

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН БОЛАЛАР
ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА КЛИНИК
ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЙ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/07.06.2024 Tib 177.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ГАФУР-АХУНОВА КАМОЛА МИРЗА-АЛИЕВНА

**БИРЛАМЧИ ДИССЕМИНИРЛАНГАН СУТ БЕЗИ САРАТОНИ
СКЕЛЕТ СУЯКЛАРИ ЗАРАРЛАНИШИ БИЛАН, ДАВОЛАШ
ТАКТИКАСИ ВА ПРОГНОСТИК ОМИЛЛАР ТАҲЛИЛИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Table of contents of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD)

Гафур-Ахунова Камола Мирза-Алиевна

Бирламчи диссеминарланган сут беши саратони скелет суяклари зарарланиши билан, даволаш тактикаси ва прогностик омиллар тахлили..... 3

Гафур-Ахунова Камола Мирза-Алиевна

Первично-диссеминированный рак молочной железы с поражением костей скелета, тактика лечения и анализ прогностических факторов.. 27

Gafur-Akhunova Kamola Mirza-Aliyevna

Primary disseminated breast cancer with skeletal bone lesions, treatment strategy, and prognostic factor analysis..... 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН БОЛАЛАР
ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА КЛИНИК
ИММУНОЛОГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЙ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/07.06.2024 Tib 177.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ГАФУР-АХУНОВА КАМОЛА МИРЗА-АЛИЕВНА

**БИРЛАМЧИ ДИССЕМИНИРЛАНГАН СУТ БЕЗИ САРАТОНИ
СКЕЛЕТ СУЯКЛАРИ ЗАРАРЛАНИШИ БИЛАН, ДАВОЛАШ
ТАКТИКАСИ ВА ПРОГНОСТИК ОМИЛЛАР ТАҲЛИЛИ**

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 ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Тиб2481 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bgokim.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Полатова Джамила Шагайратовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Рахимов Нодир Мухаммадулович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Камышов Сергей Викторович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ётақчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси болалар онкологияси, гематологияси ва клиник иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/7.06.2024.Тиб.177.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2025 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Арнасой кўчаси, 17 А - уй. Тел.: (+99871) 203-11-03; факс: (+99871) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган болалар онкологияси, гематологияси ва клиник иммунологияси илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин _____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Арнасой кўчаси, 17 А - уй. Тел.: (+99871) 203-11-03, e-mail: info@bgokim.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2025 йил «__» _____ даги _____ -рақамли реестр баённомаси).

Г.А.Юсупалиева

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

Г.Б.Мамедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
қотиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Г.А.Юсупалиева

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сут беzi саратони (СБС) замонавий онкологиянинг энг муҳим ва кенг тарқалган муаммоларидан бири ҳисобланади. У аёллар ўртасида онкологик касалликлар ва улардан ўлим ҳолатлари тузилмасида етакчи ўринни эгаллайди. GLOBOCAN'нинг 2022 йилги статистик маълумотларига кўра, «... сут беzi саратони биринчи марта хавфли ўсмалар ичида энг кенг тарқалган тур сифатида қайд этилди. Унинг улуши барча онкологик касалликлар орасида 11,6% ни ташкил қилди, бир йил ичида 2,3 миллиондан зиёд янги ҳолат аниқланган...»¹. Касалланиш кўрсаткичлари ўсишда давом этмоқда, айниқса, даромади паст ва ўрта бўлган мамлакатларда, бу ерда эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволаш имкониятлари чекланган. Бирламчи-диссеминацияланган сут беzi саратони (БДСБС) — бу шундай клиник-морфологик шакли, унда хавфли ўсма бир вақтнинг ўзида узоқ метастазлар, асосан суяк тўқималарида, билан бирга аниқланади, яъни бемор илк марта мурожаат қилган пайтдаёқ. Бу ҳолат IV клиник босқичга тўғри келади ва илк ташриф пайтида беморларнинг тахминан 6–10% да кузатилади. БДСБСни ўрганишнинг долзарблиги шундаки, у скелет суякларида, жумладан, умуртка, тўш суяги, қабурғалар ва сон суяқларининг проксимал бўлимларида метастатик шикастланишларининг юқори тез-тезлиги билан боғлиқ. Ушбу шакл ноқулай прогностик кўрсаткичлар, радикал даволаш имкониятларининг чекланганлиги ва беморлар ҳаёт сифатининг жиддий даражада пасайиши билан характерланади. Шу сабабли ушбу касалликни ташҳислаш ва даволаш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда бирламчи-диссеминацияланган сут беzi саратони (БДСБС) ни даволашга қаратилган қаратилган бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Устувор йўналишлардан бири — HER2-мусбат ва уч марта манфий (triple-negative) шаклларда таргет терапиясини ривожлантириш ва амалиётга жорий этиш ҳисобланади. Трастузумаб, пертузумаб ва Т-DM1 каби анти-HER2 препаратларининг самарадорлиги ортиб бормоқда. Уч марта манфий шаклларга нисбатан иммун жавобни назорат қилувчи нуқталар ингибиторлари (атезолизумаб, пембролизумаб) фаол ўрганилмоқда. Шунингдек, CDK4/6 ва PARP ингибиторлари ҳамда индивидуал геном профили асосида шахсийлаштирилган даволаш стратегиялари ишлаб чиқилмоқда. Бундан ташқари, радионуклид терапияси, микроРНК терапияси ва суяқ биопсия орқали динамик мониторинг каби инновацион усуллар ҳам тадқиқ этилмоқда. Шу тариқа, БДСБСни даволашда асосий тамойил сифатида комплекс, кўп таркибли ва индивидуаллаштирилган ёндашув шаклланмоқда. Бунинг барчаси мазкур мавзунинг долзарблиги, касалликни даволаш усулларини такомиллаштириш зарурлиги ва бу борада истиқболли илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

¹ https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=20

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларга қарши кенг кўламли кураш ишларининг амалга оширилиши онкологик касалликларни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган. Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг 2022–2026 йилларга мўлжалланган етти устувор йўналиши доирасида аҳолига кўрсатиладиган тиббий хизматлар сифати ва даражасини янги босқичга олиб чиқиш, жумладан, «...аҳолига малакали тиббий хизматлар кўрсатиш сифатини ошириш...»² вазифаси қўйилган. Мазкур вазифалардан келиб чиқиб бирламчи-диссеминацияланган сут беши саратонида молекуляр-генетик омилларнинг ролини ўрганиш, шунингдек, ушбу касалликни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш миллий онкологиянинг устувор йўналишларидан бири сифатида белгиланган. Шу нуқтаи назардан, мавжуд ташхис усулларини такомиллаштириш, илғор технологияларни жорий этиш ва ПДСБСни даволаш тактикасини танлашда молекуляр-генетик омилларнинг аҳамиятини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сонли “2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони; 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сонли “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармони; 2021 йил 5 майдаги ПФ–6221-сонли “Соғлиқни сақлаш тизимида амалга ошириладиган ислохотларни изчил давом эттириш ва тиббиёт ходимлари салоҳиятини ошириш учун зарур шарт-шароитларни яратиш тўғрисида”ги Фармони; 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сонли “Бошланғич тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятида мутлақо янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимидаги ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, ҳамда 2021 йил 27 майдаги ПҚ–5130-сонли “Аҳолига гематологик ва онкологик хизмат кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республикада фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу илмий тадқиқот Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 2022 йил 28 январдаги № ПФ-60-сон «2022–2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида».

ривожлантиришнинг VI устувор йўналиши — “Тиббиёт ва фармакология” доирасида амалга оширилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бирламчи-диссеминацияланган сут беши саратони (БДСБС)ни скелет суяқларининг метастатик шикастланиши билан даволаш муаммоси дунёда кўплаб илмий тадқиқотларнинг объектига айланган. HER2-мусбат ва HR-позитив шаклларда таргет терапияни гормонал терапия билан қўшиб қўллаш самарали экани кўрсатилган (Tripathy ва бошқ., 2022). HR-позитив метастатик жараёнда CDK4/6 ингибиторлари — палбоциклиб, рибоциклиб ва абемациклиб — яшовчанликни сезиларли даражада яхшилаши қайд этилган (Turner ва бошқ., 2018). Уч марта манфий шаклларда эса пембролизумаб, атезолизумаб ва махсус химиятерапия схемалари фаол қўлланилмоқда (KEYNOTE-355, Schmid ва бошқ., 2020). Шахсийлаштирилган ёндашувлар, жумладан суюқ биопсия, ПЭТ/КТ маълумотлари бўйича динамик баҳолаш ва геном профили асосида даволаш тактикаси такомиллашмоқда (He ва бошқ., 2021; Bidard ва бошқ., 2021). Скелет метастазларининг патогенезини англаш ва остеокластик фаолиятни тартибга солувчи препаратлар — бисфосфонатлар ва деносумабни самарали қўллаш муҳим аҳамият касб этади (Coleman ва бошқ., 2020).

Ўзбекистонда эса БДСБСнинг суяк метастазлари билан боғлиқ клиник ва молекуляр тадқиқотлар сони чекланган. Шу билан бирга, республикадаги онкология муассасаларида бундай беморларни ташхислаш ва даволаш асосан халқаро тавсиялар асосида амалга оширилмоқда. Айрим етакчи тиббиёт муассасаларида гормонал ва таргет терапиянинг айрим элементлари жорий этилган бўлса-да, уларнинг самарадорлиги ва клиник натижага таъсирига бағишланган тизимли илмий ишлар етарли эмас. Мазкур шароитда хорижий тадқиқотларни таҳлил қилиш муаммони чуқурроқ тушуниш учун муҳим аҳамиятга эга. Масалан, радиофармакологик усуллар (Radium-223, Parker ва бошқ., 2019) ва иммунотерапевтик стратегиялар (Emens ва бошқ., 2021) ни терапиянинг яқунловчи босқичларида қўллаш имкониятлари ҳозирча республикада кенг жорий этилмаган. Бу эса ушбу мавзу бўйича миллий шароитларни ҳисобга олган ҳолда илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини кўрсатади.

Хулоса қилиб айтганда, БДСБСни суяк метастазлари билан даволаш масаласи халқаро илмий ҳамжамият эътибор марказида турибди. Ҳозирги кунда биомаркерларга асосланган терапия, шахсийлаштирилган ёндашув ва таргет ҳамда иммунотерапевтик усулларни интеграция қилиш устувор йўналишга айланган. Ўзбекистон учун эса ушбу соҳада илмий тадқиқотларни кенгайтириш, миллий клиник амалиётни таҳлил қилиш ва халқаро тажриба билан уйғунлаштириш муҳим вазифа бўлиб қолмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011900250 «Онкологик патологияни ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини такомиллаштириш, оптималлаштириш ва жорий этиш» (2021-2025 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади скелет суякларига метастазлар билан кечувчи бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида молекуляр-генетик маркерлар ва бирламчи ўчоққа қаратилган жарроҳлик аралашувлари ёрдамида ташхис ва даволаш самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида скелет суякларига метастазланиш ҳолатлари ва уларнинг локализациясини ўрганиш;

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида қўлланилаётган турли диагностик усулларнинг самарадорлигини баҳолаш;

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида молекуляр-генетик маркерлар (ўсманинг биологик тури, p53, Vcl-2)нинг роли ва аҳамиятини аниқлаш;

системали таъсир этиш орқали бирламчи ўчоқ ва скелет суякларидаги метастазларга қарши турли даволаш усулларининг самарадорлигини баҳолаш;

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида прогностик омилларни таҳлил қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2014 йилдан 2024 йилгача бўлган давр мобайнида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятидаги филиалларида даволанган, скелет суякларида метастазлари мавжуд бўлган бирламчи-диссеминацияланган сут беzi саратони ташхиси қўйилган 128 нафар бемор танлаб олинди. Тадқиқотга уларнинг клиник маълумотлари, қўлланилган ташхис ва даволаш усуллари, шунингдек, ўсманинг морфологик ва молекуляр хусусиятлари киритилди.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб скелет суякларида метастазлар мавжуд бўлган бирламчи-диссеминацияланган сут беzi саратони билан касалланган беморларда қўлланилаётган ташхис ва даволаш усулларининг самарадорлиги олинди. Хусусан, клиник ва лаборатор кўрсаткичлар, нурли тасвирлаш усуллари (рентгенография, мультиспирал компьютер томографияси — МСКТ, магнит-резонанс томографияси — МРТ, позитрон-эмиссия томографияси — ПЭТ/КТ, скелет сцинтиграфияси), биомаркерлар (ўсманинг биологик тури, p53, Vcl-2) ва ушбу маълумотлар асосида танланган даволаш тактикаларининг касалликнинг клиник кечишига таъсири ўрганилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсади ва вазифаларини амалга ошириш учун комплекс ёндашув қўлланилди. Беморлар ҳолати клиник,

лаборатор ва инструментал усуллар орқали баҳоланди. Метастазларни аниқлаш ва уларнинг динамикасини кузатиш учун замонавий нурли диагностика усуллари (МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия) қўлланилди. Биомаркерлар таҳлили иммуногистохимик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар орқали амалга оширилди. Даволаш самарадорлиги прогностик ва интеграл шкалалар ёрдамида баҳоланди, йиғилган барча маълумотлар эса статистик таҳлил усуллари билан ишлаб чиқилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратони ҳолида кўп ҳолларда кўп сонли метастатик суяк шикастланиши (63,3%) найсимон ва ясси суякларнинг устувор жалб этилиши билан намоён бўлиши, умуртқа поғонасининг алоҳида шикастланиши эса 24,2% ҳолатларда учраши ҳамда суяк метастазларини аниқлашда энг юқори сезувчанлик, спецификлик ва диагностик аниқлик ПЭТ/КТ ва сцинтиграфияга хос эканлиги, шу сабабдан ҳам уларни даво тактикасини танлашда устувор усул сифатида қўллаш мақсадга мувофиқ эканлиги исботланган;

люминал В типига мансуб, HER2 ва Vcl-2 манфий, Ki-67 ва p53 экспрессияси юқори бўлган иммуногистохимик профилга эга ўсмалар бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонининг прогноз жиҳатдан ноқулай шакллари билан боғлиқ эканлиги ҳамда ушбу кўрсаткичлар асосида даволашни индивидуаллаштириш имкони мавжудлиги исботланган;

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратони билан касалланган беморларда тизимли даволаш фонида ўсма жараёнининг стабилизацияси ёки регрессиясидан сўнг бирламчи ўчоқда жарроҳлик аралашувини ўтказиш яқин ва узок муддатли натижаларни яхшилаши, ҳаёт сифатини ошириши ҳамда асоратлар хавфини камайтириши, бунда 3 ва 5 йиллик яшовчанлик мос равишда 64,0% дан 75,4% гача ва 44,0% дан 62,2% гача ошиши кузатилиши ҳамда бу ҳолат жарроҳлик босқичини комплекс даво тактикага қўшиш мақсадга мувофиқлиги исботланган;

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида скелет суяклари шикастланиши ҳолатида молекуляр-генетик ва клиник-прогностик омиллар баҳоси асосида тизимли кимё терапияси, гормонотерапия, нур терапияси ва бисфосфонатлардан иборат комплекс даволаш ҳамда бирламчи ўчоқда жарроҳлик аралашувини қамраб олган ёндашув терапия самарадорлигини ошириши ва ишлаб чиқилган шкала ёрдамида касаллик прогнозини стратификация қилиш имконини бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида скелет суяклари шикастланиши ҳолатида ташхис ва даво ёндашувларига илк бор комплекс баҳо берилди, бу эса клиник жиҳатдан асосланган ташхис, стратификация ва индивидуаллаштирилган терапия алгоритмларини асослаш ва амалиётга жорий этиш имконини берди;

замонавий нурли методлар (сцинтиграфия, ПЭТ/КТ, МРТ ва МСКТ) ёрдамида ўсма жараёнининг суяклар бўйлаб тарқалишини аниқлашда юқори информативлик аниқланди, бу эса касалликнинг аниқ босқичлашга ва мақбул даво тактикасини танлашга ёрдам беради;

метастатик шикастланиш даражаси, ўсманинг молекуляр-генетик алотиплари ва иммуногистокимёвий профилини ҳисобга олган ҳолда дифференциаллаштирилган даволаш ёндашуви ишлаб чиқилди, бу эса терапиянинг индивидуаллашуви ва клиник самарадорлигини ошириш имконини беради;

касалликнинг кечишини прогноз қилиш ва беморларни ижобий ва ноқулай прогноз гуруҳларига ажратиш имконини берувчи клиник, морфологик ва молекуляр параметрларни ўз ичига олган прогностик шкала яратилди;

метастатик суяк шикастланишида бирламчи ўчоққа нисбатан жарроҳлик аралашувларини ўтказиш клиник жиҳатдан мақсадга мувофиқ ва самарали эканлиги кўрсатилди, бу эса баъзи клиник ҳолатларда комплекс даволашнинг таркибий қисми сифатида қаралиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги назарий ёндашув ва усуллардан фойдаланган ҳолда ўтказилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи инструментал, клиник, патоморфологик ва статистик усуллар, шунингдек, БДСБС ни комплекс даволашни такомиллаштиришда халқаро ва маҳаллий тажриба билан таққослашнинг юқори юмшоқлиги, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, биринчи марта сут безининг скелет суякларига метастатик тарқалиши билан кечувчи биринчи марта аниқланган диссеминацияланган саратон ҳолатида клиник-инструментал, морфологик ва молекуляр-генетик хусусиятлар комплекс ўрганилди. Касалликнинг кечишига хос прогностик аҳамиятга эга кўрсаткичлар аниқланди ҳамда ўсманинг иммуногистокимёвий профили ва метастазларнинг суяк тизими бўйлаб тарқалиш даражасидан фойдаланган ҳолда беморларни стратификация қилиш ва терапияни индивидуаллаштириш имконияти исботлаб берилди. Олинган маълумотлар сут беzi саратонининг агрессив шакллари тўғрисидаги замонавий тасаввурларни кенгайтиради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, скелет суякларида ўсма жараёнининг тарқалиш даражасини баҳолашда замонавий нурли ташхис усулларининг самарадорлиги асослаб берилди ва клиник, морфологик ва иммуногистокимёвий параметрларни ҳисобга олган ҳолда даволаш алгоритми таклиф этилди. Прогностик омиллар шкаласи ишлаб чиқилди, у орқали

беморларни ижобий ва ноқулай прогноз гуруҳларига стратификация қилиш мумкин, шунингдек, айрим тоифадаги беморларда жарроҳлик босқичини комплекс даволаш таркибига киритиш мақсадга мувофиқ эканлиги исботланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Экспертлар кенгашининг 2025 йил 22 майдаги 18/61-сонли хулосасига кўра:

Биринчи илмий янгилик: бирламчи диссеминацияланган сут беги саратони ҳолида кўп ҳолларда кўп сонли метастатик суяк шикастланиши (63,3%) найсимон ва ясси суякларнинг устувор жалб этилиши билан намоён бўлиши, умуртқа поғонасининг алоҳида шикастланиши эса 24,2% ҳолатларда учраши ҳамда суяк метастазларини аниқлашда энг юқори сезувчанлик, спецификлик ва диагностик аниқлик ПЭТ/КТ ва сцинтиграфияга хос эканлиги, шу сабабдан ҳам уларни даво тактикасини танлашда устувор усул сифатида қўллаш мақсадга мувофиқ эканлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилоят филиали онкомамология бўлимида 2024 йил 3 декабрдаги 95-сонли буйруқ билан ва шу марказнинг Бухоро вилояти филиали онкомамология бўлимида 2024 йил 10 декабрдаги 134-сонли буйруқ билан тасдиқланган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: бирламчи диссеминацияланган сут беги саратонида кўп сонли метастатик суяк шикастланишининг устуворлиги ва ПЭТ/КТ ҳамда сцинтиграфиянинг энг юқори ташхисий аниқликка эга эканлиги исботлангани натижасида эрта ташхис қўйиш ва хавф даражасини стратификация қилиш самарадорлиги ошди ва бу эса таргет даволашни ўз вақтида белгилаш, асоратларнинг олдини олиш ва индивидуаллаштирилган ёндашув орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** ПЭТ/КТ ва сцинтиграфияни устувор ташхис усули сифатида жорий этиш ташхисда йўл қўйилган хатолар ва асоссиз ўтказилган текширувлар сонини сезиларли даражада камайтиришга, такрорий госпитализациялар ва самарасиз ташхис-даволаш тадбирлари частотасини пасайтиришга хизмат қилиб, натижада тиббий ресурслардан оқилона фойдаланиш, беморларнинг стационарда ётиш муддатини 2–3 ўрин/кунгача қисқартириш ва бюджет маблағларини 8–10% гача тежаш имкони яратилди. **Хулоса:** бирламчи диссеминацияланган сут беги саратонида 63,3% ҳолатда найсимон ва ясси суякларнинг устувор зарарланиши билан кўп сонли метастатик шикастланиш кузатилади, умуртқа поғонасининг изоляцияланган шикастланиши эса нисбатан кам — 24,2% ҳолатда учрайди. Суяк метастазларини аниқлашда энг юқори ташхисий қиймат ПЭТ/КТ ва сцинтиграфияда кузатилади, бу эса уларни клиник алгоритмда устувор қўллашни асослайди, ташхис аниқлигини ошириш, даволаш тактикаси оптималлаштириш, стационарда ётиш муддатини 2–3 ўрин/кунгача қисқартириш ва бюджет харажатларини 8–10% гача тежаш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини беради.

