

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

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

ИСКАНДАРОВ ЖАҲОНГИР МАШРАБЖОН ЎҒЛИ

**КАСТРАЦИЯГА РЕЗИСТЕНТЛИ ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОННИ
ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАРИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Искандаров Жаҳонгир Машрабжон ўғли

Кастрацияга резистентли простата бези саратонини
даволашнинг замонавий ёндашувлари..... 3

Искандаров Жаҳонгир Машрабжон угли

Современные подходы к лечению кастрационно-
резистентного рака предстательной железы 25

Iskandarov Jahongir Mashrabjon o'g'li

Modern approaches to the treatment of
castration-resistant prostate cancer 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 52

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

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

ИСКАНДАРОВ ЖАҲОНГИР МАШРАБЖОН ЎҒЛИ

**КАСТРАЦИЯГА РЕЗИСТЕНТЛИ ПРОСТАТА БЕЗИ САРАТОННИ
ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАРИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.DSc/Tib4589 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар:

Бойко Елена Владимировна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Мухамедаминов Шухрат Каримджанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдурахмонов Дониёр Комилжонович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси 2024 й. «___» _____ да соат ___да Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий даражалар бериш бўйича DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли илмий кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: www.cancercenter.uz).

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

Диссертация автореферати тарқатилди «___» _____ 2024 йилда.
(2024 йил “___” _____ даги _____ -рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов
илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев
илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков
илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунё бўйлаб простата бези саратони (ПБС) глобал ижтимоий-иқтисодий муаммо бўлиб, ҳозирда касаллик сонининг ошиши кузатилмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ҳар йили 1,4 миллионга яқин кишида простата бези саратони ҳолати қайд этилади...»¹ бу эркаклар ўртасида янги ташхис қўйилган барча ўсмаларнинг 14,1% ташкил қилади. Простата бези саратони ўпка саратонидан кейин эркакларда энг кўп ташхис қўйилган саратон ҳисобланади. Баъзи мамлакатларда, масалан АҚШда простата бези саратони эркакларда энг кўп учрайдиган саратон ҳисобланади. Сўнгги ўн йил ичида янги ташхис қўйилган ПБС ва ўлим сонининг ўсиши, касалликни замонавий ташхислаш ва комплекс даволашни талаб қилади ва замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳон тиббиётида ПБС тарқалиши, ташхислаш ва даволаш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, кўп марказли тадқиқотларда беморларнинг ПБС касаллиги ва ўлимининг кўпайиши беморнинг ёши ошиши билан боғлиқлиги аниқланди. ПБС ўсишининг табиий эволюцияси муқаррар равишда андрогенларни резистентлигига олиб келади. Ҳозирги вақтда кастрацияга резистентли простата бези саратонининг оғир шакли бўлиб қолмоқда ва унда яшовчанлик даражасини самарали оширишга олиб келувчи даволаш ҳозирда мавжуд эмас ва йўналишлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, онкологик касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволашга йўналтирилган чоратадбирларни ишлаб чиқиш амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, кастрацияга резистент простата бези саратонини ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш, онкомаркёрларни аниқлаш, иммуногистохимиявий текширув ёрдамида ген экспрессиясини баҳолаш, турли ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини тадбиқ этишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш, бугунги кунда замонавий онкологиянинг долзарб муаммоларидан биридир. Юқорида кўрсатилганларнинг барчаси ушбу муаммонинг долзарб эканлигидан ишонч билан далолат беради ва ушбу патологик жараённинг хавфли омиллари ва онкомаркёрларини аниқлаш, эрта ташхислаш ва прогнозлашга бағишланган янги ёндашувларни

¹ЖССТ 2022 йилги маълумотлари

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

такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ–2866-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2021 йил 27 майдаги ПҚ–5130-сон «Аҳолига гематология ва онкология хизматларини кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожлантиришининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожлантиришнинг VI "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Онкологик касалликлар орасида эркакларнинг простата бези саратони билан касалланиш даражаси сезиларли ўсиши сўнги ўн йилликда қайд этилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимида ПСА, трансректал ультратовуш ва бошқа замонавий диагностика усуллари кенг қўлланилишига қарамай, простата бези саратони билан оғриган беморларнинг улуши (III-IV босқич) юқориликча қолмоқда ва 65-68% ни ташкил қилади (Матвеев В.Б. 2019). Сўнги 10 йил ичида Ўзбекистон Республикасида простата бези саратонини эрта (I ва II босқич) аниқлаш кўрсаткичлари яхшиланди, хусусан, 2015-йилда беморларнинг 23,1% эрта босқичда аниқланган бўлса, 2022-йилда бу кўрсаткич 33,6% ни ташкил қилди. III-босқич ПБС билан оғриган беморларнинг улуши 47,6%дан 35,7%гача камайди (Тилляшайхов М.Н. 2022). Америка саратон жамияти (US Cancer Society) маълумотларига кўра, простата бези саратони сайёрамизнинг эркак популяциясида энг кенг тарқалган хавфли ўсма тури бўлишига қарамай, ушбу беморларнинг тахминан 30 фоизи радикал даволанишдан кейин ҳам касалликнинг қайталанишини кўрсатади. О. Сартор ва бошқ. (2018) простата саратонининг аксарият рецидивлари дастлаб андроген-депривация терапиясига (АДТ) жавоб бериши аниқланди, кейинчалик резистентлик ривожланиб, кастрацияга сезгирликдан кастрацияга резистентли простата бези саратонига (КРПБС) айланади. КРПБС билан оғриган эркакларда янги терапевтик воситаларни баҳолаш бўйича клиник синовларнинг аксарияти муваффақиятли бўлган. Бироқ, келажак учун асосий вазифа янги дориларнинг олдинги дориларга нисбатан самарадорлигини кўрсатиш ва исботлашдир.

Ушбу гипотеза кўплаб замонавий тадқиқотларда янги дорилар ёки дорилар комбинацияси самарасиз бўлган беморлар мавжудлигидан келиб чиқади. Дори воситаларининг таъсир механизмларини тушуниш энг муҳим аҳамиятга эга ва бу ўсмага қарши таргет терапиясини ишлаб чиқишга имкон беради.

Ўзбекистонда простата бези саратонини замонавий ташхислаш ва самарали даволашга қаратилган илмий-тадқиқотлар амалга оширилган, яъни простата бези саратонини даволашда гипертермияни даволаш самарадорлиги ошиши исботланган (А.Х.Пармонов, 2008); хавфли ўсма хужайраларини молекуляр-генетик прогноз қилиш омилларини p53 индуктор апоптози, Bcl 2 индуктор апоптози ва Ki-67 маркёр пролиферацияси исботланган (Д.М.Низамов, 2012); метастазланган хавфли ўсма касалликларида иммуногистохимёвий таҳлил йўли билан VEGF ўрганилган ва таргет терапияни ўтказганда самарали натижалар олинган (Н.М.Рахимов, 2019); маҳаллий тарқалган простата бези саратони ташхислаш ва даволаш усуллари тақомиллаштириш (М.С. Саломов, 2024) каби тадқиқотлар олиб борилган. Бугунги кунга қадар Ўзбекистонда ПБС комплекс даволаш ва эпидемиология соҳасида илмий-тадқиқот ишлари олиб борилди, аммо ушбу касалликнинг кастрацияга резистентли босқичларида Глисон суммаси, ўсманинг дифференциация даражаси, ПСА, андроген рецепторлари (AR) экспрессияси ва CD34 натижалари йиғиндиси клиник аҳамияти бўйича етарли даражада илмий изланишлар олиб борилмаган. Юқорида айтилганларнинг барчаси простата бези саратонини даволашдан олдинги ва кейинги босқичларда ўсма ривожланиши хавфи юқори бўлган беморларда гормонал резистентликни аниқлаш учун прогностик мезонларни Глисон суммаси, ўсманинг дифференциация даражаси, ПСА, CD34, андроген рецепторлари экспрессияси йиғиндисига асосланиб кастрацияга резистентли ПБС даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш учун зарур шартдир ва бу йўлдаги илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлиги муҳим ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотлари диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: мултидисциплинар ёндашувни қўллаш ва прогнознинг молекуляр биологик омилларини аниқлаш орқали кастрацияга резистент простата саратонини даволаш натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

прогноз омилларининг интенсивлигига қараб даволанишдан кейин простата бези саратонининг гормонларга резистентлиги бошланишини аниқлаш;

простата бези саратонининг гормонларга резистентлиги ривожланишининг интенсивлигини ўтказилган асосий даволаш курсига қараб ўрганиш;

кастрацияга резистентли простата бези саратонини даволашда таргетли

препарат абиратерон билан даволаш самарадорлигини ўрганиш;

ўсма рецепторлари ҳолатига ва прогноз омилларига қараб кастрацияга резистентли простата беи саратонини даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти. Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали клиникасида (2008-2022й) 192 нафар простата беи саратони билан даволанган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида простата беи саратони ташхисига эга беморлардан олинган гистологик препаратлар ва ўсма касалликлари регистри маълумотларининг материаллари, касаллик тарихи ва амбулатор карталаридан кўчирмалар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда антропометрик, нури ташхис, патогистологик, молекуляр генетик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

