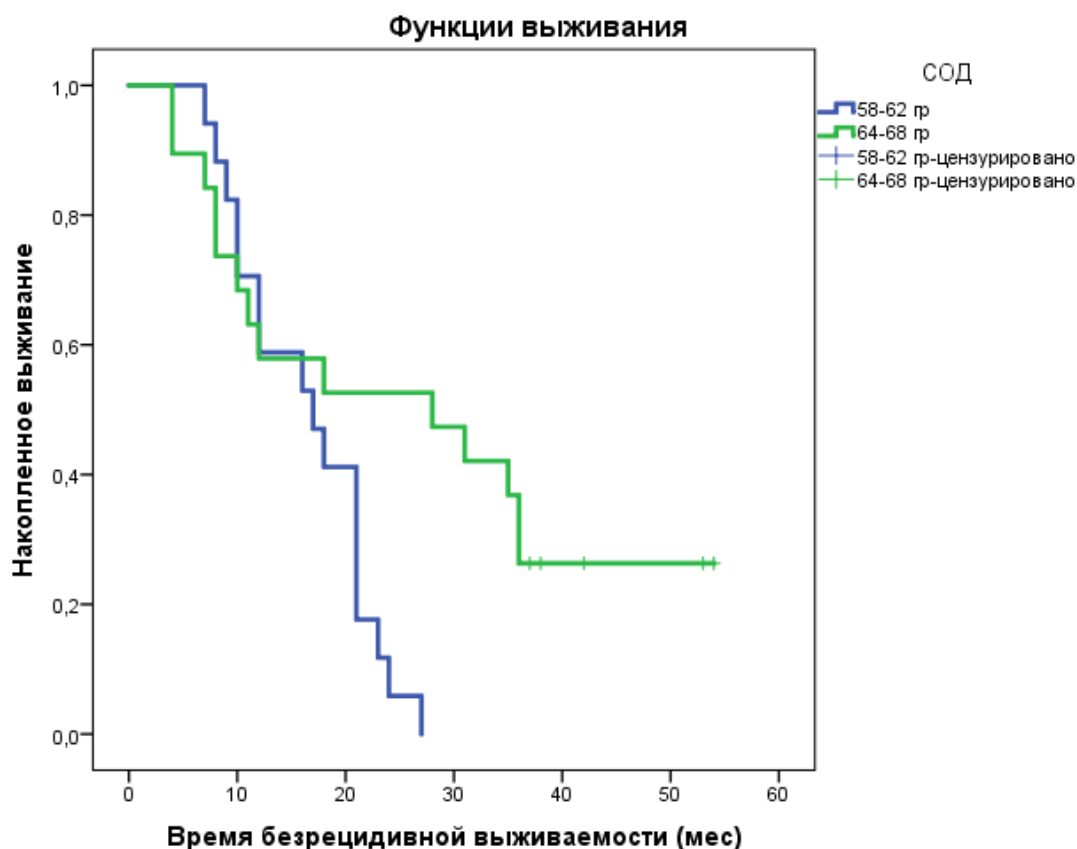


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от дозы облучения

При анализе показателей выживаемости пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от эффекта лучевой терапии были получены следующие результаты. Максимальные показатели 3-летней безрецидивной выживаемости наблюдались у пациентов с полной регрессией опухоли и составили $77,5 \pm 4,1$. При частичной регрессии опухоли аналогичные показатели составили $63,5 \pm 4,9\%$.

Значительное снижение показателей 3-летней общей выживаемости отмечено при стабилизации процесса – $20,6 \pm 4,42\%$. В группе пациентов с прогрессированием заболевания безрецидивная выживаемость составил $6 \pm 1\%$. У пациентов, не явившихся для оценки эффекта лучевой терапии, 3-летняя общая выживаемость составила $26,4 \pm 2,2\%$, что в 2,5 раза ниже, чем у пациентов с клиническим эффектом после облучения, находившихся под постоянным наблюдением и получавших при необходимости хирургическое лечение ($71,5 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$).

Тримодальная терапия по радикальной программе у пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря демонстрирует клинический эффект в 85,5% случаев, с полной регрессией опухоли у 77,5% пациентов. Наибольшая клиническая эффективность наблюдается при стадии T_{2a}, статистически значимо снижаясь с прогрессированием стадии заболевания.

Частота клинического эффекта при суммарных очаговых дозах облучения 59-63 Гр и 63-68 Гр статистически различается (48,5% и 42,67% соответственно, $p > 0,05$). Увеличение дозы на 4-6 Гр не приводит к достоверному повышению частоты полной и частичной регрессии инвазивного переходо-клеточного рака мочевого пузыря.

Частичная регрессия опухоли после лучевой терапии повышает вероятность проведения органосохраняющих операций. Рецидивирование при клиническом эффекте после облучения отмечено у 23,6% пациентов, со средним сроком появления рецидива 19,8 месяцев. У 93,8% пациентов сохраняется удовлетворительная функция мочевого пузыря после лечения.

Выживаемость коррелирует с эффектом и суммарной очаговой дозой лучевой терапии. Максимальные показатели безрецидивной 3-летней выживаемости наблюдаются при полной регрессии опухоли (77,5%). При частичной регрессии эти показатели составляют 63,5%, при стабилизации – 20,6%. В случае прогрессирования заболевания 4-летняя выживаемость не достигнута.

5-летняя общая и безрецидивная выживаемость выше при СОД 64-68 Гр (55% и 51,6% соответственно) по сравнению с СОД 58-62 Гр (42,3% и 38,7% соответственно).

