

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**МИРЮСУПОВА ГУЛЯ ФАЗЛИДИНОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА КЎКРАК БЕЗИ  
САРАТОННИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА БИОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ - 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской диссертации (DSc)**

**Contents of the of Doctoral (DSc) Dissertation Abstract**

<b>Мирюсупова Гуля Фазлидиновна</b> Ўзбекистон Республикасида кўкрак беги саратонининг эпидемиологик ва биологик хусусиятлари.....	3
<b>Мирюсупова Гуля Фазлидиновна</b> Эпидемиологические и биологические особенности рака молочной железы в Республике Узбекистан.....	29
<b>Miryusupova Gulya Fazlidinovna</b> Epidemiological and biological features of breast cancer in the republic of uzbekistan.....	55
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	59

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**МИРЮСУПОВА ГУЛЯ ФАЗЛИДИНОВНА**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА КЎКРАК БЕЗИ  
САРАТОННИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА БИОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ - 2018**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлиги «Н.Н. Петров номидаги онкология илмий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат бюджет ташкилотининг илмий кенгаши мажлисида тасдиқланган (2015 йил 24 ноябрдаги 11-сон баённомадан кўчирма).**

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

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифасининг [www.rscs.uz](http://www.rscs.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим портали [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

<b>Илмий маслаҳатчи:</b>	<b>Семиглазов Владимир Фёдорович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик РТФА
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Портной Сергей Михайлович</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Ходжаев Абдувахид Валиевич</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Гафур-Ахунов Мирза Аллиярович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлиги</b> «Радиология миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал Давлат бюджет ташкилотининг филиали П.А. Герцен номидаги Москва онкология илмий-тадқиқот институти

Диссертация ҳимояси Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.49.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат 14<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: [cs.75@mail.ru](mailto:cs.75@mail.ru), Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази мажлислар зали).

Докторлик диссертацияси билан Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (54-рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Ф.Г. Назиров**

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

**А.Х. Бабаджанов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.В. Девятов**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, «ҳар йили кўкрак беи саратонидан (КБС) 500 000 дан ортиқ аёллар вафот этадилар»<sup>1</sup>. Кўпчилик аёлларда бу патология касалликнинг кечки босқичларида ташхисланади, беш йиллик яшаб қолиш кўрсаткичлари эса пастлигича қолмоқда ва 10 дан 40% гача ташкил этади. Америка ва Европа давлатлари ҳудудида вақт, ирқий-этниқ ва ёш бўйича касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини ўрганиш бўйича ўтказилган тадқиқотлар аёлларнинг турли популяцияларида гуруҳларнинг гетерогенлигини аниқлаш имконини берди. Ушбу патологиянинг эпидемиологияси ва биологияси тўғрисида олинган маълумотлар онкологик хизматни инновация қилиш ва АҚШ ва Европа давлатларида Миллий скрининг дастурини татбиқ этиш имконини берган. «Ўсманинг биологик гуруҳига биноан КБС билан беморларни эрта ташхислаш ва даволашни яхшилаш стратегияси беш йиллик яшаб қолиш кўрсаткичининг ўсиши ва ўлим кўрсаткичининг камайишида ўз аксини топди»<sup>2</sup>. Аёлларнинг турли популяцияларида КБС гетерогенлигини ўрганишнинг мавжуд усуллари ичида ўсманинг иммуногистокимёвий (ИГК) таҳлили энг катта башорат аҳамиятига эга ва даволаш юқори самара берувчи ўсманинг 5 та биологик гуруҳини ажратиш имконини беради.

Дунё амалиётида турли этниқ гуруҳларда КБС биологик фенотипи верификацияси, ривожланиш хавфи омиллари ва биологик маркерларни ўрганишнинг турли жиҳатларига ҳамда дунёнинг турли давлатларида касалликнинг тарқалганлиги ва бошқа эпидемиологик кўрсаткичларни таҳлил қилишга қаратилган кўплаб йирик кўп марказли тадқиқотлар ўтказилмоқда. Ҳозирги вақтда аниқланган хавф омиллари ва биологиянинг гетерогенлигини ўрганиш асосида кўкрак беи хавфли ҳосилалари верификацияси замонавий усуллари скрининги махсус дастурларини ишлаб чиқиш ва валидациясига катта аҳамият берилмоқда. Турли популяциялардаги аёлларда КБСни эрта ташхислаш кўрсаткичларини кўтариш учун генетик текширувлар ўтказиш ва Миллий скрининг дастурини шакллантиришга алоҳида аҳамият берилмоқда. Бошқа тарафдан, ўсмани иммуногистокимёвий таҳлил қилиш, стероид гормонлар рецептор статусини, Her2/neu гиперэкспрессияси ва Ki67 пролифератив фаоллик индексини ўрганиш асосида ўсмага қарши давонинг янги вариантларини ишлаб чиқиш КБС билан беморлар яшаб қолиш кўрсаткичларини яхшилашда етакчи жиҳатлардан ҳисобланади.

Юртимиз соғлиқни сақлаши ривожланишининг замонавий босқичида онкологик касалларни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган кўплаб

<sup>1</sup> World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. 23. World Health Organization website. 2016. [www.who.int/iris/cancer/breast\\_cancer](http://www.who.int/iris/cancer/breast_cancer)

<sup>2</sup> Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast cancer. *Nature* 2000; 406(6797):747-52. DOI: 10/1038/35021093; Perou C.M. Clonal evolution and selection induced by therapy in the adjuvant and neoadjuvant settings// *The Breast*.-2017.-32 (S1).-SA3.1.

чора-тадбирлар ўтказилмоқда. Бу йўналишда, хусусан, КБС билан беморларни ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилашда, муайян ижобий натижаларга эришилган. Шу билан бирга, тиббий хизмат кўрсатиш тизимини такомиллаштириш учун ташхислашнинг янги усуллари самарадорлигини баҳолаш бўйича илмий асосланган натижалар зарурдир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича ҳаракатлар стратегиясида аҳолининг заиф гуруҳларининг тўлақон ҳаёт кечиришини таъминлаш мақсадида тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш вазифалари белгиланган<sup>3</sup>. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, КБС биологик ва эпидемиологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда беморларни эрта ташхислаш ва комплекс даволаш натижаларини яхшилаш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ва Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 10 майдаги 266-сон «Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолияти тўғрисида»ги қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** КБС билан беморларни эрта ташхислаш ва комплекс даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг кўплаб етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртлари, шу жумладан, Kyoto University

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 07.02.2017 йилдаги УП 4947 сонли Фармони «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида».

<sup>4</sup> Ҳалқаро илмий тадқиқотлар шарҳи куйдаги манбаалардан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 58302 women with breast cancer and 96973 women without the diseases// Lancet.-2002.-Vol.360(9328).-P.1417-1418; Dent R., Hanna W.M. Trudeau M. et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer/Breast Cancer Rec.Treat., 2009; 115(2): P.423-428. 27; Lynch H.T., Snyder C., Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. Ann.Surg.Oncol.,2012, Jun;19(6):P. 1723-31.doi: 10/1245/s10434-012-2256-z; Phipps A.I., Buist D.S., Malon K.A. Reproductive history and risk of breast cancer subtypes defined by three biomarkers// Cancer Causes Control.-2011/Vol.22(3).P399-405; Shan S.S., Ketterling R.P., Goets M.P., Impact of American Pathologists guideline recommendation on HER2 interpretation in breast cancer//Hum.Path.-2010.-Vol.41.-P.103-106;; Gonsalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer// Clin.Cancer Res.-2011.Vol.17.-P. 1082-1089; Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F. et al. Cancer survival in five continents:a worldwide population-based study (CONCORD)//Lancet Oncol.-2008.-Vol.9-P/730-738.

(Japan), Dongfang Hospital, Fuzhou (China), Departments of Population Health Sciences and Internal Medicine, Seattle Cancer Care Alliance, Salt Lake City (USA), Breast Cancer Research center, Western General Hospital (UK), Nagoya University Graduate School of Medicine (Japan), Department of Oncology, University Medical Centre Ljubljana (Slovenia), Faculty of Medicine, Department of Oncology, University Hospital, Ostrava (Czech Republic), Peter MacCallum Cancer Centre, Victorian Comprehensive Cancer Centre (Australia), Ottawa Integrative Cancer Centre (Canada), Department of Public Health and Clinical Medicine, Karolinska Institutet (Sweden), Germany Cancer Research Center (Germany), «Н.Н. Блохин номидаги онкология Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат бюджет ташкилоти (Санкт-Петербург, Россия) ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси) томонидан олиб борилмоқда.

Турли популяциядаги аёлларда КБС муаммосини ўрганишда ўтказилган глобал илмий тадқиқотлар асосида бир қатор муҳим илмий натижалар олинган, шу жумладан: ўсманинг иммуногистокимёвий таҳлилини ўтказиш асосида биологик типлар гетерогенлиги турли давлатларда фарқланиши кузатилган, хусусан, юқори частотага етиб борган ҳолда прогностик жиҳатдан биологик салбий касалликлар Туркияда – 23,9%, Хитода – 19%, Россияда – 17,3%, АҚШда – 35% гача (Adnan Menderes University, Туркия; Dongfang Hospital, Fuzhou, Хитой; University of California, АҚШ; Блохин номидаги РОИМ, Россия); дунёнинг турли ҳудудларида аёлларда КБС ривожланиши хавф омиллари ўзгарса, бу омиллар мавжудлигида касаллик ривожланиш эҳтимоллиги ҳам ўзгариши аниқланган («Н.Н. Блохина номидаги ОМТТМ» ФДБТ, Россия); иммуногистокимё таҳлили натижаларига кўра КБСни типларга тақсимлаш ўсманинг биологиясини ташхислаш учун самарали мурувват бўлиб, комплекс даволаш стратегиясида асосий, деб тавсия этилган, бу эса унинг КБСнинг люминал ва нолюминал тақсимланишга адаптация бўлганлиги билан тасдиқланган (Surveillance, Epidemiology and End Resultse (SEER), АҚШ); ўсманинг иммуногистокимёвий таҳлили асосида таргет терапия воситаларини таксан қаторидаги цитостатиклар ва платина сақловчи дори воситалари билан даволаш асослаб берилган (Germany Cancer Research Center); ўсманинг биологик типини аниқлаш асосида КБС билан беморларни комплекс даволаш баённомаларининг юқори самарадорлиги исботланган, бу эса касаллик прогнозига таъсир қилувчи замонавий ёндашув бўлиб ҳисобланади (St.Gallen 2017: Summery on the Consensus Discussion Breast care, Basel).

Ҳозирги кунда дунёда КБС тарқалишининг минтақавий хусусиятларини ўрганиш ва турли популяцияларда аёлларда хавф омилларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар давом этмоқда; бу патологияни даволаш натижаларини яхшилашга қаратилган изланишлар олиб борилмоқда, шу жумладан: янги терапевтик ёндашувлар, комплекс даволашнинг самарали ва ҳаммабоп усулларини ишлаб чиқиш; янги препаратлари ва КБС люминал А типини консерватив даволашнинг усулларини ишлаб чиқиш; эрта ташхислаш

стратегиясини яратиш, Миллий скрининг дастурларини шакллантириш; клиник кечиш, ижтимоий-маиший ҳолат, репродуктив саломатлик, тиббий анамнез хусусиятлари ва турли этник гуруҳлардаги аёлларда КБС ривожланиш хавфи омилларини ўрганиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда аёлларда КБС тарқалиши тўғрисида маълумотлар анчагина фарқланади. Эпидемиологик тадқиқотлар мета-анализида аниқланишича, «касалланишларнинг 70-80% ҳолатлари эстроген рецепторлари (ER) ва прогестерон рецепторлари (PR) экспрессияси бўйича мусбат ҳисобланади, бу эса молекуляр-биологик классификацияга биноан КБС люминал типларига мос келган. Яна шу аниқланганки, 50 ёшдан ёшроқ аёлларда бу ўсманинг тахминан 60% ER-мусбат ҳисобланади, 50 ёшдан ортиқларда эса – 80% ҳолларда» (Copeland G<sup>5</sup>). GBD 2015<sup>6</sup> маълумотларига кўра, «КБСнинг уч марта манфий фенотиби учраш частотаси 10-24%, 16-24% ҳолларда эса бу биологик тип BRCA генлари мутацияси билан ассоциациялашган. Ҳозирги кунда дунёда BRCA1 ва BRCA2 генларида 3000 дан ортиқ мутациялар маълум, бироқ уларнинг тарқалиши этник гуруҳ ва географик минтақага мансублигига қараб анчагина фарқланади». Ўрганилаётган аҳолининг этник, эпидемиологик, иқтисодий ва ижтимоий муҳитини ҳисобга олган ҳолда, касалликнинг тарқалиш ва бошқа эпидемиологик кўрсаткичларини ўрганишни давом эттиришнинг долзарблиги сақланиб қолган. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program<sup>7</sup> тадқиқотларида кўрсатилишича, «давлатларда КБС ҳар қандай скринингини тегишли равишда қўллаш учун касаллик ривожланишининг этник ва эпидемиологик хавф омилларини, шунингдек, белгиланган халқаро талаб ва қоидаларга биноан, ўрганилаётган ҳудудда биологик гетерогенликни ўрганиш зарур». Яъни, Республикамизда тиббиёт амалиётига КБС билан беморларда ўсманинг иммуногистокимёвий таҳлилини татбиқ этиш учун эпидемиологик ҳолатдан келиб чиқиб ва Ўзбекистон ҳудудида характерли биологик гетерогенликка кўра адаптацияси зарур бўлади.

Schafer I<sup>8</sup> тадқиқотлари натижаларига кўра, «янги цитостатиклар, КБС нур билан даволаш ва хирургик даволаш усуллари сонининг ортишига қарамай, ўсманинг биологик фенотиби ўрганилмаса, касалликни даволашда қўлланаётган комплекс ёндашувларнинг ҳеч бири идеал эмас»лиги

---

<sup>5</sup> Copeland, G., Lake, A., Firth, R. et al, Cancer in North America: 2006–2010. Volume One: Combined Cancer Incidence for the United States, Canada and North America. North American Association of Central Cancer Registries Inc., Springfield, IL; 2013.

<sup>6</sup> GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct; 388(10053):1659-1724.

<sup>7</sup> SEER 9 Regs Public Use, Nov. 2011 Sub (1973-2010)-Linked to County Attributes-Total US, 1969-2011 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2013.

<sup>8</sup> Schafer I, Hansen H, Schon G, et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the Multicare Cohort Study. BMC Health Serv Res. 2012;12:89.

исботланган. Masakazu Toi <sup>9</sup> раҳбарлигида Kyoto University (Japan) клиникасида ўтказилган тадқиқотларда кўрсатилишича, «КБС билан беморларда касалликни эрта ташхислаш ва ўсманинг иммуногистокимёвий таҳлили асосида самарали ўсмага қарши даволаш ҳисобига яшаб қолиш кўрсаткичларини яхшилаш мумкин». Шу сабабли, КБСда ўсмани иммуногистокимёвий текширишни ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш, стероид гормонлар рецептор ҳолати, Her2/neu гиперэкспрессияси ва билан беморларни комплекс даволашнинг иқтисодий юқори самарали усулларини ишлаб чиқиш учун Ki67 пролифератив фаоллиги индексини ўрганиш бўйича тадқиқотлар устуворлигича қолган.

Адабиётлардаги маълумотларнинг ўтказилган таҳлили шуни кўрсатдики, КБСни эрта ташхислаш бўйича тавсияларни ишлаб чиқиш, шунингдек касалликнинг турли биологик типларини комплекс даволаш тактикасини танлаш муаммоси асосий долзарб ва белгиловчи бўлиб қолган.

Шу билан бирга, КБС бўйича скрининг Миллий дастурини тузишнинг оптимал усулларини ишлаб чиқиш, касалликнинг анатомик тарқалганлигини баҳолашда даволаш баённомаларига биологик субтип билан тўлдирган ҳолда такомиллаштириш масалалари ҳам аҳамиятга молик бўлиб ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси), Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Н.Н. Блохин номидаги онкология Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат бюджет ташкилоти ва «Н.Н. Петров номидаги онкология Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат бюджет ташкилоти орасидаги Меморандум бўйича илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** кўкрак беzi саратонининг биологик ва эпидемиологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда Ўзбекистон Республикасида уни даволаш тактикаси ва профилактика стратегиясини оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

Ўзбекистон Республикасида кўкрак беzi саратони ривожланиши асосий эпидемиологик хавф омилларини аниқлаш;

аёлларнинг ўзбек популяциясида кўкрак беzi саратонининг клиник хусусиятларини аниқлаш;

Ўзбекистон Республикасида аёлларда кўкрак беzi саратонининг биологик хусусиятларини аниқлаш;

Ўзбекистон Республикасида кўкрак беzi саратони эпидемиологик хусусиятларининг кўкрак беzi саратони бўлган россиялик беморлар популяцияси билан қиёсий жиҳатдан кўп омилли таҳлили асосида ушбу

---

<sup>9</sup> Masakazu Toi Personalized treatment of Breas Cancert, Local and Systemic Management of Primary Breast Cancers <https://www.springer.com/la/book/9784431555513>.