Иккинчи илмий янгилик: люминал В типига мансуб, HER2 ва Vcl-2 манфий, Ki-67 ва p53 экспрессияси юқори бўлган иммуногистохимик профилга эга ўсмалар бирламчи диссеминацияланган сут беши саратонининг прогноз жихатдан ноқулай шакллари билан боғлиқ эканлиги ҳамда ушбу кўрсаткичлар асосида даволашни индивидуаллаштириш имкони мавжудлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилоят филиали онкомаммология бўлимида 2024 йил 3 декабрдаги 95-сонли буйруқ билан ва шу марказнинг Бухоро вилояти филиали онкомаммология бўлимида 2024 йил 10 декабрдаги 134-сонли буйруқ билан тасдиқланган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** люминал В типиге, HER2 ва Vcl-2 экспрессиясининг манфийлиги, Ki-67 ва p53 кўрсаткичларининг ошганлиги билан тавсифланган ўсма иммуногистохимик профилининг юқори прогностик аҳамияти аниқланиши, бирламчи диссеминацияланган сут беши саратонида касаллик кечишини аниқроқ прогноз қилиш имконини берди. Бу эса тизимли даволаш схемаларини шахсан беморга мос равишда танлаш имконини яратиб, клиник самарадорликни оширишга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, даволашнинг токсиклиги ва ножўя таъсирларини камайтиришга хизмат қилди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** даво танлашда асос сифатида иммуногистохимик профиллашдан фойдаланиш самарасиз даволашнинг олдини олди, такрорий терапия курсларига бўлган эҳтиёжни қисқартирди, стационарда ётиш муддатини ўртача 2–3 ўрин/кунгача камайтиришга ва соғлиқни сақлаш тизимига бўлган молиявий юкни енгиллаштиришга, бюджет маблағларини 10–12% гача тежашга имкон берди. **Хулоса:** люминал В типига мансуб, HER2 ва Vcl-2 экспрессияси манфий бўлган, Ki-67 ва p53 кўрсаткичлари юқори бўлган ўсманинг иммуногистохимик профили юқори прогностик аҳамиятга эга экани ва бирламчи диссеминацияланган сут беши саратонида давога индивидуал ёндашиш имконини бериши исботланди. Бу эса даволаш самарадорлигини оширишга, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга ва соғлиқни сақлаш харажатларини самарасиз даволаш ва ортикча ўрин/кунларни 2–3 суткагача камайтириш ҳисобига камайтиришга хизмат қилди.

Учинчи илмий янгилик: бирламчи диссеминацияланган сут беши саратони билан касалланган беморларда тизимли даволаш фониде ўсма жараёнининг стабилизацияси ёки регрессиясидан сўнг бирламчи ўчоқда жарроҳлик аралашувини ўтказиш яқин ва узоқ муддатли натижаларни яхшилаши, ҳаёт сифатини ошириши ҳамда асоратлар хавфини камайтириши, бунда 3 ва 5 йиллик яшовчанлик мос равишда 64,0% дан 75,4% гача ва 44,0% дан 62,2% гача ошиши кузатилиши ҳамда бу ҳолат жарроҳлик босқичини комплекс даво тактикага қўшиш мақсадга мувофиқлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилоят филиали онкомаммология бўлимида

2024 йил 3 декабрдаги 95-сонли буйруқ билан ва шу марказнинг Бухоро вилояти филиали онкомаммология бўлимида 2024 йил 10 декабрдаги 134-сонли буйруқ билан тасдиқланган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўидагилардан иборат:** бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида ўсма жараёни стабилизациялашган ёки регрессияга учраган ҳолларда жарроҳлик босқичининг клиник аҳамияти исботлангани, узоқ муддатли натижаларни яхшилаш, 3 ва 5 йиллик яшовчанликни мос равишда 64,0% дан 75,4% ва 44,0% дан 62,2% гача ошириш, ҳамда парчаланиш ва қон кетиш билан боғлиқ асоратлар тез-тезлигини камайтириш имконини берди. Бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш ва даволашда шахсий ёндашув имкониятларини кенгайтиришга хизмат қилди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қўидагилардан иборат:** касаллик стабилизациялашганидан сўнг жарроҳлик амалиётини комплекс даволашга қўшиш, касалликнинг асоратланган кечиши билан боғлиқ шошилишч госпитализация ва кечиктириб бўлмайдиган аралашувлар сонини камайтиришга, паллиатив ёрдам эҳтиёжини камайтиришга, стационарда ётиш муддатини ўртача 3–4 ўрин/кунгача қисқартиришга ва бюджет харажатларини 10–12% гача тежашга имкон берди. **Хулоса:** бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратони бўлган беморларда системали терапия фониди ўсма жараёни стабилизациялашган ёки регрессияга учраган ҳолларда бирламчи ўчоқда жарроҳлик амалиёти ўтказиш узоқ муддатли натижаларни яхшилаши, асоратлар хавфини камайтириши, 3 ва 5 йиллик яшовчанликни мос равишда 64,0% дан 75,4% ва 44,0% дан 62,2% гача ошириши, стационарда ётиш муддатини 3–4 ўрин/кунгача қисқартириши ва соғлиқни сақлаш харажатларини 10–12% гача камайтиришга ёрдам бериши исботланди ва бу эса, жарроҳлик босқичини комплекс даволаш тактикага қўшиш мақсадга мувофиқ эканини тасдиқлайди.

Тўртинчи илмий янгилик: бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида скелет суяклари шикастланиши ҳолатида молекуляр-генетик ва клиник-прогностик омиллар баҳоси асосида тизимли кимё терапияси, гормонотерапия, нур терапияси ва бисфосфонатлардан иборат комплекс даволаш ҳамда бирламчи ўчоқда жарроҳлик аралашувини қамраб олган ёндашув терапия самарадорлигини ошириши ва ишлаб чиқилган шкала ёрдамида касаллик прогнозини стратификация қилиш имконини бериши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона вилоят филиали онкомаммология бўлимида 2024 йил 3 декабрдаги 95-сонли буйруқ билан ва шу марказнинг Бухоро вилояти филиали онкомаммология бўлимида 2024 йил 10 декабрдаги 134-сонли буйруқ билан тасдиқланган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўидагилардан иборат:** биринчи марта бирламчи диссеминацияланган сут беzi саратонида молекуляр-генетик ва клиник-прогностик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда қўлланилган комплекс даволаш касалликнинг кечиши устидан назоратни кучайтириш, терапия самарадорлигини ошириш, прогрессия тез-тезлигини камайтириш, даволаш

тактикасини индивидуаллаштириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. Ишлаб чиқилган прогностик шкала клиник жиҳатдан асосланган қарорлар қабул қилишга ва амалиётдаги шифокорларда онкологик хушёрликни оширишга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** клиник амалиётга прогностик шкалани жорий этиш даволаш тактикасини рационал танлашга, самарасиз терапия ва такрорий госпитализациялар сонини камайтиришга, стационарда ётиш муддатини ўртача 2–3 ўрин/кунгача қисқартиришга, шундай қилиб тиббий ресурсларни оптимал тақсимлаш ҳисобига 8–10% бюджет харажатларини тежашга имконият берди. **Хулоса:** биринчи марта аниқланган диссеминацияланган сут беzi саратонида молекуляр-генетик ва клиник-прогностик омилларни ҳисобга олган ҳолда кимё терапияси, гормонотерапия, нур терапияси ва бисфосфонатларни ўз ичига олган комплекс даволаш самарадорлигини ошириши исботланиши натижасида, ишлаб чиқилган прогностик шкала орқали даволаш тактикасини индивидуаллаштириш, прогноз аниқлигини ошириш, стационарда ётиш муддатини 2–3 ўрин/кунгача қисқартириш ва 8–10% бюджет тежамкорлигига эришиш, шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкони яратилди.

К.М.Гафур-Ахунованинг «**Бирламчи диссеминирланган сут беzi саратони скелет суяклари зарарланиши билан, даволаш тактикаси ва прогностик омиллар таҳлили**» мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Тошкент давлат стоматология институтининг 2025 йил 26 майдаги №04-1625-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

Илмий натижаларнинг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та республика ва 1 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 1 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган, 9 та тезис, 1 та услубий тавсиянома ва электрон-ҳисоблаш машиналари (ЭХМ) учун дастур.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва қўлланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 137 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талаб юқорилиги асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари аниқланган, объект ва предметга тавсиф берилган, тадқиқотнинг Республика илм-фан ва технологиясининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилик ва тадқиқот натижалари ифодаланган, олинган натижаларнинг илмий

ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бирламчи диссеминацияланган сут бези саратонида скелет суякларининг шикастланиши ҳолатида ташхис ва даволашнинг замонавий ҳолати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган **биринчи бобида** муаммонинг долзарблиги таҳлил этилган бўлиб, бу таҳлил замонавий статистик ва эпидемиологик маълумотларга асосланган. Бирламчи диссеминацияланган сут бези саратонида скелет суяклари шикастланиши кўп ҳолларда айнан ташхис қўйиш пайтидаёқ аниқланиши таъкидланган. Ёш, жинс ва ҳудудий хусусиятларга оид касалланиш кўрсаткичлари, шу жумладан Ўзбекистон бўйича маълумотлар келтирилган. Ўсманинг молекуляр-генетик хусусиятлари (BCL, P-53) ва подтиплари (ER, PR, HER2, Ki-67) ташхис ва даволаш усулини танлашдаги аҳамияти таҳлил қилинган. Иммуногистохимий таҳлил (ИГХ) ва FISH усули орқали диагнозни аниқлаш ҳамда прогнозни баҳолаш имкониятлари алоҳида таъкидланган. Скелет суякларидаги метастазларни аниқлашдаги замонавий визуализация усуллари — рентгенография, компьютер томографияси (КТ), магнит-резонанс томография (МРТ), позитрон-эмиссион томография-КТ (ПЭТ-КТ) ва сцинтиграфиянинг клиник аҳамияти ёритиб берилган. Шунингдек, бирламчи диссеминацияланган сут бези саратонида замонавий даволаш ёндашувлари таҳлил қилинган: молекуляр подтипга қараб гормон, кимё, таргет ва иммунотерапия каби тизимли терапия турлари ҳамда суяк метастазларига қаратилган патогенетик терапия усуллари тавсифланган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган **иккинчи бобида** 2014–2024 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар ва Тошкент вилояти филиалларида даволанган беморлар маълумотлари асосида, скелет суяклари шикастланиши билан кечувчи бирламчи диссеминацияланган сут бези саратони (БДСБС)нинг клинко-морфологик хусусиятлари ва даволаш усуллари таҳлил қилинган.

128 нафар бемордан 87 нафари (67,9%) Тошкент шаҳар филиалида, 41 нафари (32,0%) эса Тошкент вилояти филиалида даволанган. Беморлар ёши 28 ёшдан 76 ёшгача бўлиб, ўртача ёш 49,6 ёшни ташкил этган. Энг кўп беморлар 40–60 ёш оралиғида бўлган (78 нафар, 60,9%), энг кам сони эса 70 ёшдан катта беморларга тўғри келган (9 нафар, 7,0%).

46 нафар бемор (35,9%) касаллик аломатлари пайдо бўлганидан сўнг 6 ой ичида шифокорга мурожаат қилган, 29 нафар (22,6%) бир йил ичида, 53 нафар (41,1%) эса 1 йилдан 5 йилгача бўлган муддатда мурожаат қилган. Беморларнинг катта қисмида касалликнинг бошланғич белгилари сифатида сут безида шиш ва оғриқ (40,6%) ёки суяклардаги оғриқ (30,4%) кузатилган.

Ушбу шикоятлар билан 29 нафар бемор (22,6%) гинекологга, 10 нафар (7,8%) эндокринологга, 26 нафар (20,3%) кардиологга, 25 нафар (19,5%)

невропатологга ва 5 нафар (3,9%) жарроҳга мурожаат қилган. Шунингдек, 33 нафар бемор (25,7%) узоқ вақт шифокорга мурожаат қилмаган ва фақат симптоматик даволаниш билан чекланган.

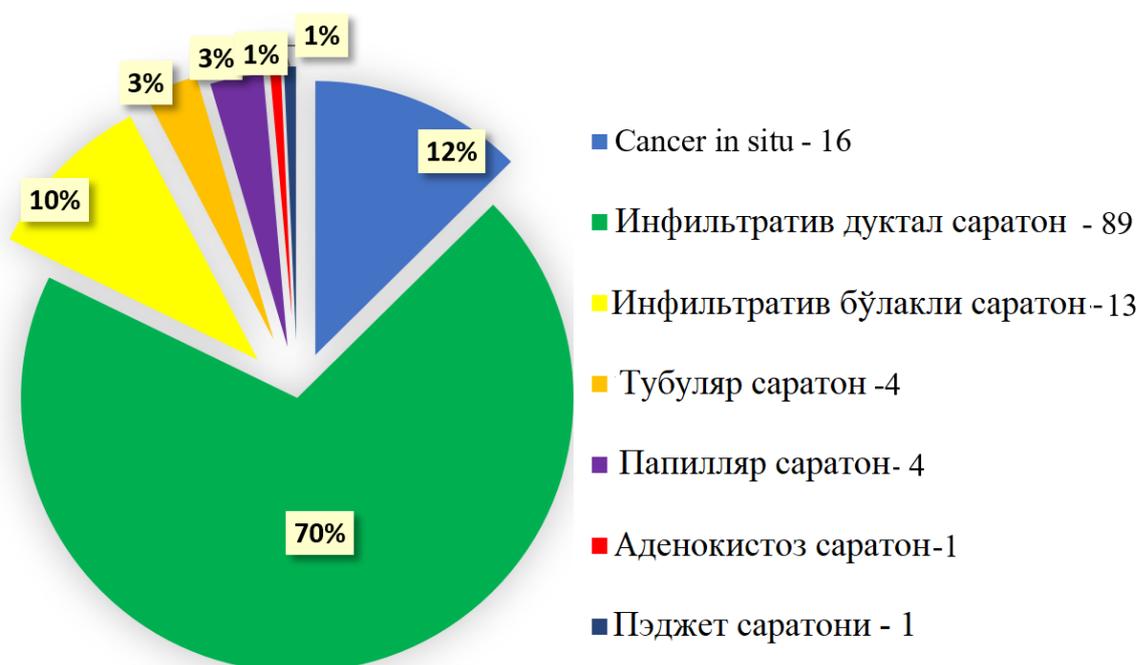
Беморларнинг кўпчилиги (90,6%) тиббий муассасага мурожаат қилган пайтда умумий ҳолсизлик, иштаханинг йўқолиши ва вазн йўқотишдан шикоят қилган. Баъзи ҳолатларда кечиккан мурожаат ва бошланғич босқичда гинеколог, кардиолог, эндокринолог каби мутахассисларга нотўғри йўналтириш ҳолатлари қайд этилган.

59 нафар беморда (46%) ўнг сут бези, 63 нафарда (49,2%) чап сут бези, 6 нафарда (4,6%) эса икки томонлама шикастланиш кузатилган. Клиник шакллар орасида энг кўп учрагани — шиш-инфилтратив тури бўлиб, у 60,1% беморларда аниқланган; 81,2% ҳолатда органнинг диффуз шикастланиши қайд этилган. Беморларнинг 64,8%ида ўсма ўлчами 5–6 смга етган.

128 нафар БДСБС беморларидан 22 нафарида (17,1%) тугунсимон форма, 2 нафарида (1,5%) сарамассимон форма, 77 нафарида (60,1%) шиш-инфилтратив тури, 11 нафарида (8,5%) ўсманинг парчаланиши, 1 нафарда (0,7%) панцирсимон тури, 13 нафарда (10,1%) диффуз шакли ва 2 нафарда (1,5%) Педжет саратон шакли аниқланган. 128 беморнинг 104 нафарида (81,2%) органнинг диффуз шикастланиши мавжуд бўлиб, улар орасида энг кўп учрагани шиш-инфилтратив тури бўлган.

117 нафар беморда (91,4%) скелет суяқларига метастазлар шифохонага мурожаат вақтидаёқ аниқланган, 11 нафарда эса метастазлар неoadьювант терапия давомида қайд этилган. Босқичлар бўйича тақсимот: I – 2 бемор, II – 5, III – 4, T4N1M1 – 50 ҳолат. 92,2% ҳолатда регионар лимфа тугунларига метастазлар бўлиб, бу уларнинг касаллик ривожига ролини тасдиқлайди.

128 бемордан 118 нафарида (92,2%) сут безидаги ўсма маҳаллий тарқалган хусусиятга эга бўлган (лимфа тугунларига метастазлар: N1, N2, N3). Бу регионар лимфа тугунларига метастазлар бўлиши ўсманинг кейинчалик скелет суяқларига узоқ метастазлар билан кечишига туртки бериши мумкинлигини кўрсатади.



1-расм. Бирламчи диссеминацияланган сут беги саратони беморларининг гистологик тузилиши бўйича тақсимоги

Барча 128 беморда цитологик таҳлил ўтказилган: 103 нафарда (80,4%) саратон хужайралари, 20 нафарда (15,6%) эса хавфлилик аломатларига эга бўлган хужайралар аниқланган. БДСБС беморларининг гистологик тузилиши бўйича тақсимоги 1-расмда келтирилган.

Хавфлилик даражаси бўйича: ўсмаларнинг 44%и юқори даражада дифференциаллашган (G1), 31%и ўртача даражада дифференциаллашган (G2), 14%и паст даражада дифференциаллашган (G3), 11%и эса дифференциаллашмаган (G4) бўлган.

Нур текширув усуллари (МСКТ, МРТ, Whole body, сцинтиграфия, ПЭТ/КТ) маълумотларига кўра, барча 128 беморда скелет суякларига метастазлар аниқланган. Солитар шикастланиш 81 нафар (63,3%) беморда, кўплаб метастазлар эса 47 нафарда (36,7%) қайд этилган.

Метастазлар кўпроқ умуртқа поғонасида (31 бемор, 24,2%) жойлашган, нисбатан кам ҳолларда бош суяклари (2,3%), елка, тўш суяги, катта болдир суяги ва чанок суякларида (ҳар бири 0,7–2,2%) кузатилган. Скелет суякларининг бир нечта жойдаги комбинирланган шикастланиши 81 нафар (63,2%) беморда кузатилган. 32 нафар (25%) беморда патологик синиш ҳолатлари қайд этилган.

БДСБС беморларини текширишда қўлланилган усуллар 1-жадвалда келтирилган.

БДСБС беморларини текшириш усуллари

№	Текширув усули	Беморлар сони	%
1	Клиник кўрик	128	100%
2	Рентгенологик текширув	128	100%
3	Ультратовуш текширув	128	100%
4	Маммография	128	100%
5	МСКТ	92	71,8%
6	МРТ	116	90,6%
7	Скелет суякларини радиоизотоп текшируви	106	82,8%
8	WHOLE BODY	22	14,0%
9	ПЭТ/КТ	27	11,7%
10	Ўсма маркерлари	75	58,5%
11	Гистологик текширув	128	100%
12	Иммуногистохимик текширув	75	58,5%

Иммуногистохимиявий текширув натижасида ўсманинг куйидаги биологик субтиплари аниқланган: люминал А — 21 нафар беморда (16,4%), люминал В HER2/neu-позитив — 21 нафарда (16,4%), люминал В HER2/neu-негатив — 26 нафарда (20,3%), ҳамда уч карра манфий — 7 нафар беморда (5,4%) (2-расм).



2-расм. БДСБСнинг иммуногистохимиявий субтиплари

Барча 128 нафар беморда комплекс текширувдан сўнг даволаш бошланган: химия терапия, комбинирланган ва комплекс даво, гормонотерапия ва бисфосфонат терапия, нур терапияси ҳамда ўсманинг бирламчи ўчоғига жарроҳлик аралашуви, бу жараён ўсманинг тарқалганлик даражаси, гистологик ва иммуногистохимиявий кўрсаткичларга асосан амалга оширилган.

Скелет суяклари шикастланган БДСБС беморларини даволаш ўсма жараёнининг кенг тарқалганлиги туфайли тизимли хусусиятга эга бўлган. 23

нафар беморда (17,9%) даволаш CAF схемаси бўйича, 52 нафарда (40,6%) AC+PC схемаси бўйича, 21 нафарда (16,4%) эса AC схемаси бўйича бошланган. Қолган беморларда дотетаксел + адриамицин, паклитаксел + адриамицин, цисплатин + адриамицин + циклофосфамид ва герцептин қўлланилган (жами 10,1%). Гормонотерапия бисфосфонатлар билан биргаликда 8 нафар беморда (6,2%) ўтказилган.

Нур терапияси 34 нафар беморда (26,6%) турли режимларда қўлланган, асосан жарроҳликдан кейинги даврда ёки химия терапия билан бирга. 64 нафар беморда (50%) бирламчи ўчоққа жарроҳлик аралашуви амалга оширилган: 50 нафарда (36,6%) Мадден усули бўйича паллиатив-радикал мастэктомия, 3 нафарда Пейти усули, 1 нафарда Блохин усулида резекция, 2 нафарда Веронези усули, 2 нафарда секторал резекция ва 9 нафарда оддий мастэктомия амалга оширилган. Амалиётлар асосан 8–12 курс ХТдан сўнг, асоратлар (ўсманинг парчаланиши, қон кетиши) кузатилганда эса 4–6 курсдан сўнг бажарилган.

Беморлар 1 йилдан 8 йилгача кузатувда бўлган. Тизимли даволаш (ХТ, ГТ, БФТ) натижасида 89 беморда (69,5%) жараён барқарорлашган, 21 беморда (16,4%) қисман таъсир, 5 беморда (3,9%) прогрессия, 5 беморда (3,9%) тўлиқ регрессияга эришилган. 24 беморда (18,7%) рецидив, 52 беморда (40,6%) прогрессия кузатилган. Шу билан бирга, 15 беморда (11,7%) жигарда, 2 беморда (1,5%) бош мияда, 35 беморда (27,3%) ўпкада метастазлар аниқланган.

Кузатув даври мобайнида 71 нафар бемор (55,5%) вафот этган, 57 нафар бемор (44,5%) метастаз белгилари билан ҳаётда қолган.

Диссертациянинг **«Бирламчи диссеминацияланган сут беги саратонини ташхислаш»** деб номланган **учинчи бобида** касалликнинг клиник-инструментал, морфологик ва иммуногистохимиявий хусусиятлари баён этилган бўлиб, асосий эътибор скелет суякларидаги метастазларни визуализация қилиш усуллари ва ўсманинг хавфлилиги даражасини аниқлашга қаратилган.