простата беи саратони беморларида Глисон суммаси, ўсманинг дифференциация даражаси, ПСА микдори, андроген рецепторлари экспрессияси, CD34 натижалари йиғиндисига асосланиб, даволанишдан кейин кастрацияга резистентлик ҳолати ривожланганлигини аниқлаш мумкинлиги исботланган;

простата беи саратонида кастрацияга резистентлик ривожланишида микроконтотмирлар зичлиги ва ангиогенез юқори бўлиши, хужайраларда антибластом ҳимоя функциясининг пасайиши, ўсманинг рецидивланиш ва қон томирлар орқали метастазланиш даражасининг ошиши исботланган;

T₂₋₄N₁M₀ босқич кастрацияга резистентли простата беи саратонида Глисон кўрсаткичининг 7 дан юқорилиги, андроген рецепторларининг паст экспрессияси, ПСАнинг 20 нг/млдан юқори, CD34нинг юқори экспрессиясида таргет терапия ўтказилиши асосланган;

простата беи саратонининг T₂₋₄N₁M₀ босқичида гормонал резистентли беморларда таргет терапиянинг кумулятив самарадорлигини ошиши ҳисобига рецидивланиш даражасини пасайиши, касаллик регрессияси ва ҳаёт сифати яхшиланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

кастрацияга резистент простата беи саратонида Глисон суммаси, дифференциация даражаси, ПСА, CD34, андроген рецепторлари экспрессияси йиғиндисига асосланиб даволашдан олдинги ва кейинги босқичларда ўсма ривожланиши ҳавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш мезонлари ишлаб чиқилган;

прогностик омилларни ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган даволаш алгоритмини қўллаш натижасида, кастрацияга резистентли простата беи саратони билан оғриган беморларни даволашда самарасиз гормон ва кимётерапия курслари ўтказилмаслигига ва уларга аниқ йўналишдаги таргет, нури ва жарроҳлик давоси ўтказилиши аниқланган;

кастрацияга резистент простата бези саратони билан оғриган беморларда таклиф этилган даволаш усулини қўллаш натижасида беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланди, умр кўриш давомийлигини ортди, ётоқ кунлар сони қисқарди ва бюджет маблағлари иқтисод қилинди.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи клиник–экспериментал, функционал, биокимёвий, морфологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, кастрацияга резистент простата бези саратонини ташхислаш ва даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, олинган натижаларнинг ваколатли муассасалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади ва амалий тиббиётда фойдаланиш учун асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти:

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар ва хулосалар КРПБС диагностикаси ва даволаш тактикасини белгилаш мезонларини аниқлаштиришдан иборат. Олинган натижалардан клиник ординаторлар ва магистрларнинг ўқув жараёнида алоҳида фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Диссертациянинг амалий аҳамияти даволаш тактикасини аниқлаш ва кастрацияга резистентли простата бези саратонини даволашга жавоб бериш учун прогностик дастурни амалиётга тадбиқ этишдан иборат бўлиб, бу эса КРПБС прогнозини юқори аниқлик билан аниқлашга имкон беради, прогностик мезонларни ҳисобга олган ҳолда кастрацияга резистентли простата саратонини ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилди, бу эса КРПБС даволашнинг узоқ муддатли натижаларини яхшилашга имкон беради ва алоҳида фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 25 июндаги 1-сонли хулосасига кўра:

Биринчи илмий янгилик: простата бези саратони беморларида Глисон суммаси, ўсманинг дифференциация даражаси, ПСА миқдори, андроген рецепторлари экспрессия, CD34 натижалари йиғиндисига асосланиб, даволанишдан кейин кастрацияга резистентлик ҳолати ривожланганлигини аниқлаш мумкинлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиалида 2024-йил 13-апрелдаги №56-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сурхондарё вилояти филиалида 2024-йил 15-апрелдаги №35-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги* таклиф этилган усул онкологик муассасаларда биринчи марта простата бези саратонида Глисон суммаси, ПСА миқдори, ўсманинг

дифференциация даражаси, CD34 миқдори билан андроген рецепторлари экспрессия ҳисобига кастрация резистентлик ҳолати ривожланганлиги исботланганиши натижасида, беморларга асосланмаган ҳолда гормонтерапия, кимётерапия даволарини амбулатор ва стационар шароитда ўтказилиб келиниши олди олинган ва самарали даволаш тартибини жорий этилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* онкологик муассаларда биринчи марта простата беzi саратонида Глисон суммаси, ПСА миқдори, ўсманинг дифференциация даражаси, CD34 миқдори билан андроген рецепторлари экспрессия ҳисобига кастрация резистентлик ҳолати ривожланганлиги исботланиши бюджет маблағларини 21,5%га иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* онкологик муассаларда биринчи марта простата беzi саратонида Глисон суммаси, ПСА миқдори, ўсманинг дифференциация даражаси, CD34 миқдори билан андроген рецепторлари экспрессия ҳисобига кастрация резистентлик ҳолати ривожланишини исботланганиши натижасида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 21,5%га иқтисод қилиш, шифохонада бўлиш вақтини қисқартириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини оширишга эришилган.

Иккинчи илмий янгилик: простата беzi саратонида кастрацияга резистентлик ривожланишида микроқонтомирлар зичлиги ва ангиогенез юқори бўлиши, ҳужайраларда антибластом ҳимоя функциясининг пасайиши, ўсманинг рецидивланиш ва қон томирлар орқали метастазланиш даражасининг ошиши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиалида 2024-йил 13-апрелдаги №56-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сурхондарё вилояти филиалида 2024-йилнинг 15-апрелдаги №35-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* простата беzi саратонида кастрацияга резистентлик ривожланишида микроқонтомирлар зичлиги ва ангиогенез юқори бўлиши, ҳужайраларда антибластом ҳимоя функциясининг пасайиши, ўсманинг рецидивланиш ва қон томирлар орқали метастазланиш даражасининг ошиши исботланиши орқали кастрацияга резистентли простата беzi саратони беморларида ушбу кўрсаткичларга қараб самарали даволаш тартибини тадбиқ этиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* простата беzi саратонида кастрацияга резистентлик ривожланишида микроқонтомирлар зичлиги ва ангиогенез юқори бўлиши, ҳужайраларда антибластом ҳимоя функциясининг пасайиши, ўсманинг рецидивланиш ва қон томирлар орқали метастазланиш даражасининг ошишига олиб келишини аниқлаш орқали самарали ташхислаш тартибини тадбиқ этилиши натижасида бюджет маблағларини 9,2%га иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* простата беzi саратонида кастрацияга резистентлик ривожланишида микроқонтомирлар зичлиги ва ангиогенез юқори бўлиши, ҳужайраларда антибластом ҳимоя функциясининг пасайиши, ўсманинг рецидивланиш ва қон томирлар орқали метастазланиш даражасининг ошиши исботланиши орқали простата беzi саратонини даволаш

натижаларини ижобий тартиби учун 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 9,2%га иқтисод қилиш, шифохонада бўлиш вақтини қисқартириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш эришилган.

Учинчи илмий янгилик: T₂₋₄N₁M₀ босқич кастрацияга резистентли простата беzi саратонида Глисон кўрсаткичининг 7 дан юқорилиги, андроген рецепторларининг паст экспрессияси, ПСАнинг 20 нг/млдан юқори, CD34нинг юқори экспрессиясида таргет терапия ўтказилиши асосланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиалида 2024-йил 13-апрелдаги №56-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сурхондарё вилояти филиали онкоурология бўлими бўйича 2024-йил 15-апрелдаги №35-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* T₂₋₄N₁M₀ босқич кастрацияга резистентли простата беzi саратонида Глисон кўрсаткичининг 7 дан юқорилиги, андроген рецепторларининг паст экспрессияси, ПСАнинг 20 нг/млдан юқори, CD34нинг юқори экспрессиясида таргет терапия ўтказилиши натижасида беморларни текшириш ва даволашни яхшилаш ва ётоқ кунларини қисқартириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* T₂₋₄N₁M₀ босқич кастрацияга резистентли простата беzi саратонида Глисон кўрсаткичининг 7 дан юқорилиги, андроген рецепторларининг паст экспрессияси, ПСАнинг 20 нг/млдан юқори, CD34нинг юқори экспрессиясида таргет терапия ўтказилиши асосланганиши орқали бюджет сарф харажатларини 11,0%га иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса:* T₂₋₄N₁M₀ босқич кастрацияга резистентли простата беzi саратонида Глисон кўрсаткичининг 7 дан юқорилиги, андроген рецепторларининг паст экспрессияси, ПСАнинг 20 нг/млдан юқори, CD34нинг юқори экспрессиясида таргет терапия ўтказилиши натижасида беморларни текшириш ва даволашни яхшилаш ва ётоқ кунларини қисқартириш учун 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 11,0 % га иқтисод қилиш, шифохонада бўлиш вақтини қисқартириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

Тўртинчи илмий янгилик: простата беzi саратонининг T₂₋₄N₁M₀ босқичида гормонал резистентли беморларда таргет терапиянинг кумулятив самарадорлигини ошириш ҳисобига рецидивланиш даражасини пасайиши, касаллик регрессияси ва ҳаёт сифати яхшиланиши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сирдарё вилояти филиалида 2024-йил 13-апрелдаги №56-сонли буйруқ билан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Сурхондарё вилояти филиалида 2024-йилнинг 15-апрелдаги №35-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқотда простата беzi саратонининг T₂₋₄N₁M₀ босқичида гормонал резистентли беморларда таргет терапиянинг кумулятив самарадорлигини ошириш ҳисобига рецидивланиш даражасини пасайиши, касаллик регрессияси ва ҳаёт сифати яхшиланиши