патологиянинг ўлкага хос хусусиятларинини аниқлаган ҳолда бу касаллик профилактикаси ва стратегияси ва скринингини ишлаб чиқиш;

Ўзбекистон аёллари турли этник гуруҳлари орасида кўкрак беzi саратонининг клиник-биологик гетерогенлигини аниқлаш;

турли биологик типларда кўкрак беzi саратони бўлган беморларнинг 5 йиллик рецидивсиз ва умумий яшаб қолиш кўрсаткичларини ўрганиш;

беморларнинг 5 йиллик яшаб қолиш кўрсаткичлари асосида турли этник гуруҳларда кўкрак беzi саратони биологик гетерогенлигининг прогностик аҳамиятини баҳолаш;

Ўзбекистоннинг туб ва туб бўлмаган этноси беморлари орасида кўкрак беzi саратони ҳужайраларининг дифференциация ва пролиферация маркерларининг биологик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш;

ўтказилган кўп омилли таҳлил асосида кўкрак беzi саратонини ташхислаш, даволаш ва динамик назоратнинг самарали стратегиясини ишлаб чиқиш учун аёлларнинг ўзбек популяцияси ичида патологиянинг биологик гетерогенлиги ўлкага хос хусусиятларини ажратиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2008 йилдан 2018 йилгача бўлган даврда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида кўкрак беzi саратони билан комплекс даволанган 979 нафар беморлар хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг предмети** бўлиб кўкрак беzi ўсмаси ва регионар лимфа тугунлари биопсияси намуналарини морфологик ва иммуногистокимёвий текшириш натижалари хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотнинг мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ечиш учун ушбу усуллардан фойдаланилди: клиник, инструментал (динамик УТТ, маммография), биокимёвий, морфологик, иммуногистокимёвий ва статистик таҳлил усуллари.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги:**

турли этник гуруҳлардаги аёллар орасида кўкрак беzi саратонининг ривожланиш хавфи ва прогрессивланишининг регионал эпидемиологик хусусиятлари белгиланган;

аёлларнинг ўзбек популяциясида кўкрак беzi саратонининг биологик субтипларини ажратиш асосида турли этник гуруҳларда касалликнинг коморбидлиги тайинланган;

аёлларнинг регионал популяциясида ўсманинг иммуногистокимёвий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда кўкрак беzi саратонининг биологик гетерогенлиги аниқланган;

турли этник гуруҳларда карциноманинг субтипи фарқланганида кўкрак беzi саратони ривожланиш хавф омиллари хусусиятлари белгиланган;

ҳалқаро ҳамкорлик доирасида 5 йиллик умумий ва рецидивсиз яшаб қолиш кўрсаткичларига кўра кўкрак беzi саратони билан беморларда ўсманинг иммуногистокимёвий таҳлилинини татбиқ этиш самарадорлиги баҳоланган;

ўзбек популяциясида эпидемиологик кўрсаткичлар ва ўсманинг

иммуногистохимёвий тавсифлари асосида кўкрак беzi саратонининг клиник ва биологик хусусиятлари белгиланган;

ўсманинг иммуногистохимёвий таҳлили асосида турли этник гуруҳларда кўкрак беzi саратонини комплекс даволашнинг бир ҳилда клиник самарадорлиги исботланган;

аёлларнинг ўзбек популяциясида хавф гуруҳи ва касалликнинг белгисиз кечиш гуруҳида кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш усули такомиллаштирилган;

кўкрак беzi саратонининг биологик гетерогенлигини ўрганиш ва иммуногистохимёвий верификацияси натижалари асосида *serB2/neu* гени амплификацияси борлигини аниқлаш учун FISH-реакция (*in-situ* флуоресцент гибридизация) ўтказиш ва янги авлод генларини секвенирлаш усулида *BRCA1*, *BRCA2* генларида мутациялар борлигини ўрганиш зарурати очиб берилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

иммуногистохимёвий таҳлил натижаларига биноан ўсманинг биологик гуруҳларини аниқлаш асосида кўкрак беzi саратонини комплекс даволаш самарадорлиги исботланган;

аёлларнинг ўзбек популяциясида турли этник гуруҳларда кўкрак беzi саратони ривожланишининг хавф омиллари аниқланган;

*Her2/neu*-мусбат булган кўкрак беzi саратони билан аёлларга этник гуруҳидан катъи назар таргет дори воситаларини куллаган ҳолда комплекс даволаш зарурати асослаб берилган;

аёлларнинг узбек популяциясида хавф гуруҳи ва белгиларсиз беморлар гуруҳида кўкрак беzi саратонини эрта ташхислаш тактикаси аниқланган;

уч бор манфий кўкрак беzi саратони билан аёлларни ўсманинг биологик тавсифларини ҳисобга олган ҳолда комплекс даволаш, ҳатто касалликнинг маҳаллий тарқоқ ва диссеминацияланган босқичларида ҳам, яшаб қолиш кўрсаткичларини яхшилаш имконини бериши белгиланган;

турли этник гуруҳларда кўкрак беzi саратонининг люминал гуруҳи булган беморларга узайтирилган антиэстрогенотерапия мезонлари таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги.** Тадқиқот натижаларининг ишончилиги кўкрак беzi саратони билан беморлар ҳолатини баҳолашнинг объектив мезонларини, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини қўллаш, методологик ёндашув ва статистик таҳлил тўпламларини тўғри қўллашга асосланган. Тадқиқот етарли миқдордаги клиник ва морфологик материалда материал референси системасида иштирок этувчи замонавий патоморфологик лабораторияларда ўсманинг иммуногистохимёвий таҳлилинини ўтказиш билан бажарилган. Статистик ишлов бериш натижаларнинг ишончилигини тасдиқлаган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотнинг олинган натижалари замонавий онкологиянинг ютуқларига сезиларли ҳисса қўшади. КБС билан беморлар 5 йиллик яшаб қолиш

кўрсаткичи натижаларига биноан ўсманинг иммуногистохимёвий таҳлилини қўллаш имконияти ва устунликлари исботланган. Ушбу патологиянинг ўлкага хос хусусиятларини ўрганиш асосида эрта ташхислашнинг самарали усуллари таклиф этилган. Ўзбекистон аёллари популяциясида кўкрак беи саратонинг прогностик салбий биологик гуруҳларининг юқори частотаси аниқланган – КБСнинг уч бор манфий ва Her2/neu-мусбат гуруҳлари. Ишнинг айрим натижалари кўкрак беи саратонини эрта ташхислаш ва комплекс даволаш усуллари буйича магистрлар, клиник ординаторлар ва малака ошириш кафедраси тингловчиларини ўқитиш дастурининг таркиби ва структурасини такомиллаштириш имконини беради.

Ишнинг амалий аҳамияти кўкрак беи саратонини эрта ташхислашнинг аниқланган усули, шунингдек барча этник гуруҳларда аёлларни самарали комплекс даволашнинг татбиқ этилган замонавий усули 5 йиллик яшаб қолиш кўрсаткичларининг юқорилиги, бажарилишнинг оддийлиги билан ажралиб туриши ва беморларнинг эрта реабилитациясига кўмаклашиши, шу билан асоссиз химиотерапия баённомаларини тавсия қилишнинг олдини олиш имконини бериш ҳамда аъзони сақлаб қолувчи даволашга кўрсатмаларни кенгайтиришидан иборат. Ажратилган хавф гуруҳларидаги аёлларни қамраб олувчи ва касалликнинг белгисиз кечувчи аёллар гуруҳини чиқариб ташлашнинг олдини олувчи касалликнинг эпидемиологик хусусиятлари асосида кўкрак беи саратонини эрта ташхислашнинг оригинал усули таклиф этилган. Рецидивлар частотаси ва касаллик прогрессини ишончли камайтириш, касалхонада даволаниш ва ўлим кўрсаткичларини қисқартириш имконини берувчи, ўсманинг иммуногистохимёвий таҳлили асосида КБСни комплекс даволашга методологик ёндашув татбиқ этилган.

#### **Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Ўзбекистонда кўкрак беи саратони билан беморларни ташхислаш ва комплекс даволаш натижаларини яхшилашга бағишланган тадқиқот бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ўсманинг биологик гетерогенлиги асосида кўкрак беи саратонини комплекс даволаш стратегиясига методологик ёндашув тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 7 майдаги № 8н-д/92-сон маълумотномаси). Таклиф этилган методологик ёндашув кўкрак беи саратони билан беморларда 5 йиллик умумий ва рецидивсиз яшаб қолиш кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган;

кўкрак беи саратонининг люминал Her2/neu-манфий субтипида Ki67 индекси даражаси номаълум бўлган беморларда адъювант гормонотерапияни танлаш методикаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 27 сентябрдаги № 8н-д/192-сон маълумотномаси). Кўкрак беи саратонининг ушбу биологик субтипи билан беморларда таклиф этилган тактикани қўллаш 5 йиллик умумий ва рецидивсиз яшаб қолиш кўрсаткичларини тегишли равишда 65,2% ва 73,2% гача яхшилаш имконини берган;

«Кўкрак беи касалликларида тиббий хизмат кўрсатишни такомиллаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш

вазирлигининг 2018 йил 27 сентябрдаги № 8н-д/192-сон маълумотномаси). Таклиф этилган тавсиялар Ўзбекистон Республикасида патологиянинг ўлкага хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда аёлларда кўкрак беzi касалликларини эрта ташхислаш дастурини оптималлаштириш, хавф гуруҳидаги беморларни ва белгиларсиз кечувчи беморлар гуруҳини аниқлаш имконини берган;

кўкрак беzi саратони билан беморларни ташхислаш ва комплекс даволаш натижаларини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, унинг Самарқанд ва Жиззах филиаллари амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 27 сентябрдаги 8н-д/20-сон маълумотномаси). Кўкрак беzi саратони билан беморларни ташхислаш ва комплекс даволашга таклиф этилган методологик ёндашувни қўллаш ўсманнинг III-IV босқичи билан бирламчи беморларнинг юқори улушига (34,6%) қарамай, 5 йиллик рецидивсиз яшаб қолиш кўрсаткичини 51,4% гача, 5 йиллик умумий яшаб қолиш кўрсаткичини 58,3% гача яхшилаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 7 илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган, шу жумладан, 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 34 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан, 16 та мақола, улардан 8 таси республика ва 8 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси ОАК диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларда чоп этилган.

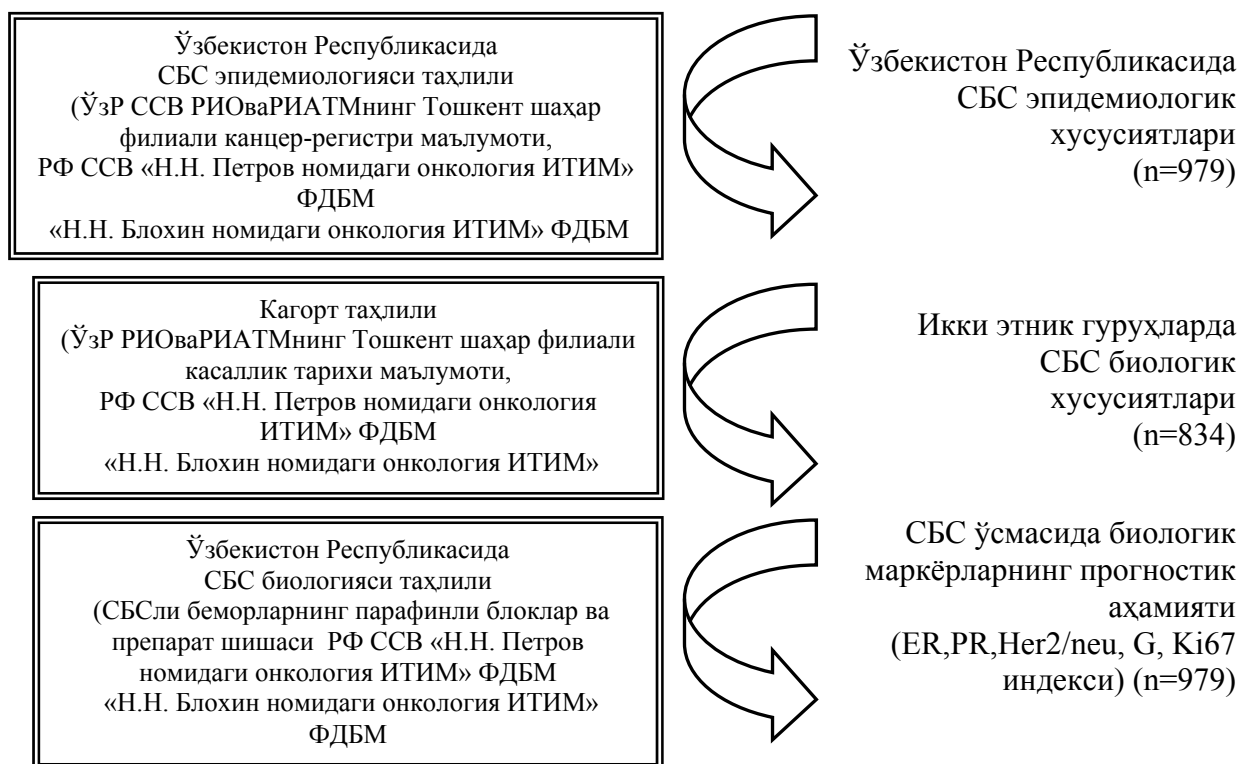
**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертациянинг долзарблиги ва унга бўлган талаб асосланган, объекти ва предмети характерланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланиш устувор йуналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, натижаларнинг илмий ва амалий аҳамиятини очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниш, нашрлар ва диссертациянинг қисқача шакли ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **“Сут беzi саратонининг замонавий эпидемиологияси ва биологияси”**, деб номланган биринчи бобида, аёлларда сут беzi саратонининг эпидемиология ва биологиясини ўрганишга бағишланган адабиёт манбаларини таҳлил қилинган, СБС эрта ташхис қўйиш ва СБС комплекс даволаш масалалари, биологик субтиплари таснифлари келтирилган, диагностика ва даволаниш усуллари, узоқ муддат натижалар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг “Илмий изланишнинг материали клиник хусусиятлари ва қўлланилган текширув усуллари”, деб номланган иккинчи бобида 979 нафар СБСли беморнинг клиник, инструментал, лаборатория текширув ва даволаш усуллари ҳақида маълумот келтирилган. Назорат гуруҳини сут беzi яхши сифатли ўсмалари (фиброаденома, сут беzi кистаси) билан даволанган 98 аёлдан ташкил топган. Ушбу тадқиқот ЎзР ССВ РИОваРИАТМнинг Тошкент шаҳар филиали негизда 2008 йилдан 2018 йилгача ўтказилган. Тадқиқот 3 босқичдан иборат бўлган (1 расм).



**1-расм. Тадқиқот тузилиши**

Биринчи босқич – ўзбек популяцияси аёллари орасида СБСнинг эпидемиологик хусусиятлари ва касалликнинг семиотикаси ўрганилган, тадқиқотга 979 бемор киритилган, (1-жад.).

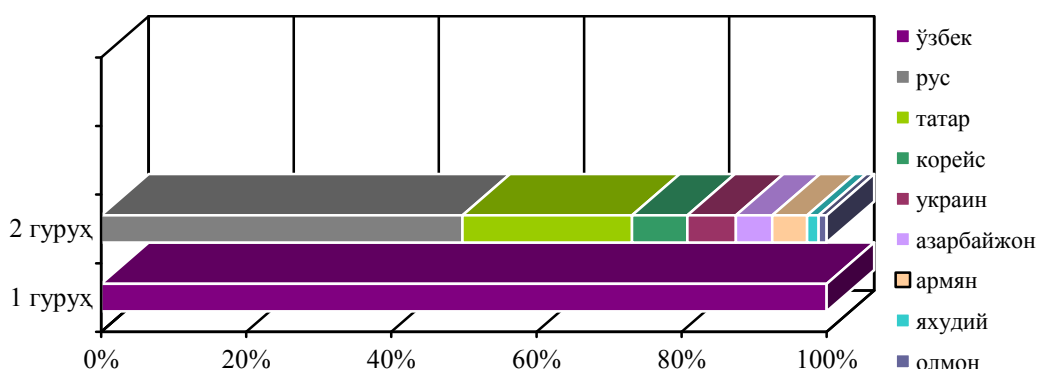
**1-жадвал**

**Сут беzi саратони билан касалланиш кўрсаткичи**

Кўрсаткичлар	Этник гуруҳлар		p
	1 гуруҳ	2 гуруҳ	
Текширилган беморлар сони	543	436	Аниқланмаган.
Ўзбекистон Республикасида СБС билан касалланиш (100000 аҳолига), 2008г.	12,8	24,7	<0,001
Касаллик манифестацияси вақтида ўртача ёш, M±m ёш	49,37±0,86	51,27±1,05	<0,001

Текширувдан бирламчи СРС ни даволашдан кейинги  $\geq 60$  ой ичида бошланган бирламчи кўп сонли ёмон сифатли касалликлар аниқланган беморлар тадқиқотдан ( $n=36$ ) чиқарилган. Этник келиб чиқишига кўра, СБС билан касалланган аёллар икки гуруҳга бўлинган: маҳаллий этносга тегишли беморлар 1-гуруҳ (ўзбек)  $n=543$  (55,5%), бошқа этник гуруҳлар (маҳаллий бўлмаган этнос)  $n=436$  (45,5%). Кузатув бирлиги Ўзбекистон Республикасида яшовчи 22 ёш ва ундан катта ёшли СБС билан оғриган аёллар (2-расм).

СБС билан касалланган ўзбек аёллари орасида Ki67 ўсма хужайрасида эстроген рецепторлари, прогестерон, Her2/neu ва пролифератив фаолият кўрсаткичлари ҳақидаги маълумотлар популяцион таҳлил учун етарли эмас. СБС биологик субтиплари бўйича етарлича клиник материалга эга бўлган тадқиқотдан олинган натижалар Ўзбекистон аҳолиси орасида биринчи марта таҳлил қилинди.



**2-расм. Сут беzi саратони билан касалланганлар икки гуруҳ этник таркиби ( $n=979$ )**

Иммуногистохимёвий таҳлил учун материал СБС ташхиси тасдиқланган беморларда ( $n=979$ ), СБС ўмалари ядро биопсияси (трепан биопсияси) натижаларига кўра ( $n=632$  (64,6%)), ёки жарроҳлик амалиёти вақтида олинган макропрепаратлардан тайёрланган ( $n=347$ (35,4%)). Ўсмалар парафин блокидан қалинлиги 1,0 микрон микро-кесиш амалга оширилди, кейин уларни махсус шишаларга жойлаштирилган ва бўялган.

Трепан биопсияси (ядро биопсияси) Pro-Mag Ultra 2.5 биопсия қирулмасида ўтказилди, биопсия игналари (АҚШ нинг «Angiotech» компанияси томонидан ишлаб чиқарилган ProMag™ Biopsy Needle 14gaх16cm) билан амалга оширилган.  $n=632$  СБС трепан биопсиясидан 32 (5,1%) ҳолатда олинган материалнинг етарли бўлмаган маълумот берганлиги сабабли биопсияни қайтаришга зарурат пайдо бўлган, 8 (1,3%) ҳолатда СБС ташхисини хирургик даволаш давомида аниқланган.

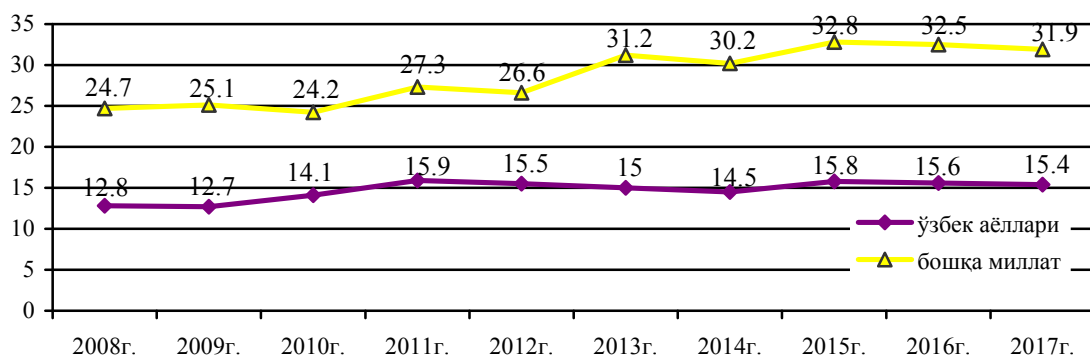
СБСли 979 беморнинг 834 тасида умумий 5 йиллик ҳаёт давомийлиги ва қайталанмаслик кўрсаткичлари бўйича СБС биологик гетерогенлигини ўрганиш мақсадида кагорт таҳлил гуруҳига киритилган: 1-гуруҳ (маҳаллий ўзбек этник гуруҳи) -  $n=457$  (54,8%), 2-гуруҳ: (маҳаллий бўлмаган этник гуруҳ)  $n=377$  (45,2%). Таҳлил қилинаётган клиник ва лаборатория хусусиятларга: беморларнинг этник келиб чиқиши, касаллик бошланиш

вақтидаги ёши, СБС коморбитлиги, ўсманинг морфологик хусусиятлари, ўсма гистологик типи, хавфлилик даражаси, ўсмани даволаш патоморфизми даражаси, жарроҳлик амалиёти ҳажми, неoadювант ва адювант полихимиотерапия (ПХТ) ҳажми, нурли даволаш ҳажми, антиэстрогенотерапия ҳажми, касалликнинг қайталаниш муддатлари ва умумий 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичлари, СБС кучайганда олинган даволаш ҳажми. Иккала гуруҳдаги беморларнинг когорт таҳлиллари натижаларига кўра, бирламчи ўсма ҳажмининг прогностик қиймати, СБС биологик субтипи, ўсма дифференциация даражаси, Ki67 пролифератив активлик индексининг прогностик қиймати, СБС олинган комплекс даволаш ҳажмининг натижалари билан боғлиқлиги ўрганилди.

СБС ли беморларнинг биологик хусусиятларини таҳлил қилиш босқичи, иккала гуруҳ беморларида патологик топилмалар ва ўсманинг иммуногистокимёвий таҳлиллари Россия Федерацияси Соқлиқни сақлаш вазирлигининг “Н.Н. Петров номидаги Республика онкология илмий-тадқиқот маркази” ФДБМ ва “Н.Н. Блохин номидаги Миллий тиббий тадқиқотлар маркази” ФДБМ референс лабораторияларида (2015 йил 26 октябрдаги № 05-П қўшимча шартномаси) ўтказилган текширувлар натижаларига кўра аниқланган.