Таблица 7

Общая выживаемость больных инвазивным раком мочевого пузыря в группах по видам органосохраняющего лечения

Вид лечения	Кол-во больных	Общая выживаемость (%)					
		Интервалы (месяцы)					
		12		24		36	
		М	m	М	m	М	m

ТУР+химиотерапия	33/32,35%	86,00	1,40	84,30	1,72	77,00	1,84
Цистэктомия	33/32,35%	98,00	1,10	97,10	1,40	95,00	2,84
Тримодальная терапия	36/35,29%	91,00	2,70	88,00	2,24	82,00	2,58
Log Rank (Mantel-Cox)	Хи-квадрат/P	13,939	0,001	29,913	0,000	46,477	0,000

Анализ отдаленных результатов органосохраняющего лечения инвазивного рака мочевого пузыря продемонстрировал следующие показатели 3-летней выживаемости:

При проведении тримодальной терапии 3-летняя общая выживаемость достигла $82 \pm 2,8\%$. При радикальной цистэктомии общая 3-летняя выживаемость составила 95% .

Медиана общей продолжительности жизни на 3-летнем сроке наблюдения не была достигнута ни в одной из исследуемых групп.

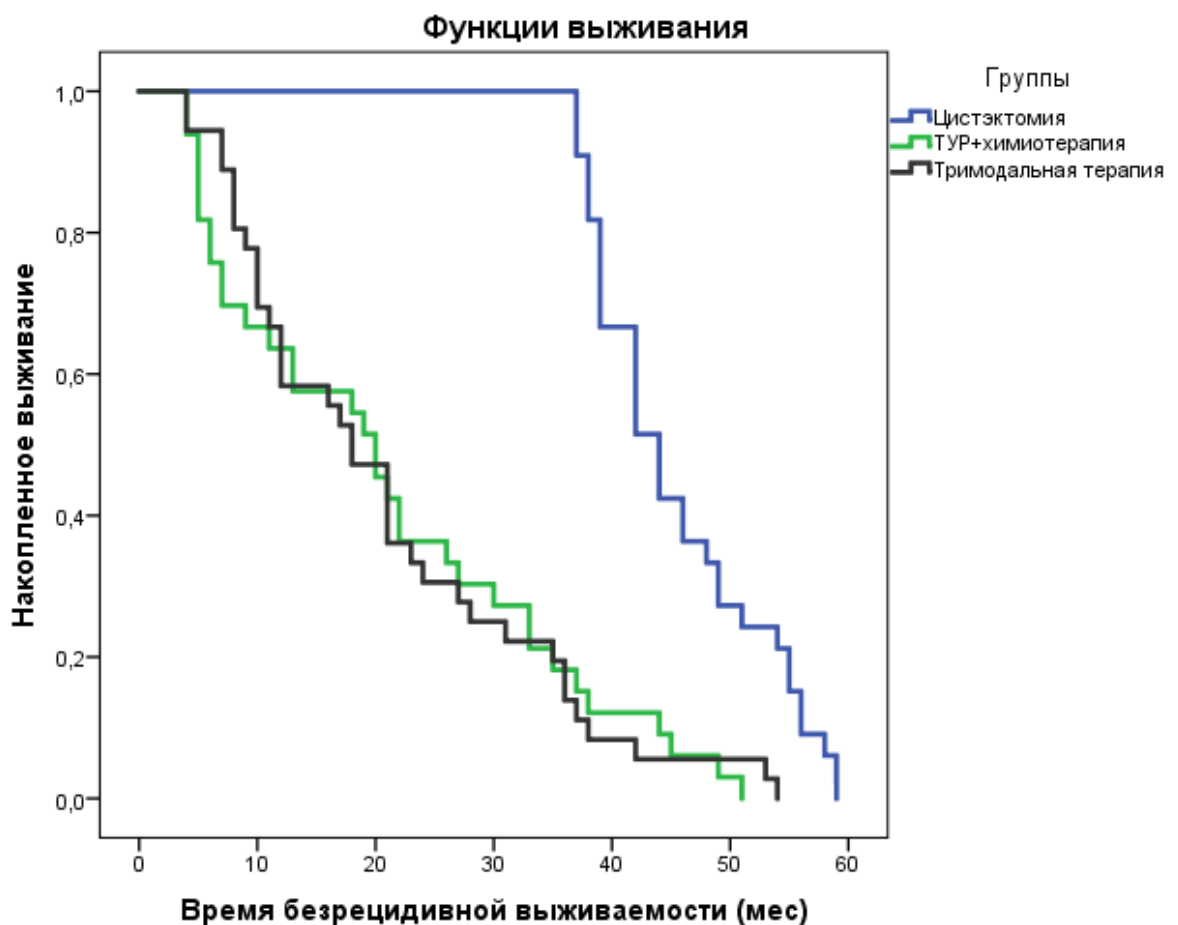


Рис. 2. 3-летняя общая выживаемость больных в зависимости от выбора метода лечения

На основании проведенного исследования получены следующие результаты:

При достижении полной регрессии новообразования после проведения ТУР с адьювантной химиотерапией 3-летняя общая выживаемость пациентов составила $78,4\%$.

Статистически достоверно ($p < 0,05$) установлено, что 3-летняя общая выживаемость после цистэктомии при инфильтративном раке ниже, чем при

комбинации данного вмешательства с лучевой терапией по радикальной программе или в режиме крупного фракционирования (67,5%, 80,8% и 73,3% соответственно).

Сравнительный анализ показателей общей 3-летней выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря стадии T_{2a} выявил статистически значимое (p<0,05) преимущество комбинированного подхода, включающего тримодальную терапию (85,0% и 78,4% соответственно).

Таблица 8

Безрецидивная выживаемость (%) больных инвазивным раком

Интервалы (месяцы)	Стадия				Log Rank (Mantel-Cox)	
	T _{2a}		T _{2b}			
	Безрецидивная выживаемость				Chi-квadrat	P
	М	м	М	м		
12	92,60	2,70	88,20	3,20	5,038	0,025
24	90,00	3,07	86,20	3,12	5,273	0,022
36	85,00	2,98	78,00	2,89	5,489	0,019

Полученные результаты наглядно представлены в виде кривых выживаемости на рисунке 3.