сабабли, бундай беморларни энг мақбул даволаш тактикаси асосланиши сабабли беморларда даволаш натижалари ва ҳаёт сифатини яхшиланиши кўрсатиб ўтилган. *Иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқотда қўлланилган простата беzi саратонининг T₂₋₄N₁M₀ босқичида гормонал резистентли беморларда таргет терапиянинг кумулятив самарадорлигини ошиши ҳисобига рецидивланиш даражасини пасайиши, касаллик регрессияси ва ҳаёт сифати яхшиланиши сабабли беморларда бюджетдан сарф харажатларни 9,2%га иқтисод қилишга эришилган. *Хулоса* простата беzi саратонининг T₂₋₄N₁M₀ босқичида гормонал резистентли беморларда таргет терапиянинг кумулятив самарадорлигини ошиши ҳисобига рецидивланиш даражасини пасайиши, касаллик регрессияси ва ҳаёт сифати яхшиланиши, бундай беморларни энг мақбул даволаш тактикаси асосланиши сабабли беморларда даволаш натижаларини яхшиланиши орқали 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини бир курс учун 9,2% иқтисод қилиш, шифохонада бўлиш вақтини қисқартириш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

Ж.М.Искандаровнинг **“Кастрацияга резистентли простата беzi саратонини даволашнинг замонавий ёндашувлари”** мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024-йил 25-июндаги 1-сонли йиғилиш баённомасига асосан Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та илмий мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, амалий фаолияти, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий

қилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Кастрацияга резистентли простата бези саратони билан оғриган беморларга замонавий даволаш усуллари**нинг таъсири" деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг мушоҳадаси баён қилинган. Илмий адабиётларнинг замонавий шарҳида ПБСни тарқалиши, этиологияси ва патогенези, замонавий ташхисот усулларининг ҳозирги ҳолати таҳлил қилинган. Муаллиф томонидан турли хил замонавий ташхисот усуллари қўлланишининг ижобий ва салбий томонлари, ўзига хос хусусиятлари ва қўлланишга кўрсатмалар таҳлил қилинган ҳамда муаммонинг ечимини топишда муаллифлик ёндашуви танланган.

Диссертациянинг иккинчи боби **"Материал ва усуллар"**га бағишланган. Ушбу тадқиқот 2008 йилдан 2022 йилгача РИОваРИАТМнинг онкоурология бўлими ва РИОваРИАТМ Тошкент шаҳар филиали онкоурология бўлимида даволанган кастрацияга резистентли простата бези саратони (ГРПБС) беморларнинг клиник материалларига асосланган.

Асосий гуруҳни ташкил этган $T_{2-4}N_1M_0$ простата саратони билан оғриган 112 нафар беморда касаллик тарихи, амбулатор карталар ва сўровномалар таҳлил қилинди. Ташхис дастлабки тасдиқланган пайтдан бошлаб барча беморлар даволанган ва фақат бизнинг клиникамизда кузатув остида бўлган. Диагностик ва прогностик дастурларни (назорат гуруҳи) таққослаш учун гормонтерапиясига сезгир бўлган простата бези саратони билан оғриган 80 нафар беморнинг тиббий тарихи ва амбулатор карталари таҳлил қилинган.

Беморларнинг ўртача ёши $62,3 \pm 5,9$ ни ташкил этди.

192 беморнинг 115 нафари (59,9%) шаҳар аҳолиси ва 77 нафари (40,1%) қишлоқ аҳолиси.

Тадқиқотда комплекс терапиянинг бир қисми сифатида гормонал даволанишдан кейин рецидив ёки ўсманинг прогресси бўлган беморларни ўз ичига олади. Узоқ метастазли беморлар текширув гуруҳларига киритилмаган.

ПБСнинг биринчи босқичи беморларнинг 6,3 фоизини ташкил қилади. Ўсманинг гистологик дифференциацияси G_{2-3-4} 75,8% ни ташкил этди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Бирламчи мурожаат пайтида патологик жараённинг босқичига қараб КРПБС билан оғриган беморларнинг тақсимланиши.

Жараён босқичи	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	Жами
I	7 (6,3%)	-	-	-	7 (6,3%)
II	5 (4,5%)	4 (3,5%)	13 (11,6%)	5 (4,5%)	27 (24,1%)
III	13 (11,6%)	20 (17,8%)	12 (10,7%)	7 (6,3%)	52 (46,4%)
IV*	2 (1,8%)	7 (6,3%)	9 (8,0%)	8 (7,1%)	26 (23,2%)
Жами	27 (24,2%)	31 (27,6%)	34 (30,3%)	20 (17,9%)	112 (100%)

* эслатма- IV босқич-узоқ метастазларсиз маҳаллий тарқалган жараён.

Назорат гуруҳида беморларнинг босқичма-босқич тақсимланиши бир хил эди, биринчи босқич 6 нафар (7,5%) беморда, иккинчи босқич 18 нафар (22,5%) беморда, учинчи босқич 38 нафар (47,5%) беморда ва тўртинчи босқич 18 нафар (22,5%) беморда аниқланган. Ўсма дифференциацияси қуйидагича эди: G_1 – 6 (7,5%), G_2 – 11 (13,75%), G_3 – 37 (46,25%) ва G_4 -26 (32,5%).

Дастлабки маълумотлар, сўров натижаларига кўра, стандарт дастурий таъминотнинг электрон маълумотлар матрицаси ("МС Excel") шаклида ташкил этилган бўлиб, бу статистик ҳисоб-китобларни автоматлаштиришга, таққослаш гуруҳларига бўлинишга, кўрсаткичларни мантиқий баҳолашга, шунингдек уларнинг жадвал ва график кўринишига имкон берди.

Барча беморларда ултратовуш текшируви ўтказилди. Ултратовуш текшируви сийдик чиқариш системаси (буйраклар, КЖС, сийдик йўллари, қовуқ, простата беzi), қорин бўшлиғи органлари, ретроперитонеал бўшлиқ, регионар метастаз зоналари ҳолатини баҳолади. Трансректал ултратовуш (ТрУТТ) текшируви простата беzi биопсияси учун ишлатилган.

ПБСда рентгенологик тадқиқот усуллари ва радиоизотоп диагностикаси асосан метастазларни (суяклар, ўпка, жигар, регионар ва узоқ лимфа тугунларида) ташхислаш учун ишлатилади. Агар суяк оғриғи, ПСА даражаси > 20 нг/мл ва Глисон миқдори ≥ 7 бўлса, остеоцинтиграфия ва рентгенологик текшириш ўтказилди. Регионар лимфа тугунларининг ҳолатини баҳолаш учун тос бўшлиғининг КТ ёки МРТ текшируви ўтказилди. Бирламчи простата ўсмасининг маҳаллий тарқалишини аниқлаш учун МРТ текшируви ўтказилди.

Узоқ метастазли беморлар тадқиқотга киритилмаган. Узоқ метастазларни аниқлаш учун компьютер томографияси билан бирлаштирилган позицион эмиссия томографияси (ПЭТ–КТ) ишлатилган.

ПСАнинг юқори қийматлари сонини камайтириш учун унинг озгина кўпайиши (4-10 нг/мл) билан ПСА нинг турли параметрлари ўрганилди.

ПБС ташхисини тасдиқлаш учун барча беморлар простата безининг биопсиясини палпация қилинган тугундан ёки ТрУТТга назорати остида камида 6-12 нуктадан (тизимли биопсия) ўтказдилар.

Диссертациянинг **"Гормонга резистент простата беzi саратони диагностикаси"** деб номланган учинчи бобида беморларда ўсманинг гормонал резистентлиги даволаниш бошланганидан дарҳол аниқланади, бошқалари гормонтерапияси ёрдамида бир неча ойлик муваффақиятли даволанишдан сўнг ривожланади. Шунга қарамай, ҳозирги кунга қадар гормонал резистентликнинг бирламчи ва иккиламчи шаклларини аниқлаш учун характерли белгилар ва ишончли мезон мавжуд эмас, бу эса ҳар бир ПБС беморлари учун етарли терапияни танлашни қийинлаштиради.