Диссертациянинг “Ўзбекистон Республикасида сут беzi саратони билан касалланган беморларнинг эпидемиологик хусусиятлари”, деб номланган учинчи бобида иккала этник гуруҳ беморларида СБС билан касалланиш ва ўлим кўрсаткичлари таҳлили, клиник ва инструментал текширув натижаларини баҳолаш келтирилган. 2008-2017 йилларда Ўзбекистон аҳолисини ва турли этник гуруҳлардаги СБС билан касалланиш кўрсаткичларини ўрганиш ўзбек миллатига мансуб аёллар сонининг мутлоқ кўпайиши ҳисобига ушбу этник гуруҳдаги СБС тарқалишининг барқарорлиги сақланиб қолмоқда.

Ушбу маълумот маҳаллий аёллар орасида СБС билан касалланиш ҳолатининг кўпайиши ҳисобига, маҳаллий бўлмаган ва маҳаллий этник гуруҳлар орасидаги фарқ 2,9 дан (2002 йилда) 2,1 баробаргача қисқаришида намоён бўлди (ўзбек аёллари), (3-расм.).



**3-расм. Ўзбекистон Республикасида турли этник гуруҳларда сут беzi саратони билан касалланиш (100000 аёллар орасида)**

Ўзбек аёллари орасида хавфли ўсмалардан ўлим кўрсаткичининг ўсиши фониди, СБС билан боғлиқ ўлим кўрсаткичи таҳлил қилинганда, охириги ўн йилликда Ўзбекистон Республикасида СБС дан ўлим кўрсаткичи барқарор 1-ўринни эгаллаб келмоқда 20,4% (2014г.). Турли этник гуруҳларда СБС билан боғлиқ ўлим ҳолатлари ўрганилганда маҳаллий ва маҳаллий бўлмаган этник гуруҳ аёлларидаги СБСдан ўлимнинг кўпайиши кузатилмоқда, (4-расм.).



**4-расм. Ўзбекистон Республикасида турли этник гуруҳларда сут беzi саратонидан ўлим кўрсаткичи (100000 аёллар орасида)**

Ўзбек популяциясида иккала гуруҳ аёлларида СБС билан оғриган беморларнинг репродуктив хатти-ҳаракатларини таҳлил шуни кўрсатадики, касалланган аёлларда туғруқлар сони, лактация давомийлиги ва оилавий аҳволида ишончли фарқ аниқланди, 2-жадвал.

**2-жадвал**

**Сут беzi саратони билан касалланган иккала гуруҳларда репродуктив ҳолат (n=979)**

Репродуктив анамнез ҳақида маълумот	1 гуруҳ (n=543)	2 гуруҳ (n=436)	P
Менархе бошланган ёш, M ±m йил	12,6±0,9	13,5±1,2	>0,1
Жинсий ҳаёт бошланган ёш, M ±m йил	21,7±1,7	22,0±1,5	>0,05
Биринчи туғруқ вақтидаги ёш, M ±m йил	21,8±3,3	22,0±3,2	>0,1
Туғриқлар сони, M ±m	2,7±0,7	1,8±0,5	<0,001
Лактация даври, M ±m ой.	11,2±4,7	8,8±4,4	<0,01
Турмушдаги беморлар, %±Δ	67,3±0,01	60,6±0,02	<0,001
Ажрашган, бева, ҳеч қачон турмушда бўлмаган беморлар, %±Δ	32,7±0,03	39,4±0,04	<0,001

TNM-классификацияси (7-нашр) бўйича асосий СБС билан касалланган бирламчи беморларда жараённинг анатомик тарқалиши ўрганилганда, СБС билан шартли амалиёт қилиш мумкин бўлган беморлар 2-гуруҳда, тарқалган СБС билан оғриган беморлар 1-гуруҳда кўпроқ руйхатга олинган, бу эса 2 –

гуруҳ беморларида юқори онкологик эҳтиёткорлик мавжудлигини кўрсатади, 3-жадвал.

### 3-жадвал

#### Сут беzi саратони билан касалланган беморларни босқичига кўра тасдиқлаш (n=979)

Касаллик босқичи	1 гуруҳ (n=543)		2 гуруҳ (n=436)		p
	абс.	%	абс.	%	
IA босқич	59	10,87	50	11,47	>0,05
IIA босқич	178	32,78	176	40,37	<0,05
IIIB босқич	121	22,28	94	21,56	<0,05
IIIA босқич	67	12,34	33	7,57	>0,05
IIIV босқич	28	5,16	27	6,19	>0,05
IIIC босқич	56	10,31	38	8,72	<0,05
IV босқич	34	6,26	18	4,13	<0,05

Ўзбекистон аёлларининг икки гуруҳида ўсма касалликлари бўйича ИГК текширув натижалари, Россия Канцер-регистри маълумотларига қараганда, СБСнинг прогностик ўта хавфли субтиплар частотасининг юқори эканлиги аниқланди (уч маротаба негатив-20,1% ва Her2/neu- мусбат -19,4%), 4-жадвал.

### 4-жадвал

#### Сут беzi саратонини субтипларига кўра Ki67 индекси (n=912) ҳисобга олинмаган ҳолда, Россия Канцер-регистри (n=13935) билан солиштириш, p<0,05

Сут беzi саратонини биологик субтиплари	СБС билан касалланган беморлар сони	
	Ўзбекистонлик беморлар абс. сони (%)	Россия Канцер-регистр
Люминал Her2/neu-манфий	n=538 (59%)	63,3%
Люминал Her2/neu-мусбат	n=79 (8,7%)	10,9%
Нолюминал Her2/neu-мусбат	n=98 (10,7%)	8,8%
Уч марта негатив субтипи	n=197 (21,6%)	17%

Беморларнинг иккала гуруҳида касалликнинг намоён бўлиш вақтида СБС учун асосий хавф омили сифатида ёшни ўрганиш, 1-гуруҳда биринчи марта СБС аниқланган беморларга нисбатан эрта ёшларда намоён бўлиши аниқланди, 5-жадвал. Беморларда ўсманнинг биологик субтипларига кўра иккита гуруҳга ажратилганида, СБС билан оғриган беморларнинг 1-гуруҳида нолюминал Her2/neu-мусбат ва уч маротаба манфий хавф юқори прогностик субтипларда 3-5 йиллик катта фарқ аниқланган. Ёш орасидаги энг кам тафовут СБС билан оғриган люминал В Her2/neu-манфий бўлган 1-

гуруҳдаги беморларда намоён бўлган. СБС билан касалланган беморларнинг ўрганилган ўзбек популяцияларида ўртача ёши ( $n=979$ )  $50,32 \pm 1,34$  йилни ташкил этган.

### 5-жадвал

#### Сут беи саратони билан касалланган иккала гуруҳ беморларининг ёши

Биологик субтип	1 гуруҳ ( $n=543$ )		2 гуруҳ ( $n=436$ )	
	$M \pm m$	$\delta$	$M \pm m$	$\delta$
Люм. А субтип	$52.79 \pm 2.03$	11.84	$53.64 \pm 2.43$	11.12
Люм. В Her2/neu-манфий	$46.49 \pm 1.55$	11.25	$52.13 \pm 1.19$	9.80
Люм. В Her2/neu-мусбат	$50.21 \pm 2.50$	13.23	$50.75 \pm 3.17$	13.83
Люм. Her2/neu-манфий, Ki67 аниқланмаган	$52,02 \pm 1.18$	10.60	$51.97 \pm 1.15$	10.19
Нолюм. Her2/neu-мусбат	$49.73 \pm 1.99$	10.91	$52.63 \pm 1.27$	6.96
Уч марта негатив субтип	$48.88 \pm 1.42$	11.62	$54.56 \pm 1.40$	10.26
Люм. Her2/neu (2+), FISH ўтказилмаган	$46.87 \pm 3.54$	13.26	$46.44 \pm 4.10$	11.59
Нолюм. Her2/neu (2+), FISH ўтказилмаган	$48 \pm 5.21$	10.42	$48.0 \pm 11.77$	16.64

СБС билан оғриган ўзбек популяцияси беморларида барча биологик субтипларда (декомпенсациясиз белгиларсиз ёндош касалликлар) коморбидлик ўрганилганда, икки гуруҳда СБС касалликларида статистик жиҳатдан муҳим касалликлар: юрак-қон томир касаллиги, гипотирозидизм олиб келувчи аутоиммун тирозидит, гепато-билиар тизим патологияси ва метаболик синдромнинг мавжудлиги бўлган (6-жад.).

### 6-жадвал

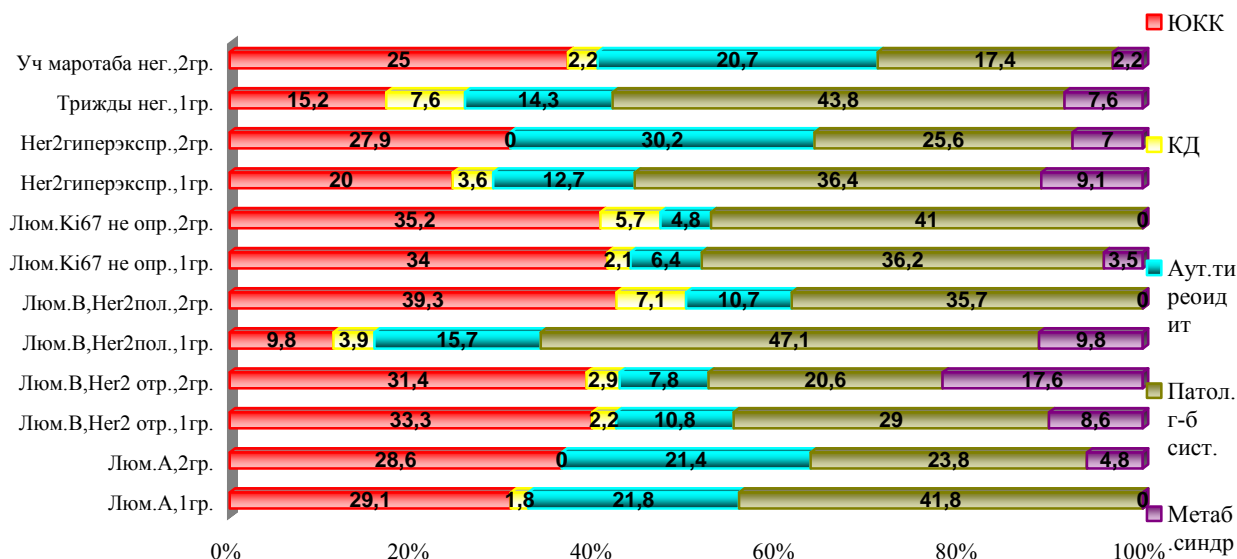
#### Сут беи саратонили беморлар коморбидлиги ( $n=912$ )

Касаллик	Пирсон критерийси $\chi^2$		p
	$\chi^2$	$\chi^2_{\text{крит.}}$	
Юрак қон томир патологияси	16.816	15.086	<0,01
Гипотирозга ўтувчи аутоиммун тирозидит	27.634	15.086	<0,01
2 тип қандли диабет	5.026	11,07	>0,05
Гепато-билиар тизим патологияси	13.130	11.07	<0,05
Метаболик синдром	28.596	15.086	<0,01

Бироқ, беморларнинг назорат гуруҳи билан солиштирганда, СБС билан боғлиқ касалликнинг нисбатан хавфини ўрганишда, Европада ва АҚШда СБСга чалинган беморларда хавф омилларидан чиқарилган гепато-билиар тизим патологияси, ўзбек популяцияси аёллари учун касаллик ривожланиш частотасига таъсир этувчи нисбий хавфга эга эканлиги аниқланди ( $RR=1.068, S=0.019, CI=1.028-1.109$ ). Ўзбек популяциясида СБС билан касалланган беморларда юрак-қон томир тизими патологияси, 2-тип қандли диабет ва метаболик синдром каби коморбид касалликлар тасдиқланди. СБС билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳида гипотирозга ўтувчи аутоиммун

тироидит (RR=0.876, S=0.042, CI=0.807-0.952) 1 га яқинлашувчи нисбий хавфга эга, бу эса ўзбек аёлларида кейинги тадқиқотларни талаб этади.

Ўзбекистонлик беморлар орасида СБС билан касалланган беморларнинг умумий таркиби ўрганилганда беморларнинг ҳар иккала гуруҳида ва СБС турли биологик субтипларидаги касалликнинг тенгсиз тақсимланиши кузатилди (5-расм).



**5-расм. Турли биологик субтипларда сут бези саратонили беморларда коморбидлик структураси (n=912)**

СБС барча биологик субтипларида гипотирозидизм билан касалланган беморларнинг барчасида тироитроп гормон (ТТГ) қийматининг аҳамияти ўрганилган. 1-гуруҳ беморларида люминал А, люминал В Нег2/neu-мусбат, нолюминал Нег2/neu-мусбат ва уч марта негатив субтипларда касаллар ёши ва ТТГ даражаси ўртасида статистик аҳамиятли кореляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. 2-гуруҳ беморларида СБС нолюминал Нег2/neu-мусбат ва уч марта негатив субтипларда беморлар ёши ва гипотирозда ТТГ даражаси ўртасида статистик аҳамиятли кореляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (7-жад.).

7-жадвал

**Гипотирозга коморбидлиги бўлган ва сут бези саратонили беморларда ёш ва тиреотроп гормон кўрсаткичи таҳлили (n=116)**

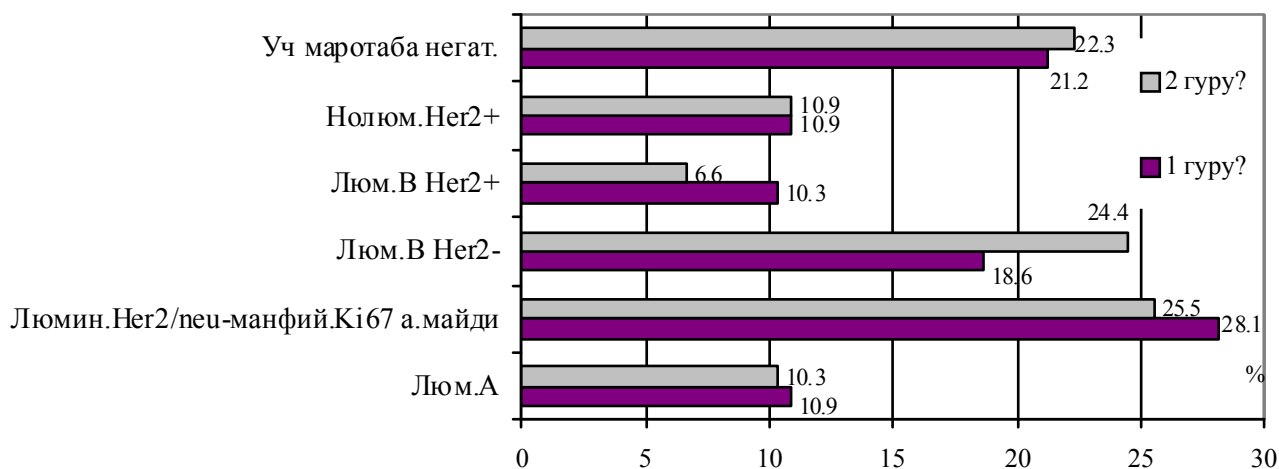
	1 гуруҳ			2 гуруҳ		
	Р <sub>куз.</sub>	ρ <sub>крит.</sub>	р	Р <sub>куз.</sub>	ρ <sub>крит.</sub>	р
Люминал А	0.720	0.587	<0,05	0,342	0.7	>0,05
Люминал В Нег2/neu-манфий	0.591	0.648	>0,05	0.405	0.738	>0,05
Люминал В Нег2/neu-мусбат	0.973	0.786	<0,05	0,5	0.7	>0,05
Нолюминал Нег2/neu-мусбат	0.943	0.886	<0,05	0.968	0.56	<0,05
Уч марта негатив	0.747	0.521	<0,05	0.883	0.472	<0,05

Шундай қилиб, Ўзбекистон аёллари орасида СБС билан касалланиш турли этник гуруҳларда тенг тақсимланмаган. СБС билан касалланишнинг

юқори суръатлари маҳаллий бўлмаган этник гуруҳларда қайд этилган, бироқ, маҳаллий этник гуруҳдаги аёллар сонининг ортиши муносабати билан ушбу этник гуруҳда СБСнинг кўпайиши қайд этилган. СБС билан боғлиқ ўлим ҳолатлари ўзбек аёллари орасида этник жиҳатдан фарқ қилади. Ўзбекистон аёлларида хавфли ўсмалардан ўлим ҳолатлари орасида, СБС 1-ўринни эгаллайди, энг кўп ўлим кўрсаткичлари маҳаллий бўлмаган этник гуруҳлар орасида аниқланган. Ўзбек аёллар популяцияси орасидаги беморларда n=979 олиб борилган тадқиқотлар, ўсмани ИГХ таҳлили натижалари шуни кўрсатдики, прогностик хавфли бўлган уч марта негатив ва Her2/neu-мусбат биологик субтипларнинг СБС билан оғриган русларга нисбатан юқори эканлигини кўрсатди. Шу билан бирга, маҳаллий этник гуруҳлар ўртасида СБС билан касалланган беморлар нисбатан эрта ёшларда аниқланиши, касалликнинг эпидемиологик хусусиятларини ҳисобга олувчи СБС қарши миллий кўрик дастурини ишлаб чиқиш зарурлиги ва BRCA1 ва BRCA2 генларидаги мутациялар топилиши зарурлигини кўрсатмоқда.

Ўзбек аёлларидаги ва сут бези саратони билан касалланганларда репродуктив жараённи ўрганилиши, шуни кўрсатадики туғруқлар сони, лактация давомийлиги ва турмуш ҳолати статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлигини кўрсатди. Сут бези саратони билан касалланган беморларда коморбидлик ва ИГХ таҳлили, юрак-қон томир касалликлари, метаболик синдром ва гепато-билиар тизим патологияси билан бир қаторда гипотиреозга олиб келадиган аутоиммун тироидит статистик жиҳатдан аҳамиятли эканлигини кўрсатди, унинг учраш частотаси турли этник гуруҳларда СБС турли биологик субтиплари орасида фарқ қилади, бу эса сут бези карциномалари прогностик жиҳатдан хавфли омил сифатида қарашга имкон беради.

Диссертациянинг “Сут бези саратони биологик субтипларини даволаш натижаларининг когорт таҳлили”, деб номланган тўртинчи бобида, Ўзбекистонлик беморлар орасида сут бези карциномасини ИГК текширув натижаларга кўра, ўсмани фенотиплаш асосида СБС билан касалланган беморларни комплекс даволаш натижаларини когорт таҳлили келтирилган, (6-расм).



6-расм. Сут бези саратонли беморларни иккала гуруҳда биологик субтиплар бўйича тасдиқлаш (n=834)

Ўзбек популяция беморларидаги икки гуруҳда СБС билан касалланганларнинг 5-йиллик қайталанишсиз ва ҳаёт давомийлиги кўрсаткичлари ўрганилганда: маҳаллий этнослар 1-гуруҳда (ўзбек) n=457 (54,8%), бошқа этник гуруҳлар -2 гуруҳ (маҳаллий бўлмаган этник гуруҳ) n=377 (45,2%), (8-жад.).

#### 8-жадвал

#### Сут беzi саратонили беморларда иккала гуруҳда 5 йиллик қайталанишсиз ҳаёт кўрсаткичи (n=834)

Биологик субтип	1 гуруҳ (n=457)		2 гуруҳ (n=377)	
	абс.	%	абс.	%
Люмин. А	32	64	27	69,2
Люмин. В, Her2/neu-манфий	46	54,1	59	64,1
Люмин. В, Her2/neu-мусбат	14	29,8	8	32
Люмин. Her2/neu-манфий, Ki67 аниқланмаган	82	64,1	64	66,7
Нолюмин. Her2/neu-мусбат	4	8	10	24,4
Уч марта негатив	41	42,3	42	50
Барча биологик субтиптаги беморлар	219	47,9	210	55,7

Ўзбек популяциясидаги беморларда ўсманинг ИГК таҳлил қилиш, сут беzi карциномасининг биологик субтиплари бўйича комплекс даволаниш имконини берди, бу эса беморларнинг 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичида намоён бўлди (9-жад.).