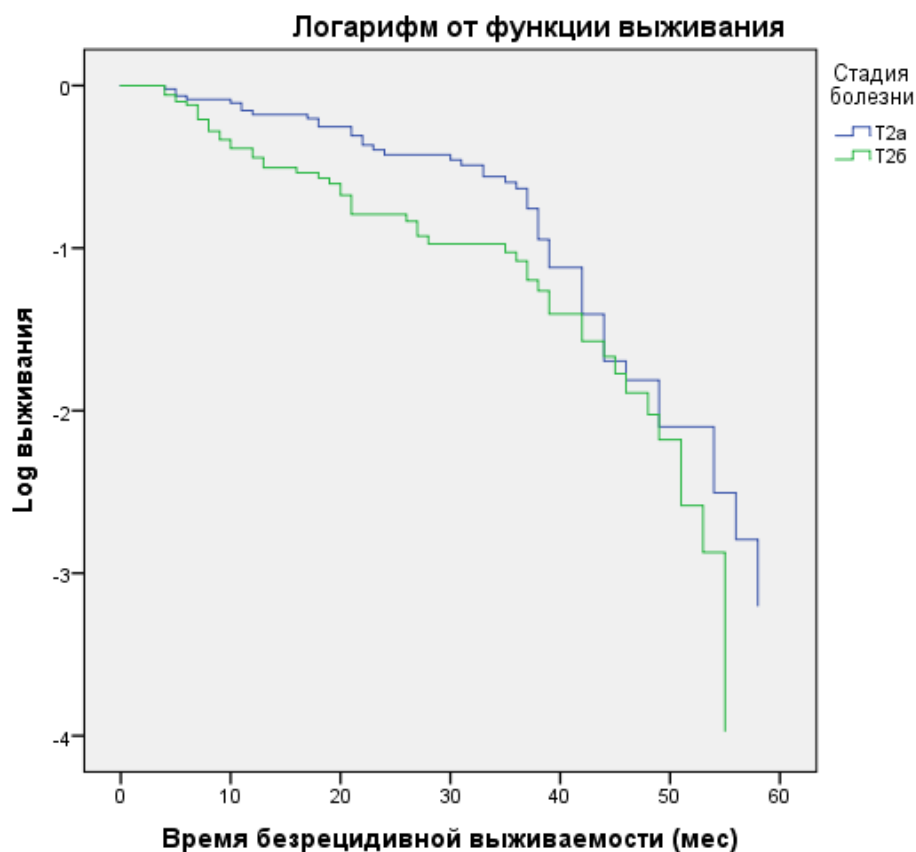


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость от стадии заболевания

Оптимальные результаты достигаются при комбинации ТУР с лучевой и/или химиотерапией. В представленном исследовании предпочтение отдавалось тримодальной терапии в режиме крупного фракционирования.

Статистически значимое ($p < 0.05$) преимущество в показателях 3-летней общей выживаемости наблюдалось при тримодальном лечении по сравнению с ТУР+ПХТ (82.0% и 77.0% соответственно).

В ходе исследования проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря после применения эндоскопических оперативных вмешательств с или без адьювантной терапии. Установлено, что при стадии T_{2a-6} 3-летняя безрецидивная фактическая выживаемость составила $85 \pm 2,98\%$ и $78 \pm 2,88\%$ соответственно.

Высокая (сопоставимая с результатами цистэктомии) общая 3-летняя выживаемость пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря при органосохраняющем лечении наблюдается после:

1. Тримодальной терапии с последующим оперативным удалением остаточной опухоли посредством реТУР мочевого пузыря (81,2% и 76,5% соответственно);

2. Полной регрессии опухоли в результате тримодальной терапии (77,5%);

3. Статистически достоверной разницы между этими группами не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимой эффективности данных методов при органосохраняющем лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Выбор метода лечения в каждом конкретном случае определяется распространенностью опухолевого процесса.

Максимальная продолжительность как общей, так и безрецидивной выживаемости наблюдалась при стадии T_{2a} . Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов этой группы составили 85%, T_{2b} 78% соответственно.

С увеличением индекса "Т" отмечалось снижение выживаемости. Минимальные показатели наблюдались при стадии T_{2b} . У пациентов со стадиями T_{2a} максимальная смертность наблюдалась в первые 2 года после лечения, после чего отмечалась стабилизация. У пациентов со стадией T_{2b} подобная стабилизация наблюдалась только на 3-м году.

Безрецидивная выживаемость значительно снижалась при всех стадиях на 2-м году жизни, после чего относительно стабилизировалась. Наиболее выраженное снижение отмечалось при стадиях T_{2a} и T_{2b} (с 92,6% до 85% и с 88% до 78% соответственно), что свидетельствует о том, что основной процент рецидивирования приходится на первые 2 года после окончания лечения.

Медиана общей и безрецидивной выживаемости на данном сроке наблюдения у пациентов со стадиями T_{2a} и T_{2b} не определялась.

Наиболее высокие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости наблюдались при папиллярных опухолях, составляя 63,6%. При солидных новообразованиях эти показатели снижались до 52,5, а в случае инфильтративного роста - до 44,2. Статистически достоверной разницы в выживаемости между пациентами с солидными и инфильтративными опухолями не обнаружено. Медиана общей 5-летней выживаемости при папиллярных и солидных опухолях не достигнута, тогда как при инфильтративных она составила 41,42 месяца. Медиана безрецидивной выживаемости при

папиллярных опухолях также не достигнута, а при солидных и инфильтративных составила 48,05 и 40,16 месяцев соответственно.