Прогностик мезонлардан фойдаланган ҳолда клиник жиҳатдан умумлаштирилмаган шаклларда ПБС билан оғриган беморларда гормонларга резистентликни аниқлаш учун беморларимизнинг касаллик тарихи, клиник ва биокимёвий йўналишини ретроспектив таҳлил қилинган:

1. Яхши прогноз билан: Глисон йиғиндиси < 6 ва ПСА < 10 нг / мл
2. Оралиқ прогноз билан: Глисон миқдори 7; ПСА 10-20 нг / мл
3. Ёмон прогноз билан: Глисон миқдори >7 ёки ПСА >20 нг/мл

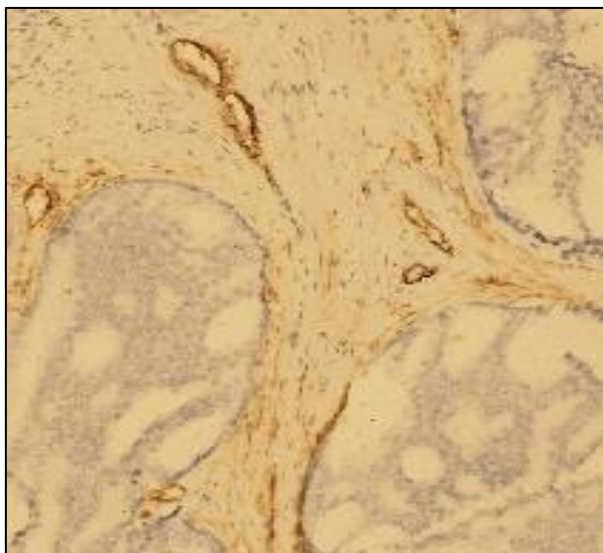
2-жадвал

Прогностик белгиларга қараб беморларнинг тарқалиши

Прогностик гуруҳлар	Сони	%	p
Яхши	21	18,8	<0,01
Оралиқ	38	33,9	<0,05
Ёмон	53	47,3	<0,01

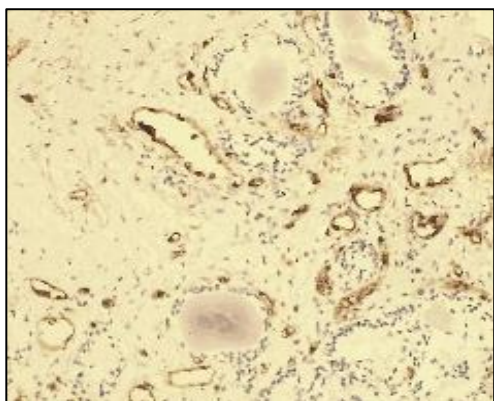
Бизнинг имкониятларимизга асосланиб, бугунги кунда бизнинг талабларимизга энг мос келадиган прогностик дастур бўлиб, у қуйидаги хусусиятларнинг комбинациясини ўз ичига олади: ПСА кўрсаткичи, Глисон йиғиндиси, ўсманинг дифференциация даражаси, CD34 ва андроген рецепторлари экспрессияси.

Иммуногистокимё текшируви турли хил жараёнларни таҳлил қилиш учун ўтказилади. Ушбу текширув молекуляр тузилмаларни ҳужайраларда аниқлаш мақсадида, ҳужайра жойлашишини ўрганиш, гистогенезини ўрганиш учун, касалликларни прогностик кузатиладиган асоратларини аниқлаш, ўсмаларнинг босқичларини ва даволаш тактикасини аниқлаш, динамик кузатув ҳамда даволаш жараёнларини назорат қилиш мақсадларида ушбу текширув муҳим аҳамият касб этади. Иммуногистокимёвий текширув учун 30 нафар беморлар танлаб олинди, шулардан 10 нафари юқори дифференцияланган аденокарцинома, 10 нафари ўрта дифференцияланган аденокарцинома ва 10 нафари паст дифференцияланган аденокарцинома.



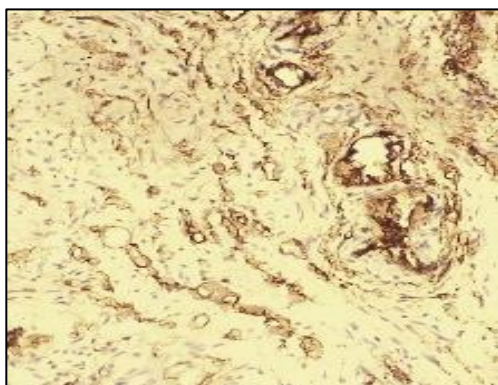
1-расм. Простата беши саратонинг юқори дифференцияланган аденокарцинома турида CD34 реагентнинг позитив реакцияси. Бир кўрув майдонида 5-10 тагача томирлар зичлиги яққол намаён бўлди.

ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40.



2-расм. Простата беzi саратонининг ўрта дифференцияланган аденокарцинома турида CD34 реагентнинг позитив реакцияси. Бир кўрув майдонида 15-20 тагача томирларга борлиги яққол намаён бўлади.

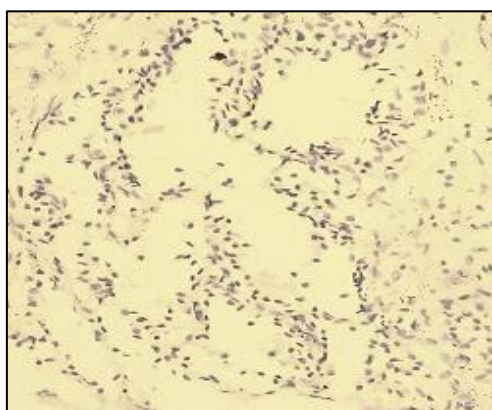
ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40.



3-расм. Простата беzi саратонинг паст дифференцияланган аденокарцинома турида CD34 реагентнинг позитив реакцияси. Бир кўрув майдонида 30-40 тагача томирларга борлиги яққол намаён бўлади.

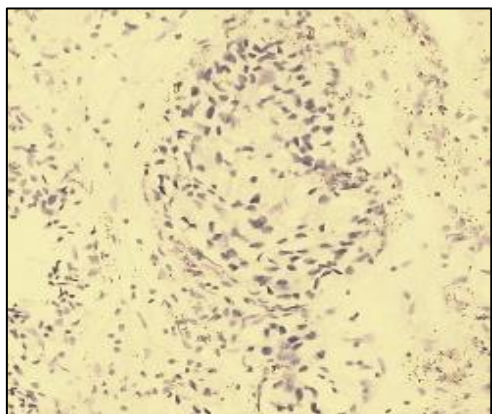
ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40

CD34 реагенти орқали натижалар ўсмани қон томирга бойлигини ўрганиш ва ўсмани қўшни органларга метастазланиш хусусиятига боғлиқлиги баҳоланди. Олинган натижалар негатив ва позитив реакция натижалари орқали баҳоланди. 30 нафар беморларнинг барчасида 100% позитив реакция кузатилди. Негатив реакция холати кузатилмади.



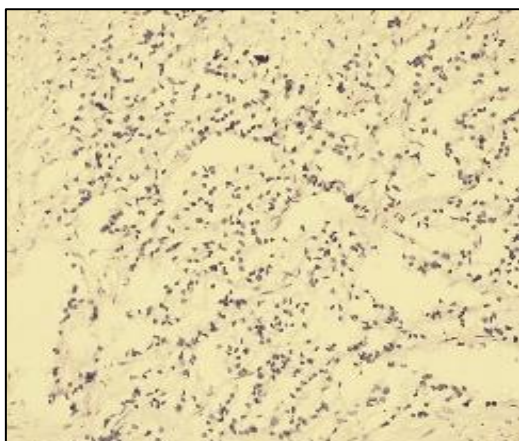
4-расм. Простата беzi саратонининг юқори дифференцияланган аденокарцинома турида андроген реагентининг негатив реакцияси.

ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40.



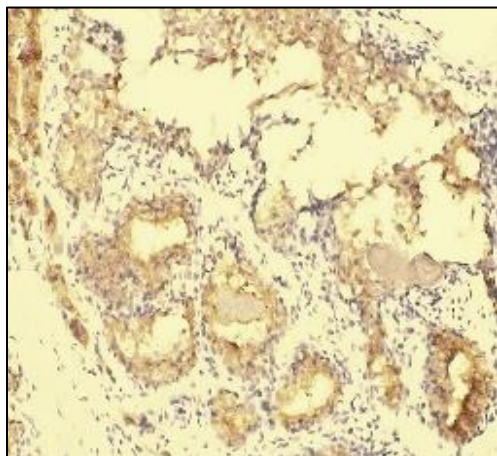
5-расм. Простата беzi саратонининг ўрта дифференцияланган аденокарцинома турида андроген реагентининг негатив реакцияси.

ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40.



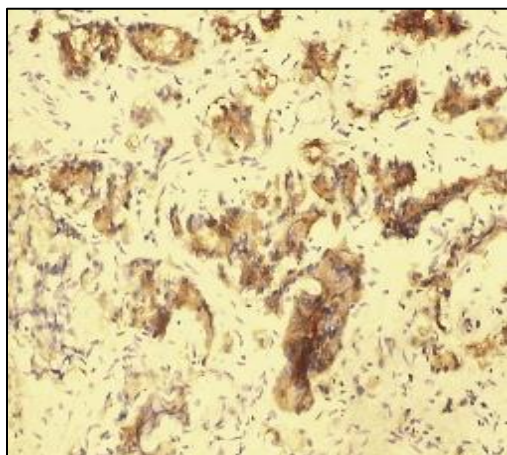
6-расм. Простата беги саратонининг паст дифференцияланган аденокарцинома турида андроген реагентнинг негатив реакцияси. ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40

Тадқиқотга олинган 30 нафар беморнинг дифференциация даражасига қараб 10 нафардан танлаб олиниб андроген реагенти орқали ўрганилди. Улардан юқори дифференциялашган аденокарциномали 10 нафарида (100%) негатив реакция кузатилди. Паст даражали позитив реакция, ўрта позитив реакция ва юқори позитив реакция кузатилмади. Простата беги саратонида 10 нафари ўрта дифференциланган аденокарцинома бўлиб, 10 нафарида (100%) негатив реакция кузатилди. Паст даражали позитив реакция, ўрта позитив реакция ва юқори позитив реакция кузатилмади. 10 нафари паст дифференциланган аденокарцинома бўлиб 10 нафарида (100%) негатив реакция кузатилди. Паст даражали позитив реакция, ўрта позитив реакция ва юқори позитив реакция кузатилмади.