Ташхислашда бир неча нурли визуализация усуллари комплекси қўлланган: маммография (128 бемор), УТТ (125), МСКТ (65), МРТ (100), сцинтиграфия (112), Whole Body МРТ (33) ва ПЭТ/КТ (27). Скелет метастазларини аниқлашда энг юқори сезувчанлик ва аниқлик сцинтиграфия (94,6% ва 94,9%) ва ПЭТ/КТ (96% ва 96,5%) усулларида қайд этилган.

Сут безларининг УТТ орқали текширувида 117 нафар беморда (92,4%) ўсмали тузилма аниқланган. Маммография барча беморларга ўтказилган: 56,3% ҳолатда BI-RADS 5 хулосаси, 31,2% ҳолатда — BI-RADS 4 қайд этилган. Маммографиянинг сезувчанлиги 81,8%, аниқлиги — 87,5% ни ташкил этган.

Иммуногистохимиявий текширув 75 нафар (58,5%) беморда амалга оширилган: люминал А субтипи 19,5%, люминал В — 33,5%, уч карра манфий субтип — 5,4% беморларда аниқланган. Люминал В субтип ичида HER2/neu-позитив вариант 22,6% беморларда қайд этилган.

Скелет суяқларининг рентгенографияси 106 нафар беморда ўтказилган; уларнинг аксариятида процесс тарқалишини аниқлаш ва динамикани баҳолаш мақсадида қўшимча равишда сцинтиграфия, МРТ, МСКТ, Whole Body ва ПЭТ/КТ қўлланган. Метастазлар табиати қуйидагича бўлган: 11 нафарда (8,6%) — солитар, 36 нафарда (28,1%) — якка, 81 нафарда (63,3%) — кўп сонли. Метастазлар кўпроқ умуртқа поғонасида (24,2%), тос суяқларида (4,7%), бош суяқлари ва узун найсимон суяқларда жойлашган. 34 нафар (26,6%) беморда метастазлар даволаш жараёнида аниқланган.

112 нафар (87,5%) беморда сцинтиграфия асосий ташхис усули бўлган; улардан 105 нафарида бу усул МРТ ва МСКТ билан биргаликда қўлланган. Сцинтиграфия юқори маълумотли усул сифатида ўзини намоён қилган, айниқса скелет, хусусан, умуртқа ва тос суяқларининг кўп сонли шикастланишларида.

Жадвалда кўрсатилганидек, БДСБС бўлган беморларда скелет суяқларидаги метастазларни аниқлашда қўлланилган турли радиологик усулларнинг маълумотлилиқ даражаси турлича бўлган. Умуман, суяқлар сцинтиграфияси ва ПЭТ/КТ энг юқори сезувчанлик, спецификлик ва ташхис аниқлиги кўрсаткичларини намоён қилган. Шу билан бирга, МРТ ва Whole Body сканерлашда нисбатан пастроқ спецификлик ва аниқлик қайд этилган.

65 нафар беморда МСКТ орқали скелет суяқларидаги метастазларни аниқлаш самарадорлигини таҳлил қилиш сезувчанлик 90,1%, спецификлик — 75% ва аниқлик — 93,8% эканини кўрсатди. Ушбу усул найсимон суяқлар, тос ва умуртқа поғонаси шикастланишларида айниқса юқори информативликка эга бўлган.

2-жадвал

Скелет суяқлари шикастланган БДСБСда нурли ташхис усулларининг маълумотлилиқ даражаси

Ташхислаш усуллари	Беморлар сони	Сезгирлик %	Спецификлик %	Аниқлик %
Маммография	128	81,8	71,4	87,5
Скелет суяқлари сцинтиграфияси	112	94,6	90,0	94,9
Суяқлар МСКТси	65	90,1	75,0	93,8
Суяқлар МРТси	100	94,5	66,7	88,8
МРТ Whole body	33	88,9	66,6	90,9
ПЭТ/КТ	27	96,0	90,0	96,5

МРТ 100 нафар беморда ўтказилган. Сезувчанлик — 94,5%, спецификлик — 66,7%, аниқлик — 88,8% ни ташкил этган. Умуртқа поғонаси ва тос суяқларидаги шикастланишлар ҳолатида юқори маълумотлилиқ қайд этилган.

Whole body-сканерлаш 33 нафар беморда ўтказилган бўлиб, сезувчанлик — 88,9%, спецификлик — 66,6%, аниқлик — 90,9% ни ташкил этган. Ушбу кўрсаткичлар бошқа визуализация усулларига нисбатан пастроқ бўлган.

ПЭТ/КТ 27 нафар беморда қўлланган ва юқори самарадорлик намоён этган: сезувчанлик — 96%, спецификлик — 90%, аниқлик — 96,5%. SUV тах кўрсаткичи 3,25 дан 13,56 гача бўлган. Айниқса кўплаб метастазлар билан кечувчи умуртқа ва тос суякларига юқори маълумотлилиқ қайд этилган.

Прогностик иммуногистохимиявий маркёрларни баҳолаш учун 40 нафар БДСБС бемор танлаб олинган, уларнинг 20 нафарида жарроҳлик амалиёти ўтказилган, қолган 20 нафарида эса йўқ. Барча беморларда p53 ва Vcl-2 экспрессияси бўйича иммуногистохимиявий таҳлил ўтказилган.

Жарроҳлик қилинган беморларда p53 бўйича қуйидаги натижалар қайд этилган: паст позитив реакция — 8 нафарда (40%), ўртача — 10 нафарда (50%), юқори — 2 нафарда (10%). Vcl-2 экспрессияси: паст позитив — 10 нафар (50%), ўртача — 3 нафар (15%), юқори — 1 нафар (5%), манфий — 6 нафар (30%).

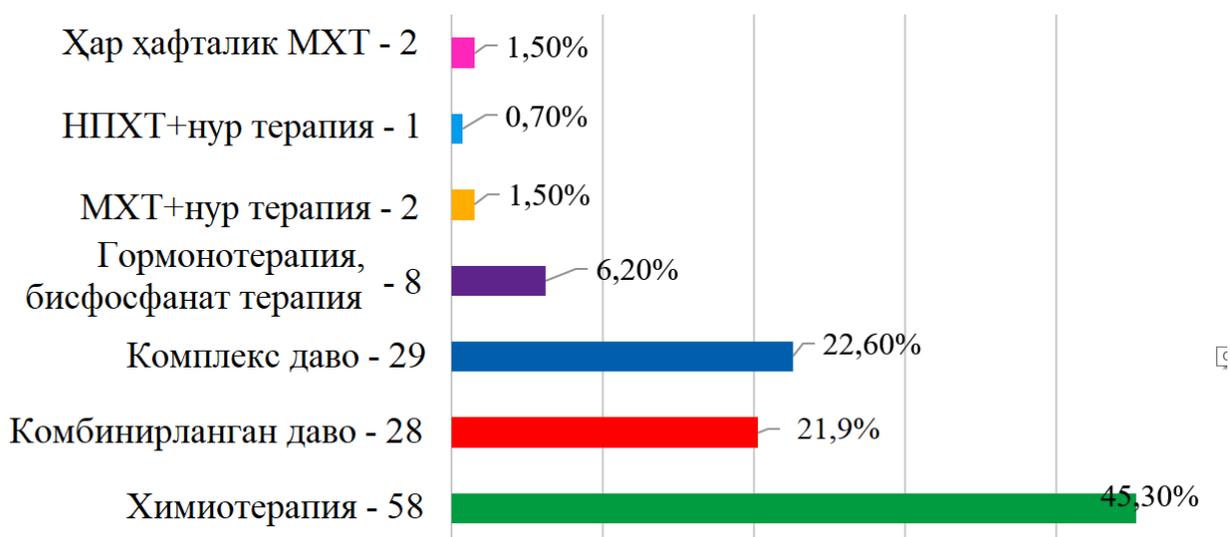
Жарроҳлик қилинмаган беморларда p53 экспрессияси анча юқори бўлиб, 14 нафарда (70%) юқори позитив реакция қайд этилган. Vcl-2 экспрессияси эса асосан юқори шаклда намоён бўлган — 12 нафарда (60%).

Қиёсий таҳлил натижаларига кўра, жарроҳлик ўтказилмаган беморларда p53 кўрсаткичлари юқори ва Vcl-2 кўрсаткичлари паст бўлган, бу эса касалликнинг агрессив кечиши ва метастатик потенциалнинг юқорилигидан далолат беради.

Диссертациянинг «Скелет суякларига метастаз берган бирламчи диссеминацияланган сут беги саратонини даволаш усуллари» деб номланган **тўртинчи бобида** БДСБСни скелет суякларига метастазланган ҳолда даволаш усуллари ва уларнинг натижалари кўриб чиқилган.

Ташхис қўйилгандан сўнг 58 нафар (45,3%) беморга химия терапия, 28 нафарга (21,8%) комбинирланган даво, 29 нафарга (22,6%) эса комплекс даво ўтказилган. Химия-нур терапияси 3 нафар (2,2%) беморга, монокимиотерапия (МХТ) — 2 нафарга (1,5%), симптоматик терапия — 8 нафарга (6,2%) қўлланган. 34 нафар беморда паллиатив нур терапияси ўтказилган.

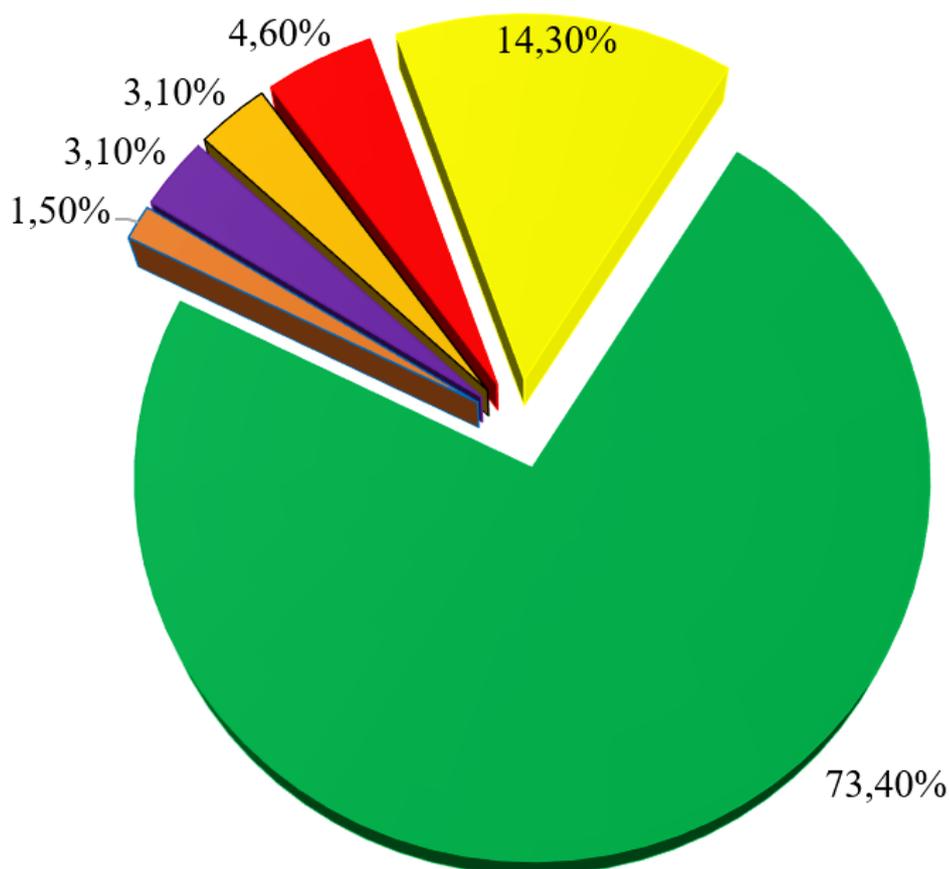
Сут беги саратонини даволаш стандартларига мувофиқ, асосий даво усули сифатида химия терапия қўлланган. Қўлланган асосий схемалар FAC, AC, DA, CAP ва PA бўлган. Химия терапия аввалги босқичда CAF, FAC, AC схемаларида 4–6 курсда, кейинги босқичда эса паклитаксел, карбоплатин, доцетаксел, доксорубицин, цисплатин, циклофосфан препаратлари билан амалга оширилган. HER2/neu ижобий ҳолатларда беморларга трастузумаб (герцептин) тавсия этилган.



3-расм. Скелет суяклари шикастланган БДСБСда қўлланган даволаш усуллари

Барча 128 нафар беморда скелет шохобчаларидаги метастазлар аниқлангандан сўнг, химия терапия билан бирга бисфосфонат терапия ҳам олиб борилган. Бисфосфонат сифатида золедрон кислотаси (Зомета) 4 мг дозада, 28 кунда 1 марта томир ичига инфузия тариқасида 6 ойдан 2 йилгача қўлланган. Жараёнда прогрессия қайд этилган беморларда препарат деносумабга (120 мг, ойига 1 марта тери остига) алмаштирилган.

Соғлиқни сақлаш вазирлигининг №351 ва №273-сонли буйруқлари билан тасдиқланган стандарт схемага нисбатан, БДСБСни даволаш индивидуал ёндашув асосида амалга оширилган — яъни неoadъювант химия терапия, гормонотерапия (тамоксифен, летрозол, анастрозол), нур терапияси ва бисфосфонат терапиясига жавоб реакцияси, шунингдек жарроҳлик аралашувини амалга ошириш имконияти инобатга олинган. 8 нафар беморда химиотерапия учун қарши кўрсатмалар мавжуд бўлгани ёки ўсма жараёни жуда кенг тарқалгани сабабли, фақатгина гормонотерапия ва бисфосфонат терапия қўлланилган.



- Мадден усулида РМЭ - 47
- Блохин усулида радикал резекция-1
- Веронез усулида радикал резекция - 2
- Секторал резекция - 2
- Пейти усулида РМЭ - 3
- Паллиатив мастэктомия - 9

4-расм. Скелет суяклари шикастланган БДСБСда амалга оширилган жарроҳлик аралашувлари турлари

Даволаш самарадорлиги RECIST мезонлари асосида баҳоланган бўлиб, клиник, рентгенологик, УТТ, сцинтиграфия, МСКТ, МРТ ва ПЭТ/КТ тадқиқотлари қўлланган. Назорат текширувлари даволаш бошланганидан 6 ой ўтиб ўтказилган. Комплекс ёндашув натижасида тўлиқ эффект 5 нафар беморда (3,9%), қисман эффект — 21 нафарда (16,4%), стабилизация — 89 нафарда (69,5%), прогрессия — 5 нафарда (3,9%) аниқланган.

Бирламчи ўчоққа жарроҳлик аралашуви комплекс даволаш бошланганидан 1 йил ўтгандан сўнг, прогрессия белгилари мавжуд бўлмаган ҳолатларда консилиум қарори асосида амалга оширилган.

Неoadъювант даволашдан сўнг умумий ҳолатда яхшиланиш 108 нафар беморда (84,3%) кузатилган, ўзгаришсиз ҳолат — 9 нафарда (7,0%), ҳолат оғирлашиши — 6 нафарда (4,6%) қайд этилган. Оғриқ синдроми 114 нафар беморда (98,0%) сезиларли даражада камайган.

Химиотерапидан кейинги ножўя ҳолатлар 94 нафар беморда (73,4%) қайд этилган: асосан гастроинтестинал бузилишлар, кам ҳолларда — гематологик (7,0%), гепато- ва нефротоксик (4,6%), терини зарарловчи (3,1%) ва аллергик (0,7%) реакциялар кузатилган.

Жарроҳлик аралашуви ўтказилган 64 нафар бемордан 24 нафарда (37,5%) ўсманинг рецидиви қайд этилган: 16 нафарда — 1 йил ичида, 5 нафарда — 2 йилгача, 2 нафарда — 3 йилгача ва 1 нафарда — 5 йил мобайнида кузатув давомида.

3-жадвал

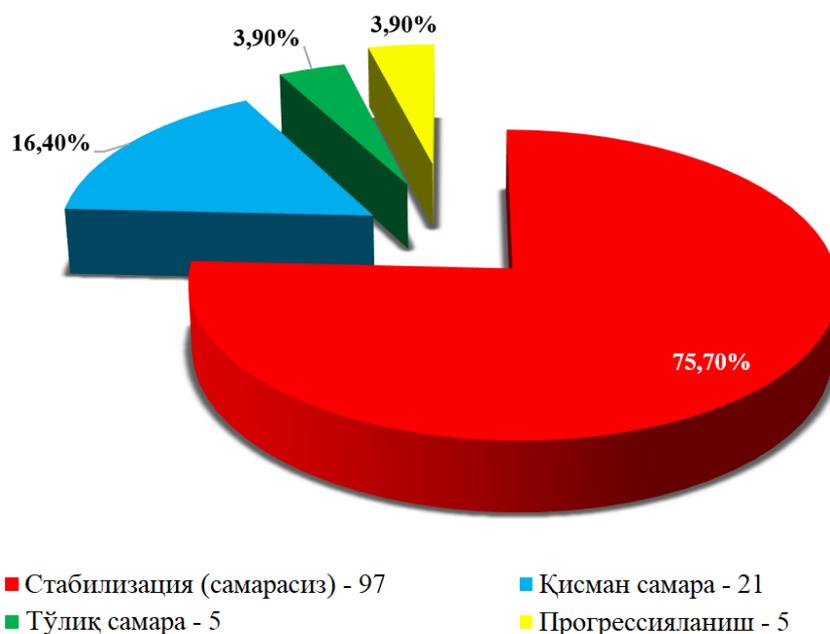
БДСБСни даволашда қўлланилган химиотерапия схемалари ва режимлари

БДСБС терапияси схемалари	Беморлар сони	6 курсгача	8 курсгача	12 курсгача	12-14 курс
1-кунлик САФ	15	-	120		
АС	6	36	-	-	-
Циклофосфан Доксорубицин Цисплатин	5	30			
Паклитаксел Доксорубицин	6	36	5	-	-
Паклитаксел Герцептин	12	-	-	-	144
Доксорубицин Карбоплатин	1	6	-	-	-
Паклитаксел Карбоплатин	12	24	64	-	-
Циклофосфан Доксорубицин	5	30	-	-	-
АС+РС (4 курсдан)	52	4±6	-	-	-
Жами	120	168	189		144

Барча беморлар 12 ойдан 72 ойгача кузатувда бўлган. Химия терапия, гормонотерапия, нур терапияси, комбинирланган ва комплекс даво ўтказилганига қарамай, 52 нафар беморда (40,6%) ўсма жараёнида кейинги прогрессия кузатилган. Янги метастатик ўчоқлар жигарда — 15 нафарда (11,7%), ўпкада — 35 нафарда (27,3%) ва бош миёда — 2 нафарда (1,5%) аниқланган.

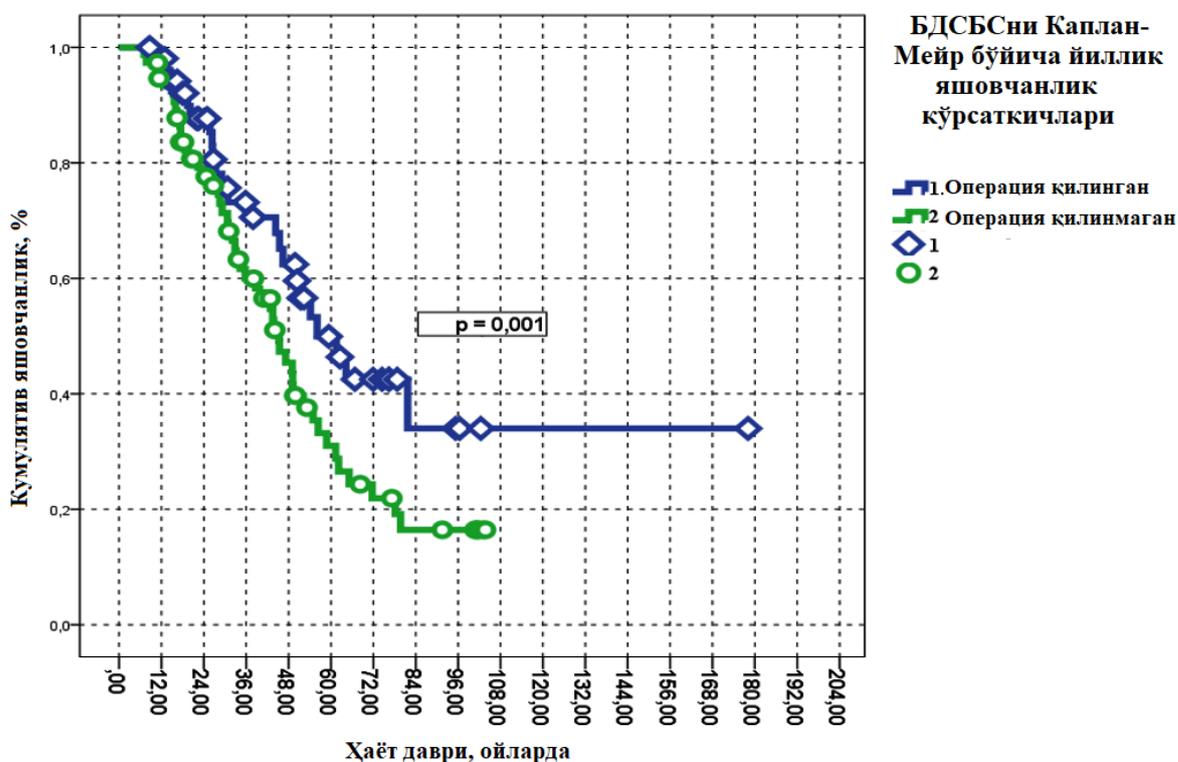
Тадқиқот якунланган пайтга келиб, 57 нафар бемор (44,5%) диспансер кузатувида қолган, 71 нафар беморда (55,5%) эса касалликнинг прогрессияси қайд этилган.