Таблица 9

Безрецидивная выживаемость раком мочевого пузыря в зависимости от характера роста опухоли

Ин-тервалы (месяцы)	Характер роста						Log Rank (Mantel-Cox)	
	Папиллярный		Солидный		Инфильтративный		Хи-квадрат	Р
	Безрецидивная выживаемость							
	М	m	М	m	М	m		
12	78,80	4,01	66,54	3,13	61,20	3,20	2,282	0,319
24	70,20	3,03	58,20	2,50	56,00	3,39	0,737	0,692
36	63,63	2,88	52,55	3,23	44,20	3,19	0,154	0,926

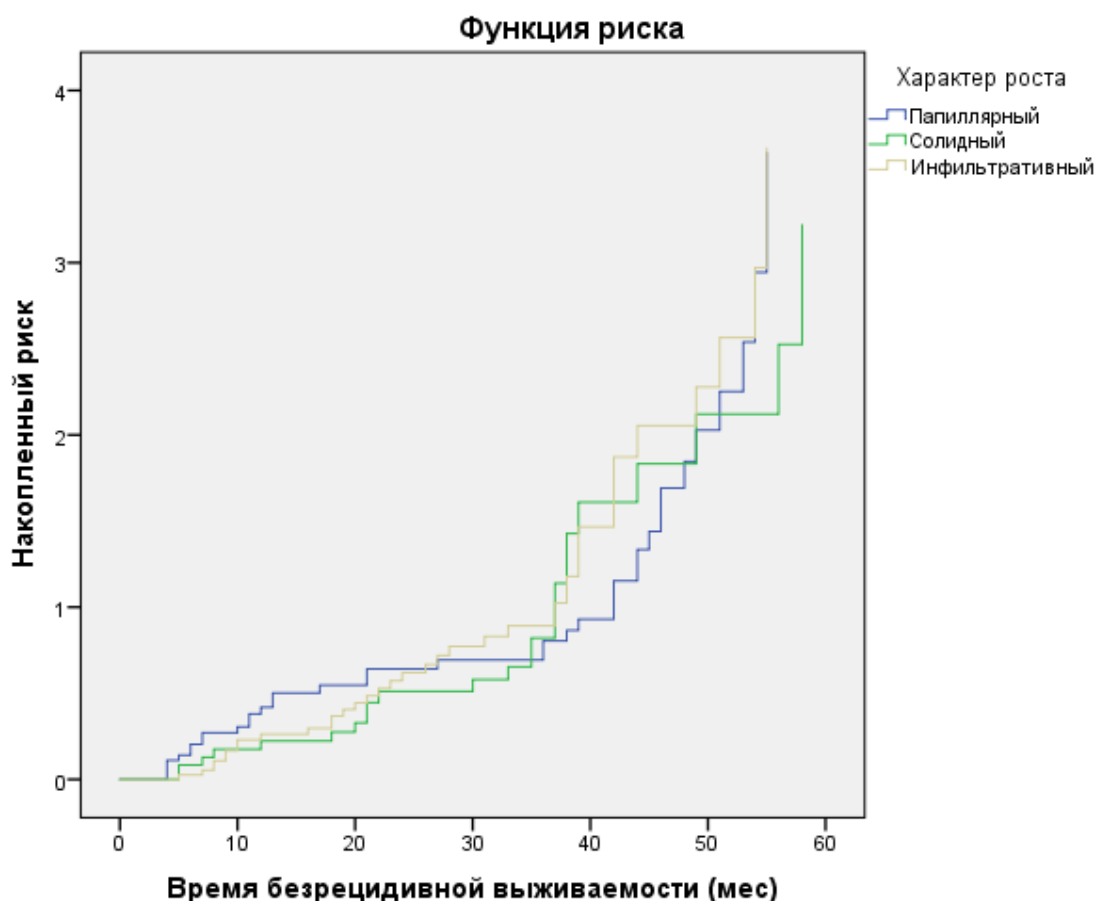


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (%) больных инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от характера роста опухоли

Медиана общей и безрецидивной выживаемости не была достигнута у пациентов с клиническим эффектом в течение 5-летнего периода наблюдения. При стабилизации и прогрессировании опухолевого процесса медиана составила 18 и 15 месяцев соответственно.

Таблица 10

Общая и безрецидивная выживаемость (%) больных инвазивным раком мочевого пузыря в зависимости от эффекта лучевой терапии

Интервалы (месяцы)	Эффект								Log Rank (Mantel- Cox)
	Полная регрессия		Частичная регрессия		Стабилизация		Прогрессирование		
	Безрецидивная выживаемость								Chi-квадрат
	М	m	М	m	М	m	М	m	
12	86,80	3,70	78,10	3,55	46,96	4,38	16,80	2,00	27,091
24	81,80	4,18	67,80	3,77	40,13	4,73	11,30	2,16	32,667
36	77,30	3,96	61,50	3,58	38,91	4,68	8,29	2,16	33,130

Наглядно это представлено на кривых общей выживаемости на рисунке 5.