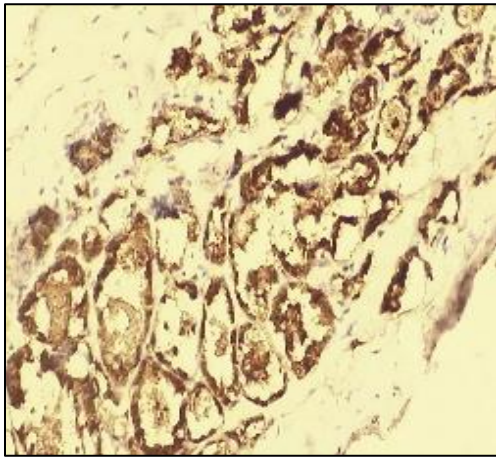
7-расм. Простата беги саратонининг юқори дифференциялашган аденокарцинома турида ПСА реагентнинг паст позитив реакцияси.

ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40.



8-расм. Простата беги саратонининг ўрта дифференциялашган аденокарцинома турида ПСА реагентининг ўрта позитив реакцияси.

ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40.



9-расм. Простата бези саратонининг паст дифференцирлашган аденокарцинома турида ПСА реагентнинг юқори позитив реакцияси.

ИГХ – Даб хромоген. Об10. Ок40.

Простата бези саратони билан касалланган 30 нафар бемор танланиб, беморларни ҳаммасида олинган натижалар ПСА реагенти орқали ўрганилди. Натижалар энгил, ўрта ва оғир даражали позитив реакция натижалари орқали баҳоланди. Тадқиқотга олинган 30 нафар беморнинг дифференциация даражаси орқали 10 нафардан танлаб олиниб баҳоланди. Улардан 10 нафари юқори дифференцияланган аденокарцинома бўлиб, негатив реакция 4 нафарида (40%), паст даражали позитив реакция 3 (30%) нафарида, ўрта позитив реакция 3 (30%) нафарида кузатилди. Юқори позитив реакция кузатилмади.

Простата бези саратонида 10 нафар ўрта дифференцияланган аденокарциномали беморларда ПСА антигени орқали ўрганилганда, улардан энгил даражали позитив 4 (40%) нафарида, ўрта даражали позитив реакция 4 (40%) нафарида ва 2 (20%) нафарида юқори позитив реакция кузатилди. Негатив реакция кузатилмади.

Простата бези саратонида паст дифференцияланган аденокарцинома ПСА реагенти орқали 10 нафар беморда иммуногистохимёвий текширув орқали ўрганилди. Улардан 1 (10%) нафарида паст позитив реакция, ўрта даражали позитив реакция 2 (20%) нафарида, юқори позитив реакция 7 (70%) нафарида кузатилди. Негатив реакция кузатилмади.

Юқорида айтиб ўтилганидек, ушбу дастур компютер моделида синовдан ўтказилди. Прогностик омил, қанчалик муҳим бўлмасин, натижага тубдан таъсир қила олмайди, чунки параллел равишда ушбу омилга қарама-қарши йўналишда таъсир қиладиган бошқа омил мавжуд бўлиши мумкин. Клиник амалиётда прогностик омилларнинг бундай аниқ тақсимланиши унчалик кенг тарқалган эмас, шунинг учун биз ҳар бир омилнинг касаллик натижаларига омил юқини баҳоладик (3-жадвалга қаранг).

Биз компютер моделида прогностик омилларга қараб омил юкламасини баҳоладик ва шу асосида прогностик алгоритм ишлаб чиқдик (3-жадвалга қаранг). Ушбу омил юкламасида чиққан сонни оддий йиғиш усули билан моделда текширилаётган симптом қанчалик яхши ёки ёмонлигини аниқладик. Бунда 23 дан 15.1 гача баллар йиғиндиси ёмон прогноз, 15,0 дан 8,1 гача баллар йиғиндиси оралик ва 8,0 дан 5,1 гача баллар йиғиндиси яхши прогноз деб қабул қилдик. Дастурнинг самарадорлиги $70 \pm 2,7\%$.

ПРОГНОСТИК АЛГОРИТМ

КРПБС касаллигининг эҳтимолий натижасини баҳолаш учун

Омил	Омил юки	Ишончлилик
ПСА <10 ng/ml	1,4	p<0,05
ПСА >10 ng/ml	3,1	p<0,05
Глиссон йиғиндиси <7	3,1	p<0,05
Глиссон йиғиндиси >7	2,4	p<0,05
Ўсма дифференциациясининг паст даражаси	2,7	p<0,01
Ўсма дифференциациясининг ўртача даражаси	2,2	p<0,05
Ўсма дифференциациясининг юқори даражаси	1,7	p<0,01
АР юқори экспрессия	2,4	p<0,05
АР ўртача экспрессияси	1,5	p<0,01
АР паст экспрессияси	0,6	p<0,05
Буйрак усти беги тестостеронининг паст кўрсаткичи	0,3	p<0,05
Буйрак усти тестостеронининг ўртача кўрсаткичи	1,4	p<0,01
Буйрак усти тестостеронининг юқори кўрсаткичи	2,2	p<0,01
CD34 нинг йўқлиги ёки паст экспрессия	0,3	p<0,01
Ўртача экспрессия CD34	2,9	p<0,05
CD34 нинг юқори экспрессия	4,2	p<0,001
Ўсма жараёнининг босқичи:		
T ₁	2,3	
T ₂	3,3	
T ₃	4,1	
T ₄	5,7	

Диссертасиянинг "Простата беги саратонининг кастрацияга резистентли шакллари даволаш" деб номланган тўртинчи бобида кастрацияга резистентли простата беги саратонини турли даволаш натижалари қийсий солиштирилиб, оптимал даволаш услуби келтирилган.

Гормонтерапиясига (90% дан ортиқ) юқори жавоб беришига қарамай, баъзи беморларда бу муолажалар кастрацияга резистентли простата беги саратони ривожланиши туфайли муваффақиятсиз тугайди.

112 беморнинг 23(20,5%) нафарида гормонтерапиясининг бирламчи ва 89 (79,5%) нафарида иккиламчи резистентлик мавжуд эди. Агар бирламчи гормонал резистентликка эга бўлган 23 беморнинг 9 тасида цитогенетик хусусиятлар билан боғлиқ бўлса, унда 14 тасида биз ҳали номаълум сабабларга кўра бирламчи гормонал резистентлик ривожланган.

4-жадвал

Бирламчи гормонал резистентлик билан оғриган беморларнинг умумий хусусиятлари

Жараён босқичи		Дифференциация	
I	-	G ₁	2 (8,7%)
II	-	G ₂	9 (39,1%)
III	16 (69,6%)	G ₃	4 (17,4%)
IV	7 (30,4%)	G ₄	8 (34,8%)
Жами 23 (100%)			

Маълумотлар жадвалидан кўриниб турибдики, юқори дифференцияланган ва паст дифференцияланган ўсмалари бўлган беморлар сони деярли бир хил эди (мос равишда 47,8 ва 52,2%). Ушбу бобда биз кастрацияга резистентлик синдромнинг бирламчи ёки иккиламчи хусусиятига, ўсманинг гистологик тузилишига, унинг дифференциациясига ва илгари қабул қилинган даволаш чораларига қараб КРПБС учун турли хил даволаш усулларини қўлладик (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

Бирламчи КРПБС билан оғриган беморларга ўтказилган терапиянинг бевосита таъсири бўйича тақсимланиши

Даволаш усули	Даволаш самарадорлиги			
	тўлиқ самара	қисман самара	стабилизация	Прогрессия
ПЭ (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	-
ПХТ (n=4)	-	3 (75%)	1 (25%)	-
Комбинацияланган терапия (n=16)	8 (50%)	5 (31,2%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)
Жами	10 (43,5%)	9 (39,1%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)

Шундай қилиб, қарши кўрсатмалар бўлмаган тақдирда КРПБС учун энг самарали даволаш простатэктомия (ПЭ) ҳисобланади. Фақат нур терапия ёки дори-дармонларни даволаш ижобий натижаларга эришиш учун етарли эмас, шунинг учун шифокорлар, агар жарроҳлик даволашнинг иложи бўлмаса, даволанишнинг комбинацияланган курсини ўтказиш учун барча чораларни кўришлари керак.

6-жадвал

Иккиламчи КРПБС билан оғриган беморларнинг даволанишга қараб тақсимланиши

Даволаш усули	Бемор сони	%
ПЭ + ГТ	10	11,2
ПЭ + ПХТ	14	15,7
НТ + ПХТ	21	23,6
НТ + ГТ	14	15,7
ПХТ + ГТ	30	33,7
Жами	89	100

Абиратерон 54 нафар беморда турли хил комбинацияларда ишлатилган. Бизнинг ишимизнинг асосий вазифаларидан бири ушбу препаратнинг КРПБСни даволашда роли ва ўрнини аниқлаш эканлигини ҳисобга олиб, биз ушбу препаратнинг асоратларини таҳлил қилдик. Абиратерон билан даволашда қуйидаги ножўя таъсир ва асоратлар кузатилган (7-жадвалга қаранг).