Бундан ташқари, скелет суяклари шикастланган БДСБС беморларида бир йиллик ва медиана яшовчанлик Каплан–Мейер усули бўйича таҳлил қилинган. Палликатив радикал ёки оддий мастэктомия амалга оширилган беморлар гуруҳида умумий кумулятив яшовчанлик $89,4 \pm 6,5\%$ ни, медиана яшовчанлик эса $56,1 \pm 7,6$ ойни ташкил этган. Жарроҳлик аралашуви ўтказилмаган гуруҳда эса бу кўрсаткичлар анча паст бўлиб, мос равишда $50,3 \pm 3,9\%$ ва $45,2 \pm 4,5$ ойни ташкил этган.



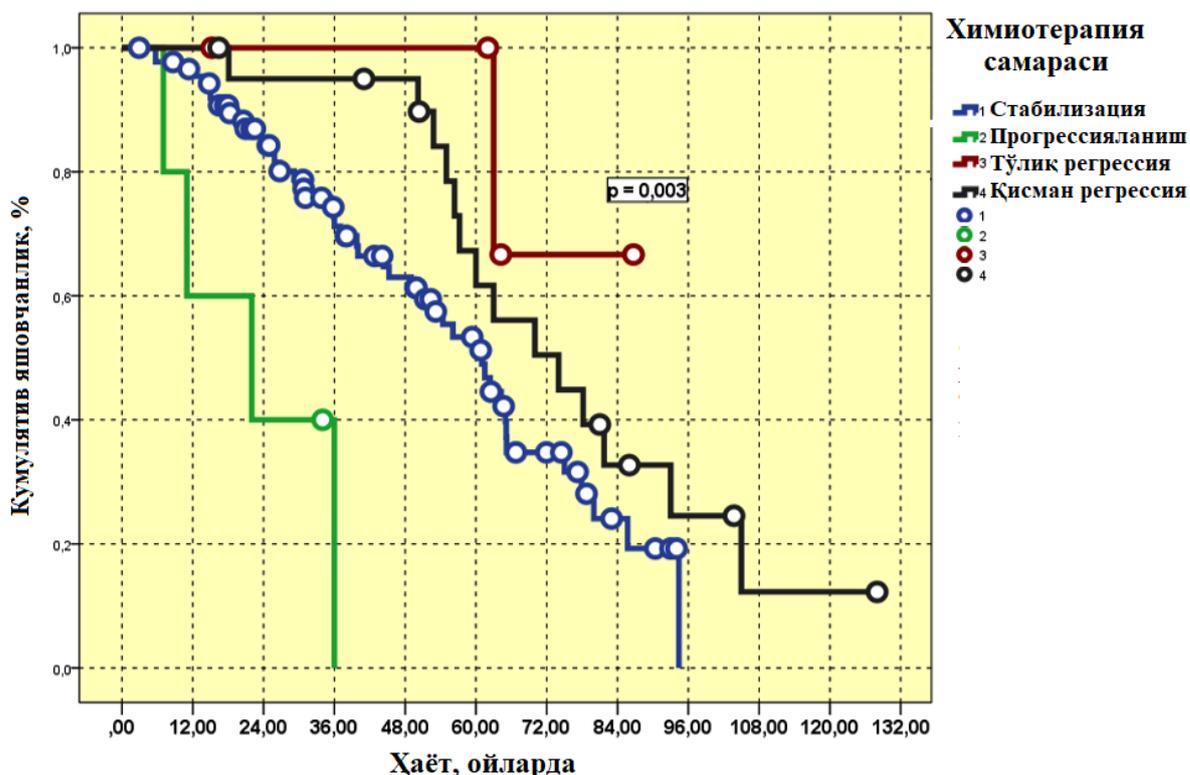
5-расм. БДСБСда химия терапия самарадорлиги кўрсаткичлари

Статистик таҳлилда бирламчи ўчоққа жарроҳлик аралашуви ўтказилган беморлар гуруҳида 3 ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари мос равишда 75,4% ва 62,2% ни ташкил этган, жарроҳлик қилинмаган гуруҳда эса бу кўрсаткичлар 64% ва 44% ни ташкил этган (6-расм).



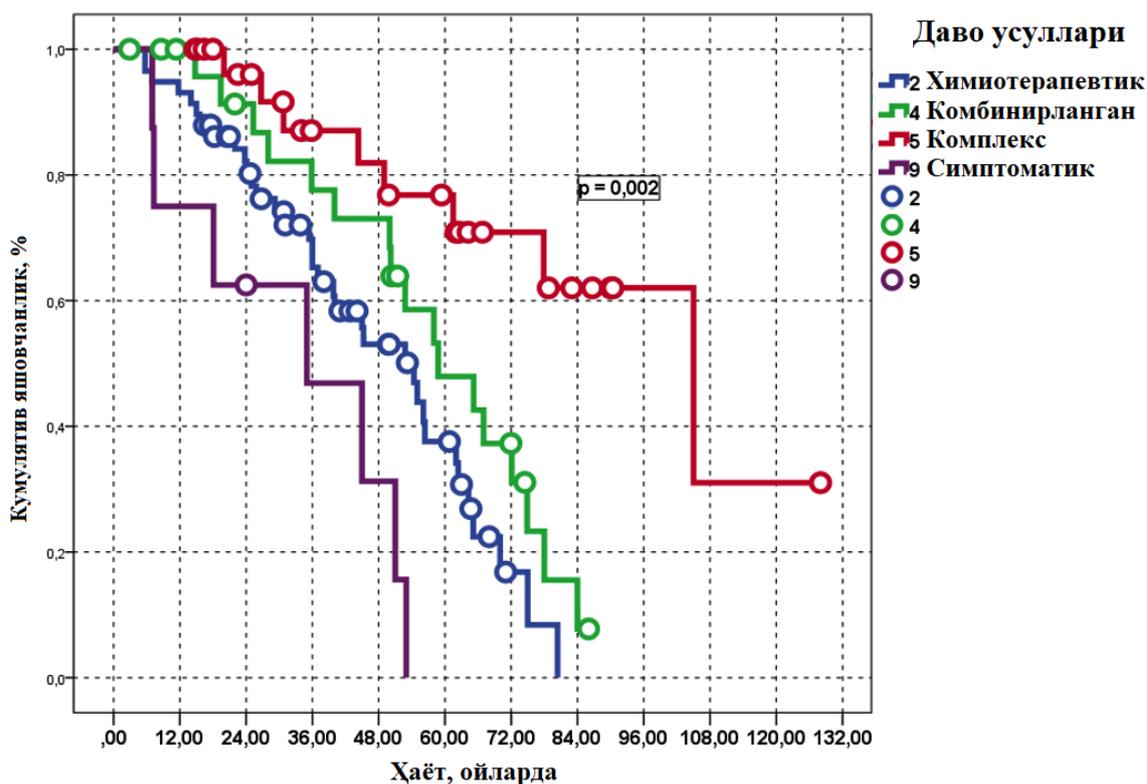
6-расм. БДСБСда сут безига қилинган жарроҳлик амалиётига қараб бир йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари

БДСБСда химия терапия самарадорлигини таҳлил қилиш жараёнида аниқланишича, ўсма жараёни стабиллашган беморларда кумулятив яшовчанлик — $57,3 \pm 3,4\%$, химия терапия фонида прогрессия қайд этилган беморларда — $22,4 \pm 6,2\%$, тўлиқ регрессия ҳолатида — $78,8 \pm 6,4\%$, қисман регрессияда — $76,8 \pm 6,7\%$ ни ташкил этган. Медиана яшовчанлик мос равишда: барқарорлашув ҳолатида — $61,0 \pm 4,7$ ой, прогрессия ҳолатида — $22,0 \pm 12,0$ ой, тўлиқ регрессияда — $76,0 \pm 6,7$ ой, қисман регрессияда — $74,0 \pm 11,5$ ойни ташкил этган. Статистик фарқлар ўсманинг тўлиқ регрессияси билан бошқа гуруҳлар ўртасида аниқ қайд этилган ($p < 0,05$; $X^2 = 3,360$) (7-расм).



7-расм. БДСБСда химия терапиясига қараб кумулятив яшовчанлик кўрсаткичлари

Олиб борилган таҳлил натижасига кўра, БДСБС беморларини даволаш усулига қараб кумулятив яшовчанлик қуйидагича аниқланган: химия терапиядан сўнг — $47,9 \pm 3,2\%$, комбинирланган даволашда — $57,5 \pm 4,6\%$, комплекс даволашда — $90,9 \pm 9,1\%$, гормоно- ва бисфосфонат терапияда — $32,8\%$. Медиана яшовчанлик мос равишда $54,4 \pm 6,4$; $58,7 \pm 8,5$; $105,0 \pm 19,8$ ва $35,0 \pm 16,0$ ойни ташкил этган. Гормоно-бисфосфонат терапия гуруҳи бошқалар билан солиштирилганда ишончли фарқ кузатилган ($\chi^2 = 4,221$, $p < 0,04$).



8-расм. БДСБС беморларида даволаш усулига қараб бир йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари

3 ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари ҳам турлича бўлган: химия ва бисфосфонат терапиядан сўнг — 72,4% ва 51,7%, комбинирланган даволашда — 80,7% ва 57,7%, комплекс даволашда — 89,7% ва 82,7%, гормонобисфосфонат терапияда — 50,0% ва 12,5%. Шундай қилиб, энг яхши яшовчанлик кўрсаткичлари комплекс ва комбинирланган ёндашувда қайд этилган, энг паст натижалар эса фақат гормон- ва бисфосфонат терапия кўлланилган ҳолатларда кузатилган.

Диссертациянинг «Скелет суяклари шикастланган бирламчи диссеминацияланган сут беши саратонида прогноз омиллари ва яшовчанлик» деб номланган бешинчи бобда беморларнинг яшовчанлик кўрсаткичлари даволаш усули, анамнез давомийлиги, ирсий юклама ва ўсманинг дифференцировка даражасига қараб таҳлил қилинган.

Жарроҳлик амалиёти ўтказилган беморларда анамнез давомийлиги 12 ойгача бўлганда кумулятив яшовчанлик $69,7 \pm 8,8\%$, 12–24 ойда — $61,3 \pm 6,2\%$, 24 ойдан ортиқ бўлганда — $35,3 \pm 6,4\%$ ни ташкил этган. 12 ойгача ва 24 ойдан ортиқ гуруҳлар орасида ишончли фарқлар қайд этилган (Mantel–Cox: $p < 0,001$; $\chi^2 = 1,029$). 12 ойгача гуруҳда медиана яшовчанлик — $54,8 \pm 6,3$ ой.

Жарроҳлик қилинмаган беморларда анамнез давомийлиги 12 ойгача бўлганда кумулятив яшовчанлик — $68,5 \pm 5,8\%$, 12–24 ойда — $70,3 \pm 18,2\%$, 24 ойдан ортиқ — $42,0 \pm 6,4\%$ ни ташкил этган. Медиана яшовчанлик мос равишда $67,0 \pm 1,7$; $45,2 \pm 10,6$ ва $52,0 \pm 14,0$ ойни ташкил этган. Статистик аҳамиятли фарқлар қайд этилган ($p < 0,003$; $\chi^2 = 6,755$).

26 нафар беморда (20,3%) ирсий юклама аниқланган. Ирсий юклама мавжуд бўлганларда кумулятив яшовчанлик — $74,6 \pm 10,5\%$, медиана — $62,5 \pm 5,0$ ой; ирсий юклама бўлмаганларда — $56,1 \pm 3,7\%$ ва $49,9 \pm 4,0$ ой ($\chi^2 = 2,93$; $p \leq 0,02$). 3 ва 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари ирсий юклама бўлганларда — $76,9\%$ ва $65,3\%$, юклама бўлмаганларда — $69,6\%$ ва $53,9\%$ ни ташкил этган.

Жарроҳлик қилинган беморларда яшовчанлик ўсманинг дифференцировка даражасига ҳам боғлиқ бўлган. Кумулятив яшовчанлик G1 даражада — $74,8 \pm 6,7\%$, G2 — $63,9 \pm 7,8\%$, G3 — $46,8 \pm 4,3\%$, G4 — $39,2 \pm 7,8\%$; медиана яшовчанлик мос равишда $80,0 \pm 5,0$; $61,3 \pm 11,2$; $44,0 \pm 11,4$ ва $29,8 \pm 15,5$ ойни ташкил этган. Фарқлар статистик жиҳатдан ишончли ($p < 0,3$).

Бобда шунингдек, бирламчи ўчоққа жарроҳлик ўтказилмаган беморларда яшовчанлик кўрсаткичлари ўсманинг дифференцировка даражаси, суяк шикастланиши хусусияти, ёш, клиник форма, метастазлар локализацияси ва гистологик типга қараб таҳлил қилинган.

Жарроҳлик қилинмаган беморларда кумулятив яшовчанлик G1 даражада — $80,2 \pm 5,5\%$, G2 — $63,3 \pm 5,3\%$, G3 — $45,1 \pm 5,7\%$, G4 — $32,2 \pm 5,1\%$ ни ташкил этган. Медиана яшовчанлик мос равишда 77,0 дан 30,0 ойгача ораликда бўлган. Дифференцировка даражаси бўйича гуруҳ ичида статистик аҳамиятли фарқлар мавжуд ($p < 0,05$), лекин даволаш гуруҳлари ўртасида бундай фарқ кузатилмаган ($p > 0,05$).

Солитар суяк шикастланишида жарроҳлик қилинган беморларда кумулятив яшовчанлик — $59,3 \pm 4,5\%$, кўплаб метастазларда — $42,1 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$). Жарроҳлик қилинмаган беморларда ушбу кўрсаткичлар мос равишда — $67,4 \pm 6,4\%$ ва $47,9 \pm 5,9\%$ ни ташкил этган ($p < 0,05$), бироқ ушбу тоифаларда медиана яшовчанлик фарқи статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас ($p > 0,05$).

Ёш бўйича яшовчанлик таҳлили шундан далолат бердики, жарроҳлик қилинган беморларда энг яхши натижалар 40–60 ёш гуруҳида ($77,5\%$) кузатилган бўлса, операция қилинмаганларда — 40 ёшгача бўлганларда ($89,0\%$). Бу гуруҳларда яшовчанлик медианаси 45 дан 95 ойгача бўлган.

Ўсманинг клиник шаклига қараб кумулятив яшовчанликнинг энг яхши кўрсаткичлари тугунсимон формада қайд этилган ($93,0 \pm 9,5\%$, медиана — $84,9 \pm 6,6$ ой), энг ёмон натижалар — парчаланувчи ва диффуз шаклларда кузатилган ($p < 0,02$).

Метастазларнинг локализациясига қараб энг яхши прогноз умуртқа шикастланган ҳолларда қайд этилган (кумулятив яшовчанлик — $91,8 \pm 11,5\%$, медиана — $81,7 \pm 13,0$ ой), энг ёмон натижалар — тошбака суяклари шикастланганда (кумулятив яшовчанлик — $35,8 \pm 9,8\%$, медиана — $28,1 \pm 11,5$ ой). Фарқлар статистик жиҳатдан ишончли ($p < 0,05$).

Гистологик стратификация бўйича энг яхши яшовчанлик *in situ* саратонида қайд этилган (кумулятив — $89,1 \pm 11,4\%$, медиана — $74,9 \pm 8,3$ ой),

энг ёмон натижалар — инвазив дўлкаксимон саратонда ($44,2 \pm 5,9\%$, $45,0 \pm 11,8$ ой; $p < 0,04$).

Шу тариқа, суякларга метастазли БДСБС да яшовчанлик ўсманинг дифференцировка даражаси, клиник шакли, метастазланиш хусусияти, бемор ёши ва гистологик турига боғлиқ бўлиб, бу фарқлар подгруппалар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли эканлиги билан тасдиқланган.

Бешинчи бобда шунингдек, БДСБС да молекуляр-биологик маркерлар, гистологик хусусиятлар ва рецидив ҳамда касалликнинг прогрессиясига қараб яшовчанлик кўрсаткичлари ўрганилган.

Эстроген рецепторлари экспрессиясига боғлиқ яшовчанлик таҳлилида статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади: ижобий экспрессияда кумулятив яшовчанлик — $68,6 \pm 8,0\%$, медиана — $61,0 \pm 4,9$ ой; манфий экспрессияда — $70,0 \pm 5,6\%$ ва $70,0 \pm 7,9$ ой. ($p > 0,05$).

Ki-67 $<20\%$ бўлганда кумулятив яшовчанлик $71,2 \pm 6,7\%$, медиана — $79,7 \pm 14,4$ ой; Ki-67 $>20\%$ бўлганда — $65,4 \pm 6,7\%$ ва $62,4 \pm 3,3$ ой. Фарқлар ишончли эмас ($p > 0,05$).

Her2/neu-мусбат турида яшовчанлик кўрсаткичлари юқори бўлган (кумулятив — $78,9 \pm 9,3\%$, медиана — $68,0 \pm 1,9$ ой), Her2/neu-манфий турида эса паст бўлган ($55,4 \pm 4,8\%$, $61,0 \pm 9,5$ ой), аммо фарқлар статистик жиҳатдан ишончли эмас ($p > 0,05$).

Энг аниқ фарқлар люминал тўпламлар бўйича яшовчанликни таққослашда қайд этилган: люминал А тўпда кумулятив яшовчанлик — $68,6 \pm 5,5\%$, люминал В Her2-мусбатда — $50,2 \pm 5,9\%$, Her2-манфийда — $63,0 \pm 5,9\%$, трижды манфий тўпда эса анча паст. Яшовчанлик медианаси 78,0 дан 40,0 ойгача ўзгарган. Фарқлар статистик жиҳатдан ишончли бўлган ($p < 0,03$).

Бирламчи ўчоқда ўсма рецидиви мавжуд бўлганда кумулятив яшовчанлик — $48,8 \pm 5,5\%$ ни, у мавжуд бўлмаганда — $62,4 \pm 3,9\%$ ни ташкил этди, аммо фарқлар аҳамиятли эмас эди ($p > 0,05$).

Касаллик авж олганида кумулятив яшовчанлик паст бўлди: жигарда метастазлар бўлганда — $41,9 \pm 6,4\%$, фақат суякларда — $68,0 \pm 3,3\%$, юмшоқ тўқима ва суякларда — $56,2 \pm 4,5\%$. Яшовчанлик медианаси 45,0 дан 67,0 ойгача ораликда бўлди. Статистик фарқлар ишончилилик даражасига етмади ($p > 0,05$).

Клиник материал таҳлили асосида хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда прогностик шкала ишлаб чиқилди: ўсманинг гистологик тури, иммуногистохимик профили, касаллик босқичи, метастазлар тарқалиши ва локализацияси, уларнинг сони ва ўлчами, бемор ёши ва авж олиш хусусияти. Шкала беморларни прогноз даражасига кўра стратификация қилиш ва даволашга индивидуал ёндашувни таъминлаш имконини беради (4-жадвалга қаранг).

БДСБС бўйича суякларга метастазлар бўлган беморларда прогнозни баҳолаш мезонлари хавф даражасини акс эттирувчи баллар йиғиндисини ҳисоблашни ўз ичига олади. Нисбатан яхши прогноз $+35,5$ дан $+64,95$ гача,

ёмон прогноз –75,95 дан –45,4 гача балл йиғиндисига тўғри келади, ўрта хавф эса кўрсатилган қийматлар орасида жойлашган.

4-жадвал

Касаллик прогнозини белгилайдиган омиллар ўзаро боғлиқлиги (Z – якуний прогноз катталиги)

Хайрли омиллар	+Z	Нохуш омиллар	–Z
Менопауза	+3,91	Пременопауза	–3,43
Гистологик маълумотлар: G1	+4,47	Ёш бемор	–2,98
Интрадуктал компонент йўқ	+4,03	Кариялик ёш	–2,30
	+3,28	Оғир ҳамроҳ патология	–4,13
Лимфоваскуляр инвазия йўқ	+4,58	Гистологик маълумотлар: G3	–4,08
Ўсма лимфоцитлар билан инфильтрацияланган (айниқса уч марта манфий беморларда)	+4,96	Мультифокал ўсиш, аниқ интрадуктал компонент, лимфоваскуляр инвазия ва лимфоцит инфильтрациясининг йўқлиги	–4,22
Гормон-позитив ўсмалар	+5,18	Уч марта манфий ИГХ	–4,02
HER2 нег манфий	+4,48	Гормон-манфий ўсмалар	–3,84
Пролиферация индекси паст	+5,57	Пролиферация индекси юқори	–3,70
Химиятерапияни эрта бошлаш	+3,16	Скелет суякларидан ташқари (масалан, жигар ёки ўпка) га метастазлар	–4,66
Илгариги тизимли терапияга яхши жавоб	+3,34	Илгариги тизимли терапияга резистентлик	–4,32
Жисмоний фаоллик сақланган	+4,24	ЛДГ юқори даражада	–4,01
Функционал ҳолати яхши	+2,24	Жисмоний фаоллик чекланган ва функционал ҳолати ёмон	–4,24
Даволаш пайтида оғир асоратлар	+3,31	Оғрик синдроми юқори ва патологияли синиқлар хавфи баланд	–3,52
Фақат суяк метастазлари (бошқа аъзолар зарарланмаган)	+3,67		
Оғрик даражаси кам	+4,89	Яққол остеолитик ўзгаришлар ва уларнинг авж олиши	–4,01
Патологияли синиқлар хавфи паст	+3,72	–	–
Бисфосфонатлар ёки деносумаб билан оғрикни самарали назорат қилиш	+5,12	Оғрикни самарали назорат қилмаслик	–3,70
Суяк матриксини сақловчи препаратлар билан давомли даволаш	+4,01		

Ўрта хавф белгилари қуйидагилардан бирини ўз ичига олади: шикастланмаган лимфа тугунлар ва қуйидагилардан камида биттаси — ўсманинг ўлчами >2 см (pT), хавфлиликнинг юқори даражаси (Grade 2–3), қон

томирларига инвазия, HER2/neu гиперэкспрессияси, 35 ёшдан катта ёш, лимфоцитлар инфильтрацияси (айниқса уч марта манфий статусда), 1–3 лимфа тугуни шикастланган ҳолда HER2/neu гиперэкспрессиясиз, шунингдек метастаз ҳажмининг аъзо ҳажмига нисбати $<1/3-1/4$. Бу параметрлар хавфни стратификация қилиш ва касалликнинг кечишини башорат қилиш имконини беради.