#### 9-жадвал

#### Сут беzi саратонили беморларда иккала гуруҳда 5 йиллик умумий ҳаёт кўрсаткичи (n=834)

Биологик субтип	1 гуруҳ (n=457)		2 гуруҳ (n=377)	
	абс.	%	абс.	%
Люмин. А	36	72	32	82,1
Люмин. В, Her2/neu-манфий	55	64,7	63	68,5
Люмин. В, Her2/neu-мусбат	19	40,4	10	40
Люмин. Her2/neu-манфий, Ki67 аниқланмаган	93	72,7	71	74
Нолюмин. Her2/neu-мусбат	6	12	11	26,8
Уч марта негатив	44	45,4	46	54,8
Барча биологик субтиптаги барча беморлар	253	55,4	233	61,8

Олинган маълумотларга кўра, ҳар иккала гуруҳда СБСнинг люминал Her2/neu -манфий беморларда 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи юқори эканлигини кузатилди. Бироқ, 1-гуруҳда СБСнинг люминал В Her2/neu - манфий ва уч мартаба негатив субтиплари 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи 10% гача паст

эканлиги аниқланди, бу эса ўсманинг маскур субтипларида талаб қилинадиган стандарт комплекс даволаш муолажаларига қарамасдан эрта рецидивлари сабабини излашга тўртки бўлади. Бу шунингдек, маҳаллий аҳолида сут беши саратонида, янги терапевтик таъсирларнинг нишонларини аниқлаш ва янги сут беши саратонини олдини олиш усулларини ўзлаштириш мақсадида, герминоген мутацияларнинг мавжудлигини ўрганиш заруратини келтириб чиқаради.

СБР нинг Her2/neu-мусбат субтипиди беморлар орасида 12 ойлик Трастузумаб дори востасини ўзида қамраган мақсадли комплекс даволашни қўллашга люминал Her2/neu-мусбат субтипи билан оғриган беморларнинг 37,5% ва ноллюминал Her2/neu- мусбат субтипи билан оғриганларнинг 33% ининг имконияти бўлган. Бу сут беши саратонининг ушбу биологик субтипи бўлган беморларнинг иккита гуруҳида касалликнинг энг паст 5 йиллик кўрсаткичида намоён бўлган.

Сут беши саратони билан оғриган беморларда, Ki67 ўсма хужайрасида пролифератив фаоллик индикатори номаълум бўлган, Her2/neu -манфий 224 ҳолатда, В Her2/neu -манфий СБР субтипи бўлган беморлар учун қабул қилинган стандартга мувофиқ комплекс даволаш ўтказилди.

Когорт таҳлилнинг натижаларига кўра, беморларнинг икки гуруҳида сут беши саратонига ёндашув, ўсимтанинг иммуногистокимёвий таҳлиliga асосланган методологик даволаш, касалликнинг бирламчи маҳаллий тарқалган ва диссеминациялашган шакллар частотасининг юқорилигига қарамасдан, 5 йиллик қайталанишсиз ва умуман ҳаёт давомийлиги мос равишда 51,4% ва 58,3% гача сезиларли даражада яхшиланди.

СБС билан касалланган беморларни, ўсма биологик субтипиди ҳисобга олмаган ҳолда, фақат анатомик тарқалиши асосида даволаш натижалари, беморларда ушбу 5 йиллик ҳаёт давомийлиги мавжуд Республика кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада фарқ қилган (СБС ли беморларнинг энг яхши 5 йиллик ҳаёт давомийлиги 2014 йилда 48,4% ни ташкил қилади).

СБС билан касалланган беморларда ўсманинг Her2/neu-мусбат биологик субтипиди орасида ҳар иккала гуруҳида мақсадли даволанишнинг керакли миқдори билан тўлиқ қамраб олинмаганлиги кўп ҳолатларда эрта метастазланиш ва ҳаёт давомийлигининг пастлигига сабаб бўлган. Умуман олганда, олинган маълумотлар иммуногистокимёвий ўсма таҳлиллари натижаларига кўра ўсма биологик субтипидини ажратишга асосланган, ўзбек аёлларида сут беши саратонига чалинган беморларни даволашда қўлланиладиган методологик ёндашув ушбу нозология учун комплекс даволаш стратегиясини танлаш учун ишончли ва қулай восита эканлигини кўрсатади.

Диссертациянинг **“Ўзбекистон Республикасида сут беши саратонининг биологияси таҳлили”**, деб номланган бешинчи боби СБС билан касалланган беморларда ўсимтанинг клиник-морфологик ва биологик

хусусиятларини таҳлил қилиш ва уларнинг икки гуруҳ ўзбек популяциясидаги прогностик қиймати таҳлил қилинган.

СБС билан касалланган беморларда ўсма ҳажмининг 60 ойлик кузатув давомида прогностик аҳамиятини ўрганиш, ўсма ҳажмининг ошиши билан ҳар иккала гуруҳда ҳам касалликнинг ривожланишидан вафот этган беморларнинг нисбати ошганини кўрсатди ( $p=0,003$ ). Иккала гуруҳдаги беморларда ўсимта клиник ва морфологик хусусиятларини ўрганиш, айниқса, 30 ёшдан катталарда кўкрак карсиномаларининг 2 дан 5 см гача ўлчами учраш частотаси юқори бўлган, бу гуруҳдаги беморларнинг комплекс даволаш босқичларини этарли даражада очиб бериш учун ўсимтанинг биологик хусусиятларини ошкор қилишни талаб қилади, бу асосан касалликнинг анатомик тарқалишига нисбатан шартли ишлатилади. Икки гуруҳдаги беморларда СБСнинг гистологик тури ўрганилаётганда, дуктал сут беzi саратонининг нисбати ўсма ҳажмининг ўсишига қараб ошиб боради ва сут беzi саратонининг ноёб гистология турлари ўсма ўлчамининг 2-5 см бўлганда қайд этилган.

Ўсма хужайрасида пролифератив фаоллик Ki67 индексини ўрганиш билан СБСли беморларда ИГК таҳлиллари икки гуруҳдаги беморларда Ki67 қиймати прогностик жиҳатидан хавфли субтипларда фарқ қилишини аниқлаш имконини берган, 10-жадвал.

#### 10-жадвал

#### Сут беzi саратони бўлган беморларда иккала гуруҳда Ki67 индекси

Биологик субтип	Гуруҳлар	
	1 гуруҳ (n=359)	2 гуруҳ (n=307)
	Ki 67 индекси $M \pm m$ (%)	Ki 67 индекси $M \pm m$ (%)
Люм. А субтип	7.07±1.14	8.24±0.87
Люм. В Her2/neu-манфий	37.33±2.08	46.04±1.94
Люм. В Her2/neu-мусбат	39.23±1.55	35.00±1.65
Нелюм. Her2/neu-мусбат	44.00±1.1	52.00±2.23
Уч марта негатив субтип	57.5±1.43	59.85±1.47

Биринчи гуруҳ беморларида Ki67 ўртача қийматининг энг паст кўрсаткичи, СБС уч мартаба негатив субтипда  $57,5 \pm 1,43\%$ , 2 гуруҳ беморларда Ki67 нинг энг юқори индекси уч мартаба салбий ва нолюминал Her2/neu--мусбат СБС субтиплари бўлган беморларда қайд этилган - тегишли равишда  $59,85 \pm 1,47\%$  ва  $52 \pm 2,23\%$ .

Беморларнинг икки гуруҳида сут беzi саратони билан оғриган беморларда (ёши, ўсимта хужайраси дифференциацияси (G), ER ва PR мавжудлиги, ўсма хужайрасида статус Her2/neu бўлиши ва Ki67индексининг даражаси) клиник, морфологик ва биологик хусусиятлар ўртасидаги корреляцияни ўрганганда, 1-гуруҳ беморларида касалликнинг намоён бўлиш

даврида, ўсма хужайрасидаги фарқланиш даражаси ва ижобий Her2/neu-статус Кi67 индекслари билан корреляцияланади (11-жад.).

### 11-жадвал

#### СБС бўлган беморларда иккала гуруҳларда Кi67 индекси ва ўсманинг клиничко-морфологик ва биологик хусусиятларини корреляцион таҳлили (n=666)

Параметрлари	1 гуруҳ (n=359)			2 гуруҳ (n=307)		
	Ki67<20%	Ki67≥20%	p	Ki67<20%	Ki67≥20%	p
Ўш: <50 ўш ≥50 ўш	n=22 n=33	n=222 n=82	0.02	n=16 n=26	n=62 n=203	0.358
Дифференциация даражаси (G): G1+G2 G3	n=37 n=0	n=220 n=102	0.01	n=39 n=0	n=170 n=98	0.026
Статус ER: ER-мусбат. ER-манфий.	n=55 n=0	n=144 n=160	0.377	n=42 n=0	n=130 n=135	0.305
Статус PR: PR-мусбат PR-манфий	n=55 n=0	n=93 n=211	0.149	n=42 n=0	n=102 n=163	0.33
Her2/neu-статус: Her2/neu-мусбат Her2/neu-манфий	n=0 n=55	n=106 n=198	0.009	n=0 n=42	n=71 n=194	<0.001

2-гуруҳ беморларида ўсма хужайрасида дифференциация даражаси, Her2/neu- мусбат ҳолати билан Кi67 даражаси ўртасида ишончли корреляцион боғлиқлик қайд этилган. Икки гуруҳда СБС люминал субтипи билан касалланган беморларда ИГХ таҳлилининг натижаларига кўра, адювант анти-эстроген даволаш самарадорлиги таҳлил қилинди. Иккала гуруҳдаги беморларда ўсимтанинг клиник ва биологик хусусиятлари бўйича таҳлиллари натижасида адювант антиэстрогентерапияси этарли эмаслиги аниқланди (СБС дан ўлим хавфининг пасайиши <30% ёки йўқлиги),  $p>0,05$ : иккала гуруҳда паст даражали дифференциацияга эга (G3)- карцинома – 1 гуруҳда (HR 0,923; 95% CI 0,074-3,212), 2 гуруҳда - HR 0,918; 95% CI 0,062-3,412. Ўсма биологик хусусиятлари орасида қуйидагилар қайд этилган: 1. люминал субтипи СБС бўлган беморларда ўсма юзасида прогестерон рецепторлари (PR) йўқлиги: 1 гуруҳ беморларда, HR 0,773; 95% CI 0,387-1,392, 2 гуруҳда 0,745; 95% CI 0,392-1,415; 2. Ўсма хужайрасида пролифератив фаолиятнинг юқори кўрсаткичи Кi67>20%: беморларнинг 1 гуруҳида - 0,578; 95% CI 0,148-1,920, 2 гуруҳ 0,552; 95% CI 0,155-1,951; 3. Кўкрак беги саратони билан касалланган беморларда Her2/neu- мусбат ўсма ҳолати - беморларнинг 1 гуруҳида - 0,412; 95% CI 0,098-1,496, 2 гуруҳида - 0,399; 95% CI 0,101-1,596.

Ушбу кўрсаткичлар нафақат ўсманинг бу хусусиятга эга бўлган беморларда антиэстрогенотерапиясининг паст самарадорлигини кўрсатмоқда, балки уларнинг 1-гуруҳ беморларда ҳам салбий прогнозларини кўрсатмоқда. Олинган натижалар маҳаллий этник гуруҳлардаги герминоген мутацияларига оид маълумотларни ошқор қилиш зарурлигини яна бир бор кўрсатиб берди, бу адювант даволанишни кенгайтиришнинг асосли эканлигини очиб беради, антиэстрогенотерапиясига чидамликни бартараф этиш имконини берувчи дори-дармонларни киритиш ёки қабул қилинган стандартларнинг дозасини ўзгартириш мумкинлигини кўрсатади. Бундан ташқари, СБСнинг люминал Her2/neu-мусбат субтипи билан касалланган беморларда барча терапевтик воситаларни самарали қўллаш учун мўлжалланган терапевтик препаратларни киритиш керак, бу касаллик прогнозини яхшилаш имконини беради.

## ХУЛОСА

1. Ўзбекистон Республикаси аҳолисининг кўпайиши билан, сўнгги ўн йилликларда сут бези саратони хавфи ўсма билан касалланган аёллар орасида 1-ўринни эгаллайди. Сут бези саратони билан касаланишнинг кўпайиш интенсивлиги турли этник гуруҳлар орасида фарқга эга, бу фарқ маҳаллий этник гуруҳ аёлларининг сут бези саратони билан касалланиши кўпайиши ҳисобига қисқармоқда.

2. 2010 йилдан 2017 йилга қадар аёллар орасида хавфи ўсмалардан ўлим кўрсаткичи ўсиб бормоқда, ўлим кўрсаткичлари тизимида СБСдан ўлим маҳаллий ва маҳаллий бўлмаган этник гуруҳлар орасида фарқга эга бўлган ҳолда мустақкам биринчи ўринни эгаллаб келмоқда. СБС билан касалланган аёллар орасида, энг юқори ўлим кўрсаткичи маҳаллий бўлмаган этник гуруҳларда руйхатга олинган (маҳаллий бўлмаган этник гуруҳ аёлларида 24: 100000).

3. Сут бези саратони билан касалланган аёлларнинг репродуктив хатти-ҳаракатларини таҳлил қилиш, маҳаллий ва маҳаллий бўлмаган этник гуруҳлар ўртасида туғриқлар сони, лактация давомийлиги ва никоҳ ҳолати бўйича сезиларли фарқни кўрсатди.

4. Сут бези саратони ривожланишининг асосий хавф омиллари сифатида ёшни ўрганиш натижаси шуни кўрсатадики, сут бези саратони билан оғриган беморларнинг ўзбек популяциясида маҳаллий этник гуруҳлар орасида касалликнинг дастлабки намоён бўлиши –  $49,37 \pm 0,86$  ёшда, бошқа миллатдаги беморларда  $51,27 \pm 1,05$  ёшда руйхатга олинган,  $p < 0,001$ . Иккала ўрганилаётган беморлар гуруҳида ( $n=979$ ) сут бези саратони билан оғриган беморларнинг ўртача ёши  $50,32 \pm 1,34$  йилни ташкил этган.

5. Ўзбек аёлларида сут бези саратонининг анатомик тарқалишини ўрганиш, маҳаллий этник гуруҳларда ( $n=34$  (6,3%)) касалликнинг IV-босқичи билан касалланган беморларнинг руйхатга олинishi юқори эканлигини кўрсатди;  $p < 0,05$ .

6. Ўзбек аёллари орасида сут бези саратони билан касалланганларда ( $n=912$ ) коморбидликни таҳлил қилиш, назорат гуруҳи ( $n=98$ ) билан

солиштирганда, сут беши саратони ривожланишида юрак қон-томир патологияси, метаболик синдром, қандли диабет ва гепато-билиар тизимнинг декомпенсациясиз кечиши каби хавфли омиллар мавжудлигини кўрсатди, уларнинг тақсимланиши турли ўсма биологик субтипларида маҳаллий ва маҳаллий бўлмаган этник гуруҳлар орасида фарқ қилган.

7. Ўзбек аёллари орасида сут беши саратони билан касалланган беморларда ёш билан корреляцион боғлиқ таҳлил, шунингдек, гипотиреозга олиб келувчи аутоиммун тироидитга коморбидлиги бўлган беморларда ТТГ даражаси, сут беши саратонининг турли субтиплари бўлган беморларда ишончли равишда тўғридан-тўғри боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди (маҳаллий этник гуруҳда люминал А, люминал В Her2/neu –мусбат, ноллюминал Her2/neu- мусбат ва уч маротаба негатив; маҳаллий бўлмаган этник гуруҳларда ноллюминал Her2/neu –мусбат ва уч маротаба салбий СБСнинг субтиплари орасида)

8. Сут беши саратони ўсманинг иммунгистокимёвий таҳлил натижаларига кўра биологик субтипларига, рус ва ўзбек популяцияларида биологик субтипларини тақсимланишида билвосита стандартлаштириш усулини қўллаш, ўзбек популяцияси орасида сут беши саратонининг прогностик хавфли субтипларининг кўп учрашини кўрсатди (уч маротаба салбий - 20,1% ва Her2/neu-мусбат - 19,4%).

9. Ўзбекистонлик беморларда сут беши саратони биологик субтипларини тақсимлаш натижаларига кўра, касалликнинг энг эрта намоён бўлиш муддати, маҳаллий этник гуруҳлар сут беши саратони субтиплари орасида уч маротаба негативлар –  $48,88 \pm 1,42$  йил ва ноллюминал Her2/neu-мусбат  $49,7 \pm 1,99$  йилни ташкил этган бўлса, маҳаллий бўлмаган этник гуруҳлардан фарқли ўлароқ  $54,56 \pm 1,4$  йил ва  $52,63 \pm 1,27$  йилни ташкил этган.

10. Ўсма биологик субтипи ва тизимли адювант терапия, тадқиқотга киритилган барча беморларда мустақил прогностик омилдир. Сут беши саратонининг биологик субтипиги мос комплекс даволаш, касалланиш ва ўлим хавфини камайтиради. Ўрганилган беморларнинг ( $n=979$ ) 5-йиллик қайталанишсиз ҳаёт кўрсаткичи  $n=429$  (51,4%);  $p<0,05$ , 5 йиллик умумий ҳаёт кўрсаткичи  $n=486$  ни ташкил этди (58,3%);  $p<0,001$ , бу эса Ўзбекистон Республикасидаги умумий кўрсаткичлардан юқоридир.

11. Сут беши саратонининг барча биологик субтипларида беморларнинг иккита гуруҳида когорт таҳлили натижаларига кўра, маҳаллий бўлмаган этник гуруҳдаги беморларда 5 йиллик қайталанишсиз ва умумий ҳаёт кўрсаткичи юқори бўлган. 5 йиллик қайталанишсиз ҳаёт кўрсаткичи маҳаллий этник гуруҳдаги беморларда  $n=253$  (55,4%), бошқа миллат вакиллари орасида  $n=210$  (55,7%),  $p<0,05$  бўлган. 5 йиллик умумий ҳаёт кўрсаткичи маҳаллий этник гуруҳдаги беморлар орасида  $n=253$  (55,4%), бошқа этник гуруҳлардаги беморларда  $n=233$  (61,8%),  $p<0,001$  бўлган.

12. Сут беши саратони Her2/neu-мусбат субтипи билан касалланган беморларни комплекс даволашда, мақсадли даволанишни тўлиқ камраб

олмаганлиги туфайли 5 йиллик умумий ҳаёт довамийлигининг энг ёмон кўрсаткичлари олинган, бу беморларнинг этник келиб чиқишидан қатъий назар, тегишли даволаш протоколига эҳтиёж борлигини кўрсатади.

13. Беморларнинг икки гуруҳида, сут бези саротони субтипларидан қатъий назар, ўсма ҳажмининг ошиши билан касалликнинг жадаллашиши оқибатида вафот этган беморларнинг нисбати ошганлиги аниқланди ( $p=0,003$ ).

14. Маҳаллий этнода сут бези саратонининг люминал субтипи билан касалланган беморларда прогестерон рецепторлари бўлмаган ҳолда, анти-эстероген терапияси ўтказилганда энг ёмон натижалар аниқланган; бунда HR 0,773; 95% CI 0,387-1,392, 2-гуруҳда - 0,745; 95% CI 0,392-1,415,, Ki67 > 20% индекс юқори бўлганда: гуруҳда - 0,578; 95% CI 0,148-1,920,, 2 гуруҳда - 0,552; 95% CI 0,155-1,951, ва ўсманинг Her2/neu--мусбат ҳолатида 1-гуруҳда 0,412; 95% CI 0,098-1,496, 2 гуруҳда - 0,399; 95% CI 0,101-1,596 бўлган.