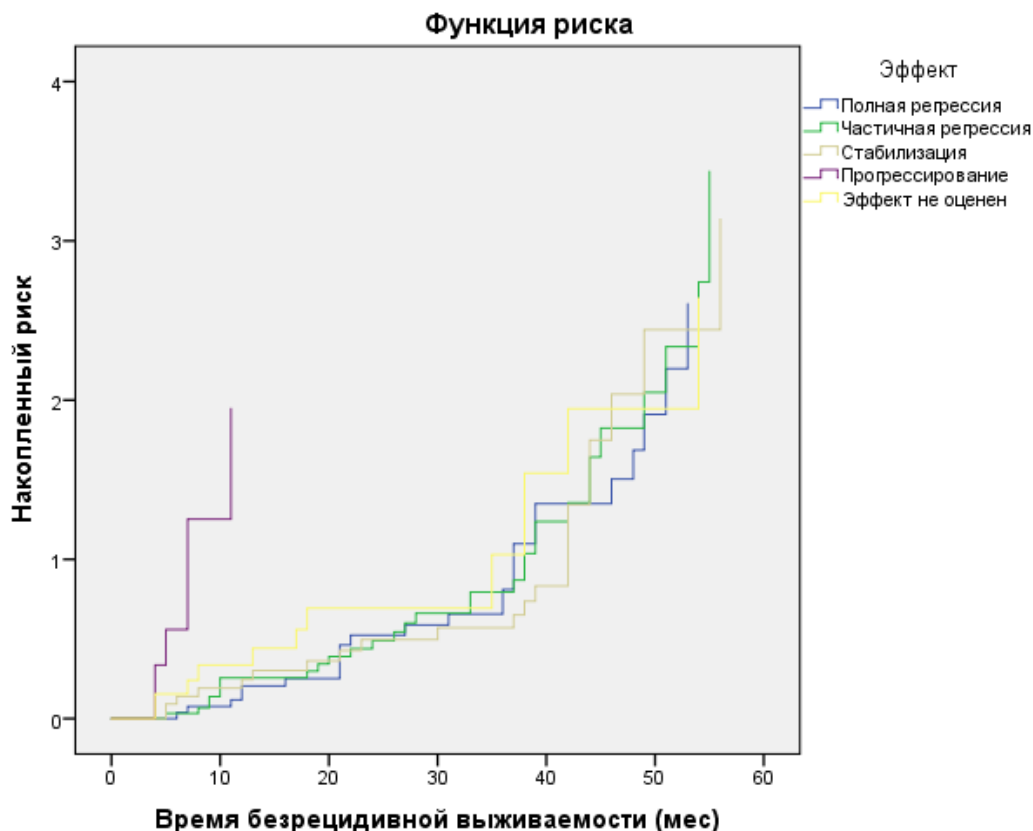


Рис. 5. Общая выживаемость (%) больных инвазивным раком мочевого пузыря с клиническим эффектом после лучевой терапии и пациентов, отказавшихся от дальнейшего лечения

Многофакторный анализ позволил разработать прогностическую модель для оценки вероятности 5-летней выживаемости и рецидивирования. Пациенты с суммой весовых коэффициентов прогностических признаков ≥ 0 имели благоприятный прогноз с вероятностью 5-летней выживаемости 78,8% и отсутствия рецидива 67%. При сумме < 0 прогноз считался неблагоприятным с вероятностью летального исхода в течение 5 лет 80% и рецидива 72%.

Статистически значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости не выявлено в зависимости от возраста пациентов, распространения опухоли на устья мочеточников и шейки мочевого пузыря, размера опухоли, ее множественности и изменений окружающей слизистой.

Таблица 11

Матрица удельных весов степеней выраженности прогностических

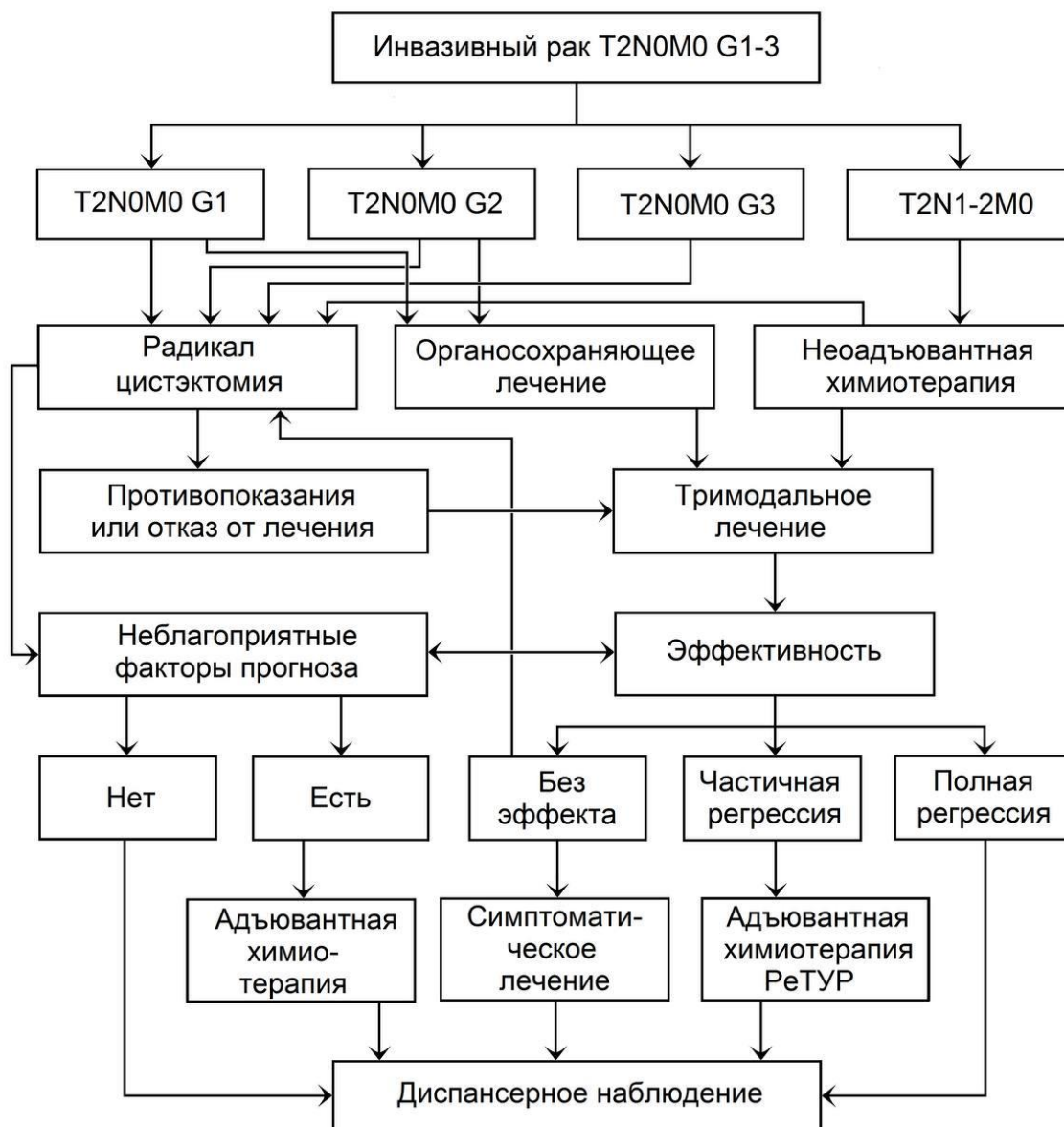
**факторов выживаемости и возраста заболевания после лечения
инвазивного рака мочевого пузыря**