Хулоса қилиб айтганда, БДСБС да комплекс даволаш устувор усул ҳисобланади. Бирламчи ўчоққа жарроҳлик амалиётини ўтказиш яшовчанликни яхшилайти, ҳаёт сифатини оширади ва асоратлар (йиринглаш, қон кетиш) ҳамда ўсма жараёнининг кенгайиш хавфини камайтиради. Операция қилинган беморларда 3 ва 5 йиллик яшовчанлик 75,4% ва 62,2% ни, операция қилинмаганларда эса — 64% ва 44% ни ташкил этди.

ХУЛОСАЛАР

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктор (PhD) илмий даражасини олиш учун тайёрланган «Бирламчи диссеминирланган сут беши саратони скелет суяклари зарарланиши билан, даволаш тактикаси ва прогностик омиллар таҳлили» мавзусидаги диссертация асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Бирламчи диссеминацияланган сут беши саратонида скелет суякларига метастатик шикастланиш ҳолатлари кўп ҳолларда кўп сонли (63,3%) тусга эга бўлиб, кам ҳолларда якка ҳолда (солитар) (36,7%) кузатилади. Бунда фақат умуртқа поғонасининг шикастланиши 24,2% ни, найсимон ва ясси суякларнинг шикастланиши 63,2% ни ташкил этади. Солитар ҳолда фақат найсимон суяклар (сон, катта болдир ва кичик болдир суяклар) шикастланиши жуда кам учрайди ва 1,4%ни ташкил этади.

2. БДСБСда скелет суякларига метастазларни ташхислашда нурли усуллар энг самарали усуллардан ҳисобланади. Маммографиянинг сезгирлиги – 81,8%, спецификлиги – 71,4% ва аниқлиги – 87,5% ни ташкил этади. Юқори информатив ташхис усуллари қуйидагилар киради: скелет суяклари сцинтиграфияси — сезгирлик 94,6%, махсуслик – 90,0%, аниқлик – 94,9%; МСКТ – 90,1%, 75,0% ва 93,8%; МРТ – 94,5%, 66,7% ва 88,8%; МРТ Whole body – 88,9%, 66,6% ва 90,9%; ПЭТ/КТ – 96,0%, 90,0% ва 96,5%.

3. БДСБСнинг иммуногистохимик профили HER2/neu, Ki-67, p53 манфий ва Vcl-2 паст кўрсаткичларига эга люминал В субтипининг устунлиги билан тавсифланди. Ушбу кўрсаткичлар касалликни даволаш тактикаси ва прогнозини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга.

4. Скелет суякларига метастазли бирламчи диссеминацияланган сут беши саратонида кимё терапияси, гормон терапияси, нур терапияси ва бисфосфонат терапиясини ўз ичига олган комплекс ва комбинацияланган даволаш усуллари танлов усули сифатида тавсия этилади. Иммуногистохимик профил ва молекуляр-генетик маркерлар даволашга дифференциал ёндашувни таъминлайди.

5. Скелет суяқларига метастазли бирламчи диссеминацияланган сут беги саратонида асосий прогностик омиллар қуйидагилар бўлиб ҳисобланади: ёш, морфологик хавфлилик даражаси, клиник шакли, ўсманинг суяқлар бўйлаб тарқалиши, ўсманинг люминал тури, гистологик варианты, ўсманинг даволашга жавоб реакцияси, беморнинг функционал ҳолати, морфологик томирли инвазияси ва қўлланилган даволаш усуллари. Ушбу кўрсаткичлар асосида махсус шкала ишлаб чиқилган бўлиб, у БДСБС да суяк метастазлари мавжуд беморларда прогностни — яхши ёки ёмон эканлигини баҳолаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/07.06.2024.Tib.177.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,
ГЕМАТОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ГАФУР-АХУНОВА КАМОЛА МИРЗА-АЛИЕВНА

**ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И
АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

14.00.14 - онкология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2022.1.PhD/Tib2481.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на веб-сайте Научного совета (www.bgokim.uz) и на информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Полатова Джамила Шагайратовна**

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Рахимов Нодир Мухаммадулович**
доктор медицинских наук, профессор

Камышов Сергей Викторович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Бухарский Государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится " ____ " _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/7.06.2024.Tib.177.01 по присуждению ученых степеней при Научно-практическом медицинском центре детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Арнасой, 17А. Тел.: (+99871) 203-11-03; факс: (+99871) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и клинической иммунологии. Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Арнасай, 17А. Тел.: +99871) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.

(Реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года).

Г.А. Юсупалиева

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней доктор медицинских наук,
профессор

Г.Б.Мамедова

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

Г.А. Юсупалиева

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рак молочной железы (РМЖ) считается одной из наиболее значимых и широко распространённых проблем современной онкологии. Он занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всём мире. По статистическим данным GLOBOCAN за 2022 год «... рак молочной железы впервые зарегистрирован как наиболее распространённый тип злокачественных новообразований. Доля этого типа составила 11,6% от всех онкологических заболеваний, при этом за один год было выявлено более 2,3 миллиона новых случаев...»¹. Показатели заболеваемости продолжают расти, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где ограничены возможности раннего выявления и своевременного лечения. Первично-диссеминированный рак молочной железы (ПДРМЖ) представляет собой особую клинико-морфологическую форму, при которой злокачественная опухоль выявляется одновременно с отдалёнными метастазами, преимущественно в костной ткани, уже при первом обращении пациента. Это состояние соответствует IV клинической стадии и наблюдается примерно у 6–10% больных при первичном визите. Актуальность изучения ПДРМЖ связана с высокой частотой метастатического поражения костей скелета, включая позвоночник, тазовые кости, рёбра и проксимальные отделы бедренных костей. Эта форма характеризуется неблагоприятными прогностическими показателями, ограниченными возможностями радикального лечения и существенным снижением качества жизни пациентов.

В мире проводятся масштабные научные исследования, направленные на лечение первично-диссеминированного рака молочной железы (ПДРМЖ). Одним из приоритетных направлений является развитие таргетной терапии и её применение при HER2-положительных и трижды негативных (triple-negative) формах. Повышается эффективность анти-HER2 препаратов, таких как трастузумаб, пертузумаб и Т-DM1. В отношении трижды негативных форм активно исследуются ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (атезолизумаб, пембролизумаб). Кроме того, разрабатываются персонализированные стратегии лечения на основе ингибиторов CDK4/6, PARP и индивидуального геномного профилирования. Наряду с этим изучаются инновационные методы, включая радионуклидную терапию, микроРНК-терапию и динамический мониторинг с использованием жидкостной биопсии. Таким образом, в лечении ПДРМЖ формируется комплексный, многокомпонентный и индивидуализированный подход как основной принцип. Всё это подчёркивает актуальность темы, необходимость совершенствования терапии данного заболевания и особую значимость проведения перспективных научных исследований в этой области.

В нашей стране последовательно осуществляются меры по развитию медицины, приведению медицинской системы в соответствие с

¹ https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=20

международными стандартами, включая раннюю диагностику и эффективное лечение онкологических заболеваний. В рамках семи приоритетных направлений Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы поставлены конкретные задачи по выводу уровня медицинских услуг для населения на новый этап, включая «...по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг...»². Исходя из этих задач, изучение роли молекулярно-генетических факторов при первично-диссеминированном раке молочной железы, а также повышение эффективности диагностики и лечения данного заболевания определены как одни из приоритетных направлений национальной онкологии. С этой точки зрения актуальным представляется совершенствование существующих методов диагностики, внедрение передовых технологий и проведение научных исследований, направленных на изучение значимости молекулярно-генетических факторов при выборе тактики лечения ПДРМЖ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», УП-6221 от 5 мая 2021 года "О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников", УП-6110 от 12 ноября 2020 года "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ", Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 27 мая 2021 года № ПП-5130 «о дальнейшем совершенствовании системы оказания населению гематологических и онкологических услуг», а также другие нормативно-правовые акты, регулирующие данную сферу, создают основу для реализации задач, поставленных в рамках исследования данной диссертации.

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

Степень изученности проблемы. Проблема лечения первично-диссеминированного рака молочной железы (ПДРМЖ) с метастатическим поражением костей скелета является объектом многочисленных научных исследований в мире. Показана эффективность таргетной терапии в сочетании с гормональной терапией при HER2-положительных и HR-позитивных формах ПДРМЖ (Tripathy et al., 2022). Отмечено, что ингибиторы CDK4/6 — палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб — значительно улучшают

² Указ Президента РУз от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы». Сборник законодательных актов.

выживаемость при HR-позитивном метастатическом процессе (Turner et al., 2018). Для трижды негативных форм активно применяются пембролизумаб, атезолизумаб и специализированные схемы химиотерапии (KEYNOTE-355, Schmid et al., 2020). Персонализированные подходы, основанные на жидкостной биопсии, оценке динамики по данным ПЭТ/КТ и геномном профилировании, способствуют совершенствованию лечебной тактики (He et al., 2021; Bidard et al., 2021). Важное значение имеет понимание патогенеза костных метастазов и эффективное использование препаратов, регулирующих остеокластическую активность, включая бисфосфонаты и деносумаб (Coleman et al., 2020).

В Узбекистане количество клинических и молекулярных исследований, посвящённых ПДРМЖ с костными метастазами, ограничено. В то же время в онкологических учреждениях республики диагностика и лечение таких больных преимущественно осуществляются на основе международных рекомендаций. Хотя в ряде ведущих медицинских учреждений внедрены элементы гормональной и таргетной терапии, систематические научные работы, посвящённые их эффективности и влиянию на клинический исход, малочисленны. В этом контексте анализ зарубежных исследований имеет важное значение для более глубокого понимания проблемы. Так, возможности применения радиофармакологических методов (Radium-223, Parker et al., 2019) и иммунотерапевтических стратегий (Emens et al., 2021) на заключительных этапах терапии пока не получили широкого внедрения в республике. Это подчёркивает необходимость проведения научных исследований по данной теме с учётом национальных условий.

Таким образом, анализ показывает, что лечение ПДРМЖ с костными метастазами находится в центре внимания международного научного сообщества. В настоящее время приоритет отдается интеграции персонализированного подхода, терапии на основе биомаркеров, а также таргетных и иммунотерапевтических методов. Для Узбекистана актуальной задачей остаётся расширение научных исследований в данной области, анализ клинической практики в национальных условиях и гармонизация подходов с международным опытом.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института ККРНТ №011900250 «Совершенствование, оптимизация и внедрение современных методов диагностики и лечения онкологической патологии» (2021-2025 гг.).

Целью исследования явилось улучшение результатов диагностики и лечения с применением молекулярно-генетических маркеров и оперативных вмешательств на первичном очаге поражения при первично-диссеминированном раке молочной железы с метастазами в кости скелета.

Задачи исследования:

изучить частоту и локализации метастазирования в костей скелета при первично-диссеминированном раке молочной железы.

оценить эффективность различных методов диагностики при первично-диссеминированном раке молочной железы.

определить роль и значение молекулярно-генетических маркеров при первично-диссеминированном раке молочной железы (биологический тип опухоли и p53, bcl2).

оценить эффективность различных методов лечения путем системного воздействия на первичный очаг и метастазов опухолей в кости скелета.

провести анализ прогностических факторов при первично-диссеминированном раке молочной железы.

Объектом исследования явились 128 пациентов с первично-диссеминированным раком молочной железы и наличием метастазов в кости скелета, проходившие лечение в филиалах Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан в городе Ташкент и Ташкентской области в период с 2014 по 2024 годы. В исследование включены их клинические данные, использованные методы диагностики и лечения, а также морфологические и молекулярные характеристики опухолей.

Предметом исследования является эффективность диагностических и лечебных методов, применяемых у пациентов с первично-диссеминированным раком молочной железы при наличии метастазов в костях скелета. В частности, изучены клиничко-лабораторные показатели, методы лучевой визуализации (рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография — МСКТ, магнитно-резонансная томография — МРТ, позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ/КТ, сцинтиграфия скелета), а также биомаркеры (биологический подтип опухоли, p53, Bcl-2) и влияние тактик лечения, основанных на этих данных, на клиническое течение заболевания.

Методы исследования. Для реализации цели и задач исследования применён комплексный подход. Оценка состояния пациентов проводилась с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов. Для выявления метастазов и наблюдения за их динамикой использованы современные лучевые методы диагностики (МСКТ, МРТ, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия). Анализ биомаркеров выполнялся методами иммуногистохимии и молекулярно-генетических исследований. Эффективность лечения оценивалась с применением прогностических и интегральных шкал, а все собранные данные обрабатывались с использованием статистических методов анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что при ПДРМЖ множественное метастатическое поражение костей скелета с преимущественным вовлечением трубчатых и плоских костей наблюдается в 63,3% случаев, тогда как изолированное поражение

позвоночного столба встречается лишь в 24,2% случаев, при этом наибольшую чувствительность, специфичность и диагностическую точность в выявлении костных метастазов демонстрируют ПЭТ/КТ и сцинтиграфия, что обосновывает их приоритетное использование при выборе лечебной тактики.

установлено, что иммуногистохимический профиль опухоли с люминальным В подтипом, отрицательной экспрессией HER2 и Vcl-2, а также повышенными уровнями Ki-67 и p53 обладает высокой прогностической значимостью, и позволяет индивидуализировать подход к терапии первично-диссеминированного рака молочной железы;

доказано, что у пациенток с ПДРМЖ проведение хирургического вмешательства на первичном очаге после стабилизации или регрессии опухолевого процесса на фоне системного лечения способствует улучшению отдалённых результатов, повышению качества жизни и снижению риска осложнений, при этом 3- и 5-летняя выживаемость возрастает с 64,0% до 75,4% и с 44,0% до 62,2% соответственно, что обосновывает целесообразность включения хирургического этапа в комплексную лечебную тактику;

доказано, что комплексное лечение с включением системной химиотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии и бисфосфонатов, а также оперативного вмешательства на первичном очаге поражения на фоне оценки молекулярно-генетических и клинико-прогностических факторов повышает эффективность терапии и позволяет стратифицировать прогноз заболевания с помощью разработанной шкалы при первично-диссеминированном раке молочной железы с поражением костей скелета.

Практическая значимость исследования заключаются в следующем:

Впервые проведена комплексная оценка диагностических и лечебных подходов при первично-диссеминированном раке молочной железы с метастатическим поражением костей скелета, что позволило обосновать и внедрить клинически обоснованные алгоритмы диагностики, стратификации и индивидуализированной терапии.

Установлена высокая информативность современных лучевых методов (сцинтиграфия, ПЭТ/КТ, МРТ и МСКТ) в определении распространённости опухолевого процесса по костям скелета, что способствует более точной определению стадии заболевания и выбору рациональной лечебной тактики.

Разработан дифференцированный подход к лечению первично-диссеминированного рака молочной железы с учётом степени метастатического поражения, молекулярно-генетических подтипов опухоли и иммуногистохимического профиля, что позволяет повысить индивидуализацию терапии и её клиническую эффективность.

Создана прогностическая шкала, включающая клинические, морфологические и молекулярные параметры, с помощью которой возможно прогнозирование течения заболевания и стратификация пациенток на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Показана клиническая целесообразность и эффективность хирургических вмешательств на первичном очаге при метастатическом костном поражении,

что может рассматриваться как компонент комплексного лечения в ряде клинических ситуаций.

Достоверность результатов исследования определяется методологической правильностью проведенных исследований с применением теоретических подходов и методов, достаточностью количества обследованных больных, применяемыми в исследовании современными взаимодополняющими инструментальными, клиническими, патоморфологическими и статистическими методами, а также высокой мягкостью сопоставимостью с международным и отечественным опытом в совершенствовании комплексного лечения ПДРМЖ, подтверждение полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые комплексно изучены клинико-инструментальные, морфологические и молекулярно-генетические особенности первично-диссеминированного рака молочной железы с метастатическим поражением костей скелета. Выявлены прогностически значимые показатели, характеризующие течение заболевания, и доказана возможность использования иммуногистохимического профиля опухоли и распространенности метастазов в костной системе для стратификации пациенток и индивидуализации терапии. Полученные данные расширяют современные представления об агрессивных формах рака молочной железы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что обоснована эффективность современных лучевых методов диагностики в оценке степени распространенности опухолевого процесса в костях скелета и предложен алгоритм лечения с учётом клинических, морфологических и иммуногистохимических параметров. Разработана шкала прогностических факторов, позволяющая стратифицировать пациенток на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза, а также доказана целесообразность включения хирургического этапа в состав комбинированного лечения у отдельных категорий больных.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Экспертного совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 22 мая 2025 года №18/61:

внедрена в практику **первая научная новизна**: доказано, что при ПДРМЖ множественное метастатическое поражение костей скелета с преимущественным вовлечением трубчатых и плоских костей наблюдается в 63,3% случаев, тогда как изолированное поражение позвоночного столба встречается лишь в 24,2% случаев, при этом наибольшую чувствительность, специфичность и диагностическую точность в выявлении костных метастазов демонстрируют ПЭТ/КТ и сцинтиграфия, что обосновывает их приоритетное использование при выборе лечебной тактики. Внедрение подтверждено приказом №95 от 03 декабря 2024 года отделения онкомамологии Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-

практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №134 от 10 декабря 2024 года отделения онкомамологии Бухарского филиала того же центра. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** доказанное преобладание множественного метастатического поражения скелета при первично-диссеминированном раке молочной железы и определение наивысшей диагностической точности ПЭТ/КТ и сцинтиграфии способствовали повышению эффективности ранней диагностики и стратификации риска. Это позволило своевременно назначать таргетное лечение, улучшить качество жизни пациенток за счёт профилактики осложнений и более индивидуализированного подхода к терапии. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** внедрение ПЭТ/КТ и сцинтиграфии как приоритетных методов диагностики обеспечило значительное снижение числа диагностических ошибок и неоправданных исследований, способствовало снижению частоты повторных госпитализаций и неэффективных вмешательств. Всё это позволило рационализировать использование медицинских ресурсов, сократить продолжительность пребывания в стационаре на 2–3 койко-дня и обеспечить экономию бюджетных средств до 8–10%. **Вывод:** Доказано, что при первично-диссеминированном раке молочной железы в 63,3% случаев наблюдается множественное метастатическое поражение с преимущественным вовлечением трубчатых и плоских костей, тогда как изолированное поражение позвоночника встречается реже (24,2%). Наибольшую диагностическую ценность при выявлении костных метастазов демонстрируют ПЭТ/КТ и сцинтиграфия, что обосновывает их приоритетное применение в клиническом алгоритме, позволяет повысить точность диагностики, оптимизировать лечебную тактику и сократить продолжительность пребывания в стационаре на 2–3 койко-дня и обеспечить экономию бюджетных средств до 8–10%. и повышению качества жизни пациенток.

внедрена в практику **вторая научная новизна:** установлено, что иммуногистохимический профиль опухоли с люминальным В подтипом, отрицательной экспрессией HER2 и Vcl-2, а также повышенными уровнями Ki-67 и p53 обладает высокой прогностической значимостью и позволяет индивидуализировать подход к терапии первично-диссеминированного рака молочной железы. Внедрение подтверждено приказом №95 от 03 декабря 2024 года отделения онкомамологии Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №134 от 10 декабря 2024 года отделения онкомамологии Бухарского филиала того же центра. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** выявленная высокая прогностическая значимость иммуногистохимического профиля опухоли с люминальным В подтипом, отрицательной экспрессией HER2 и Vcl-2, а также повышенной экспрессией Ki-67 и p53, позволила более точно прогнозировать течение первично-диссеминированного рака молочной

железы. Это обеспечило возможность персонализированного выбора схем системной терапии, что способствовало повышению клинической эффективности, улучшению качества жизни пациенток, а также снижению токсичности и побочных эффектов лечения. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** применение иммуногистохимического профилирования как основы для выбора терапии позволило избежать неэффективного лечения, сократить потребность в повторных курсах терапии, уменьшить продолжительность пребывания в стационаре в среднем на 2–3 койко-дня и снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения, обеспечив экономию бюджетных средств до 10–12%. **Вывод:** установлено, что иммуногистохимический профиль опухоли с люминальным В подтипом, отрицательной экспрессией HER2 и Vcl-2, а также повышенными уровнями Ki-67 и p53 обладает высокой прогностической значимостью и позволяет индивидуализировать подход к терапии первично-диссеминированного рака молочной железы, что способствует повышению эффективности лечения, улучшению качества жизни пациенток и снижению затрат на здравоохранение за счёт сокращения нецелесообразных вмешательств и койко-дней на 2–3 суток.

внедрена в практику **третья научная новизна:** доказано, что у пациенток с ПДРМЖ проведение хирургического вмешательства на первичном очаге после стабилизации или регрессии опухолевого процесса на фоне системного лечения способствует улучшению отдалённых результатов, повышению качества жизни и снижению риска осложнений, при этом 3- и 5-летняя выживаемость возрастает с 64,0% до 75,4% и с 44,0% до 62,2% соответственно, что обосновывает целесообразность включения хирургического этапа в комплексную лечебную тактику. Внедрение подтверждено приказом №95 от 03 декабря 2024 года отделения онкомамологии Ферганского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №134 от 10 декабря 2024 года отделения онкомамологии Бухарского филиала того же центра. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** доказанная клиническая значимость хирургического этапа при стабилизации или регрессии опухолевого процесса на фоне системного лечения у пациенток с первично-диссеминированным раком молочной железы позволила значительно улучшить отдалённые результаты, увеличить 3- и 5-летнюю выживаемость с 64,0% до 75,4% и с 44,0% до 62,2% соответственно, а также снизить частоту осложнений, связанных с распадом и кровотечением. Всё это способствовало повышению качества жизни и расширению возможностей персонализированного подхода к лечению. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** включение хирургического вмешательства в состав комплексного лечения после стабилизации заболевания позволило уменьшить количество экстренных госпитализаций и неотложных вмешательств, связанных с осложнённым течением заболевания, способствовало снижению потребности в паллиативной поддержке и

сокращению длительности пребывания в стационаре в среднем на 3–4 койко-дня, обеспечив экономию бюджетных расходов на 10–12%. **Вывод:** доказано, что у пациенток с первично-диссеминированным раком молочной железы проведение хирургического вмешательства на первичном очаге после стабилизации или регрессии опухолевого процесса на фоне системной терапии улучшает отдалённые результаты, снижает риск осложнений, повышает 3- и 5-летнюю выживаемость (с 64,0% до 75,4% и с 44,0% до 62,2% соответственно), способствует сокращению длительности госпитализации на 3–4 койко-дня и снижению затрат системы здравоохранения до 10–12%, обосновывая тем самым целесообразность включения хирургического этапа в комплексную лечебную тактику.