15. Ўзбек аёллари орасида сут бези саратони билан касалланиш таҳлил қилинганда, ўсимтанинг прогностик жиҳатдан хавфли клиник-морфологик ва биологик хусусиятлари мавжудлигини кўрсатди, бу маҳаллий ва маҳаллий бўлмаган этник гуруҳ беморларидан фарқ қилади, бу эса Ўзбекистон аёлларига сут бези саратонида тиббий ёрдам кўрсатишни яхшилаш зарурлигини кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 ПРИ  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА И ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ  
АКАДЕМИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

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

**МИРЮСУПОВА ГУЛЯ ФАЗЛИДИНОВНА**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН**

**14.00.14 – Онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2018**

**Тема докторской диссертации (DSc) утверждена на заседании Учёного совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола №11 от 24 ноября 2015 года).**

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

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.rscs.uz](http://www.rscs.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Семиглазов Владимир Фёдорович</b> доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Портной Сергей Михайлович</b> доктор медицинских наук <b>Ходжаев Абдувахид Валиевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Гафур-Ахунوف Мирза Аллиярович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена филиал Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр Радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации</b>

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100115, г.Ташкент, ул. Кичик халка йули,10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: [cs.75@mail.ru](mailto:cs.75@mail.ru), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова (зарегистрирована за № 54). Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2018 года).

**Ф.Г. Назиров**

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор, академик

**А.Х. Бабаджанов**

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

**А.В. Девятов**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения «ежегодно в мире погибает более 500 000 женщин от рака молочной железы (РМЖ)»<sup>10</sup>. У большинства женщин эта патология диагностируется на поздней стадии заболевания, а пятилетние показатели выживаемости остаются низкими, от 10 до 40%. Проведенные исследования по изучению заболеваемости и смертности от РМЖ на территории стран Америки и Европы во временном, расово-этническом и возрастном контексте позволило выявить гетерогенность подтипов в разных популяциях женщин. Полученные данные об эпидемиологии и биологии этой патологии позволили произвести инновацию онкологической службы с внедрением программы Национального скрининга в США и в странах Европы. «Стратегия улучшения ранней диагностики и лечение больных с РМЖ, согласно биологическому подтипу опухоли, отразилась на росте показателей 5-летней выживаемости и снижении показателей смертности»<sup>11</sup>. Из существующих методов изучения гетерогенности РМЖ в различных популяциях женщин, иммуногистохимический (ИГХ) анализ опухоли имеет наибольшее предсказательное значение и позволяет выделить 5 биологических подтипов опухоли, лечение которых становится высокоэффективным.

В мировой практике проводится много крупных многоцентровых исследований, направленных на различные аспекты верификации биологического фенотипа РМЖ, изучение факторов риска развития и биологических маркёров опухоли в разных этнических группах с анализом распространенности заболевания и других эпидемиологических данных в разных странах мира. В настоящее время на основе изучения выявленных факторов риска и гетерогенности биологии, большое внимание уделяется разработке специфических программ скрининга и валидации современных методов верификации злокачественных новообразований молочной железы с оценкой биологических особенностей заболевания. Особое внимание уделяется проведению генетических исследований при РМЖ у женщин в разных популяциях с формированием программы Национального скрининга для повышения показателей раннего выявления заболевания. С другой стороны, определяющим аспектом в улучшении показателей выживаемости у больных РМЖ является разработка новых вариантов противоопухолевого лечения на основе иммуногистохимического анализа опухоли, изучения рецепторного статуса стероидных гормонов, гиперэкспрессии Her2/neu и индекса пролиферативной активности Ki67.

---

<sup>10</sup> World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. 23. World Health Organization website. 2016. [www.who.int/iris/cancer/breast cancer](http://www.who.int/iris/cancer/breast%20cancer)

<sup>11</sup> Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast cancer. *Nature* 2000; 406(6797):747-52. DOI: 10/1038/35021093; Perou C.M. Clonal evolution and selection induced by therapy in the adjuvant and neoadjuvant settings// *The Breast*.-2017.-32 (S1).-SA3.1.

На современном этапе развития отечественного здравоохранения проводится множество мер, направленных на улучшение результатов лечения онкологических больных. В этом направлении, в частности, в улучшении качества диагностики и результатов лечения больных с РМЖ, достигнуты положительные результаты. Вместе с тем для совершенствования системы оказания медицинской помощи требуются научно-обоснованные результаты, по оценке эффективности новых методов диагностики. В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы включены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности<sup>12</sup>. Реализация данных задач, в том числе, улучшение ранней диагностики и результатов комплексного лечения больных РМЖ с учётом биологических и эпидемиологических особенностей заболевания, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» за №УП-4947 от 7 февраля 2017 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров за №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>13</sup>.** Научно-исследовательские работы, направленные на улучшение ранней диагностики и результатов комплексного лечения больных РМЖ, проведены

---

<sup>12</sup> Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

<sup>13</sup> Обзор международных научных исследований проведен с использованием следующих источников: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 58302 women with breast cancer and 96973 women without the diseases// Lancet.-2002.-Vol.360(9328).-P.1417-1418; Dent R., Hanna W.M. Trudeau M. et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer/Breast Cancer Rec.Treat., 2009; 115(2): P.423-428. 27; Lynch H.T., Snyder C., Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. Ann.Surg.Oncol.,2012, Jun;19(6):P. 1723-31; Phipps A.I., Buist D.S., Malon K.A. Reproductive history and risk of breast cancer subtypes defined by three biomarkers// Cancer Causes Control.-2011/Vol.22(3).P399-405; Shan S.S., Ketterling R.P., Goets M.P., Impact of American Pathologists guideline recommendation on HER2 interpretation in breast cancer//Hum.Path.-2010.-Vol.41.-P.103-106;; Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer// Clin.Cancer Res.-2011.Vol.17.-P. 1082-1089; Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD)//Lancet Oncol.-2008.-Vol.9-P/730-738.

многими ведущими научными центрами и высшими учебными заведениями мира, в том числе в Kyoto University (Japan), Dongfang Hospital, Fuzhou (China), Departments of Population Health Sciences and Internal Medicine, Seattle Cancer Care Alliance, Salt Lake City (USA), Breast Cancer Research center, Western General Hospital (UK), Nagoya University Graduate School of Medicine (Japan), Department of Oncology, University Medical Centre Ljubljana (Slovenia), Faculty of Medicine, Department of Oncology, University Hospital, Ostrava (Czech Republic), Peter MacCallum Cancer Centre, Victorian Comprehensive Cancer Centre (Australia), Ottawa Integrative Cancer Centre (Canada), Department of Public Health and Clinical Medicine, Karolinska Institutet (Sweden), Germany Cancer Research Center (Germany), Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Национальный Медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия), Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Национальный Медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия) и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Республика Узбекистан).

На основании проведенных глобальных научных исследований в изучении проблемы РМЖ у женщин в разных популяциях, получен ряд важных научных результатов, в том числе: установлено, что на основе проведенного иммуногистохимического анализа опухоли, гетерогенность биологических подтипов отличается в разных странах, в частности достигая высокой частоты биологически неблагоприятных по прогнозу заболевания в Турции - 23,9%, в Китае – 19%, в России- 17,3%, в США – до 35% (Adnan Menderes University, Турция; Dongfang Hospital, Fuzhou, Китай; University of California, США; РОНЦ им. Блохина, Россия); определено, что в разных регионах мира меняются как факторы риска развития РМЖ у женщин, так и вероятность развития заболевания при наличии этих факторов (ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н. Блохина» РАМН, Россия); установлено, что разделение опухолей при РМЖ по результатам её ИГХ анализа на подтипы, является эффективным инструментом для диагностики биологии опухоли и рекомендовано основным для выбора стратегии комплексного лечения, что подтверждается его адаптацией к разделению на люминальные и нелюминальные раки молочной железы (Surveillance, Epidemiology and End Resultse (SEER), США); обоснованно применение средств таргетной терапии в сочетании с цитостатиками таксанового ряда и платин-сдерживающих лекарственных препаратов на основе ИГХ анализа опухоли (Germany Cancer Research Center); доказана высокая эффективность протоколов комплексного лечения больных РМЖ на основе определения биологического подтипа опухоли, что является современным подходом, позволяющим влиять на прогноз заболевания (St.Gallen 2017: Summary on the Consensus Discussion Breast care, Basel).

В настоящий период в мире продолжают исследования по изучению региональных особенностей распространенности РМЖ и по выявлению факторов риска у женщин в разных популяциях; ведутся изыскания по улучшению результатов лечения этой патологии, в том числе: разработка новых терапевтических подходов, эффективных и доступных способов комплексного лечения; разработка новых препаратов и методов консервативной терапии Люминального А подтипа РМЖ; разработка стратегии ранней диагностики, формирование Национальных Скрининговых программ; изучение особенностей клинического течения, социально-бытового статуса, репродуктивного здоровья, медицинского анамнеза и факторов риска развития РМЖ у женщин в разных этнических группах.

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время данные о распространенности РМЖ у женщин весьма разнородны. При мета-анализе эпидемиологических исследований, выявлено, «что 70-80% всех случаев заболевания являются положительными по экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и рецепторов прогестерона (PR), что согласно молекулярно-биологической классификации соответствует люминальным подтипам РМЖ. Установлено также, что у женщин моложе 50 лет около 60% этих опухолей являются ER- положительными, а у женщин старше 50 лет - в 80% случаев» (Copeland G<sup>14</sup>). По данным GBD 2015<sup>15</sup> «Частота встречаемости трижды негативного фенотипа РМЖ составляет 10-24%, а в 16-24% случаях данный биологический тип ассоциирован с мутацией генов BRCA. В настоящее время в мире известно более 3000 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, однако распространённость их значительно варьирует в зависимости от принадлежности к этническим группам и географическому региону». Сохраняется актуальность дальнейшего исследования распространенности и других эпидемиологических данных с учетом этнической, эпидемиологической, экономической и социальной среды изучаемого населения. В исследованиях Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program<sup>16</sup> показано, что «для надлежащего использования любого скрининга по РМЖ в странах необходимо изучение этнических и эпидемиологических факторов риска развития заболевания, а также биологической гетерогенности на изучаемой территории, согласно установленным международным требованиям и правилам». Соответственно, для внедрения иммуногистохимического анализа опухоли у больных РМЖ в медицинскую практику в нашей Республике необходима его адаптация

---

<sup>14</sup> Copeland, G., Lake, A., Firth, R. et al, Cancer in North America: 2006–2010. Volume One: Combined Cancer Incidence for the United States, Canada and North America. North American Association of Central Cancer Registries Inc., Springfield, IL; 2013.

<sup>15</sup> GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct; 388(10053):1659-1724.

<sup>16</sup> SEER 9 Regs Public Use, Nov. 2011 Sub (1973-2010)-Linked to County Attributes-Total US, 1969-2011 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2013.

исходя из эпидемиологической ситуации и согласно характерной биологической гетерогенности на территории Узбекистана.

По результатам исследования Schafer I<sup>17</sup> доказано, что «несмотря на рост числа новых цитостатиков, методов лучевой терапии и хирургического лечения РМЖ, ни один из используемых в настоящее время комплексных подходов к терапии заболевания не является идеальным, если не изучен биологический фенотип опухоли». Исследованиями, проведенными в клинике Kyoto University (Japan) под руководством Masakazu Toi<sup>18</sup> показано, что «улучшение показателей выживаемости у больных РМЖ возможно за счёт ранней диагностики и эффективного противоопухолевого лечения на основе иммуногистохимического анализа опухоли». В связи с этим остаются приоритетными исследования по разработке и внедрению иммуногистохимического исследования опухоли при РМЖ, изучение рецепторного статуса стероидных гормонов, гиперэкспрессии Her2/neu и индекса пролиферативной активности Ki67 для экономически высокоэффективных методов комплексного лечения больных.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что основной актуальной и определяющей остается проблема разработки рекомендаций по ранней диагностике РМЖ, а также выбор тактики комплексного лечения различных биологических подтипов заболевания. В том числе, немаловажными являются вопросы разработки оптимальных методов построения Национальной программы скрининга по РМЖ; совершенствование протоколов лечения с дополнением биологического подтипа к оценке анатомической распространённости заболевания.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ по Меморандуму о взаимопонимании между Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром онкологии и радиологии (Республика Узбекистан), Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Целью исследования** является оптимизация тактики лечения и стратегии профилактики рака молочной железы в Республике Узбекистан с учётом биологических и эпидемиологических особенностей заболевания.

**Задачи исследования:**

определить основные эпидемиологические факторы риска развития рака молочной железы в Республике Узбекистан;

---

<sup>17</sup> Schafer I, Hansen H, Schon G, et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the Multicare Cohort Study. BMC Health Serv Res. 2012;12:89.

<sup>18</sup> Masakazu Toi Personalized treatment of Breast Cancer, Local and Systemic Management of Primary Breast Cancers <https://www.springer.com/la/book/9784431555513>.

определить клинические особенности рака молочной железы в узбекской популяции женщин;

установить биологические особенности карциномы молочной железы у женщин в Республике Узбекистан;

по проведенному многофакторному анализу эпидемиологических особенностей рака молочной железы в Республике Узбекистан в сравнении с российской популяцией больных раком молочной железы, выделить краевые особенности данной патологии для выработки стратегии профилактики и скрининга данного заболевания;

определить клинико-биологическую гетерогенность рака молочной железы среди женщин Узбекистана в разных этнических группах;

изучить показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных раком молочной железы в различных биологических подтипах;

оценить прогностическое значение биологической гетерогенности карциномы молочной железы в разных этнических группах на основе показателей 5-летней выживаемости больных;

оценить биологическое и прогностическое значение маркёров дифференцировки и пролиферации клеток карциномы молочной железы среди пациенток коренного и некоренного этноса Узбекистана;

по проведенному многофакторному анализу выделить краевые особенности биологической гетерогенности рака молочной железы среди узбекской популяции женщин для выработки эффективной стратегии диагностики, лечения и динамического контроля по данному заболеванию.

**Объектом исследования** являлись 979 больных раком молочной железы, получивших комплексное лечение в Ташкентском городском филиале Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Республики Узбекистан в период с 2008 по 2018гг.

**Предмет исследования** составляют результаты морфологического и иммуногистохимического исследований биопсийных образцов опухоли молочной железы и регионарных лимфатических узлов.

**Методы исследования.** Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: клинические, инструментальные (динамическое УЗИ, маммография), биохимические, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлены краевые особенности эпидемиологии риска развития и прогрессирования рака молочной железы среди женщин в разных этнических группах;

определена коморбидность рака молочной железы в разных этнических группах на основе выделения биологических подтипов заболевания в узбекской популяции женщин;

определена биологическая гетерогенность рака молочной железы с учетом иммуногистохимических особенностей опухолевого процесса в

узбекской популяции женщин;

уточнены особенности факторов риска развития рака молочной железы у больных в разных этнических группах при отличающихся подтипах карциномы;

определена в рамках международного сотрудничества эффективность внедрения иммуногистохимического анализа опухоли у больных раком молочной железы по результатам показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости;

уточнены клинические и биологические особенности рака молочной железы на основе эпидемиологических показателей и иммуногистохимических характеристик карциномы в узбекской популяции;

доказана равнозначная клиническая эффективность комплексного лечения больных раком молочной железы в разных этнических группах на основе иммуногистохимического анализа опухоли;

усовершенствован способ ранней диагностики рака молочной железы среди узбекской популяции женщин в группах риска и в группах бессимптомного течения заболевания;

по результатам изучения биологической гетерогенности с иммуногистохимической верификацией рака молочной железы, раскрыта необходимость проведения FISH-реакции (Флуоресцентная гибридизация *in-situ*) для уточнения наличия амплификации гена *cerB2/neu* и необходимость изучения наличия мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* методом секвенирования генов нового поколения.

#### **Практические результаты исследования:**

доказана эффективность комплексного лечения рака молочной железы на основе выделения биологических подтипов опухоли по результатам иммуногистохимического анализа;

уточнены факторы риска развития рака молочной железы в узбекской популяции женщин в разных этнических группах;

обосновано, что пациенткам с *Her2/neu*-положительным раком молочной железы, рекомендуется комплексное лечение с включением таргентных препаратов, независимо от этнической принадлежности;

определена тактика ранней диагностики рака молочной железы у женщин в группе риска и среди бессимптомных пациенток в узбекской популяции женщин;

установлено, что пациенткам с трижды негативным раком молочной железы проведение комплексного лечения с учётом биологических характеристик опухоли позволяет улучшить показатели выживаемости даже при местнораспространённом и диссеминированном стадиях заболевания;

предложены критерии продлённой антиэстрогенотерапии у больных люминальным подтипом рака молочной железы в разных этнических группах.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния

больных раком молочной железы, современных методов диагностики и лечения, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Исследование проведено на достаточном количестве клинического и морфологического материала с проведением иммуногистохимического исследования опухоли в современных патоморфологических лабораториях, участвующих в системе референса материала. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Полученные результаты вносят существенный вклад в современные достижения онкологии. Доказаны возможность и преимущества применения иммуногистохимического анализа опухоли у больных РМЖ по результатам показателей 5-летней выживаемости пациенток. Предложены эффективные методы ранней диагностики на основе полученных результатов изучения краевых особенностей этой патологии. Установлена высокая частота встречаемости прогностически неблагоприятных биологических подтипов карциномы молочной железы в популяции женщин Узбекистана - трижды негативного и Her2/neu-положительного подтипов РМЖ. Отдельные результаты работы дадут возможность в усовершенствовании содержания и структуры программы обучения магистров, клинических ординаторов и слушателей повышения квалификации по ранней диагностике и методам комплексного лечения рака молочной железы.

Практическая ценность работы заключается в том, что уточнённый метод ранней диагностики рака молочной железы, а также внедрённый современный метод эффективного комплексного лечения женщин во всех этнических группах отличается высокими показателями 5-летней выживаемости, простотой исполнения и способствует ранней реабилитации больных, позволяя избежать неоправданного назначения протоколов химиотерапии, а также расширяет показания к органосохраняющему лечению. Предложен оригинальный способ ранней диагностики рака молочной железы на основе эпидемиологических особенностей заболевания, охватывающий женщин из выделенных групп риска и предотвращающий вычленение групп женщин с бессимптомным течением заболевания. Внедрён методологический подход к комплексной терапии РМЖ на основе иммуногистохимического анализа опухоли, позволяющий достоверно уменьшить частоту рецидивов и прогрессии заболевания, сократить сроки стационарного лечения и показатели смертности.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам научного исследования по улучшению диагностики и комплексного лечения больных с раком молочной железы в Узбекистане:

разработан методологический подход к стратегии комплексного лечения рака молочной железы на основе биологической гетерогенности опухоли (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/92 от 07 мая 2018 года). Предложенный методологический подход позволил

улучшить показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных с раком молочной железы;

разработана методика выбора адъювантной гормонотерапии у больных люминальным Her2/neu-отрицательным подтипом рака молочной железы при неизвестном уровне индекса Ki67 (справка Министерства здравоохранения №8н-д/192 от 27 сентября 2018 года). Предложенная тактика позволила улучшить показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных с данным биологическим подтипом рака молочной железы до 65,2% и 73,2% соответственно;

разработаны методические рекомендации «Совершенствование оказания медицинской помощи при заболевании молочной железы» (справка Министерства здравоохранения №8н-д/192 от 27 сентября 2018 года). Предложенные рекомендации позволили оптимизировать программу ранней диагностики заболеваний молочной железы у женщин по Республике Узбекистан с учётом краевых особенностей патологии, выявить пациенток из группы риска, а также группу пациенток с бессимптомным течением;

полученные научные результаты по улучшению диагностики и комплексного лечения больных раком молочной железы внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клиническую практику Республиканского научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, также его Самаркандского и Джизакского филиалов (справка Министерства здравоохранения №8н-д/20 от 27 сентября 2018 года). Применение предложенного методологического подхода к диагностике и комплексному лечению больных раком молочной железы позволили улучшить 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 51,4%, 5-летнюю общую выживаемость до 58,3%, несмотря на высокое число первичных больных с III-IV стадией опухолевого процесса (34,6%).