7-жадвал

Абиратерон билан даволашнинг ножўя таъсир ва асоратлари

Ножўя таъсири ва асоратлари	Беморлар сони	%
Жигар томонидан	27	50
Сийдик чиқариш тизимидан	10	18,5
Юрак қон-томир системаси томонидан	13	24,1
Ошқозон-ичак тракти томонидан	19	35,2
Мушак - скелет тизимидан	1	1,9
Эндокрин тизим томонидан	2	3,7
Нафас олиш тизимидан	-	-
Лаборатория кўрсаткичлари бўйича	41	75,9

Даволашнинг бевосита натижаси 85 нафар бемор томонидан, режалаштирилган даволанишнинг асосий босқичи тугагандан сўнг, бирламчи ўсма ва иккиламчи тугунлар ҳажмининг объектив пасайиши, ПСАнинг пасайиши (ПСА кўпайган беморларда) ва беморларнинг субъектив ҳиссиётлари баҳоланди (8-жадвалга қаранг).

8-жадвал

КРПБС билан оғриган беморларни даволашнинг бевосита натижаси

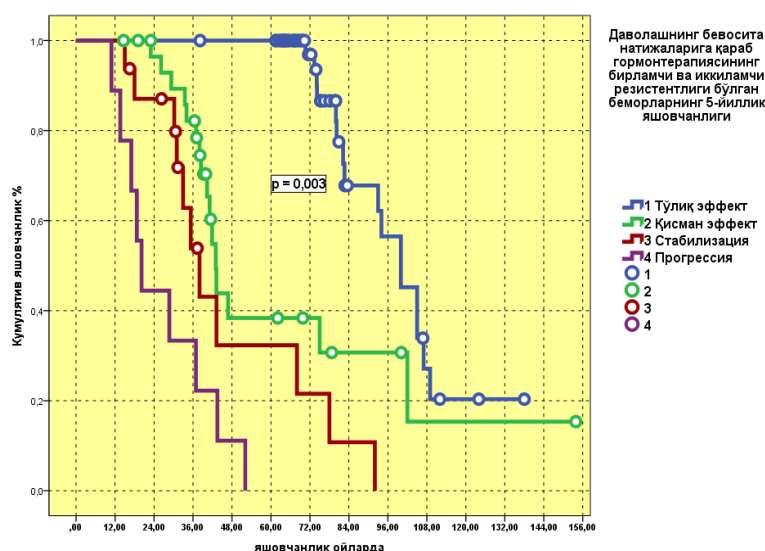
Даволаш усуллари	Даволаш самадорлиги			
	тўлиқ самара	қисман самара	Стабилизация	прогрессия
ПЭ +ГТ (n=10)	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	-
ПЭ+ПХТ (n=13)	7 (53,8%)	5 (38,5%)	1 (7,7%)	-
НТ+ПХТ (n=19)	9 (47,4%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)
НТ+ГТ (n=13)	6 (46,2%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)
ПХТ+ГТ(n=30)	15 (50%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	3 (10%)
Жами=85	42 (49,4%)	23 (27,1%)	14 (16,5%)	6 (7,0%)

Амалиётдан кейинги оғир даврга қарамай, баъзи даволаш усуллари радикал ПЭ ва ПХТ абиратерон билан бирга қўлланганда беморларда энг яхши натижалари қайд этилди. Нур терапиясининг турли хил комбинациялари аввалги даволаш усулларига қараганда самарасиз бўлиб чиқди.

Узоқ натижалар мослаштирилган Каплан-Майер усули билан баҳоланди.

Даволашнинг бевосита натижаларига қараб, гормонтерапиясининг бирламчи ва иккиламчи резистентлиги бўлган беморларнинг 5 йиллик яшовчанлик даражаси

Бевосита натижа	Бирламчи КРПБС (n=23)	Иккиламчи КРПБС (n=85)	Ишонччилик
Тўлиқ самара (n=52)	7 (13,5%)	29 (55,8%)	p=0,003
Қисман самара (n=31)	2 (6,5%)	13 (41,9%)	p=0,003
Стабилизация (n=16)	-	5 (31,3%)	p=0,003
Прогрессия (n=9)	-	-	p=0,003
Жами (n=108)	9 (8,3%)	47 (43,5%)	p=0,003



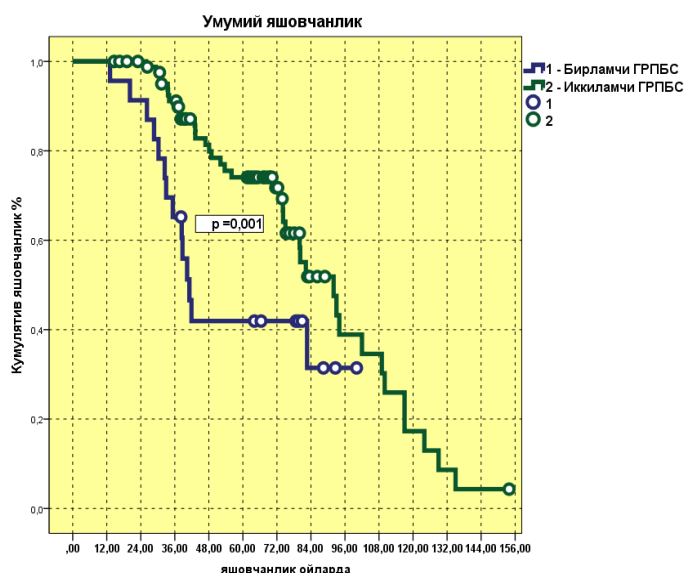
10-расм Беморларнинг даволанишдан кейин 5 йиллик яшовчанлик даражаси график тарзда тақдим этилган

Жадвалдаги маълумотлар шуни кўрсатадики, даволанишнинг бевосита натижасини баҳолашда прогрессив беморларда жараёндан олдин яшаш имконияти бўлмаган. Даволанишнинг тўлиқ тўғридан-тўғри самараси билан 5 йил ва ундан кўп яшовчанлик эҳтимоли беморларнинг - 69,3% ни, қисман самара - 48,4% ни, узоқ муддатли стабилизация - 31,3% ни ташкил этди (p=0,003).

10-жадвал.

Прогностик кўрсаткичга қараб гормонтерапиясига бирламчи ва иккиламчи резистентликка эга беморларнинг 5 йиллик яшаш кўрсаткичи

Прогностик индекс	Бирламчи КРПБС (n= 23)	Иккиламчи КРПБС (n= 85)	Ишонччилик
<8	9 (39,1%)	44 (51,8%)	p=0,001
8,1 – 15	-	3 (3,5%)	p=0,001
>15	-	-	p=0,001
Жами n=108	9 (8,3%)	47 (43,5%)	p=0,001

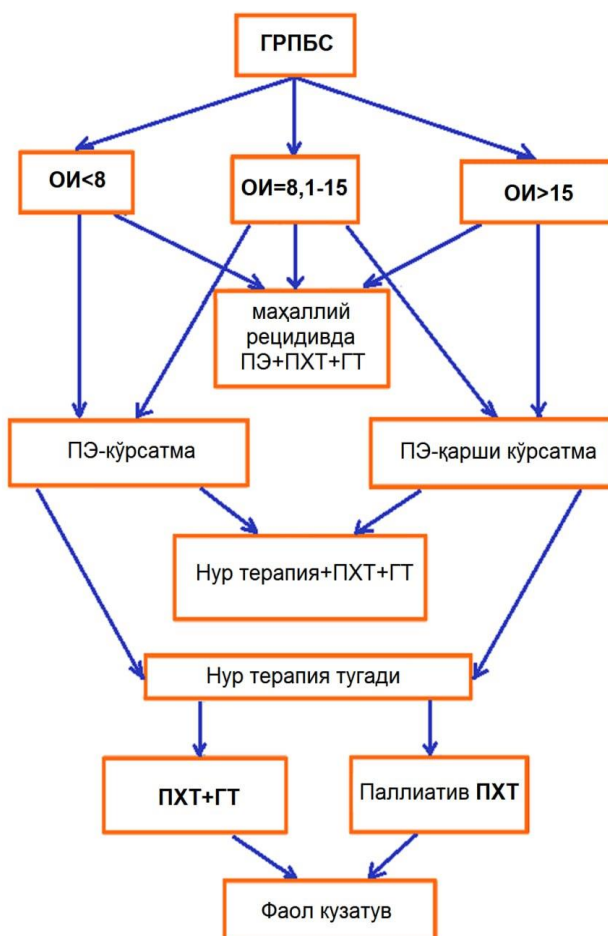


11-расм. Прогностик кўрсаткичга қараб 5 йиллик яшаш кўрсаткичи график тарзда тақдим этилган

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, 5 йиллик яшаш кўрсаткичи - 51,8% ни ташкил этди, шундан простата саратонининг бирламчи гормонал резистентлиги - 8,3% ва иккиламчи резистентлиги - 43,5%.

Прогностик алгоритмга ва КРПБС даволаш тажрибасига асосланиб, биз беморларни даволаш тактикасини танлаш алгоритмини ишлаб чиқдик.