внедрена в практику **четвертая научная новизна:** доказано, что комплексное лечение с включением системной химиотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии и бисфосфонатов, а так-же оперативного вмешательства на первичном очаге поражения на фоне оценки молекулярно-генетических и клинико-прогностических факторов повышает эффективность терапии и позволяет стратифицировать прогноз заболевания с помощью разработанной шкалы при первично-диссеминированном раке молочной железы с поражением костей скелета. Внедрение подтверждено приказом №95 от 03 декабря 2024 года отделения онкомамологии Ферганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и приказом №134 от 10 декабря 2024 года отделения онкомамологии Бухарского областного филиала того же центра. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** впервые доказано, что применение комплексного лечения с учётом молекулярно-генетических и клинико-прогностических характеристик заболевания при первично-диссеминированном раке молочной железы позволяет существенно повысить эффективность терапии, снизить частоту прогрессирования, индивидуализировать лечебную тактику и улучшить качество жизни пациенток за счёт более точного прогнозирования исхода. Разработанная шкала стратификации прогноза способствует принятию клинически обоснованных решений и повышению онкологической настороженности у практикующих специалистов. **Экономическая эффективность научной новизны:** интеграция шкалы прогноза в клиническую практику позволила рационализировать выбор лечебной тактики, снизить частоту неэффективной терапии и повторных госпитализаций, обеспечить сокращение длительности пребывания в стационаре на 2–3 койко-дня, тем самым способствуя экономии бюджетных средств на 8–10% за счёт оптимального распределения медицинских ресурсов. **Вывод:** доказано, что комплексное лечение с включением химиотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии и бисфосфонатов, проведённое с учётом молекулярно-генетических и клинико-прогностических факторов, повышает эффективность терапии при первично-диссеминированном раке молочной железы. Впервые разработана шкала

стратификации прогноза, позволяющая индивидуализировать лечебную тактику, повысить точность прогнозирования, сократить продолжительность пребывания в стационаре на 2–3 койко-дня и обеспечить экономию бюджетных расходов до 8–10% и улучшить качество жизни пациентов.

Представлен в Министерство здравоохранения письмо Ташкентского государственного стоматологического института №04-1625 от 26 мая 2025 года по внедрению в другие учреждения здравоохранения вышеизложенных 4 научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Гафур-Ахуновой К.М. **«Первично-диссеминированный рак молочной железы с поражением костей скелета, тактика лечения и анализ прогностических факторов».**

Апробация научных результатов. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 научно-практических конференциях, в том числе на 1-х международных и 2-х республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов, из них 1 опубликованы в Республиканских и 4 в зарубежных журналах, 9 тезисов, 1 методические рекомендации и программа для электронно-вычислительных машин (ЭВМ).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендации и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 137 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задача исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современное состояние диагностики и лечения первично-диссеминированного рака молочной железы с поражением костей скелета (обзор литературы)» представлен анализ актуальности проблемы, основанный на современных статистических и эпидемиологических данных. Отмечена высокая частота выявления ПДРМЖ с поражением костной системы уже на момент постановки диагноза, приведены сведения о возрастных, половых и региональных особенностях заболеваемости, включая данные по Узбекистану. Рассмотрена роль молекулярно-генетических характеристик (BCL₂, P-53) и подтипов (ER, PR, HER2, Ki-67) опухоли в диагностике и выборе терапии. Подчеркнуто значение

ИГХ и FISH в уточнении диагноза и определении прогноза. Освещены современные методы выявления костных метастазов — рентгенография, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ и сцинтиграфия. Приведён обзор современных подходов к лечению ПДРМЖ: системная терапия (гормоно-, химио-, таргетная и иммунотерапия) в зависимости от молекулярного подтипа, а также патогенетическая терапия костных метастазов.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методы исследования**», представлен анализ клинικο-морфологических признаков и методов лечения первичного-диссеминированного рака молочной железы с поражением костей скелета, основанных на данных пациентов, проходивших лечение в Ташкентском областном и Ташкентском городском филиалах Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в период с 2014 по 2024 год.

Из 128 больных у 87 (67,9 %) лечение проведено в условиях Ташкентского городского филиала и у 41 (32,0 %) в Ташкентском областном филиале РСНПМЦОР. Возраст больных колебался от 28 до 76 лет, в среднем составил - 49,6 лет. Наибольшее количество больных составили люди в возрасте от 40 до 60 лет (78 человек, 60,9%), а наименьшее - старше 70 лет (9 человек, 7,0%). 46 (35,9%) пациентов обратились к врачу в течение первых 6 месяцев, 29 (22,6%) – в течение года, а 53 (41,1%) – от 1 года до 5 лет. Начальными проявлениями заболевания у большинства больных были боли и наличие опухоли в молочной железе (40,6%) или боли в костях (30,4%).

С вышеперечисленными жалобами лечились у гинеколога - 29 (22,6%) больных, у эндокринолога - 10 (7,8%), у кардиолога - 26 (20,3%), у невропатолога - 25 (19,5%) и у хирурга - 5 (3,9%) больных. 33 (25,7%) больных длительное время к врачам не обращались и проведено только симптоматическое лечение.

Большинство пациенток (90,6%) при поступлении предъявляли жалобы на общую слабость, снижение аппетита и похудение. Отмечались случаи позднего обращения, ошибочного первичного обращения к гинекологам, кардиологам, эндокринологам и другим специалистам.

У 59 (46%) пациенток была поражена правая молочная железа, у 63 (49,2%) – левая, у 6 (4,6%) – обе. Преобладала отёчно-инфильтративная форма (60,1%), в 81,2% случаев отмечалось диффузное поражение органа. Размеры опухоли достигали 5–6 см у 64,8% пациенток.

Узловая форма РМЖ выявлена у 22 (17,1%) пациентов, рожистоподобная форма у 2 (1,5%), отёчно-инфильтративная форма у 77 (60,1%), распад опухоли у 11 (8,5%), панцирная форма у 1 (0,7%), диффузная форма у 13 (10,1%) и рак Педжета у 2 (1,5%). Следует отметить, что из 128 больных у 104 (81,2%) имело место диффузное поражение органа и среди них отёчно-инфильтративная форма встречалась наиболее часто.

У 117 (91,4%) метастазы в кости скелета диагностированы при поступлении; у 11 пациенток – по ходу неoadьювантной терапии.

Распределение стадий: I – 2 пациента, II – 5, III – 4, T4N1M1 – 50 случаев. У 92,2% выявлены метастазы в регионарные лимфоузлы, что указывает на их роль в прогрессировании заболевания.

Из 128 больных у 118 (92,2%) опухоль в молочной железе имела местнораспространённый характер (наличие метастазов в лимфатических узлах N₁, N₂, N₃). Это говорит о том, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах способствует дальнейшему развитию опухолевого процесса с образованием отдалённых метастазов в костях скелета.

Цитологическое исследование проведено у всех 128 пациенток: у 103 (80,4%) выявлены раковые клетки, у 20 (15,6%) — клетки с признаками злокачественности. Распределение больных ПДРМЖ в зависимости от гистологической структуры представлено на рисунке 1.

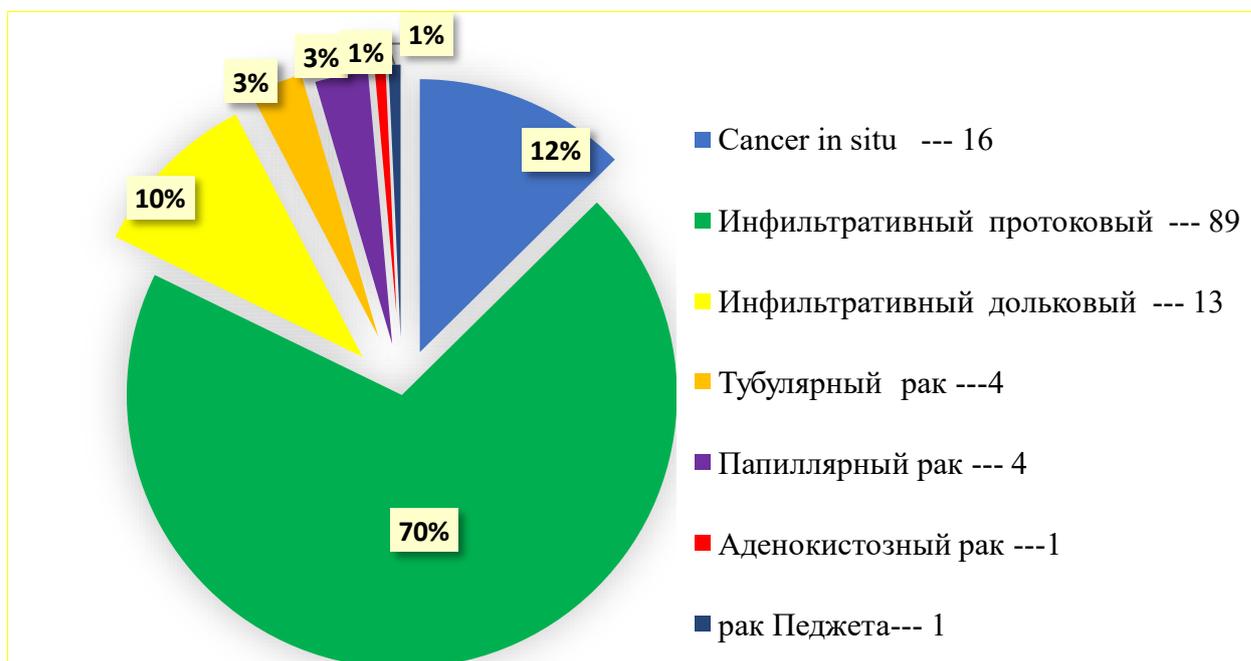


Рис. 1. Распределение больных первично-диссеминированным раком молочной железы в зависимости от гистологической структуры

По степени злокачественности: у 44% опухоли были высокодифференцированные (G1), у 31% – умеренно дифференцированные больных (G2), у 14% – низко дифференцированные (G3), у 11% – недифференцированные (G4).

По данным лучевых методов (МСКТ, МРТ, Whole body, сцинтиграфия, ПЭТ/КТ) у всех 128 больных выявлены метастазы в костях скелета. Солитарное поражение выявлено у 81 (63,3%) пациенток, множественное — у 47 (36,7%)

Метастазы чаще локализовались в позвоночнике — 31 (24,2%), реже — в костях черепа (2,3%), плече, груди, большеберцовой кости и костях таза (по 0,7–2,2%). Комбинированное поражение костей скелета отмечено у 81 (63,2%) пациентки. Патологические переломы зафиксированы у 32 (25%) больных. Методы исследования больных ПДРМЖ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Методы исследования больных ПДРМЖ

№	Методы исследования	Число больных	%
1	Клинический осмотр	128	100%
2	Рентгенологическое исследование	128	100%
3	Ультразвуковое исследование	128	100%
4	Маммография	128	100%
5	МСКТ	92	71,8%
6	МРТ	116	90,6%
7	Радиоизотопное исследование костей скелета	106	82,8%
8	WHOLE BODY	22	14,0%
9	ПЭТ/КТ	27	11,7%
10	Опухолевые маркеры	75	58,5%
11	Гистологическое исследование	128	100%
12	Иммуногистохимическое исследование	75	58,5%

Иммуногистохимическое исследование выявило следующие биологические подтипы опухоли: люминальный А — у 21 (16,4%), люминальный В HER2/neu-позитивный — у 21 (16,4%), люминальный В HER2/neu-негативный — у 26 (20,3%) и трижды негативный — у 7 (5,4%) пациенток. (Рис.2).

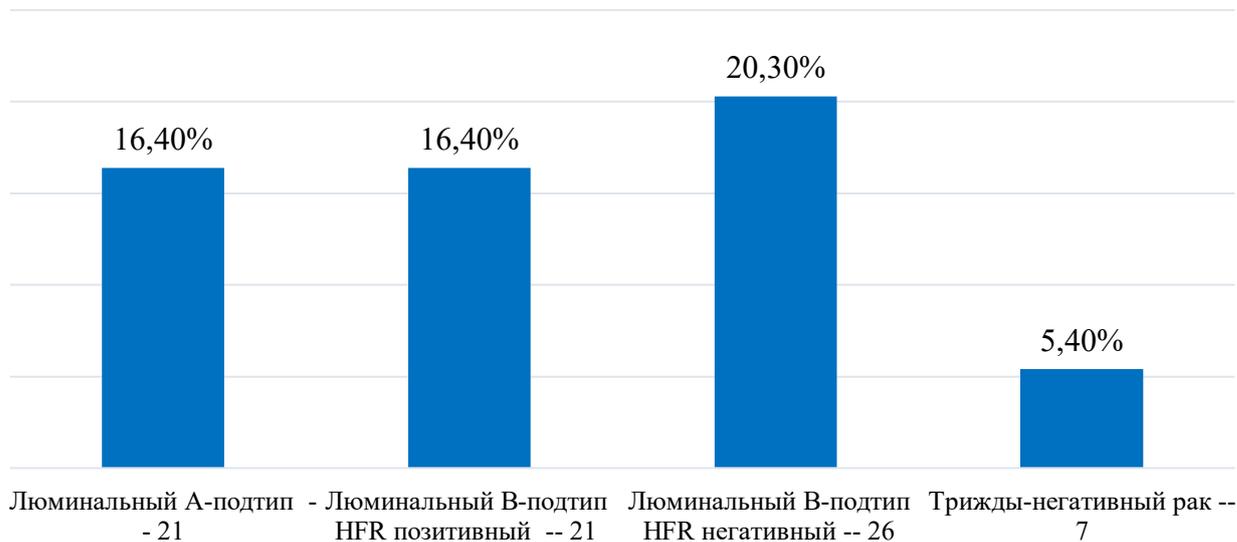


Рис. 2. Иммуногистохимические подтипы ПДРМЖ.

Всем 128 больным после комплексного обследования начато лечение с применением химиотерапии, комбинированное и комплексное, гормонотерапии и бисфосфонат терапии, лучевую терапию, а также оперативного вмешательства на первичном очаге учитывая распространённость опухоли, показатели гистологического и иммуногистологического исследования.

Лечение пациенток с первично-диссеминированным раком молочной железы с поражением костей скелета носило системный характер ввиду распространённости опухолевого процесса. У 23 (17,9%) пациенток лечение начато с химиотерапии по схеме САФ, у 52 (40,6%) — по схеме АС+РС, у 21 (16,4%) — по схеме АС, у других — с применением дотетаксел+адриамицин, паклитаксел+адриамицин, цисплатин+адриамицин+циклофосфан и герцептин (всего 10,1%). Гормонотерапия в сочетании с бисфосфонатами проведена у 8 (6,2%) пациенток.

Лучевая терапия применялась у 34 (26,6%) пациенток в различных режимах, преимущественно в послеоперационной периоде или в комбинации с химиотерапией. У 64 (50%) больных выполнено оперативное вмешательство на первичном очаге: у 50 (36,6%) — паллиативно-радикальная мастэктомия по Маддену, у 47, по Пейти у 3, у остальных других — резекция по Блохину у 1, Веронези 2, секторальная резекция 2 и простая мастэктомия у 9. Операции проводились преимущественно после 8–12 курсов химиотерапии, а при осложнениях (распад, кровотечение) — после 4–6 курсов.

Пациентки наблюдались в течение 1–8 лет. При системном лечении (ХТ, ГТ, БФТ) у 89 (69,5%) достигнута стабилизация процесса, у 21 (16,4%) — частичный эффект, у 5 (3,9%) — прогрессирование, у 5 (3,9%) — полная регрессия. У 24 (18,7%) зафиксирован рецидив, у 52 (40,6%) — прогрессирование. При этом у 15 (11,7%) выявлены метастазы в печени, у 2 (1,5%) — в головном мозге, и у 35 (27,3%) — в лёгких.

За период наблюдения умерли 71 (55,5%) больная, и 57 (44,5%) остались живы с признаками метастазирования.

В третьей главе диссертации «**Диагностика первично-диссеминированного рака молочной железы**» представлены данные о клиничко-инструментальных, морфологических и иммуногистохимических особенностях заболевания, с акцентом на методы визуализации костных метастазов и определение степени злокачественности опухоли.

Диагностика проводилась с использованием комплекса лучевых методов: маммографии (128 больных), УЗИ (125), МСКТ (65), МРТ (100), сцинтиграфии (112), МРТ Whole Body (33) и ПЭТ/КТ (27). Наибольшую чувствительность и точность при выявлении костных метастазов показали сцинтиграфия (94,6% и 94,9%) и ПЭТ/КТ (96% и 96,5%).

УЗИ молочных желёз выявило опухолевое образование у 117 пациенток (92,4%). Маммография проводилась всем пациенткам: 56,3% имели заключение BI-RADS 5, 31,2% — BI-RADS 4, чувствительность метода составила 81,8%, точность — 87,5%.

Иммуногистохимическое исследование выполнено у 75 (58,5%) пациенток: люминальный подтип А выявлен у 19,5%, больных подтип В — у 33,5%, трижды негативный — у 5,4%. Среди люминального В подтипа HER2/neu-положительный вариант зафиксирован у 22,6% больных.

Рентгенография костей скелета проведена у 106 больных; у большинства из них дополнительно применены сцинтиграфия, МРТ, МСКТ, Whole Body и

ПЭТ/КТ для уточнения распространённости процесса и оценки динамики. Метастазы носили солитарный характер у 11 (8,6%) пациенток, единичный — у 36 (28,1%), множественный — у 81 (63,3%). Чаще всего они локализовались в позвоночнике (24,2%), костях таза (4,7%), черепа и длинных трубчатых костях. У 34 (26,6%) больных костные метастазы выявлены в процессе проводимой терапии.

У 112 (87,5%) пациенток сцинтиграфия была основным методом диагностики, у 105 из них — в сочетании с МРТ и МСКТ. Данный метод продемонстрировал высокую информативность, особенно при множественном поражении скелета, включая позвоночник и кости таза.

Как видно из таблицы, информативности различных радиологических методов диагностики при выявлении метастазов в костях скелета у пациентов с первично-диссеминированным раком молочной железы оказалось разной. В целом, сцинтиграфия костей скелета и ПЭТ/КТ продемонстрировали наивысшие показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности по сравнению с другими методами. В то же время МРТ и Whole body-сканирование показали относительно более низкие значения специфичности и точности.

Таблица 2

Информативность лучевых методов диагностики при ПДРМЖ с поражением костей скелета.

Методы диагностики	Количество больных	Чувствительность %	Специфичность %	Точность %
Маммография	128	81,8	71,4	87,5
Сцинтиграфия костей скелета	112	94,6	90,0	94,9
МСКТ костей	65	90,1	75,0	93,8
МРТ костей	100	94,5	66,7	88,8
МРТ Whole body	33	88,9	66,6	90,9
ПЭТ/КТ	27	96,0	90,0	96,5

Анализ информативности МСКТ при выявлении костных метастазов у 65 больных показал чувствительность 90,1%, специфичность — 75% и точность — 93,8%. Метод оказался особенно информативным при поражении трубчатых костей, таза и позвоночника.

МРТ была проведена у 100 пациенток, чувствительность составила 94,5%, специфичность — 66,7%, точность — 88,8%. Высокая информативность отмечена при поражении позвоночника и тазовых костей.

Whole body-сканирование выполнено у 33 пациенток, чувствительность составила 88,9%, специфичность — 66,6%, точность — 90,9%. Показатели оказались ниже по сравнению с другими методами визуализации.

ПЭТ/КТ проведено 27 больным. Метод продемонстрировал высокую чувствительность (96%), специфичность (90%) и точность (96,5%).

Максимальная метаболическая активность (SUV max) колебалась от 3,25 до 13,56. Особенно высокая информативность зарегистрирована при множественных метастазах в позвоночнике и костях таза.

Для оценки прогностических иммуногистохимических маркёров были отобраны 40 пациенток с ПДРМЖ, из которых 20 перенесли оперативное вмешательство, 20 — нет. Всем пациенткам проведено иммуногистохимическое исследование с анализом экспрессии p53 и Vcl-2.

У оперированных пациенток p53 показал: низкопозитивная реакция — у 8 (40%), среднепозитивная — у 10 (50%), высокопозитивная — у 2 (10%). Экспрессия Vcl-2: низкопозитивная реакция — у 10 (50%), среднепозитивная — у 3 (15%), высокопозитивная — у 1 (5%), негативная — у 6 (30%).

У не оперированных больных экспрессия p53 была значительно выше: высокопозитивная реакция отмечена у 14 (70%) пациенток. При этом экспрессия Vcl-2 преобладала в высокопозитивной форме у 12 (60%) пациенток.

Сравнительный анализ показал, что у не оперированных пациенток преобладали высокие показатели p53 и низкие Vcl-2, что свидетельствует об агрессивном течении заболевания и высоком уровне метастатического потенциала.

В четвёртой главе диссертации, «**Методы лечения первично-диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости скелета**», рассмотрены методы лечения ПДРМЖ с метастазами в кости скелета и их результаты.

После установления диагноза 58 (45,3%) пациенткам проведена химиотерапия, 28 (21,8%) — комбинированное лечение, 29 (22,6%) — комплексное лечение. Химиолучевая терапия проведена у 3 (2,2%) пациенток, монохимиотерапия — у 2 (1,5%), симптоматическая терапия — у 8 (6,2%). Паллиативная лучевая терапия применена у 34 больных.