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе, на 5 международных и 2 республиканских.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 34 научные работы, в том числе 16 журнальных статей, 8 из которых в республиканских и 8 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Объем работы составляет 200 страниц.

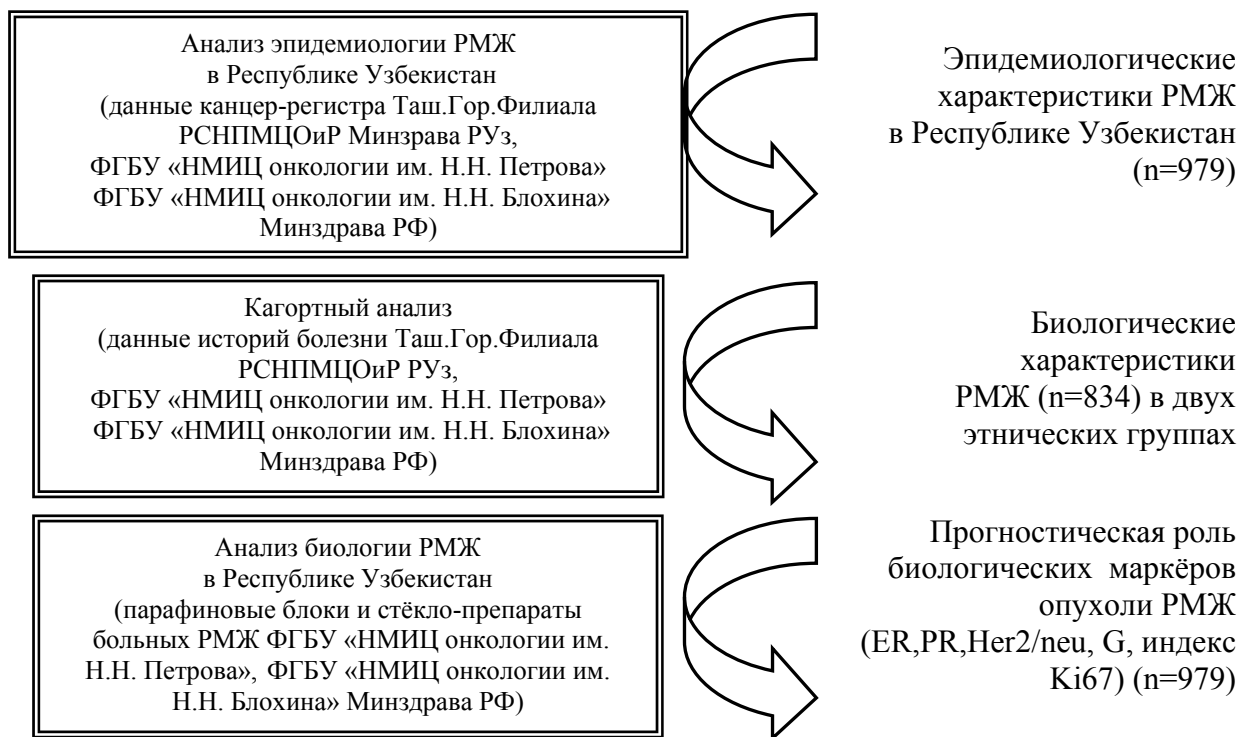
## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий 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 **«Современные аспекты эпидемиологии и биологии рака молочной железы»**, приведен анализ источников литературы, посвященных изучению эпидемиологии и биологии рака молочной железы у женщин, с конкретно выделенной проблемой ранней диагностики и комплексного лечения РМЖ, приведена классификация биологических подтипов опухоли, проанализированы методы диагностики и лечения, отдаленные результаты.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и использованных методов исследования»** отражены методы клинических, инструментальных, лабораторных исследований и лечебных мероприятий у 979 больных РМЖ. Контрольную группу составили 98 женщин, получивших лечение с доброкачественными заболеваниями молочных желёз (фиброаденома, киста молочной железы). Исследование проведено на базе Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР в период с 2008 по 2018 гг. Проведенное исследование состояло из 3 этапов (рис. 1).



**Рис.1. Структура исследования**

Первый этап – были изучены эпидемиологические особенности РМЖ и семиотика заболевания среди узбекской популяции пациенток, в исследование были включены 979 больных, (табл.1).

Таблица 1

## Показатели заболеваемости раком молочной железы

Показатели	Этнические группы		p
	1 группа	2 группа	
Число обследованных больных	543	436	не опред.
Заболеваемость РМЖ в Республике Узбекистан (на 100000 населения), 2008г.	12,8	24,7	<0,001
Средний возраст на момент манифестации заболевания, M±m лет	49,37±0,86	51,27±1,05	<0,001

Из исследования были исключены пациентки с первично-множественными злокачественными заболеваниями, возникшими в срок  $\geq 60$  месяцев после лечения первичного РМЖ, (n=36). Женщины, страдающие раком молочной железы, согласно этнической принадлежности были разделены на две группы- 1 группа пациентки коренного этноса (узбечки) n=543 (55,5%), 2 группа пациентки других народностей (некоренного этноса) n=436 (45,5%). Единицей наблюдения является женщина, страдающая раком молочной железы 22 лет и старше, проживающая на территории Республики Узбекистан (рис.2).

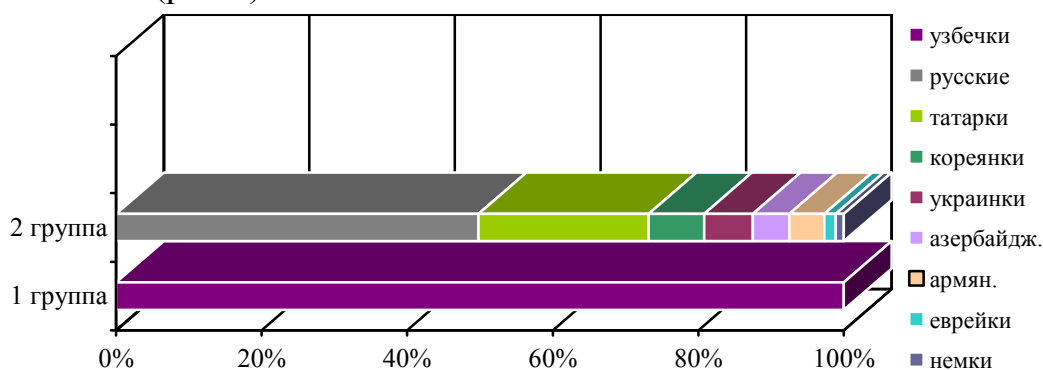


Рис. 2. Этнический состав двух групп больных раком молочной железы (n=979)

Данные о статусе рецепторов эстрогена, прогестерона, Her2/neu и индексе пролиферативной активности в опухолевой клетке Ki67 недоступны для популяционного анализа среди узбекских женщин, страдающих РМЖ. Полученные результаты в приведенном исследовании о биологических подтипах РМЖ на достаточном клиническом материале в узбекской популяции анализируются впервые.

Материалом для проведения иммуногистохимического анализа опухоли у пациенток с верифицированным диагнозом РМЖ (n=979), служили парафиновые блоки больных РМЖ, изготавливаемые из материала, по результатам core-биопсии (трепан-биопсии) опухоли молочной железы (n=632 (64,6%)), либо изготавливались из макропрепарата, полученного в результате хирургического лечения (n=347(35,4%)). Из парафинового блока с опухолью проводилось микротомирование- изготовление срезов толщиной до 1,0 мкм с последующим помещением их на специальные предметные

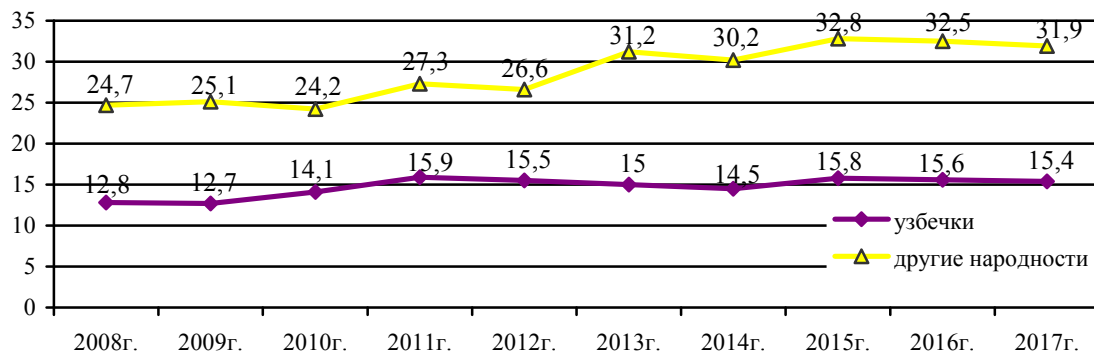
стёкла и последующим их окрашиванием. Трепан-биопсия (core-биопсия) производилась биопсийным пистолетом Pro-Mag Ultra 2.5 с соответствующими биопсийными иглами (ProMag<sup>TM</sup> Biopsy Needle 14gax16cm производство «Angiotech» страна изготовитель США). Из n=632 трепан-биопсий опухолей молочной железы в 32 (5,1%) случаях потребовалось повторное проведение биопсии в следствии малой информативности полученного материала, из которых в 8 (1,3%) случаях диагноз РМЖ был подтверждён уже по результатам хирургического лечения.

Из 979 больных РМЖ, 834 пациентки были включены в кагортный анализ с целью изучения биологической гетерогенности РМЖ по результатам показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости: 1 группа (пациентки коренного этноса-узбечки) n=457 (54,8%), 2 группа (пациентки некоренного этноса) n=377 (45,2%). В анализируемые клинические и лабораторные характеристики были включены: этническая принадлежность пациентки, возраст на момент манифестации заболевания, коморбидность по РМЖ, морфологические характеристики опухоли, гистологический тип опухоли, степень злокачественности, степень лечебного патоморфоза в опухоли, объём хирургического лечения, объём неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии (ПХТ), объём лучевой терапии, объём антиэстрогенотерапии, сроки рецидивирования заболевания, показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости, объём полученного лечения при прогрессировании РМЖ. По результатам кагортного анализа у больных в двух группах изучено прогностическое значение первичного размера опухоли, биологического подтипа РМЖ, степени дифференцировки в опухоли, прогностическое значение индекса пролиферативной активности Ki67, во взаимосвязи с полученным объёмом и результатам комплексного лечения РМЖ.

Этап анализа биологических характеристик опухоли у больных РМЖ в двух группах пациенток выполнен по результатам патоморфологических заключений и иммуногистохимического анализа опухоли, проведенных в условиях референ-лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (договор прикрепления №05-П от 26.10.2015г.) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

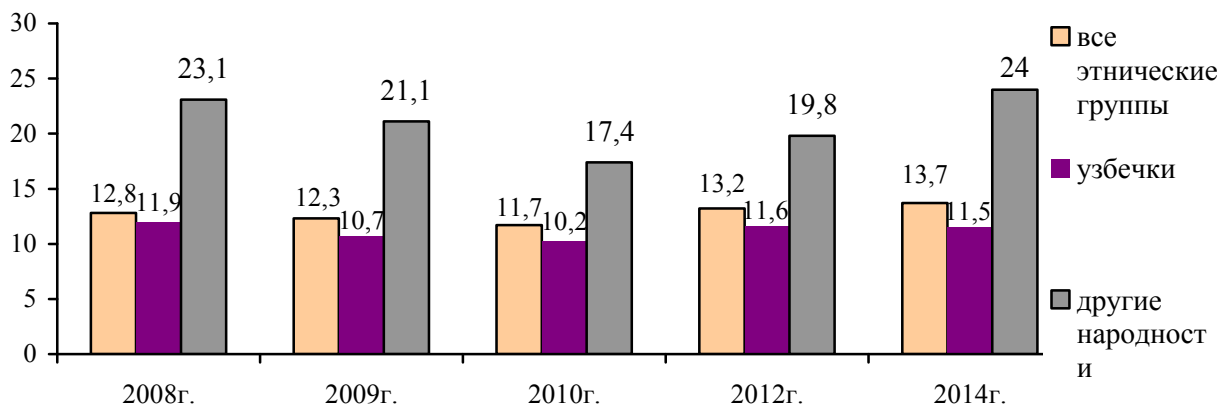
В третьей главе «**Эпидемиологические особенности у больных раком молочной железы в Республике Узбекистан**», изложены анализ заболеваемости и смертности от РМЖ и оценка результатов клинико-инструментальных обследований у больных раком молочной железы в двух этнических группах. Изучая численность женского населения Узбекистана и показатели заболеваемости РМЖ в разных этнических группах в период с 2008 по 2017гг., установлено, что на фоне абсолютного роста числа женщин

узбекского этноса, остаются стойкими показатели заболеваемости РМЖ в данной этнической группе. Этот факт отразился на сокращении разницы соотношения заболеваемости РМЖ среди лиц некоренного и коренного этноса с 2,9 раз (в 2002г.) до 2,1 раза, за счёт роста числа новых случаев РМЖ среди женщин коренного этноса (узбечек), (рис.3).



**Рис. 3. Заболеваемость раком молочной железы в Республике Узбекистан в разных этнических группах (на 100000 женского населения)**

По результатам анализа смертности от РМЖ в узбекской популяции женщин на фоне общего роста смертности от злокачественных новообразований, РМЖ в течение последних десятилетий стойко занимает 1 место в структуре смертности женского населения Республики Узбекистан-20,4% (2014г.). При изучении смертности от РМЖ в разных этнических группах, отмечен рост смертности от РМЖ в группе женщин коренного и некоренного этноса, (рис. 4).



**Рис. 4. Смертность от рака молочной железы в Республике Узбекистан в разных этнических группах (на 100000 женского населения)**

Анализ репродуктивного поведения в узбекской популяции женщин и в двух группах пациенток, страдающих РМЖ и показал достоверную разницу в количестве родов, длительности лактации и семейном положении женщин, страдающих РМЖ, таблица 2.

При изучении анатомической распространённости заболевания у первичных больных РМЖ согласно TNM-Классификации (7-издание),

пациентки с условно операбельным РМЖ чаще зарегистрированы во 2 группе, а больные РМЖ с первично диссеминированным РМЖ- в 1 группе, что указывает на наличие большей онкологической настороженности среди пациенток 2 группы, таблица 3.

**Таблица 2**

**Репродуктивное поведение у больных раком молочной железы в двух группах (n=979)**

Данные репродуктивного анамнеза	1 группа (n=543)	2 группа (n=436)	P
Возраст наступления менархе, М ±m лет	12,6±0,9	13,5±1,2	>0,1
Возраст начала половой жизни, М ±m лет	21,7±1,7	22,0±1,5	>0,05
Возраст на момент первых родов, М ±m лет	21,8±3,3	22,0±3,2	>0,1
Количество родов, М ±m	2,7±0,7	1,8±0,5	<0,001
Длительность лактации, М ±m мес.	11,2±4,7	8,8±4,4	<0,01
Пациентки, состоящие в браке, %±Δ	67,3±0,01	60,6±0,02	<0,001
Пациентки, состоящие в разводе, вдовы, никогда не состоявшие в браке, %±Δ	32,7±0,03	39,4±0,04	<0,001

**Таблица 3**

**Распределение по стадии у больных раком молочной железы (n=979)**

Стадия заболевания	1 группа(n=543)		2 группа(n=436)		p
	абс.	%	абс.	%	
IA стадия	59	10,87	50	11,47	>0,05
IIA стадия	178	32,78	176	40,37	<0,05
IIIB стадия	121	22,28	94	21,56	<0,05
IIIA стадия	67	12,34	33	7,57	>0,05
IIIB стадия	28	5,16	27	6,19	>0,05
IIIC стадия	56	10,31	38	8,72	<0,05
IV стадия	34	6,26	18	4,13	<0,05

По результатам ИГХ анализа опухоли в двух группах пациенток узбекской популяции женщин, в сравнении с данным Канцер-регистра России, выявлена высокая частота встречаемости прогностически неблагоприятных подтипов РМЖ (трижды негативного-20,1% и Her2/neu-позитивного-19,4%), таблица 4.

**Таблица 4**

**Распределение подтипов рака молочной железы без учёта индекса Ki67 (n=912) в сравнении с Российским Канцер-регистром (n=13935); p<0,05**

Биологический подтип рака молочной железы	Количество пациенток страдающих РМЖ	
	Пациентки из Узбекистана абс. число (%)	Российский Канцер-регистр
Люминальный Her2/neu-отрицательный	n=538 (59%)	63,3%
Люминальный Her2/neu-положительный	n=79 (8,7%)	10,9%
Нелюминальный Her2/neu-положительный	n=98 (10,7%)	8,8%
Трижды негативный подтип	n=197 (21,6%)	17%

Изучение возраста, как основного фактора риска развития РМЖ у больных на момент манифестации заболевания в двух группах пациенток указало на более ранний возраст у первичных больных РМЖ в 1 группе пациенток, таблица 5. При разделении больных по биологическим подтипам опухоли в двух группах пациенток, наибольшая разница в 3-5 лет омоложения зарегистрирована среди больных 1 группы с прогностически неблагоприятными подтипами РМЖ- нелюминальном Her2/neu-положительном и трижды негативным подтипом РМЖ. Меньшая разница в возрасте на момент манифестации РМЖ зарегистрирована у больных 1 группы с люминальным В Her2/neu-отрицательным РМЖ. Средний возраст в изученной узбекской популяции больных РМЖ (n=979) составил  $50,32 \pm 1,34$  лет.

**Таблица 5**

**Возраст больных раком молочной железы в двух группах пациенток**

Биологический подтип	1 группа (n=543)		2 группа (n=436)	
	M±m	δ	M±m	δ
Люм. А подтип	52.79±2.03	11.84	53.64±2.43	11.12
Люм. В Her2/neu-отрицательный	46.49±1.55	11.25	52.13±1.19	9.80
Люм. В Her2/neu-положительный	50.21±2.50	13.23	50.75±3.17	13.83
Люм. Her2/neu-отриц., Ki67 не определён	52,02±1.18	10.60	51.97±1.15	10.19
Нелюм. Her2/neu-положительный	49.73±1.99	10.91	52.63±1.27	6.96
Трижды негативный подтип	48.88±1.42	11.62	54.56±1.40	10.26
Люм. Her2/neu (2+), FISH не проведена	46.87±3.54	13.26	46.44±4.10	11.59
Нелюм. Her2/neu (2+), FISH не проведена	48±5.21	10.42	48.0±11.77	16.64

При изучении коморбидности у больных РМЖ при всех биологических подтипах в узбекской популяции пациенток (сопутствующие заболевания без признаков декомпенсации), было установлено, что статистически значимыми заболеваниями у больных РМЖ в двух группах явились: наличие сердечно-сосудистого заболевания, аутоиммунного тиреоидита с исходом в гипотиреоз, наличие патологии гепато-билиарной системы и наличие метаболического синдрома (табл. 6).