КРПБС даволаш алгоритми



ХУЛОСАЛАР

"Кастрацияга резистентли простата бези саратонини даволашнинг замонавий усуллари" мавзусидаги фалсафа doctor (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Простата бези саратони гормонларга резистентлигининг бошланиши энг муҳим прогностик омиллар, яъни Глисон суммаси, ўсманинг дифференциация даражаси, ПСА миқдори, андроген рецепторлари экспрессияси ва CD34 натижалари йиғиндисига асосланиб аниқланади.

2. Ўтказилган тизимли терапиянинг бевосита натижалари даволашнинг узоқ муддатли натижалари билан узвий боғлиқ бўлиб, даволашнинг бевосита натижалари ўрганилганда, тўлиқ самара – 49,4%, қисман самара – 27,1%, стабилизация – 16,5% ва ўсма прогрессияси 7.0% ҳолатларда кузатилди.

3. Кастрацияга резистент простата бези саратонини таргет препаратларидан абиратерон билан даволашда, 5 йил ва ундан кўп яшовчанлик имконияти тўлиқ самара кузатилганда беморларнинг - 69,3 фоизида, қисман самарада – 46,9 фоизида ва стабилизацияда – 31,3 фоизида аниқланди.

4. Беморларда ўсма рецепторлари ҳолати ва прогноз омилларига қараб, кастрацияга резистент простата бези саратонини юқори эҳтимоллик жадвалидаги маълумотларини йиғиш, касалликнинг натижасини прогноз қилиши мумкин ва ушбу прогностик дастурдан фойдаланганда йиғилган 23 дан 15,1 гача бўлган баллар – ёмон прогнозни, 15 дан 8,1 гача – оралик прогнозни ва 8,0 дан паст балларнинг йиғиндиси касалликнинг яхши прогнозини билдиради. Бунда, ушбу дастурнинг самарадорлиги $70 \pm 2,7\%$ ни ташкил қилади.

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

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

ИСКАНДАРОВ ЖАХОНГИР МАШРАБЖОН УГЛИ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КАСТРАЦИОННО-
РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете министров Республики Узбекистан за номером B2024.2.DSc/Tib4589.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.cancercenter.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Бойко Елена Владимировна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Мухамедаминов Шухрат Каримджанович доктор медицинских наук, профессор Абдурахмонов Дониёр Комилжонович доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии по присуждению ученых степеней (адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2024 года).

М.Н. Тилляшайхов
председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев
ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков
председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире рак простаты является глобальной социально-экономической проблемой, и наблюдается рост числа случаев заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...ежегодно регистрируется около 1,4 миллиона новых случаев рака простаты...»¹, на его долю приходится 14,1% всех опухолей, впервые диагностированных у мужчин. Рак простаты — наиболее часто диагностируемый рак у мужчин после рака легких. В некоторых странах, например в США, рак простаты является наиболее распространенным раком у мужчин. Рост числа вновь диагностированного рака предстательной железы (РПЖ) и смертности от него за последнее десятилетие потребовал совершенствования современной диагностики и комплексного лечения заболевания, что является одной из актуальных проблем современной современной медицины.

В мировой медицине проводится ряд исследований и разработок по распространенности, диагностике и лечению РПЖ. Многоцентровые исследования показали, что увеличение заболеваемости и смертности от РПЖ у пациентов связано с увеличением возраста пациента. Естественная эволюция роста РПЖ неизбежно приводит к состоянию андрогенрезистентности. Каstrationно-рефрактерный рак предстательной железы (КРРПЖ) остается тяжелой формой рака простаты, и в настоящее время не существует лечения, которое могло бы привести к эффективному повышению выживаемости в связи с этим поиск новых методов лечения приобретает особую актуальность.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе внедрение мер, направленных на раннюю диагностику и эффективное лечение онкологических заболеваний. В связи с этим в рамках повышения уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень в соответствии с семью приоритетами новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы были определены «...повышение качества квалифицированного обслуживания населения в первичной медико-санитарной службе...»² Исходя из этих задач, реализация научных исследований, направленных на совершенствование диагностики и лечения рака предстательной железы, резистентного к кастрации, выявление онкомаркеров, оценку экспрессии генов с помощью иммуногистохимического метода, применение современных методов различных диагностик и методов лечения, является одной из актуальных проблем современной онкологии на сегодняшний день. Все вышесказанное с уверенностью свидетельствует о том, что данная проблема актуальна, и целесообразно проводить исследования по выявлению факторов риска и онкомаркеров данного патологического

¹ Данные ВОЗ за 2018 год.

² Указ Президента Республики Узбекистана от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

процесса, совершенствуя новые подходы, направленные на раннюю диагностику и прогнозирование.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», в постановлениях Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах», и от 27 мая 2021 года № ПП-5130 «О дальнейшем совершенствовании системы оказания гематологической и онкологической помощи населению», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан по разделу VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последнее десятилетие отмечается значительный рост заболеваемости раком предстательной железы у мужчин среди онкологических заболеваний. Несмотря на широкое применение простатического специфического антигена (ПСА), трансректального ультразвукового исследования и других современных методов диагностики в системе здравоохранения, доля больных раком предстательной железы (III-IV стадии) остается высокой и составляет 65-68% (Матвеев В.Б. 2019). За последние 10 лет в Республике Узбекистан улучшились показатели раннего выявления рака предстательной железы (I и II стадии), при этом, если в 2015 году 23,1% пациентов были выявлены на ранней стадии, то в 2022 году этот показатель составил 33,6%. Доля пациентов с III стадией РПЖ снизилась с 47,6 до 35,7% (Тиллашайхов М.Н., 2022). По данным Американского онкологического общества (US Cancer Society), несмотря на то что рак предстательной железы является наиболее распространенным видом злокачественной опухоли у мужского населения планеты, около 30% этих пациентов испытывают рецидивы заболевания даже после радикального лечения. О. Сартор и другие (2018) установили, что большинство рецидивов рака простаты первоначально реагируют на андрогенную депривационную терапию (АДТ), однако в конечном итоге развивается резистентность, и рак простаты переходит из чувствительной в кастрационно-резистентную форму (КРРПЖ). Большинство клинических испытаний, в которых оценивались новые терапевтические средства у мужчин с КРРПЖ, были успешными. Однако главная задача на будущее — показать и доказать эффективность новых препаратов по сравнению с предыдущими. Эта гипотеза вытекает из присутствия во многих современных исследованиях пациентов с

неэффективной комбинацией новых препаратов или лекарственных форм. Понимание механизмов действия лекарственных препаратов имеет первостепенное значение и позволяет разрабатывать таргетную противоопухолевую терапию.

В Узбекистане были проведены исследования, направленные на современную диагностику и эффективное лечение рака предстательной железы, то есть была доказана эффективность гипертермии при лечении рака предстательной железы (Пармонов А.Х., 2008); продемонстрированы молекулярно-генетические факторы прогнозирования индуктора апоптоза p53, индуктора апоптоза Bcl2 и маркера пролиферации злокачественных опухолевых клеток Ki-67 (Низамов Д.М., 2012); изучена роль фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF) и были получены эффективные результаты с помощью иммунохимического анализа и при таргетной терапии при метастатических злокачественных опухолевых заболеваниях (Рахимов Н.М., 2019); усовершенствованы диагностика и лечение местнораспространенного рака предстательной железы (Саломов М.С., 2024), а также проведены другие исследования. На сегодняшний день в Узбекистане проведены научно-исследовательские работы в области специфического, хирургического лечения и эпидемиологии РПЖ, но на кастрационно-резистентных стадиях этого заболевания, по шкалу Глисона, степени дифференцировки, уровни ПСА, андрогенных рецепторов (AR), клинической значимости результатов исследования на CD34 недостаточно научных исследований. Все вышеизложенное является необходимым условием для разработки алгоритмов лечения РПЖ с кастрационной резистентностью, основанных на сумме Глисона, уровне дифференцировки, ПСА, CD34, экспрессии андрогенных рецепторов, которые являются прогностическими критериями повышения гормональной резистентности у пациентов с повышенным риском развития опухоли до и после лечения рака предстательной железы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Республиканского центра специализированной онкологии и радиологии.

Цель исследования: улучшение результатов лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы путем применения мультидисциплинарного подхода и определения молекулярно-биологических факторов прогноза

Задачи исследования:

определить начало гормонорезистентности рака предстательной железы после лечения в зависимости от выраженности факторов прогноза;

изучить интенсивность развития гормонорезистентности рака предстательной железы в зависимости от проведенного основного курса лечения;

изучить эффективность таргетной гормонотерапии абиратероном в лечении рака предстательной железы;

разработать алгоритм лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы в зависимости от рецепторного статуса опухоли и факторов прогноза.

Объект исследования. В качестве объекта исследования были взяты 192 пациента с раком простаты, проходившие лечение в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и Ташкентском городском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (2008 - 2022 гг).

Предметами исследования являются полученные гистологические препараты от пациентов с диагнозом рака предстательной железы и материалы информационного регистра опухолевых заболеваний, выписки из истории болезни и амбулаторных карт.