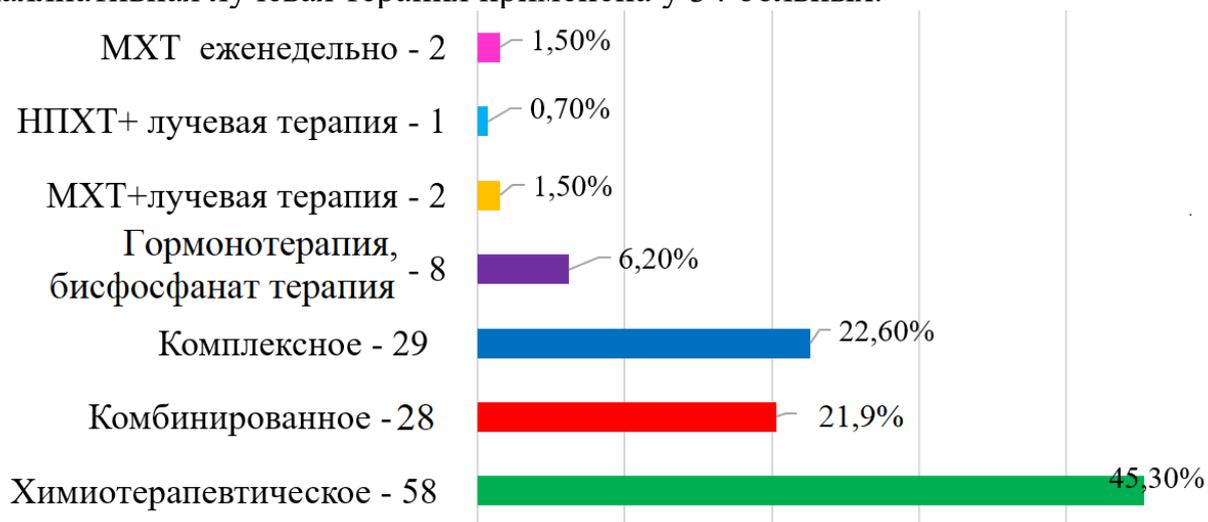


Рис. 3. Виды лечения ПДРМЖ с поражением костей скелета

Химиотерапия как основной вид лечения проведена согласно стандарту лечения рака молочной железы. При этом основные схемы химиотерапии

составили FAC, AC, DA, CAP, PA. Химиотерапия проведена сначала по схеме CAF, FAC, AC до 4-6 курсов, на втором этапе в схему лечения включены препараты паклитаксел, карбоплатин, доцетаксел, доксорубин, цисплатин, циклофосфан. При положительном HER-2/neu больным рекомендовано трастузумаб (герцептин).

Всем 128 пациенткам после выявления метастазов в костях скелета наряду с химиотерапией проводилась бисфосфонатная терапия препаратом золедроновой кислотой (Зомета) в дозе 4 мг капельно 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев – 2 лет. При прогрессировании процесса препарат заменяли на деносумаб (120 мг подкожно 1 раз в месяц).

В отличие от стандартной схемы, утверждённой МЗ РУз (приказ №351№273), лечение ПДРМЖ осуществлялось индивидуально — с учётом ответа на неoadъювантную химиотерапию, гормонотерапию (тамоксифен, летрозол, анастрозол), лучевую и бисфосфонатную терапию, а также возможности оперативного вмешательства. У 8 больных, в связи с противопоказаниями или распространённостью процесса, использовалась гормоно- и бисфосфонатная терапия без химиотерапии.

Оценка эффективности проводилась по критериям RECIST с использованием клинических, рентгенологических, УЗИ, сцинтиграфии, МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ-исследований. Контрольные исследования проводились через 6 месяцев после начала лечения. При комплексном подходе полный эффект достигнут у 5 (3,9%) больных, частичный — у 21 (16,4%), стабилизация — у 89 (69,5%), прогрессирование — у 5 (3,9%).

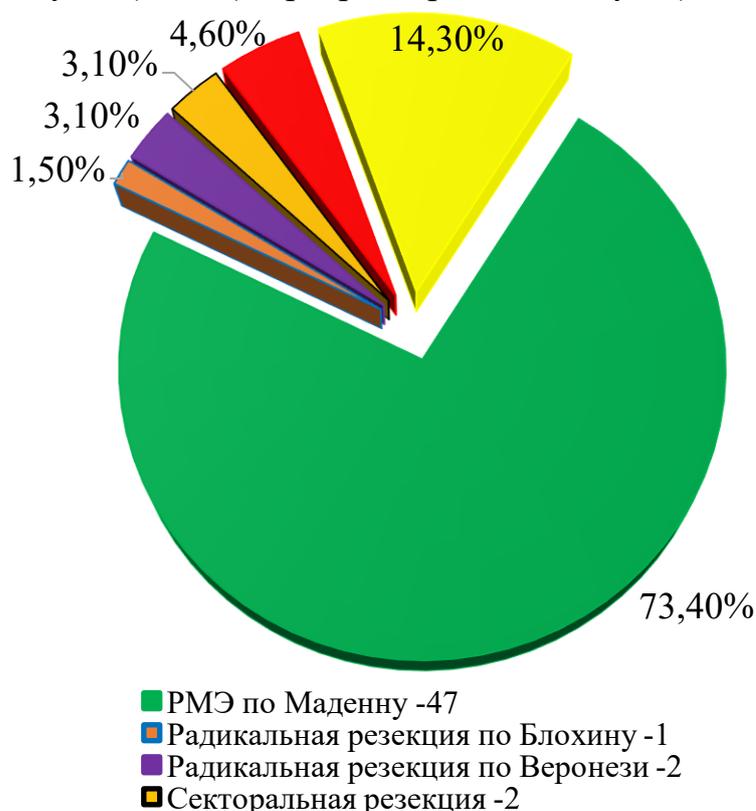


Рис. 4. Виды оперативного вмешательства ПДРМЖ с поражением костей скелета.

Хирургическое вмешательство на первичном очаге выполнялось по решению консилиума при отсутствии признаков прогрессирования через год от начала комплексной терапии.

После неoadьювантного лечения улучшение общего состояния отмечено у 108 (84,3%) больных, без изменений — у 9 (7,0%), ухудшение — у 6 (4,6%). Уменьшение болевого синдрома достигнуто у 114 (98,0%) пациенток.

Нежелательные явления после химиотерапии зафиксированы у 94 (73,4%) больных: преимущественно гастроинтестинального характера, реже — гематологического (7,0%), гепато- и нефротоксического (4,6%), кожные реакции (3,1%) и аллергические проявления (0,7%).

Из 64 пациенток, перенёсших оперативное вмешательство, у 24 (37,5%) развился рецидив опухоли: у 16 — в течение первого года, у 5 — до 2 лет, у 2 — до 3 лет и у 1 — до 5 лет наблюдения.

Все пациентки наблюдались в течение 12–72 месяцев. Несмотря на проведение химиотерапии, гормонотерапии, лучевой, комбинированной и комплексной терапии, у 52 (40,6%) больных отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса с появлением новых метастатических очагов: в печени — у 15 (11,7%), в лёгких — у 35 (27,3%) и в головном мозге — у 2 (1,5%).

Таблица 3

Схемы и режимы химиотерапии в лечении ПДРМЖ

Схема химиотерапии ПДРМЖ	Количество больных	До 6 курсов	8 курсов	До 12 курсов	12-14 курсов
САФ 1-дневная	15	-	120		
АС	6	36	-	-	-
Циклофосфан Доксорубицин Цисплатин	5	30			
Паклитаксел Доксорубицин	6	36	5	-	-
Паклитаксел Герцептин	12	-	-	-	144
Доксорубицин Карбоплатин	1	6	-	-	-
Паклитаксел Карбоплатин	12	24	64	-	-
Циклофосфан Доксорубицин	5	30	-	-	-
АС+РС (по 4 курса)	52	4±6	-	-	-
Всего	120	168	189		144

К моменту завершения исследования под диспансерным наблюдением оставались 57 (44,5%) пациенток, у 71 (55,5%) — зафиксировано прогрессирование заболевания.

Кроме того, проведён анализ годовой и медианной выживаемости пациенток с ПДРМЖ с поражением костей скелета по методу Каплана–Мейера. В группе больных, перенёсших паллиативную радикальную или простую мастэктомию, общая кумулятивная выживаемость составила $89,4 \pm 6,5\%$, медиана выживаемости — $56,1 \pm 7,6$ мес. В группе без хирургического вмешательства эти показатели были значительно ниже — $50,3 \pm 3,9\%$ и $45,2 \pm 4,5$ мес соответственно.

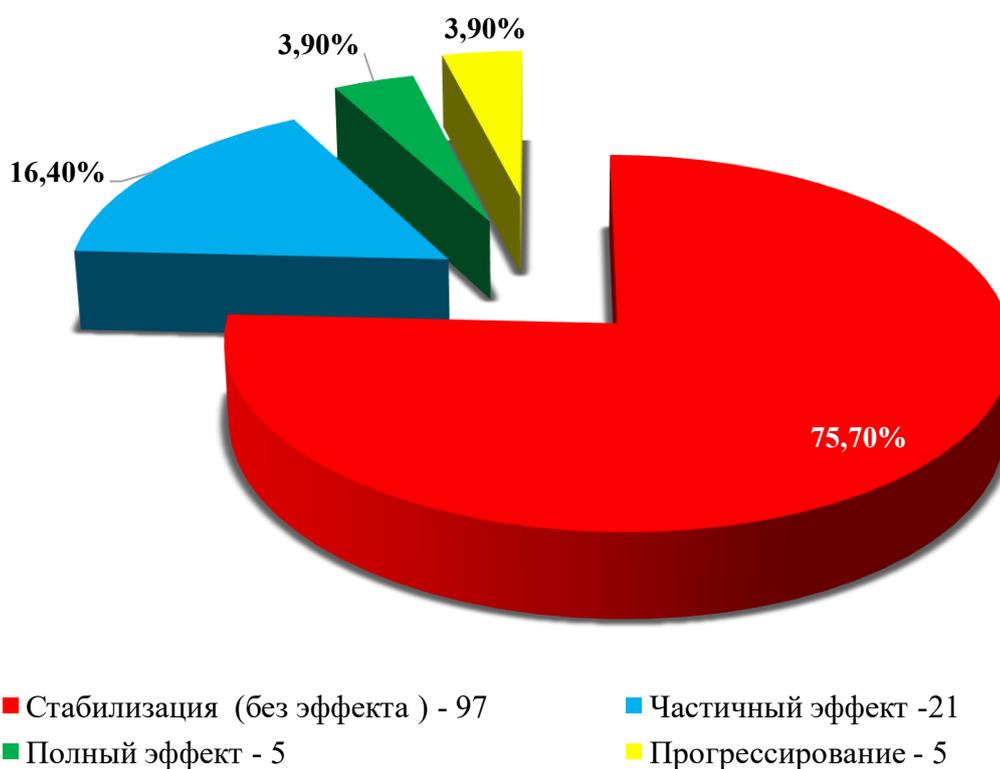


Рис. 5. Показатели эффективности химиотерапии при ПДРМЖ.

При статистическом анализе показатели 3- и 5-летней выживаемости в группе больных оперированных на первичном очаге поражения были выше — 75,4% и 62,2%, а среди не оперированных составили — 64% и 44% (Рис. 6).

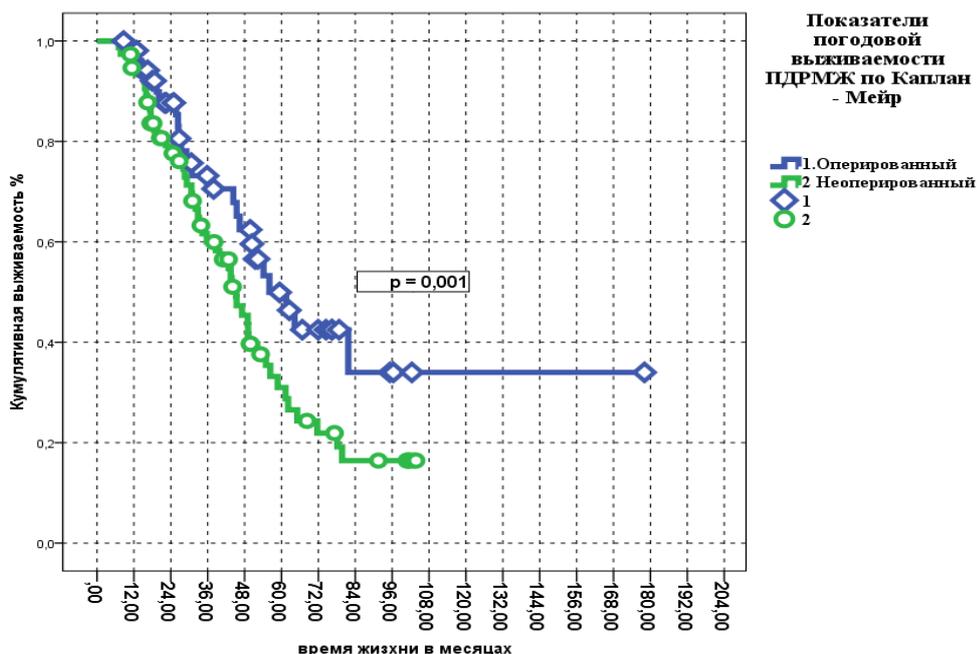


Рис. 6. Показатель годовой выживаемости в зависимости от произведённой операции на молочной железе при ПДРМЖ.

При анализе эффективности химиотерапии ПДРМЖ установлено, что при достижении стабилизации опухолевого процесса после химиотерапии кумулятивная выживаемость составила – $57,3 \pm 3,4\%$, при прогрессировании на фоне химиотерапии составила – $22,4 \pm 6,2\%$, при полной регрессии – $78,8 \pm 6,4\%$ и частичной регрессии – $76,8 \pm 6,7\%$. Медиана выживаемости соответственно составила – $61,0 \pm 4,7$ мес., $22,0 \pm 12,0$ мес., $76,0 \pm 6,7$ мес. и $74,0 \pm 11,5$ мес. Статистические различия получены при сравнении полной регрессии опухоли с другими группами лечения ($p < 0,05$, $X^2 = 3,360$) (Рис. 7).

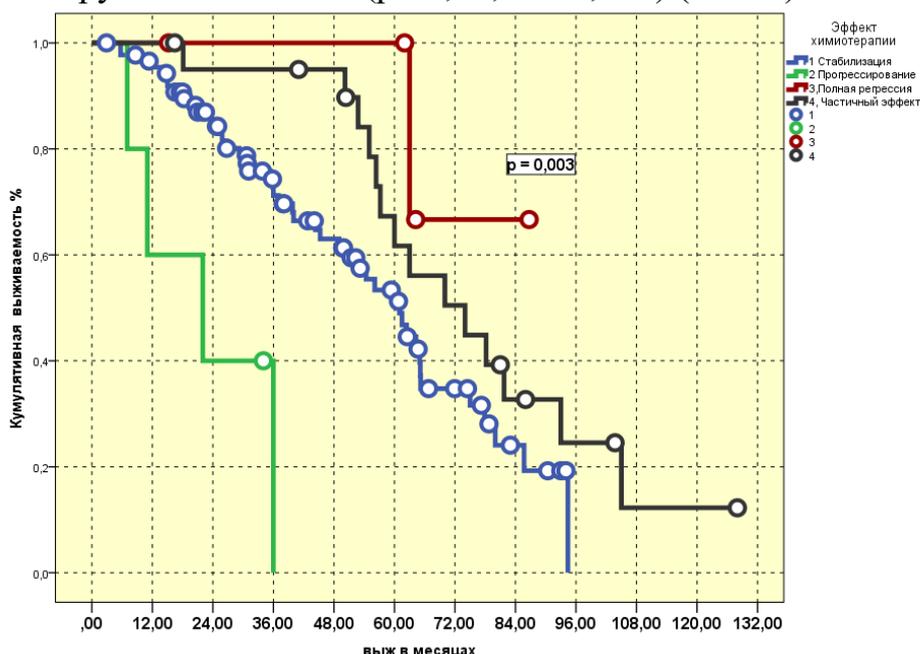


Рис.7. Показатели кумулятивной выживаемости в зависимости от химиотерапии при ПДРМЖ.

В проведённом анализе выживаемости в зависимости от метода лечения больных ПДРМЖ установлено, что кумулятивная выживаемость составила: после химиотерапии — $47,9 \pm 3,2\%$, комбинированного лечения — $57,5 \pm 4,6\%$, комплексного лечения — $90,9 \pm 9,1\%$, гормоно- и бисфосфонатной терапии — $32,8\%$. Медиана выживаемости соответственно составила $54,4 \pm 6,4$; $58,7 \pm 8,5$; $105,0 \pm 19,8$ и $35,0 \pm 16,0$ мес. Достоверные различия выявлены при сравнении группы гормоно-бисфосфонатной терапии с другими ($\chi^2 = 4,221$, $p < 0,04$).

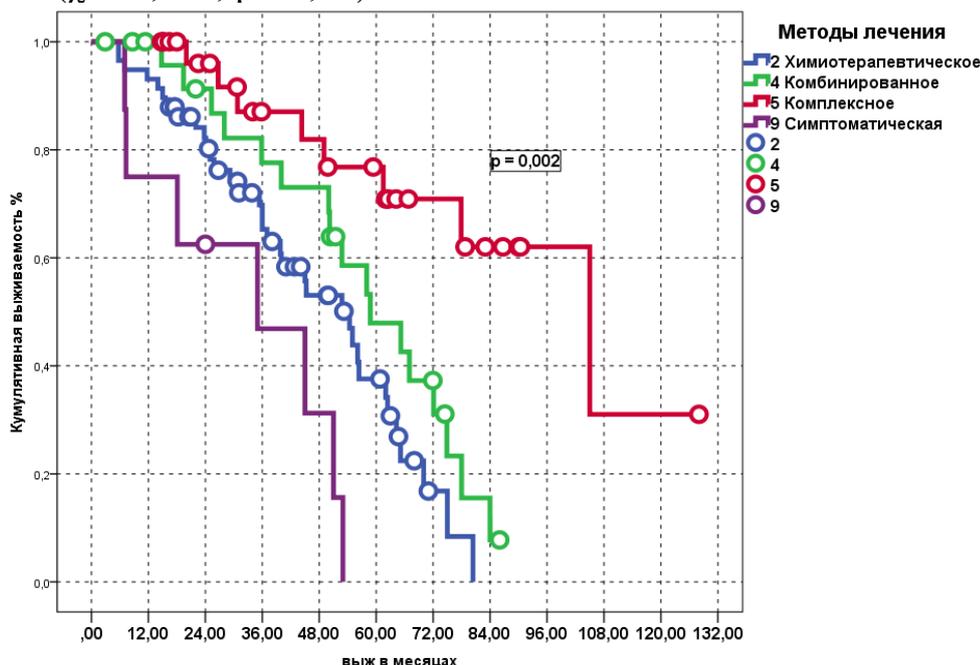


Рис. 8. Показатели поодовой выживаемости больных ПДРМЖ в зависимости от метода лечения.

Показатели 3- и 5-летней выживаемости также варьировали: после химио- и бисфосфонатной терапии — $72,4\%$ и $51,7\%$, комбинированного лечения — $80,7\%$ и $57,7\%$, комплексного — $89,7\%$ и $82,7\%$, гормоно-бисфосфонатной терапии — $50,0\%$ и $12,5\%$. Таким образом, наилучшие результаты выживаемости достигнуты при комплексном и комбинированном подходе, а наихудшие — при использовании только гормоно- и бисфосфонатной терапии.

В пятой главе диссертации «**Факторы прогноза и выживаемость больных первично-диссеминированным раком молочной железы с поражением костей скелета**», проанализированы показатели выживаемости в зависимости от методов лечения, продолжительности анамнеза, наследственной отягощённости и степени дифференцировки опухоли.

У пациенток, перенёсших оперативное вмешательство, кумулятивная выживаемость при продолжительности анамнеза до 12 месяцев составила $69,7 \pm 8,8\%$, при 12–24 мес. — $61,3 \pm 6,2\%$, и более 24 мес. — $35,3 \pm 6,4\%$. Достоверные различия зафиксированы между группами до 12 мес. и более 24 мес. (Mantel–Cox: $p < 0,001$; $\chi^2 = 1,029$). Медиана выживаемости в группе до 12 мес. составила $54,8 \pm 6,3$ мес.

У неоперированных больных кумулятивная выживаемость при длительности анамнеза до 12 мес. составила $68,5 \pm 5,8\%$, при 12–24 мес. — $70,3 \pm 18,2\%$, более 24 мес. — $42,0 \pm 6,4\%$. Медиана выживаемости — соответственно составила $67,0 \pm 1,7$; $45,2 \pm 10,6$; и $52,0 \pm 14,0$ мес. Статистические при сравнении показателей отмечены статистические различия значимость: $p < 0,003$; $\chi^2 = 6,755$.

У 26 (20,3%) пациенток выявлена наследственная отягощённость. При её наличии кумулятивная выживаемость составила $74,6 \pm 10,5\%$, а медиана выживаемости — $62,5 \pm 5,0$ мес.; при отсутствии отягощенности — $56,1 \pm 3,7\%$ и $49,9 \pm 4,0$ мес. соответственно ($\chi^2 = 2,93$; $p \leq 0,02$). Показатели 3- и 5-летней выживаемости при наследственной отягощённости составили $76,9\%$ и $65,3\%$, против $69,6\%$ и $53,9\%$ без неё.

У оперированных пациенток выживаемость также зависела от степени дифференцировки опухоли. Кумулятивная выживаемость при G1 составила $74,8 \pm 6,7\%$, при G2 — $63,9 \pm 7,8\%$, при G3 — $46,8 \pm 4,3\%$, при G4 — $39,2 \pm 7,8\%$. Медиана выживаемости — $80,0 \pm 5,0$; $61,3 \pm 11,2$; $44,0 \pm 11,4$ и $29,8 \pm 15,5$ мес. соответственно. Различия статистически достоверны ($p < 0,3$).