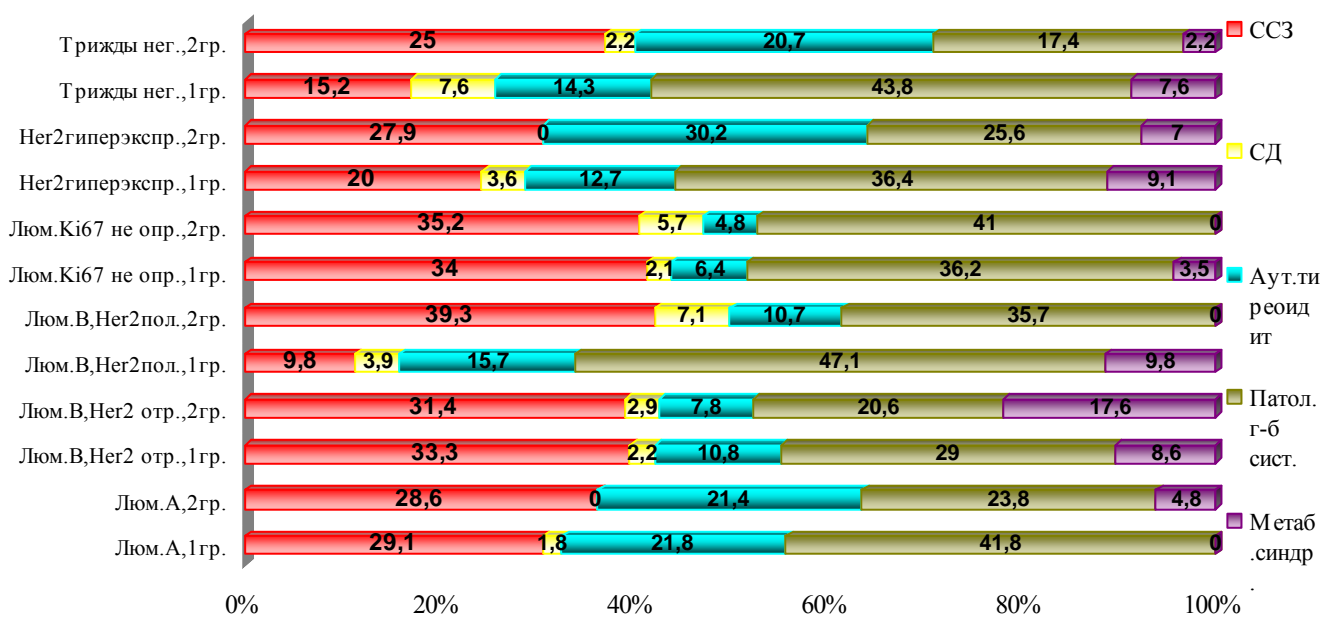
**Таблица 6**

**Коморбидность у больных раком молочной железы (n=912)**

Заболевание	Критерий $\chi^2$ Пирсона		p
	$\chi^2$	$\chi^2_{\text{крит.}}$	
Сердечно-сосудистая патология	16.816	15.086	<0,01
Аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз	27.634	15.086	<0,01
Сахарный диабет 2 типа	5.026	11,07	>0,05
Патология гепато-билиарной системы	13.130	11.07	<0,05
Метаболический синдром	28.596	15.086	<0,01

Однако при изучении относительного риска развития РМЖ по коморбидному заболеванию, в сравнении с контрольной группой пациенток, было установлено, что патология гепато-билиарной системы, которая исключалась ранее из факторов риска развития РМЖ в изученных популяциях больных РМЖ в странах Европы и США, имеет относительный риск (RR=1.068, S=0.019, CI=1.028-1.109), влияющий на частоту развития РМЖ в узбекской популяции женщин. Такие коморбидные заболевания как патология сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром нашли подтверждение и в узбекской популяции больных РМЖ. Аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз в популяции больных РМЖ и в контрольной группе пациенток имеет относительный риск (RR=0.876, S=0.042, CI=0.807-0.952) стремящийся к 1, что требует дальнейшего изучения в популяции узбекских женщин.

При изучении структуры коморбидности у больных РМЖ среди пациенток из Узбекистана, отмечено неравномерное распределение коморбидных заболеваний как в двух группах пациенток, так и в разных биологических подтипах РМЖ, (рис.5).



**Рис. 5. Структура коморбидности у больных раком молочной железы в различных биологических подтипах (n=912)**

Влияние значения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у больных с гипотиреозом было изучено во всех биологических подтипах РМЖ. Установлено, что у больных 1 группы имеется статистически значимая прямая корреляционная связь между возрастом пациенток и уровнем ТТГ при люминальном А, люминальном В Нег2/neu-положительном, нелюминальном Нег2/neu-положительном и трижды негативном подтипе РМЖ. У больных 2 группы статистически значимая прямая корреляционная

связь установлена между возрастом и уровнем ТТГ при гипотиреозе у пациенток с нелюминальным Her2/neu-положительным и трижды негативным РМЖ (табл. 7).

**Таблица 7**

**Анализ возраста и уровня тиреотропного гормона у больных раком молочной железы и коморбидностью по гипотиреозу (n=116)**

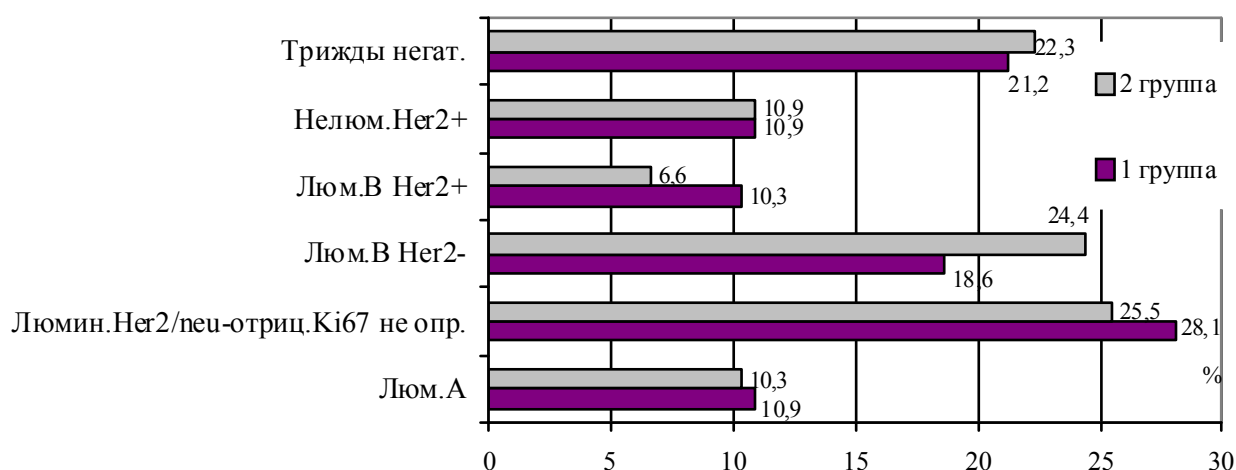
	1 группа			2 группа		
	ρ <sub>набл.</sub>	ρ <sub>крит.</sub>	ρ	ρ <sub>набл.</sub>	ρ <sub>крит.</sub>	ρ
Люминальный А	0.720	0.587	<0,05	0,342	0.7	>0,05
Люминальный В Her2/neu-отрицательный	0.591	0.648	>0,05	0.405	0.738	>0,05
Люминальный В Her2/neu-положительный	0.973	0.786	<0,05	0,5	0.7	>0,05
Нелюминальный Her2/neu-положительный	0.943	0.886	<0,05	0.968	0.56	<0,05
Трижды негативный	0.747	0.521	<0,05	0.883	0.472	<0,05

Таким образом, заболеваемость РМЖ среди узбекской популяции женщин имеет неравномерное распределение в разных этнических группах. Наибольшие интенсивные показатели заболеваемости РМЖ зарегистрированы среди пациенток некоренного этноса, однако на фоне роста численности женского населения коренного этноса зарегистрирован и рост заболеваемости РМЖ в данной этнической группе. Смертность от РМЖ также имеет различия в этническом аспекте среди узбекской популяции женщин. РМЖ занимает 1 место в структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин Узбекистана, наибольшие интенсивные показатели смертности от РМЖ зарегистрированы у пациенток некоренного этноса. В исследованной узбекской популяции пациенток, страдающих РМЖ n=979, по результатам ИГХ анализа опухоли, установлена высокая частота встречаемости прогностически неблагоприятных биологических подтипов РМЖ-трижды негативного и Her2/neu-положительного в сравнении с российской популяцией больных РМЖ.

На ряду с этим, более ранний возраст на момент манифестации РМЖ среди пациенток коренного этноса указывает на необходимость построения национальной программы скрининга по раку молочной железы с учётом эпидемиологических особенностей заболевания и раскрывает необходимость поиска мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Изучение репродуктивного поведения у женщин узбекской популяции и у больных РМЖ, показало, что статистически значимыми являются количество родов, длительность лактации и семейное положение. Изучение коморбидности и ИГХ анализа опухоли у больных РМЖ позволило установить, что статистически значимыми заболеваниями на ряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом и патологией гепато-билиарной системы,

установлен аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, частота встречаемости которого отличается в разных этнических группах у больных с разными биологическими подтипами РМЖ, что позволяет рассматривать его как фактор риска в прогностически неблагоприятных карциномах молочной железы.

В четвертой главе «Кагортный анализ результатов лечения биологических подтипов рака молочной железы», представлены результаты кагортного анализа комплексного лечения больных РМЖ на основе фенотипирования опухоли по результатам ИГХ исследования карциномы молочной железы среди пациенток из Узбекистана (рис.6).



**Рис.6. Распределение больных раком молочной железы по биологическим подтипам в двух группах (n=834)**

Были изучены показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости в двух группах больных РМЖ среди узбекской популяции пациенток: 1 группа пациентки коренного этноса (узбечки) n=457 (54,8%), 2 группа пациентки других народностей (некоренного этноса) n=377 (45,2%), (табл. 8).

**Таблица 8**

**Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости у больных раком молочной железы в двух группах (n=834)**

Биологический подтип	1 группа(n=457)		2 группа(n=377)	
	абс.	%	абс.	%
Люмин. А	32	64	27	69,2
Люмин. В, Her2/neu-отр.	46	54,1	59	64,1
Люмин. В, Her2/neu-полож.	14	29,8	8	32
Люмин. Her2/neu-отр., Ki67 не определён	82	64,1	64	66,7
Нелюмин. Her2/neu-положительный	4	8	10	24,4
Трижды негативный	41	42,3	42	50
Всего больных всех биологических подтипов	219	47,9	210	55,7

Проведение ИГХ анализа опухоли у больных в узбекской популяции женщин позволило провести комплексное лечение согласно биологическому подтипу карциномы молочной железы, что отразилось на показателях 5-летней выживаемости больных (табл. 9).

**Таблица 9**

**Показатель 5-летней общей выживаемости у больных раком молочной железы в двух группах (n=834)**

Биологический подтип	1 группа(n=457)		2 группа(n=377)	
	абс.	%	абс.	%
Люмин. А	36	7,2	32	8,1
Люмин. В, Her2/neu-отр.	55	12,0	63	16,7
Люмин. В, Her2/neu-полож.	19	4,2	10	2,6
Люмин. Her2/neu-отр., Ki67 не определён	93	20,4	71	18,8
Нелюмин. Her2/neu-положительный	6	1,3	11	2,9
Трижды негативный	44	9,6	46	12,2
Всего больных всех биологических подтипов	253	55,4	233	61,8

Полученные данные указали на высокие показатели 5-летней выживаемости больных с люминальным Her2/neu-отрицательным РМЖ в обеих группах пациенток. Однако у больных люминальным В Her2/neu-отрицательным РМЖ и трижды негативным подтипом РМЖ в 1 группе пациенток отмечены ниже показатели 5-летней безрецидивной выживаемости с разницей до 10%, что указывает на необходимость поиска причин раннего рецидивирования заболевания, не смотря на проведение необходимого стандарта комплексного лечения РМЖ при данных биологических подтипах опухоли. Это указывает и на необходимость изучения наличия герминогенных мутаций у больных РМЖ у этнически коренного населения, для выявления новых мешений терапевтического воздействия и модификации методов профилактики РМЖ.

Среди пациенток Her2/neu-положительным подтипом РМЖ необходимое комплексное лечение с включением таргетного препарата Трастузумаб в режиме терапии в течение 12 месяцев доступным оказалось лишь у 37,5% больных люминальным Her2/neu-положительным РМЖ и у 33% больных нелюминальным Her2/neu-положительным подтипом РМЖ. Это отразилось на самых низких показателях 5-летней выживаемости больных в двух группах пациенток с данным биологическим подтипом РМЖ.

У больных люминальным Her2/neu-отрицательным РМЖ в 224 случаях с неизвестным индексом пролиферативной активности в опухолевой клетке Ki67 комплексное лечение было проведено согласно принятому стандарту у больных люминальным В Her2/neu-отрицательным подтипом РМЖ.

По результатам кагортного анализа, в двух группах пациенток методологический подход в лечении РМЖ на основе

иммуногистохимического анализа опухоли позволил достоверно улучшить показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости- 51,4% и 58,3% соответственно, не смотря высокую частоту первичных местно-распространённых и диссеминированных форм заболевания. Данные показатели 5-летней выживаемости у больных РМЖ значимо отличаются от имеющихся Республиканских значений (наилучший показатель 5-летней выживаемости больных РМЖ 48,4% за 2014г.), полученных по результатам лечения больных РМЖ на основе анатомической распространённости опухолевого поражения, без учёта биологических характеристик опухоли.

Среди биологических подтипов РМЖ Her2/neu-позитивный статус опухоли у больных РМЖ в двух группах пациенток в условиях отсутствия полного охвата необходимым объёмом таргетного лечения, значимо чаще ассоциировался с ранним метастазированием и низкими показателями выживаемости у больных РМЖ. В целом, полученные данные позволяют считать, что внедрённый методологический подход в лечении больных раком молочной железы в узбекской популяции женщин, основанный на выделении биологических подтипов опухоли по результатам иммуногистохимического анализа опухоли, является надёжным и валидным инструментом для выбора стратегии комплексного лечения данной нозологии.

В пятой главе **«Анализ биологии рака молочной железы в Республике Узбекистан»** проведён анализ клинико-морфологических и биологических характеристик опухоли у больных РМЖ и их прогностическое значение в двух группах узбекской популяции пациенток.

Изучение прогностического значения размера опухоли у больных РМЖ при наблюдении 60 месяцев выявило, что с увеличением размера опухоли увеличивается доля пациенток, умерших от прогрессирования заболевания в обеих группах ( $p=0,003$ ). Изучение клинико-морфологических характеристик опухоли у больных в двух группах указывают на высокую частоту встречаемости карцином молочной железы размером от 2 до 5 см, особенно в возрасте до 30 лет, что требует раскрытия биологических свойств опухоли для адекватного решения этапов комплексной терапии у данной группы больных, являющихся первично условно операбельными относительно анатомической распространённости заболевания. При изучении гистологического типа РМЖ у больных в двух группах отмечено, что доля протокового рака молочной железы прогрессивно возрастает с размером опухолевого очага, а доля редких гистологических типов РМЖ зарегистрирована при опухолях молочной железы размером 2-5см.

Проведение ИГХ анализа опухоли у больных РМЖ с изучением индекса пролиферативной активности в опухолевой клетке Ki67 позволили установить, что значение Ki67 в двух группах больных отличается в прогностически неблагоприятных подтипах РМЖ, таблица 10. У больных 1 группы наибольшее среднее значение индекса Ki67 получено у больных трижды негативным подтипом РМЖ- $57.5 \pm 1.43\%$ , у больных 2 группы наибольшие показатели индекса Ki67 зарегистрированы у пациенток трижды

негативным и нелюминальным Her2/neu-положительным подтипом РМЖ-59.85±1.47% и 52±2.23% соответственно (табл. 10).

**Таблица 10**

**Индекс Ki67 в двух группах больных раком молочной железы**

Биологический подтип	Группы больных	
	1 группа (n=359)	2 группа (n=307)
	Индекс Ki 67 M±m (%)	Индекс Ki 67 M±m (%)
Люм. А подтип	7.07±1.14	8.24±0.87
Люм. В Her2/neu-отрицательный	37.33±2.08	46.04±1.94
Люм. В Her2/neu-положительный	39.23±1.55	35.00±1.65
Нелюм. Her2/neu-положительный	44.00±1.1	52.00±2.23
Трижды негативный подтип	57.5±1.43	59.85±1.47

При изучении корреляционной связи между клинко-морфологическими и биологическими характеристиками у больных РМЖ в двух группах пациенток (возраст, степень дифференцировки опухолевой клетки (G), наличие ER и PR, статус Her2/neu в опухолевой клетке и уровень индекса Ki67), было установлено, что у больных 1 группы возраст на момент манифестации заболевания, степень дифференцировки в опухолевой клетке и положительный Her2/neu-статус коррелируют с индексом Ki67 (табл. 11).

**Таблица 11**

**Корреляционный анализ между уровнем Ki67 и клинко-морфологическими и биологическими характеристиками опухоли у больных раком молочной железы в двух группах (n=666)**

Параметры	1 группа (n=359)			2 (группа n=307)		
	Ki67<20%	Ki67≥20%	p	Ki67<20%	Ki67≥20%	p
Возраст: <50 лет ≥50 лет	n=22 n=33	n=222 n=82	0.02	n=16 n=26	n=62 n=203	0.358
Степень дифференцировки (G): G1+G2 G3	n=37 n=0	n=220 n=102	0.01	n=39 n=0	n=170 n=98	0.026
Статус ER: ER-полож. ER-отриц.	n=55 n=0	n=144 n=160	0.377	n=42 n=0	n=130 n=135	0.305
Статус PR: PR-полож. PR-отриц.	n=55 n=0	n=93 n=211	0.149	n=42 n=0	n=102 n=163	0.33
Her2/neu-статус: Her2/neu-положит. Her2/neu-отрицат.	n=0 n=55	n=106 n=198	0.009	n=0 n=42	n=71 n=194	<0.001

В результате подгруппового анализа клинико-биологических характеристик опухоли у больных в двух группах, были выделены пациентки, для которых антиэстрогенотерапия в адъювантном режиме является недостаточной (снижение риска смерти от РМЖ <30% больных или отсутствует),  $p > 0,05$ : пациентки в обеих группах с карциномами низкой степени дифференцировки (G3)- в 1 группе (HR 0,923; 95% CI 0,074-3,212), 2 группа- HR 0,918; 95% CI 0,062-3,412. Среди биологических характеристик опухоли, таковыми явились: 1.отсутствие прогестероновых рецепторов (PR) на поверхности опухоли у больных люминальным РМЖ: 1 группа больных- HR 0,773; 95% CI 0,387-1,392, 2 группа больных- 0,745; 95% CI 0,392-1,415; 2. высокий индекс пролиферативной активности в опухолевой клетке Ki67>20%: 1 группа больных- 0,578; 95% CI 0,148-1,920, 2 группа- 0,552; 95% CI 0,155-1,951; 3. Her2/neu-положительный статус опухоли у больных люминальным подтипом РМЖ-1 группа больных- 0,412; 95% CI 0,098-1,496, 2 группа- 0,399; 95% CI 0,101-1,596.

Данные показатели указывают не только на меньшую эффективность антиэстрогенотерапии у больных при данных характеристиках опухоли, но и указывают на их больший неблагоприятный прогноз у больных 1 группы. Полученные результаты очередной раз указывают на необходимость раскрытия сведений о герминогенных мутациях у больных коренного этноса, что позволит раскрыть обоснованность расширения адъювантного лечения, с включением препаратов, позволяющих преодолеть резистентность к антиэстрогенотерапии, либо изменить дозы принятых стандартов. Также у больных с люминальным Her2/neu-положительным подтипом РМЖ-необходимо включением препаратов таргетной терапии для эффективного применения всех терапевтических мишеней, позволяющих улучшить прогноз по заболеванию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На фоне роста численности женского населения Республики Узбекистан рак молочной железы на протяжении последних десятилетий занимает 1 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Интенсивные показатели заболеваемости раком молочной железы отличаются у пациенток разных этносов, с тенденцией к сокращению разницы за счёт роста больных раком молочной железы среди женщин коренного этноса.

2. Интенсивный показатель смертности от злокачественных новообразований у женщин с 2010г. по 2017г. имеет тенденцию к росту, в структуре показателя смертности, рак молочной железы стабильно занимает 1 место, имея отличия среди пациенток коренного и некоренного этноса. Наибольшие интенсивные показатели смертности среди женщин от рака молочной железы зарегистрированы среди пациенток некоренного этноса (24:100000 женского населения некоренного этноса).