Наименование признака	Градация признака	Числовое значение Градации	
		Выживаемость	возраст болезни
1. Пол	Мужчина	+11	+2
	Женщина	+66	+82
2. Стадия	T2a	+45	+63
	T2b	+16	-15
3. Характер роста опухоли	Папиллярный	+56	+52
	Солидный	+28	-4
	Инфильтративный	-3	-68
4. Наличие гидронефроза, по данным ультразвукового исследования	Нет	+35	+57
	Есть	-121	-197
5. Наличие гидронефроза, по данным выделительной урографии	Нет	+8	+31
	есть	-70	-102
6. Выделительная функция почек, по данным урографии	не нарушена	+40	+34
	снижена с одной стороны	-36	-48
	отсутствует с одной стороны.	-120	-180
7. Эффект лучевой терапии	полная регрессия	+125	+53
	частичная регрессия	+85	-27
	стабилизация	-80	0
	прогрессирование	-96	0
	не оценен	-95	
8. Вид операции	Трансуретральная резекция	+76	+30
	трансвезикальная эксцизия	+150	+43
	резекция пузыря	+190	+175
	резекция суретероцистостомией	+150	+132
9. Вид лечения	Хирургического удаления остаточной опухоли	+96	+11
	только лучевое	-95	-102
10. Диспансеризация после лечения	Есть	+72	-
	Нет	-95	

Разработанная прогностическая модель может быть использована в клинической практике для индивидуального прогнозирования течения

заболевания и планирования тактики лечения пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря.

В заключение главы, посвященной терапии карциномы мочевого пузыря, В



заключение можно сформулировать следующие выводы: Прогноз инвазивного рака мочевого пузыря детерминируется рядом факторов, включая стадию T и степень дифференцировки G, характер роста опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, инвазию в сосуды и перинеуральные пространства, плоидность опухолевых клеток, выраженность ядерного полиморфизма и гиперхроматоза, наличие гидронефротической трансформации. Неблагоприятными прогностическими факторами также являются отсутствие эффекта от проводимой терапии и нерегулярное диспансерное наблюдение.

В заключение можно сформулировать следующие выводы: Прогноз инвазивного рака мочевого пузыря детерминируется рядом факторов, включая стадию T и степень дифференцировки G, характер роста опухоли, наличие

метастазов в регионарных лимфоузлах, инвазию в сосуды и периневральные пространства, плоидность опухолевых клеток, выраженность ядерного полиморфизма и гиперхроматоза, наличие гидронефротической трансформации. Неблагоприятными прогностическими факторами также являются отсутствие эффекта от проводимой терапии и нерегулярное диспансерное наблюдение.

Прогноз пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря ухудшается при увеличении градации T и G, инфильтративном характере роста опухоли, наличии метастазов в регионарных лимфоузлах, инвазии опухоли в кровеносные и лимфатические сосуды, периневральных пространствах, анеуплоидном наборе хромосом, выраженном полиморфизме и гиперхроматозе ядер злокачественных клеток, гидронефротической трансформации, отсутствии эффекта от проводимой терапии и диспансерного наблюдения.

На основании проведенного анализа методов лечения инвазивного рака мочевого пузыря разработан алгоритм терапевтической тактики, представленный в схеме 4.

Представляется целесообразным резюмировать основные положения, базирующиеся на комплексном анализе литературных данных и результатах собственных исследований с применением принципов доказательной медицины

В научной литературе недостаточно освещены отдаленные результаты лечения пациентов с карциномой мочевого пузыря при регулярном диспансерном наблюдении. В связи с этим, нами проведен ретроспективный анализ выживаемости 110 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря.

Методология: На первом этапе всем пациентам проводилась ТУР, далее дистанционная лучевая терапия в радикальном режиме до СОД 58-68 Гр с химиомодулированием по схеме GC. Через 1-2 месяца после завершения тримодальной терапии оценивался клинический эффект. При полной регрессии опухоли пациенты переводились на диспансерное наблюдение. В случае частичной регрессии проводились органосохраняющие хирургические вмешательства с последующим диспансерным контролем.

Протокол наблюдения: В первые 2 года - осмотр каждые 3 месяца с обязательной цистоскопией, до 5 лет - каждые 6 месяцев, далее - ежегодно пожизненно. При отсутствии местного рецидива УЗИ органов брюшной полости, малого таза и рентгенография легких выполнялись каждые 6 месяцев. Другие исследования проводились по показаниям. При выявлении рецидива выполнялось оперативное лечение в различном объеме.

Результаты: Проведен сравнительный анализ выживаемости двух групп пациентов. Первая группа (n=54, 49.1%) - пациенты, регулярно наблюдавшиеся и получавшие соответствующее лечение. Вторая группа (n=56, 50.9%) - пациенты, отказавшиеся от дальнейшего наблюдения после тримодальной терапии. 3-летняя общая выживаемость в первой группе составила 65,6%, во второй – 48,0% (p<0.05). Медиана выживаемости в первой группе не достигнута, во второй - 18.1 месяцев.