В пятой главе также изучены показатели выживаемости среди больных ПДРМЖ неоперированных на первичном очаге в зависимости от степени дифференцировки опухоли, характера костного поражения, возраста, клинической формы, локализации метастазов и гистологического типа.

У больных без хирургического вмешательства кумулятивная выживаемость при G1 составила $80,2 \pm 5,5\%$, при G2 — $63,3 \pm 5,3\%$, при G3 — $45,1 \pm 5,7\%$, при G4 — $32,2 \pm 5,1\%$. Медиана выживаемости колебалась от 77,0 до 30,0 месяцев соответственно. Статистически значимые различия отмечены внутри группы по степени дифференцировки ($p < 0,05$), но не между лечебными группами ($p > 0,05$).

При солитарных костных поражениях у оперированных больных кумулятивная выживаемость составила $59,3 \pm 4,5\%$, при множественных — $42,1 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$). У неоперированных показатели равнялись — $67,4 \pm 6,4\%$ и $47,9 \pm 5,9\%$ ($p < 0,05$), однако медиана выживаемости в этих подгруппах статистически не различалась ($p > 0,05$).

Анализ выживаемости по возрасту показал, что у оперированных наилучшие результаты наблюдались в группе показателей 40–60 лет ($77,5\%$), а у не оперированных — в возрасте до 40 лет ($89,0\%$). Медиана выживаемости в этих группах колебалась от 45 до 95 месяцев.

В зависимости от клинической формы опухоли наилучшие показатели кумулятивной выживаемости отмечены при узловой ($93,0 \pm 9,5\%$, медиана — $84,9 \pm 6,6$ мес.), наихудшие — при распадающейся и диффузной формах ($p < 0,02$).

При локализации метастазов наиболее благоприятным оказался вариант поражения позвоночника (кумулятивная выживаемость — $91,8 \pm 11,5\%$, медиана — $81,7 \pm 13,0$ мес.), а наихудшие результаты — при поражении

костей таза (кумулятивная выживаемость — $35,8 \pm 9,8\%$, медиана — $28,1 \pm 11,5$ мес.). Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

При гистологической стратификации наилучшие показатели выживаемости зарегистрированы при раке *in situ* (кумулятивная — $89,1 \pm 11,4\%$, медиана — $74,9 \pm 8,3$ мес.), наихудшие — при инвазивно-дольковом раке ($44,2 \pm 5,9\%$, $45,0 \pm 11,8$ мес.; $p < 0,04$).

Таким образом, выживаемость при ПДРМЖ с метастазами в кости зависит от дифференцировки, формы опухоли, характера метастазирования, возраста и гистологического типа, что подтверждается статистически значимыми различиями между подгруппами.

В пятой главе также изучены показатели выживаемости при ПДРМЖ в зависимости от молекулярно-биологических маркеров, гистологических характеристик, а рецидивов и прогрессирования заболевания.

Анализ выживаемости в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогена не выявил статистически значимых различий: при положительной экспрессии кумулятивная выживаемость составила $68,6 \pm 8,0\%$, медиана — $61,0 \pm 4,9$ мес.; при отрицательной — $70,0 \pm 5,6\%$ и $70,0 \pm 7,9$ мес. соответственно ($p > 0,05$).

При Ki-67 $< 20\%$ кумулятивная выживаемость составила $71,2 \pm 6,7\%$, медиана — $79,7 \pm 14,4$ мес.; при Ki-67 $> 20\%$ — $65,4 \pm 6,7\%$ и $62,4 \pm 3,3$ мес. Различия оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Показатели выживаемости при Her2/neu-положительном типе были выше (кумулятивная выживаемость — $78,9 \pm 9,3\%$, медиана — $68,0 \pm 1,9$ мес.), чем при Her2/neu-отрицательном ($55,4 \pm 4,8\%$, $61,0 \pm 9,5$ мес.), но статистически достоверные различия не получены ($p > 0,05$).

Наиболее выраженные различия выявлены при сравнении выживаемости по люминальным подтипам: при люминальном А подтипе кумулятивная выживаемость составила $68,6 \pm 5,5\%$, при люминальном В Her2-позитивном — $50,2 \pm 5,9\%$, при Her2-негативном — $63,0 \pm 5,9\%$, а при трижды негативном — существенно ниже. Медиана выживаемости варьировала от 78,0 до 40,0 мес. Различия были статистически значимыми ($p < 0,03$).

При наличии рецидива опухоли на первичном очаге кумулятивная выживаемость составила $48,8 \pm 5,5\%$, при его отсутствии — $62,4 \pm 3,9\%$, но различия оказались незначительными ($p > 0,05$).

При прогрессировании заболевания кумулятивная выживаемость была ниже: при метастазах в печень — $41,9 \pm 6,4\%$, только в кости — $68,0 \pm 3,3\%$, в мягкие ткани и кости — $56,2 \pm 4,5\%$. Медиана выживаемости составляла от 45,0 до 67,0 месяцев. Статистические различия не достигли уровня значимости ($p > 0,05$).

На основании анализа клинического материала разработана прогностическая шкала, учитывающая значимые факторы риска: гистологический тип опухоли, иммуногистохимический профиль, стадия заболевания, распространённость и локализация метастазов, их количество и размеры, возраст пациентки и характер прогрессирования. Шкала позволяет

стратифицировать больных по степени прогноза и индивидуализировать подход к лечению (см. табл. 4).

Таблица 4

Взаимосвязь факторов, определяющих прогноз заболевания (Z – величина окончательного прогноза)

Благоприятные факторы	(+Z)	Неблагоприятные факторы	(-Z)
Менопауза	+3,91	Пременопауза	-3,43
Гистологические данные: G1	+4,47	Молодой возраст	-2,98
Отсутствие интрадуктального компонента	+4,03	Старческий возраст	-2,30
	+3,28	Тяжелая сопутствующая патология	-4,13
Отсутствие лимфоваскулярной инвазии	+4,58	Гистологические данные: G3	-4,08
Инфильтрация опухоли лимфоцитами (особенно у трижды негативных пациентов)	+4,96	Мультифокальный рост, выраженный интрадуктальный компонент, лимфоваскулярная инвазия и отсутствие инфильтрации опухоли лимфоцитами	-4,22
Гормонально позитивные опухоли	+5,18	Трижды негативный ИГХ	-4,02
HER neu отрицательный	+4,48	Гормонально негативные опухоли	-3,84
Низкий индекс пролиферации	+5,57	Высокий индекс пролиферации	-3,70
Раннее начало химиотерапии	+3,16	Метастазы в другие органы (например, печень или легкие), помимо костей скелета	-4,66
Хороший ответ на предыдущую системную терапию	+3,34	Резистентность к ранней проведенной системной терапии	-4,32
Сохраняемая физическая активность	+4,24	Высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ)	-4,01
Функциональный статус пациентки	+2,24		
Отсутствие весомых сопутствующих заболеваний		Плохой функциональный статус пациентки и ограниченная физическая активность	-4,24
Тяжелые осложнение во время лечения	+3,31	Выраженная тяжесть болевого синдрома и высокий риск патологических переломов	-3,52
Локализованные костные метастазы без поражения других органов (например, печени или легких)	+3,67		
Минимальная болезненность	+4,89	Наличие значительных остеолитических изменений и их прогрессирование	-4,01
Низкий риск патологических переломов	+3,72	-	-
Эффективный контроль боли с помощью терапии бисфосфонатами или деносунабом	+5,12	Отсутствие эффективного контроля боли с помощью терапии бисфосфонатами или деносунабом	-3,70
Поддерживающая терапия сохраняющим костный матрикс препаратами	+4,01		

При ПДРМЖ с метастазами в кости критерии оценки прогноза включают расчёт суммы баллов, отражающей степень риска. Относительно благоприятный прогноз соответствовал сумме от +35,5 до +64,95, неблагоприятный — от -75,95 до -45,4, промежуточный риск — между указанными значениями. Признаками промежуточного риска являются: непоражённые лимфоузлы и наличие хотя бы одного из следующих факторов — размер опухоли >2 см (pT), высокая степень злокачественности (Grade 2–3), сосудистая инвазия, гиперэкспрессия HER2/neu, возраст старше 35 лет, лимфоцитарная инфильтрация (особенно при трижды негативном статусе), поражение 1–3 лимфоузлов без HER2/neu гиперэкспрессии, а также отношение объёма метастазов к органу <1/3–1/4. Эти параметры позволяют проводить стратификацию риска и прогнозировать течение заболевания.

Таким образом, при ПДРМЖ комплексное лечение является методом выбора. Проведение хирургического вмешательства на первичном очаге улучшает выживаемость, качество жизни и снижает риск осложнений (распад, кровотечение) и дальнейшей генерализации опухолевого процесса. У оперированных больных 3- и 5-летняя выживаемость составила 75,4% и 62,2%, тогда как у не оперированных — 64% и 44% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «**Первично-диссеминированный рак молочной железы с поражением костей скелета, тактика лечения и анализ прогностических факторов**» сформулированы следующие выводы:

1. Первично-диссеминированном раке молочной железы метастатическое поражение костей скелета в большинстве случаев носит множественный характер (63,3%), реже солитарный (36,7%). При этом поражение только позвоночного столба составляет 24,2%, трубчатых костей и плоских костей – 63,2%. Поражение солитарного характера с поражением трубчатых костей (бедренная, большеберцовая, малоберцовая) встречается, редко составляя – 1,4%.

2. Лучевые методы являются наиболее эффективными в диагностике при первично-диссеминированном раке молочной железы с метастазами в костей скелета. При этом чувствительности маммографии составляет – 81,8%, специфичность - 71,4% и точность – 87,5%. Высоко информативными методами диагностики являются: скинтиграфии костей скелета чувствительность составляет - 94,6%, специфичность – 90,0% и точность – 94,9%, МСКТ – 90,1%, 75,0% и 93,8%, МРТ – 94,5%, 66,7% и 88,8%, МРТ Whole body – 88,9%, 66,6 % и 90,9% и ПЭТ/КТ – 96,0%, 90,0 % и 96,5% соответственно.

3. Иммуногистохимический профиль первично-диссеминированного рака молочной железы характеризовался высокими показателями люминального В подтипа с негативным HER2/neu, Ki-67, p53 и низким

показателем Vcl-2. Эти показатели играли важную роль в определении тактики лечения и в прогнозе заболевания.

4. При первично-диссеминированном раке молочной железы с метастазами в кости скелета комплексное и комбинированное лечение с применением химиотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии и бисфосфонат терапии являются методом выбора и иммуногистохимический профиль и молекулярно-генетические маркеры позволяют дифференцированно подходить к лечению.

5. Основными прогностическими факторами при первично-диссеминированном раке молочной железы с метастазами в кости скелета являлись: возраст больных, морфологическая степень злокачественности, клиническая форма, распространенность опухоли по костям скелета, люминальный тип опухоли, гистологический вариант, ответная реакция опухоли на лечение, функциональный статус больной, морфологически сосудистая инвазия и методы лечения. С учетом этих показателей создана шкала, которая позволила определить благоприятный и неблагоприятный прогноз при первично-диссеминированном раке молочной железы с метастазами в кости скелета.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.04/07.06. 2024.Tib.177.01. AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
PEDIATRIC ONCOLOGY, HEMATOLOGY AND CLINICAL
IMMUNOLOGY**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

GAFUR-AKHUNOVA KAMOLA MIRZA-ALIYEVNA

**PRIMARY DISSEMINATED BREAST CANCER WITH SKELETAL BONE
LESION, TREATMENT TACTICS, AND ANALYSIS OF PROGNOSTIC
FACTORS**

14.00.14 – Oncology

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

Tashkent – 2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2022.1.PhD/Tib2481.

The dissertation has been prepared at the Tashkent State Dental Institute.

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

Scientific supervisor:	Polatova Djamila Shagairatovna Doctor of Medical Sciences, professor
Official opponents:	Rakhimov Nadir Mukhammadkulovich Doctor of Medical Sciences, professor
	Kamyshev Sergey Viktorovich Doctor of Medical Sciences, professor
Leading organization:	Bukhara State Medical Institute

The dissertation defense will be held on "___" _____ 2025, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/7.06.2024.Tib.177.01 for the award of academic degrees at the Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology. (Address: 100174, Tashkent city, Arnasoy street, 17A. Tel.: (+99871) 203-11-03; fax: (+99871) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology. Address: 100174, Tashkent city, Arnasoy street, 17A. Tel.: +99871) 203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz.

The abstract of the dissertation was distributed on "___" _____ 2025.

(Register of the distribution protocol No. _____ dated "___" _____ 2025).

G.A. Yusupaliyeva

Chairman of the Scientific Seminar under the
Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor
of Medical Sciences, Professor

G.B. Mamedova

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding
scientific degrees, Doctor of Philosophical sciences

G.A. Yusupaliyeva

Chairman of the Scientific Seminar under the
Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor
of Medical Sciences, Professor

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

The purpose of the study was to improve the outcomes of diagnosis and treatment through the use of molecular genetic markers and surgical interventions on the primary tumor site in patients with de novo metastatic breast cancer with skeletal bone metastases.

Object of research. The study included 128 patients with de novo metastatic breast cancer and skeletal bone metastases who underwent treatment at the branches of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in Tashkent city and Tashkent region from 2014 to 2024. The study encompassed their clinical data, diagnostic and treatment methods used, as well as the morphological and molecular characteristics of the tumors.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proven that in de novo metastatic breast cancer (dnMBC), multiple metastatic lesions of the skeletal bones with predominant involvement of tubular and flat bones are observed in 63.3% of cases, while isolated involvement of the vertebral column is seen in only 24.2% of cases. Among diagnostic tools, PET/CT and bone scintigraphy demonstrated the highest sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy for detecting bone metastases, justifying their prioritized use in treatment strategy selection;

it has been established that the immunohistochemical profile of the tumor—characterized by the luminal B subtype, negative expression of HER2 and Bcl-2, as well as increased levels of Ki-67 and p53—possesses high prognostic value and allows for a personalized approach to the treatment of de novo metastatic breast cancer;

it has been proven that in patients with dnMBC, surgical intervention on the primary tumor after stabilization or regression of the disease following systemic therapy improves long-term outcomes, enhances quality of life, and reduces the risk of complications. In this group, 3- and 5-year survival rates increase from 64.0% to 75.4% and from 44.0% to 62.2%, respectively, which supports the feasibility of including surgery as a component of comprehensive treatment strategy;

it has been demonstrated that comprehensive treatment including systemic chemotherapy, hormone therapy, radiotherapy, bisphosphonates, and surgical resection of the primary tumor—guided by molecular-genetic and clinical-prognostic factors—enhances treatment efficacy and enables stratification of disease prognosis using the developed scoring system in patients with de novo metastatic breast cancer and skeletal bone involvement.

Implementation of Research Results.

It has been proven that in de novo metastatic breast cancer, multiple metastatic bone lesions with predominant involvement of tubular and flat bones are observed in 63.3% of cases, whereas isolated involvement of the spine is less common (24.2%). PET/CT and bone scintigraphy demonstrate the highest diagnostic value in detecting bone metastases, which justifies their prioritized use in the clinical

algorithm. This approach improves diagnostic accuracy, optimizes treatment strategy, reduces hospital stay by 2–3 bed-days, ensures budget savings of up to 8–10%, and improves the quality of life for patients.

It has been established that the immunohistochemical profile of the tumor with luminal B subtype, negative expression of HER2 and Bcl-2, as well as elevated levels of Ki-67 and p53, has high prognostic significance and enables an individualized approach to the therapy of de novo metastatic breast cancer. This contributes to improved treatment efficacy, better quality of life for patients, and reduced healthcare costs by minimizing unnecessary interventions and shortening hospital stay by 2–3 bed-days.

It has been proven that in patients with de novo metastatic breast cancer, performing surgical intervention on the primary tumor site after stabilization or regression of the tumor process during systemic therapy improves long-term outcomes, reduces the risk of complications, increases 3- and 5-year survival rates (from 64.0% to 75.4% and from 44.0% to 62.2%, respectively), shortens hospitalization duration by 3–4 bed-days, and reduces healthcare system costs by up to 10–12%, thereby substantiating the inclusion of a surgical stage in the comprehensive treatment strategy.

It has been proven that comprehensive treatment—including chemotherapy, hormone therapy, radiotherapy, and bisphosphonates—conducted with consideration of molecular-genetic and clinical-prognostic factors increases the effectiveness of therapy in patients with de novo metastatic breast cancer. For the first time, a prognostic stratification scale has been developed, allowing for the individualization of treatment strategy, improved accuracy of prognosis, reduction of hospital stay by 2–3 bed-days, savings of budgetary expenses by up to 8–10%, and improvement in patients' quality of life.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, key findings, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 137 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Гафур-Ахунوف М.А., Гафур-Ахунова К.М., Юсупова Д.Б. Современный взгляд на лечение первично-диссеминированного рака молочной железы // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2020. – № 2. – С. 23. (14.00.00, №13)
2. Gafur-Akhunova K.M., Polatova J.Sh., Tukhtabayeva M.T., Egamberdiev G.M., Tolipov R.N. Improvement of treatment methods for primary disseminated breast cancer // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. – Vol. 14, No. 10. – P. 2626–2631. DOI: 10.5923/j.ajmms.20241410.38. (14.00.00, №2)
3. Gafur-Akhunova K.M., Bazilbayev S., Atraubaeva R., Alipbayev A. et al. Utilizing Nano-Crystals to Enhance the Efficiency of Capecitabine on Cadherins in Breast Cancer Treatment // Journal of Nanostructures. – 2024. – Vol. 14, No. 2. – P. 588–598. DOI: 10.22052/JNS.2024.02.020. (SCOPUS)
4. Gafur-Akhunova K.M., Tukhtabayev M.T., Shayusupov N.R., Ziyovutdinova S.S., Yigitaliyev A.B. Clinical-morphological and immunohistochemical characteristics of primary disseminated breast cancer with skeletal bone lesions // International Journal of Integrative and Modern Medicine. – 2024. – Vol. 2, No. 10. – P. 280–289. (14.00.00, №14)
5. Gafur-Akhunova K.M., Polatova J.Sh., Gafur-Akhunov M.A., Yigitaliev A.B., Tukhtabaeva M.T., Tirkasheva N.I., Tokhtamatov I.I. The role of radiation methods in the diagnosis of bone metastases in primary-disseminated breast cancer // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – Vol. 15, No. 1. – P. 236–241. DOI: 10.5923/j.ajmms.20251501.46. (14.00.00, №2)

II бўлим (II часть; Part II)

1. Гафур-Ахунова К.М., Полатова Д.Ш., Тухтабаева М.Т. Анализ ранней диагностики рака молочной железы в Республике Узбекистан // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2018. – № 3(5). – С. 41–42.
2. Гафур-Ахунова К.М., Полатова Д.Ш. Первично-генерализованный рак молочной железы: методы диагностики и лечения // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2019. – № 2(8). – С. 135.
3. Гафур-Ахунова К.М., Полатова Д.Ш. Выбор метода лечения первично-генерализованного рака молочной железы с метастазами в кости скелета // Клиническая и экспериментальная онкология. – 2019. – № 2(8). – С. 158.
4. Гафур-Ахунова К.М., Полатова Д.Ш., Шоюсупов Н.Р., Тухтабаева М.Т., Юсупова Д.Б., Гулмирзаева З.Р., Зиявутдинова С.С. Диагностика и лечение первично-диссеминированного рака молочной железы // Евразийский

онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, № 2 (Приложение). – С. 400. (Казань, Россия, 23–25 апреля 2020 г.)

5. Гафур-Ахунова К.М., Полатова Д.Ш., Шоюсупов Н.Р., Тухтабаева М.Т., Юсупова Д.Б., Гулмирзаева З.Р., Зиявутдинова С.С. Тактика лечения больных первично-диссеминированным раком молочной железы с поражением костей // Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, № 2 (Приложение). – С. 401. (Казань, Россия, 23–25 апреля 2020 г.)

6. Полатова Д.Ш., Гафур-Ахунова К.М., Мирзамухамедов Х.К. Анализ основных показателей рака молочной железы в Ташкентской области // XIX Республиканская научно-практическая конференция «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей». – Хива, 19–20 мая 2023 г. // Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология». – Сборник тезисов. – С. 48.

7. Гафур-Ахунова К.М., Полатова Д.Ш., Тухтабаева М.Т., Зияведенова С.С. Клинико-морфологическая характеристика первично-диссеминированного рака молочной железы с поражением костей скелета // XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвящённый 30-летию АДИОР СНГ и Евразии. – Душанбе, Таджикистан, 25–27 апреля 2024 г. – С. 289.

8. Полатова Д.Ш., Гафур-Ахунова К.М., Сагдуллаева С.Н., Шоюсупов Н.Р., Эгамбердиев Г.М., Тухтабоева М.Т. Роль и значение химиотерапии в комбинировании и комплексном лечении первично-диссеминированного рака молочной железы // XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвящённый 30-летию АДИОР СНГ и Евразии. – Душанбе, Таджикистан, 25–27 апреля 2024 г. – С. 325.

9. Гафур-Ахунов М.А., Гафур-Ахунова К.М., Тухтабоева М.Т. Показатели заболеваемости и смертности рака молочной железы в Ташкентской области // XIX Республиканская научно-практическая конференция «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей». – Бухара, 16–17 мая 2024 г. // Журнал «Клиническая и экспериментальная онкология». – Сборник тезисов. – С. 170.

10. Полатова Д.Ш., Гафур-Ахунова К.М. Выбор тактики лечения и определение прогноза у пациенток с первично-диссеминированным раком молочной железы с поражением костей скелета // Методические рекомендации. – Ташкент, 2024. – С. 26.

Автореферат «Тиббиет ва инновациялар» журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро
мувофиқлаштирилди

Буюртма №
Босма табоги: 4,1 б.т , Бичими: 60x84 1/16
Адади: 100 дона, 2025 йил чоп этилди
Тошкент Тиббиёт Академияси Босмахонаси
100047, Тошкент шаҳри, Маҳтумкули кучаси-103уй.
Тел: +99871 289 44 01; Моб: +99893 503 60 03