3. Анализ репродуктивного поведения в узбекской популяции женщин, страдающих раком молочной железы, показал достоверную разницу в количестве родов, длительности лактации и семейном положении женщин среди пациенток коренного и некоренного этноса.

4. Результат изучения возраста, как основного фактора риска развития рака молочной железы, указал, что на момент манифестации рака молочной железы в узбекской популяции пациенток наиболее ранний возраст манифестации болезни зарегистрирован среди пациенток коренного этноса-  $49,37 \pm 0,86$  лет, чем среди пациенток других народностей-  $51,27 \pm 1,05$  лет;  $p < 0,001$ . Средний возраст на момент манифестации рака молочной железы двух изученных группах больных ( $n=979$ ) составил  $50,32 \pm 1,34$  лет.

5. Изучение анатомической распространённости рака молочной железы среди пациенток узбекской популяции указал на большую частоту зарегистрированных случаев больных IV стадией заболевания среди пациенток коренного этноса ( $n=34$  (6,3%));  $p < 0.05$ .

6. Анализ коморбидности у больных раком молочной железы в узбекской популяции женщин ( $n=912$ ) в сравнении с контрольной группой ( $n=98$ ) указал на наличие таких факторов риска развития рака молочной железы, как патология сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром, сахарный диабет и патология гепато-билиарной системы без декомпенсации, распределение которых отличались у больных коренного и некоренного этноса с различными биологическими подтипами опухоли.

7. Корреляционный анализ между возрастом больных раком молочной железы в узбекской популяции женщин, а также уровнем тиреотропного гормона у больных с коморбидностью по аутоиммунному тиреоидиту с исходом в гипотиреоз указал на наличие достоверной прямой корреляционной связи у больных с отличающимися подтипами рака молочной железы (у пациенток коренного этноса- люминальными А, люминальным В Her2/neu-положительным, нелюминальным Her2/neu-положительным и трижды негативным, у пациенток некоренного этноса- нелюминальным Her2/neu-положительным и трижды негативным подтипом рака молочной железы).

8. Разделение на биологические подтипы рака молочной железы согласно результатам иммуногистохимического анализа опухоли и проведение метода непрямой стандартизации по изучению распределения биологических подтипов рака молочной железы в российской и узбекской популяции пациенток, указали на большую частоту встречаемости прогностически неблагоприятных подтипов рака молочной железы в узбекской популяции больных (трижды негативный-20,1% и Her2/neu-положительный -19,4%).

9. По результатам распределения биологических подтипов рака молочной железы среди пациенток из Узбекистана получен наиболее ранний возраст манифестации рака молочной железы среди пациенток коренного этноса с трижды негативным подтипом рака молочной железы-  $48,88 \pm 1.42$

лет и нелюминальным Her2/neu-позитивным подтипом рака молочной железы  $49,7 \pm 1,99$  лет, в отличие от пациенток некоренного этноса -  $54,56 \pm 1,4$  лет и  $52,63 \pm 1,27$  лет соответственно.

10. Биологический подтип опухоли и адъювантная системная терапия являются независимыми факторами прогноза у всех больных, включённых в исследование. Комплексная терапия в соответствии с биологическим подтипом рака молочной железы позволяет сократить риск прогрессирования и смерти от рака молочной железы. 5-летняя безрецидивная выживаемость среди изученной группы пациенток ( $n=979$ ) составила  $n=429$  (51,4%);  $p < 0,05$ , 5-летняя общая выживаемость составила  $n=486$  (58,3%);  $p < 0,001$ , что выше данных показателей в целом по Республике Узбекистан.

11. По результатам кагортного анализа в двух группах пациенток при всех биологических подтипах рака молочной железы показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости были выше у пациенток некоренного этноса. 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных коренного этноса-  $n=219$  (47,9%), у пациенток других народностей -  $n=210$  (55,7%),  $p < 0,05$ . Показатель 5-летней общей выживаемости среди пациенток коренного этноса-  $n=253$  (55,4%), среди пациенток других народностей  $n=233$  (61,8%),  $p < 0,001$ .

12. В условиях отсутствия полного охвата таргентной терапией в составе комплексного лечения больных Her2/neu-положительным подтипом рака молочной железы получены наихудшие показатели 5-летней выживаемости больных, что указывает на необходимость проведения адекватного протокола лечения, независимо от этнической принадлежности пациенток.

13. Установлено, что в двух группах больных независимо от подтипа рака молочной железы с увеличением размера опухоли увеличивается доля пациенток, умерших от прогрессирования заболевания ( $p=0,003$ ).

14. У больных коренного этноса с люминальным подтипом рака молочной железы установлен худший эффект при проведении антиэстрогенотерапии при отсутствии рецепторов прогестерона, HR 0,773; 95% CI 0,387-1,392, 2 группа больных- 0,745; 95% CI 0,392-1,415, при высоком индексе Ki67 > 20%: 1 группа больных- 0,578; 95% CI 0,148-1,920, 2 группа- 0,552; 95% CI 0,155-1,951, и при Her2/neu-позитивном статусе опухоли-1 группа больных- 0,412; 95% CI 0,098-1,496, 2 группа- 0,399; 95% CI 0,101-1,596.

15. Проведенный анализ заболеваемости раком молочной железы в узбекской популяции женщин указал на присутствие прогностически неблагоприятных клинико-морфологических и биологических характеристик опухоли, отличающихся среди пациенток коренного и некоренного этноса, что раскрывает необходимость совершенствования оказания медицинской помощи при заболеваниях молочной железы женщинам Узбекистана.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 AT REPUBLIC SPECIALIZED SCIENTIFIC AND  
PRACTICAL MEDICAL CENTER OF SURGERY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN V.VAKHIDOV AND TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

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

**MIRYUSUPOVA GULYA FAZLIDINOVNA**

**EPIDEMIOLOGICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF BREAST  
CANCER IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN**

**14.00.14 – Oncology**

**DOCTOR'S ABSTRACT (DSc) DISSERTATIONS  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2018**

**The topic of the doctoral dissertation (DSc) was approved at a meeting of the Academic Council of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Research Institute of Oncology named N.N. Petrova" of the Ministry of Health of the Russian Federation (an extract from the protocol No. 11 of November 24, 2015).**

Doctoral thesis was carried out in the Federal State Budgetary Institution "Scientific Medical Research Center of Oncology. N.N. Petrova "of the Ministry of Health of the Russian Federation.

The dissertation abstract in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council ([www.rscs.uz](http://www.rscs.uz)) and Ziyonet information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Semiglazov Vladimir Fedorovich</b> Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences
<b>Official opponents:</b>	<b>Portnoy Sergey Mikhaylovich</b> Doctor of medical science <b>Khodjaev Abduvakhid Valievich</b> Doctor of medical science, professor <b>Gafur-Akhunov Mirza Alliyarovich</b> Doctor of medical science, professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Moscow P.A. Herzen Cancer Research Institute branch of the Federal State Budgetary Establishment "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation</b>

Protection will be held on "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2018 at \_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V.Vakhidov and the Tashkent Medical Academy (Address: 100115, Tashkent, Kichik str., Halka Yuli, 10. Tel.: (+99871) 277-69-10; fax: (+99871) 277-26-42; e-mail: [cs.75@mail.ru](mailto:cs.75@mail.ru), Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Surgery named after academician V.Vakhidov).

A doctoral thesis can be found in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after academician V. Vakhidov (registered under No. 54). Address: 100115, Tashkent, st. Kichik Halka Yuli 10. Phone: (+99871) 277-69-10; fax: (+99871) 277-26-42.

The dissertation author's abstract was sent \_\_\_\_\_ 2018.  
(registry of the distribution protocol number \_\_\_ from \_\_\_\_\_ 2018).

**F.G. Nazyro**

Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medical science, professor, academic

**A. Babadjanov**

Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medical science

**A.V. Devyatov**

Chairman of the scientific seminar at the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medical science, professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The purpose of the study** is to optimize tactics of treatment and prevention strategies for breast cancer in the Republic of Uzbekistan taking into account biological and epidemiological characteristics of the disease.

**The tasks of research:**

to determine the main epidemiological risk factors of breast cancer in the Republic of Uzbekistan;

to determine the clinical features of breast cancer in the Uzbek population of women;

to establish the biological features of breast carcinoma in women in the Republic of Uzbekistan;

according to the multivariate analysis of the epidemiological characteristics of breast cancer in the Republic of Uzbekistan in comparison with the Russian population of patients with breast cancer, to identify the regional features of this pathology to develop a strategy for the prevention and screening of this disease;

determine the clinical and biological heterogeneity of breast cancer among women of Uzbekistan in different ethnic groups;

to study the indices of 5-year relapse-free and overall survival of patients with breast cancer in various biological subtypes;

to assess the prognostic value of the biological heterogeneity of breast carcinoma in different ethnic groups based on the 5-year survival rate of patients;

to assess the biological and prognostic value of markers of differentiation and proliferation of breast carcinoma cells among patients of the indigenous and non-indigenous ethnic groups of Uzbekistan;

according to the conducted multivariate analysis, highlight the regional features of the biological heterogeneity of breast cancer among the Uzbek population of women to develop an effective strategy for diagnosis, treatment and dynamic control of the disease.

**Scientific novelty of the research work:**

regional epidemiological features of breast cancer were established among patients from the Republic of Uzbekistan in different ethnic groups;

comorbidity of breast cancer was determined in different ethnic groups based on the isolation of biological subtypes of the disease in the Uzbek population of women;

for the first time, the biological heterogeneity of breast cancer was studied on the basis of an immunohistochemical analysis of a tumor in the Uzbek population of women;

specifies the features of risk factors for breast cancer in patients in different ethnic groups with different carcinoma subtypes;

in the framework of international cooperation, the effectiveness of the introduction of an immunohistochemical analysis of a tumor in breast cancer patients was determined according to the results of 5-year overall and disease-free survival rates among women in Uzbekistan;

clarified clinical and biological characteristics of breast cancer based on epidemiological indicators and immunohistochemical characteristics of carcinoma in the Uzbek population;

the equivalent clinical efficacy of complex treatment of patients with breast cancer in different ethnic groups was proved on the basis of an immunohistochemical analysis of the tumor;

improved method for early detection of breast cancer among the Uzbek population of women in risk groups and in asymptomatic groups of the disease;

according to a study of biological heterogeneity with immunohistochemical verification of breast cancer, the need for a FISH reaction (fluorescent in-situ hybridization) is revealed to clarify the presence of amplification of the *cerB2 / neu* gene and the need to study the presence of mutations in the *BRCA1*, *BRCA2* genes using the new generation gene sequencing method.

**The introduction of research results.** According to the results of a scientific study to improve the diagnosis and complex treatment of patients with breast cancer in Uzbekistan:

developed a methodological approach to the strategy of complex treatment of breast cancer based on the biological heterogeneity of the tumor, reflected in the monograph “Breast Cancer in the Republic of Uzbekistan” (reference No. 8n-d/92 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated May 07, 2018). The proposed methodological approach has improved the rates of 5-year overall and disease-free survival in patients with breast cancer;

methodological recommendations were developed on “Improving the provision of medical care for breast disease” (reference number 8n-d/192 of the Ministry of Health dated September 27, 2018). The proposed recommendations allowed to optimize the program of early diagnosis of breast diseases in women in the Republic of Uzbekistan, taking into account the regional features of the pathology, to identify patients from the risk group, as well as a group of patients with asymptomatic course;

scientific results obtained to improve the diagnosis and complex treatment of patients with breast cancer were introduced into practical public health activities, in particular, into clinical practice of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, as well as its Samarkand and Jizzakh branches (Ministry of Health No. 8n-d / 20 from September 27, 2018). The application of the proposed methodological approach to the diagnosis and complex treatment of breast cancer patients improved the 5-year relapse-free survival rate to 51.4%, the 5-year overall survival rate to 58.3%, despite the high number of primary patients with stage III-IV (34.6%).

**The structure and volume of the thesis.** The thesis consists of an introduction, seven chapters, conclusions, a list of references and applications. The amount of work is 200 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Особенности послеоперационного течения у больных местнораспространённым раком молочной железы // Хирургия Узбекистана, -Ташкент, 2008. - №4. - С.37-39 (14.00.00; №9).

2. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Результаты изменения иммунной системы при проведении неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местнораспространённым раком молочной железы // Теоретическая и клиническая медицина, -Ташкент, 2009. - №1. - С.81-83 (14.00.00; №3).

3. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Алгоритм выбора неoadъювантной терапии при местнораспространённом раке молочной железы // Теоретическая и клиническая медицина, -Ташкент, 2009. - №2. - С.88-91 (14.00.00; №3).

4. Шаюсупов Н.Р., Хакимов Г.А., Мирюсупова Г.Ф. Гормонотерапия рака молочной железы как фактор риска остеопороза// Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2013. - № 3. – С. 109-112 (14.00.00, №8).

5. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Канкрофелия и рак молочной железы // Теоретическая и клиническая медицина, -Ташкент, 2014. - №4. - С.111-115 (14.00.00; №3).

6. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Эпидемиологические особенности и факторы риска развития рака молочной железы // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. - № 3. – С. 57-59 (14.00.00; №8).

7. Мирюсупова Г.Ф. Стратификация диагностики и лечения рака молочной железы // Теоретическая и клиническая медицина, -Ташкент, 2016. - №4. - С.136-138 (14.00.00; №3).

8. Мирюсупова Г.Ф., Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р. Эпидемиологические особенности рака молочной железы в Республике Узбекистан // Вопросы онкологии. – Санкт-Петербург, 2016.-Т.62.- №4.- С.495-498 (14.00.00; №158).

9. Мирюсупова Г.Ф. Молекулярно-биологические особенности рака молочной железы в республике Узбекистан // Злокачественные опухоли.- Москва, 2016. - №4. – С.137 (14.00.00; №53).

10. Мирюсупова Г.Ф., Шаюсупов Н.Р, Хакимов Г.А., Джуманиёзов Х.И. Лечение местных рецидивов у больных гормонопозитивным раком молочной железы // Теоретическая и клиническая медицина, -Ташкент, 2016. - №5. - С.106 (14.00.00; №3).

11. Мирюсупова Г.Ф., Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р. Клинические характеристики Her2-позитивного рака молочной железы // Вопросы онкологии. – Санкт-Петербург, 2017.-Т.63. - №4.- С.657-659 (14.00.00; №158).
12. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Мирюсупова Г.Ф. Дезэскалация и эскалация лечения Her2-позитивного рака молочной железы// Фарматека.- Москва, 2017. - №17(350). - С. 8-13 (14.00.00; №145).
13. Мирюсупова Г.Ф. Этнические особенности трижды негативного рака молочной железы в Республике Узбекистан // Злокачественные опухоли.- Москва, 2017. – Т.7. -№3. – С.82 (14.00.00; №53)
14. Miryusupova G.F. Characteristics of molecular breast cancer subtypes among Uzbekistan's women// American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2018.-V.8.-№6.-P.117-122 ID 107900404 (14.00.00; №2).
15. Мирюсупова Г.Ф., Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р. Результаты хирургического лечения рака молочной железы разных биологических подтипов// Хирургия Узбекистана, -Ташкент, 2018. - №2(78). - С.31-35 (14.00.00; №9).
16. Мирюсупова Г.Ф., Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р. Возрастные особенности молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в Республике Узбекистан//Вопросы Онкологии - Санкт-Петербург, 2018.- Т.64 № 2. – С196-199 (14.00.00; № 158).

## **II бўлим (II часть; II part)**

17. Мирюсупова Г.Ф. Рак молочной железы в Республике Узбекистан// LAP Lambert Acad.Publ.-2017.-ISBN: 978-3-330-31762-8. <https://www.lap-publishing.com/catalog/details//store/gb/book/978-3-330-31762-8>.
18. Тилляшайхов М.Н., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. «Совершенствование методов оказания медицинской помощи при заболеваниях молочной железы»: Методические рекомендации.-Ташкент, 2018.-С.34.Тираж 100 экз.
19. Хакимов Г.А., Джуманиёзов Х.И., Мирюсупова Г.Ф. «Рак молочной железы»: Методические рекомендации.-Ташкент, 2012.-С.79. Тираж 100 экз.
20. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Опыт лечения больных местнораспространённым раком молочной железы // Опухоли репродуктивной системы женщин.-Москва, 2009.- №1-2.- С.27-29.
21. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Опыт лечения диссеминированного рака молочной железы после комплексной терапии // Опухоли репродуктивной системы женщин.-Москва,2010.- №1-2.- С.15-16.
22. Shayusupov N.R., Miryusupova G.F., Kahharov A. The breast cancer epidemiology in Uzbekistan// The Breast, 2013.- St.Gallen.-Vol.22.-S1(2013) P.S.39. (GIF 2,833)
23. Мирюсупова Г.Ф., Шаюсупов Н.Р., Хакимов Г.А. Особенности минерализации костной ткани у больных раком молочной железы// Вопросы онкологии. – Санкт-Петербург, 2013. Т.59.- №3. -С.307.

24. Шаюсупов Н.Р., Хакимов Г.А., Мирюсупова Г.Ф. Синдром канкрофилии как соматический статус у больных трижды негативным раком молочной железы // Опухоли репродуктивной системы женщин. Спец.вып.- Москва, 2014. -С.123.

25. Шаюсупов Н.Р., Хакимов Г.А., Мирюсупова Г.Ф., Крылова Н.В. Особенности функции внешнего дыхания у больных раком молочной железы на фоне приёма Летрозол // Евразийский онкологический журнал.-Москва, 2014. -№3(03).- С.294.

26. Miryusupova G.F., Shayusupov N.R., Adjuvant chemotherapy for elderly Her2/neu positive breast cancer patients// The Breast, Vienna, 2015.- Vol.24.- S1(2015)- P.106.S.6 (GIF 2,833).

27. Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р., Мирюсупова Г.Ф. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы в Республике Узбекистан // Вопросы онкологии. – Санкт-Петербург, 2015. Т.61.- №6.- С.1018-1020.

28. Шаюсупов Н.Р., Хакимов Г.А., Мирюсупова Г.Ф. Прогностические факторы у больных раком молочной железы// Сборн.материалов III конгр.онкологов Узбекистана.-Ташкент, 2015. -С.197.

29. Шаюсупов Н.Р., Хакимов Г.А., Мирюсупова Г.Ф. Таксановая нейротоксичность в лечении больных раком молочной железы// Сборник материалов III конгресса онкологов Узбекистана.-Ташкент, 2015.- С.208.

30. Хакимов Г.А., Мирюсупова Г.Ф., Джуманиёзов Х.И. Злокачественные новообразования и беременность// Маъруза ва тезислар туплами «Ахолининг касалланиш курсаткичларига таъсир килувчи хатарли омиллар ва олдини олишда дозларб масалалар» богишланган худудий илмий-амалий конференция 19 ноябр 2016йил, Фаргона.- С. 137-138.

31. Мирюсупова Г.Ф. Рак молочной железы у женщин молодого возраста в Республике Узбекистан// Сборник научный материалов III петербургского онкологического форума.- Санкт- Петербург, 2017.- С. 35а-35.

32. Shayusupov N.R., Miryusupova G.F., Kahharov A. The role of surgery in edematous-infiltrative forms of breast cancer treatment // 24-th International Congress on anti-cancer treatment, 2013.-P.149-150.

33. Shayusupov N.R., Miryusupova G.F. Megestrol in disseminated breast cancer hormone therapy// Abstract book International Istanbul breast cancer conference September 30- October 02 2014, Istanbul, 2014.- P. (41).-P.147-148.

34. Shayusupov N.R., Miryusupova G.F., Kahharov A. Cancer antigen CA15.3 like a marker in neoadjuvant chemotherapy at patients with triple-negative locally advanced breast cancer // Program&Abstract Book.- Kyoto, 2014.- P.86.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди



Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 27.  
«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилди.  
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.