Таблица 12

Общая выживаемость (%) больных инвазивным раком мочевого пузыря, находящихся под диспансерным наблюдением, и отказавшихся

от него

Интерваль (месяц)	Выживаемость				Log Rank (Mantel-Cox)	
	При постоянном диспансерном наблюдении		От дальнейшего лечения отказавшихся			
	М	m	М	m	Хи-квадрат	Р
12	81,30	2,40	78,93	5,95	0,115	0,735
24	72,80	2,48	61,6	6,08	0,407	0,0523
36	65,60	5,63	48,00	9,22	0,542	0,0461

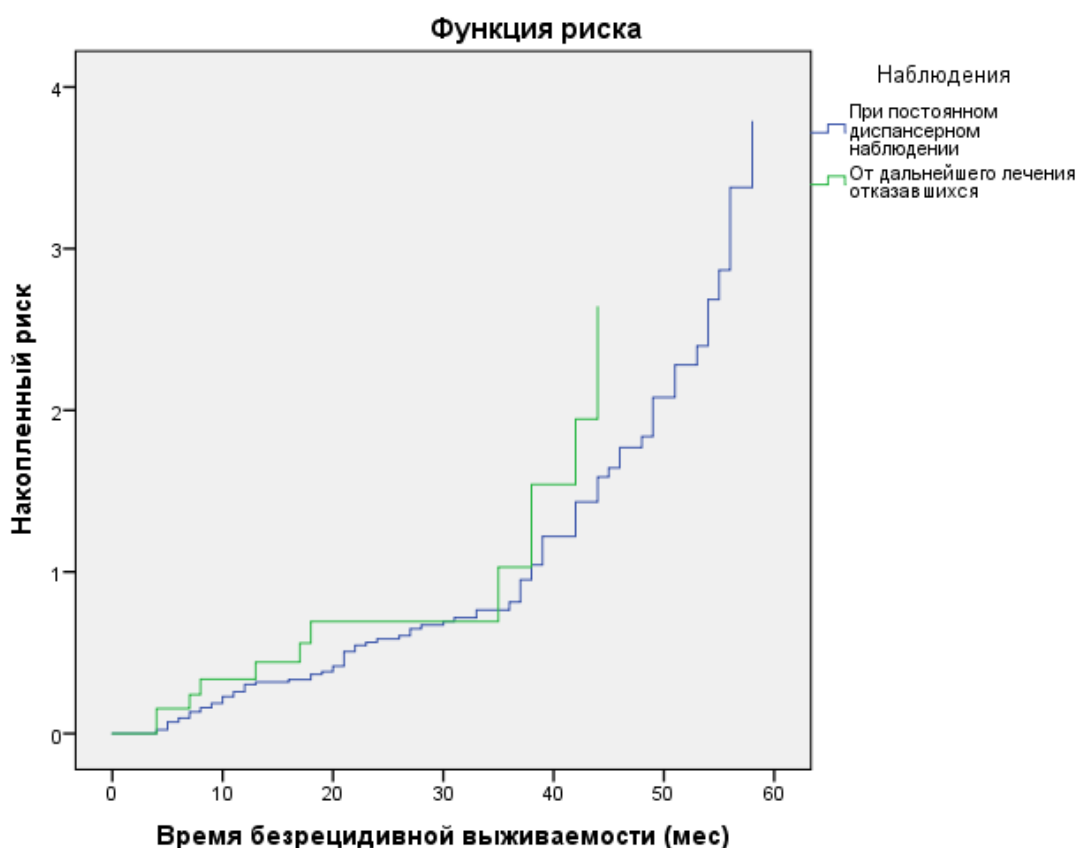


Рис. 6. Средние значения и медианы для времени выживания в группах исследования

Регулярное диспансерное наблюдение после специального лечения рака мочевого пузыря позволяет увеличить общую выживаемость в 2.3 раза по сравнению с пациентами, отказавшимися от дальнейшего наблюдения и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Трёхмодальная терапия в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря» сформулированы следующие выводы:

1. Комплексный подход к лечению инвазивного рака мочевого пузыря,

сочетающий куративную лучевую терапию с последующими органосохраняющими оперативными вмешательствами при наличии резидуальной опухоли, демонстрирует высокую эффективность. Достижение полной регрессии опухолевого процесса и сохранение функциональной целостности органа у 84,5% пациентов свидетельствует о значительном терапевтическом потенциале данной стратегии. Многофакторный анализ выявил статистически значимую корреляцию ($p < 0.001$) между продолжительностью жизни пациентов и степенью распространенности первичной опухоли (по TNM-классификации), а также степенью её радикального излечения. Эти данные подчеркивают критическую важность раннего выявления и агрессивного лечения инвазивного рака мочевого пузыря для улучшения долгосрочных показателей.

2. Применение реэндохирургических методов в лечении инвазивного рака мочевого пузыря имеет ограниченные, но важные показания. Их эффективность наиболее выражена при поверхностных резидуальных опухолях после тримодальной терапии, а также в рамках комбинированного или комплексного лечения при стадии рака T_{2a}. Наш мета-анализ клинического исследования продемонстрировал статистически значимое снижение эффективности тримодальной терапии при более глубокой инвазии опухоли ($p < 0.05$). Эти результаты подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов для тримодального лечения и важность мультидисциплинарного подхода в принятии терапевтических решений.

3. Проведенный многофакторный анализ прогностических факторов у больных раком мочевого пузыря выявил ряд статистически достоверных ($p < 0,05$) предикторов неблагоприятного прогноза. К ним относятся: увеличение градации "T" и "G" по TNM-классификации, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, гидронефротическая трансформация, отсутствие терапевтического эффекта и неадекватное диспансерное наблюдение после специализированного лечения. Регрессионный анализ подтвердил независимое прогностическое значение каждого из этих факторов. Эти данные имеют важное клиническое значение для стратификации риска и персонализации терапевтических подходов в пользу цистэктомии.

4. Фармакоэкономический анализ выявил существенную вариабельность стоимости лечения больных в системе обязательного медицинского страхования, обусловленную отсутствием унифицированных межрегиональных стандартов диагностики и лечения. Внедрение клинических протоколов ведения больных, основанных на принципах доказательной медицины, позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс при раке мочевого пузыря. Это не только повысит качество оказываемой медицинской помощи, но и обеспечит более точную калькуляцию необходимых затрат, способствуя эффективному распределению ресурсов здравоохранения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.01.2019.Tib.77.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY**

TUYCHIEV ANVAR PARDABAEVICH

**THREE-MODAL THERAPY IN THE TREATMENT OF MUSCLE-
INVASIVE BLADDER CANCER**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2025

The topic of the doctor of philosophy (phd) (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.2.DSc/Tib564.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific mentor: **Boyko Elena Vladimirovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Gofur-Akhunov Mirza Ali Aliyorovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Rakhimov Nodir Makhammatkulovich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Tashkent medical academy**

The defense of the dissertation will take place "_____" _____ 2025 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: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (registered under No.____). Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383, Tel.: (+99871) 246-05-13; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out "_____" _____ 2025.
(mailing protocol register No. _____ dated "_____" _____ 2025).

M.N. Tillyashaykhov
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A. Adilkhodjaev
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific
Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

M.Kh. Khodjibekov
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the
Award of Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

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

The purpose of the study optimizing the results of treatment of patients with musculoskeletal invasive bladder cancer by developing and implementing a scientifically based protocol of trimodal therapy that regulates therapeutic approaches and increases the effectiveness of the therapeutic process.

The object of the study there were 102 patients with bladder cancer who were treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology in the period 2016-2022.

The scientific novelty of the study: The effectiveness of applying radiation therapy on the background of TUR and radiomodifiers in cases where cystectomy is contraindicated at stage T2 of muscle-invasive bladder cancer has been proven due to limiting tumor spread and reducing its continuous growth;

it has been proven that when trimodal therapy is used for muscle-invasive bladder cancer, the preservation of bladder detrusor function prevents the development of lower urinary tract syndrome and eliminates the need for a urinary stoma, thereby improving the quality of life;

the high effectiveness of trimodal therapy has been demonstrated in stage T2a muscle-invasive bladder cancer with G1 grading due to its high sensitivity to treatment;

the effectiveness of applying trimodal therapy in the treatment strategy for muscle-invasive bladder cancer at stage T2N1M0 in cases where radical surgical treatment is contraindicated has been proven, as neoadjuvant polychemotherapy helps reduce regional lymph nodes and decrease tumor volume.

Implementation of the research results.

The application of radiation therapy on the background of TUR and radiomodifiers in patients with stage T₂ muscle-invasive bladder cancer who have contraindications to cystectomy has been proven to limit tumor spread and reduce its continuous growth. As a result, it has allowed for a 17% cost reduction per patient, ultimately improving patients' quality of life.

When trimodal therapy is applied for muscle-invasive bladder cancer, the improvement in patients' quality of life, early restoration of work capacity, and reduction in disability rates have led to a 25% reduction in government expenditures, along with a decrease in the number of hospital bed days by 1–2 days.

The high effectiveness of trimodal therapy in stage T_{2a} muscle-invasive bladder cancer with G1 grading, due to its high sensitivity to treatment, has resulted in early patient mobilization and a reduction in hospital stay. This has led to a 15% reduction in government expenditures, an improvement in patients' quality of life, and a decrease in the number of hospital bed days by 1–2 days.

The effectiveness of applying trimodal therapy in the treatment strategy for stage T₂N₁M₀ muscle-invasive bladder cancer has been demonstrated due to neoadjuvant polychemotherapy, which helps reduce regional lymph nodes and decrease tumor volume. As a result, for patients with contraindications to radical surgical treatment, government expenditures per patient have been reduced by

approximately 10%, leading to an improvement in quality of life and a reduction in hospital bed days by 2–3 days.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of the text material is 117 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS**

I бўлим (I часть; part I)

1. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Алимов Ж.М. Long-term rezuts of three-module treatment of muskle-infazive bladder cancer // World bulletin of public health. ISSN (E) 2749-3644. с. 50-53. 2023 г. (14.00.00, Journal Impact Factor: 7.635)

2. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Джанклич С.М., Тилляшайхова Р.М., Туйчиев А.П. Incidence And Mortality From Bladder Cancer In The Reublic Of Uzbekistan // Texas Journal of Medical Science ISSN: 2770-2936 June 2024. стр. 32-35 (14.00.00, №33).

3. Бойко Е.В., Туйчиев А.П. Results of trimodal therapy for invazive bladder cancer // Internatsional Journal of Studies in Natural and Medical Sciences ISSN: (E) 2949-8848. Ст 1-6 (14.00.00, №9). 14.00.00, №9).

II бўлим (II часть; part II)

4. Тилляшайхов М.Н., Адилходжаев А.А., Бойко Е.В., Тиллашайхова Р.М., Туйчиев А.П. Выбор метода деривации мочи после радикальной цистэктомии у больных с инвазивным раком мочевого пузыря // Евразийский онкологический журнал, 2022, том 10, (online). стр. 504.

5. Бойко Е.В. Тилляшайхова Р.М., Туйчиев А.П. Результаты органосохраняющего лечения при мышечно инвазивном раке мочевого пузыря // Евразийский онкологический журнал, 2022, том 10, №2 (online). стр. 511.

6. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т., Тиллашайхова Р.М., Рахматуллаев Б.Х., Туйчиев А.П. Качество жизни болных после радикальной цистэктомии // Клиническая и экспериментальная онкология ISSN 2181-9092. 20-май 2022. стр.201.

7. Карлибаев А.О., Мукимова Д.И., Исмоилов Ж.Х., Тиллашайхова Р.М., Туйчиев А.П. Трехмодальная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Клиническая и экспериментальная онкология ISSN 2181-9092. 20-май 2022. стр.193.

8. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Тиллашайхова Р.М., Рахматуллаев Б.Х., Туйчиев А.П. Наш опыт формирования континентного мочевого резервуара без детубуляризации после радикальной цистэктомии // Клиническая и экспериментальная онкология ISSN 2181-9092. 20-май 2022. стр.185.

9. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Туйчиев А.П. Выявление рака мочевого пузыря по стадиям в 2018-2022 годах а Республике Узбекистан // Клиническая и экспериментальная онкология ISSN 2181-9092. 17-май 2024. стр.37.

10. Туйчиев А.П. Бойко Е.В. Қовуқнинг мушак инвазив уротелиал карциномаси давосида тримодал терапия // ЭХМ дастур. Гувоҳнома № DGU 47038

Автореферат « Клиник ва экспериментал онкология» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 20/25.

Гувоҳнома № 851684.

«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.