Методы исследования. В диссертационной работе использовались антропометрические, лучевые, патогистологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

доказано, что на основе суммы Глисона, степени дифференциации опухоли, уровня ПСА, экспрессии андрогенных рецепторов и результатов исследования на CD34 можно определить развитие кастрационно-резистентного состояния у пациентов с раком простаты после лечения;

доказано, что при раке предстательной железы при развитии резистентности к кастрации наблюдается повышение микрососудистой плотности и ангиогенеза, снижение функции антибластомной защиты в клетках, увеличение частоты рецидивов опухоли и метастазирования через кровеносные сосуды;

обосновано проведение таргетной терапии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, при уровне Глисона выше 7, низкой экспрессии андрогенных рецепторов, уровне ПСА выше 20 нг/мл, при высокой экспрессии CD34;

доказано, что при гормонально-резистентном раке предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, после таргетной терапии, за счет повышения кумулятивной эффективности клеток, наблюдается снижение степени рецидивирования, регрессия заболевания и улучшение качества жизни пациентов.

Практическая значимость исследования:

при резистентном к кастрации раке предстательной железы разработаны критерии выявления пациентов с повышенным риском развития опухоли до и после лечения на основе суммы Глисона, степени дифференцировки, уровня ПСА, CD34 и экспрессии рецепторов андрогенов;

в результате применения алгоритма лечения, разработанного с учетом

прогностических факторов, удалось добиться того, что при лечении больных резистентным к кастрации раком простаты не проводятся ненужные курсы гормональной и химиотерапии, а им проводится целенаправленное таргетное, лучевое и хирургическое лечение с четкой направленностью;

применение предложенного метода лечения у пациентов с резистентным к кастрации раком простаты привело к улучшению качества жизни пациентов, увеличению продолжительности жизни, сокращению количества койко-дней и экономии бюджетных средств.

Достоверность результатов исследования.

Теоретические подходы и методы, использованные в исследовании, методологическая правильность проведенных исследований, достаточность числа обследованных пациентов, обработка с использованием современных взаимодополняющих клинико-экспериментальных, функциональных, биохимических, морфологических и статистических методов, а также разработка новых подходов к диагностике и лечению кастрационно-резистентного рака простаты по сравнению с международным и местным опытом, все это объясняет достоверность полученных результатов исследования, подтвержденных компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов проведенного исследования заключается в том, что они вносят значительный вклад в изучение проблемы диагностики и лечения КРРПЖ, а полученные результаты и выводы могут быть использованы отдельно в учебном процессе клинических ординаторов и магистров.

Практическая значимость диссертационной работы заключается во внедрении в практику прогностической программы для определения клинического течения и ответа на лечение кастрационно-резистентного рака предстательной железы, которая позволит с высокой точностью определить прогноз КРРПЖ. Разработан алгоритм диагностики и лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы, с учетом прогностических критериев, позволяющий улучшить отдаленные результаты лечения КРРПЖ.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 25 июня 2024 года № 1:

внедрена в практику *первая научная новизна*: доказанно, что на основе суммы Глисона, степени дифференциации опухоли, уровня ПСА, экспрессии андрогенных рецепторов и результатов исследования на CD34 можно определить развитие кастрационно-резистентного состояния у пациентов с раком простаты после лечения, приказом №56 от 13 апреля 2024 года Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и №35 от 15 апреля 2024 года Сурхандарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем*: предложенная впервые знания о том, что при раке предстательной

железы каstrationная резистентность развивается за счет суммы Глисона, степени дифференциации опухоли, уровня ПСА, CD34 и экспрессии андрогенных рецепторов, путем предотвращения необоснованного проведения гормонотерапии, химиотерапии в амбулаторных, иногда стационарных условиях, внедрен эффективный путь лечения. **Экономическая эффективность научной новизны**, заключающаяся в выявлении связи каstrationной резистентности при раке предстательной железы с суммой Глисона, степенью дифференциации опухоли, уровнем ПСА, CD34 и экспрессией андрогенных рецепторов, проявилась в оптимизации лечебной стратегии. Благодаря полученным знаниям стало возможным предотвратить нецелесообразное назначение гормонотерапии и химиотерапии как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Внедрение рационального подхода к лечению позволило достичь экономии средств государственного бюджета на 21,5%. **Вывод:** благодаря знанию о том, что при раке предстательной железы развивается каstrationная резистентность, которая зависит от суммы Глисона, степени дифференциации опухоли, уровня ПСА, CD34 и экспрессии андрогенных рецепторов, можно предотвратить необоснованное проведение гормонотерапии и химиотерапии в амбулаторных и иногда стационарных условиях. Это позволит повысить качество жизни пациентов и сэкономить 21,5% бюджетных средств на каждого больного за курс лечения, сократив время пребывания в стационаре. Таким образом, будет достигнуто улучшение качества жизни пациентов и снижение расходов на лечение.

внедрена в практику **вторая научная новизна:** доказанно, что при раке предстательной железы при развитии резистентности к кастрации наблюдается повышение микрососудистой плотности и ангиогенеза, снижение функции антибластомной защиты в клетках, увеличение частоты рецидивов опухоли и метастазирования через кровеносные сосуды — приказом № 56 от 13 апреля 2024 года Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и № 35 от 15 апреля 2024 года Сурхандарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** благодаря знанию о том, что при раке предстательной железы при развитии резистентности к кастрации наблюдается повышение микрососудистой плотности и ангиогенеза, снижение функции антибластомной защиты в клетках, увеличение частоты рецидивов опухоли и метастазирования через кровеносные сосуды, могут быть улучшены результаты лечения рака предстательной железы путем внедрения эффективных путей с использованием этих параметров. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** за счет внедрения знания о том, что при раке предстательной железы при развитии резистентности к кастрации наблюдается повышение микрососудистой плотности и ангиогенеза,

снижение функции антибластомной защиты в клетках, увеличение частоты рецидивов опухоли и метастазирования через кровеносные сосуды, достигнута экономия средств государственного бюджета на 9,2%. **Вывод:** внедрение знания о том, что при раке предстательной железы при развитии резистентности к кастрации наблюдается повышение микрососудистой плотности и ангиогенеза, снижение функции антибластомной защиты в клетках, увеличение частоты рецидивов опухоли и метастазирования через кровеносные сосуды, позволит повысить качество жизни пациентов, сэкономить 9,2% бюджетных средств на одного больного за курс, за счет сокращения времени пребывания в стационаре и улучшить качество жизни;

внедрена в практику **третья научная новизна:** обоснованно проведения таргетной терапии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, при уровне Глисона выше 7, низкой экспрессии андрогенных рецепторов, уровне ПСА выше 20 нг/мл, при высокой экспрессии CD34, приказом №56 от 13 апреля 2024 года Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и №35 от 15 апреля 2024 года Сурхандарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** проведение таргетной терапии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀ при уровне Глисона выше 7, низкой экспрессии андрогенных рецепторов, уровне ПСА выше 20 нг/мл, при высокой экспрессии CD34 позволит улучшить диагностику и лечение больных и приведет к сокращению количества койко-дней. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** проведение таргетной терапии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, при уровне Глисона выше 7, низкой экспрессии андрогенных рецепторов, уровне ПСА выше 20 нг/мл, при высокой экспрессии CD34 позволит сократить количество койко-дней, достигнуть экономии средств государственного бюджета на 11%. **Вывод:** проведение таргетной терапии при кастрационно-резистентный рак предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, при уровне Глисона выше 7, низкой экспрессии андрогенных рецепторов, уровне ПСА выше 20 нг/мл, при высокой экспрессии CD34 позволит повысить качество жизни пациентов и сэкономить 11% бюджетных средств на одного больного за курс за счет сокращения времени пребывания в стационаре;

внедрена в практику **четвертая научная новизна:** доказанно, что у пациентов с гормонально-резистентным раком предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, после таргетной терапии, за счет повышения кумулятивной эффективности, наблюдаются снижение частота рецидивов, регрессия заболевания и улучшение качества жизни пациентов, приказом №56 от 13 апреля 2024 года Сырдарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и №35 от 15 апреля 2024 года Сурхандарьинского филиала

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии. **Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:** выявление снижения частота рецидивов, регрессии заболевания при гормонально-резистентном раке предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀ после таргетной терапии, за счет повышения кумулятивной эффективности, привело к улучшению результатов лечения и качество жизни пациентов. **Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем:** за счет выявления снижения степени рецидивирования, регрессии заболевания и улучшения качества жизни пациентов при гормонально-резистентном раке предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, после таргетной терапии, за счет повышения кумулятивной эффективности, достигнута экономия средств государственного бюджета на 9,2%. **Вывод:** выявление снижения частота рецидивов, регрессия заболевания и улучшения качества жизни пациентов при гормонально-резистентным раком предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, после таргетной терапии, за счет повышения кумулятивной эффективности, позволит повысить качество жизни пациентов и сэкономить 9,2% бюджетных средств на одного больного за курс, за счет сокращения времени пребывания в стационаре.

Представлено в Министерство здравоохранения письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии №1 от 25 июня 2024 года по внедрению в другие учреждения здравоохранения вышеизложенных четырех научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Ж.М. Искандарова «Современные подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы».

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на трех научно-практических конференциях, в том числе на одной международной и двух республиканских.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них четыре статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе две в республиканских и две в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация в общем виде состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных,

происходит внедрение в практику результатов.

В первой главе диссертации — исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации «**Современные подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы**» (обзор литературы), излагается обзор зарубежной и отечественной литературы. В настоящем обзоре проведен анализ современной научной литературы, посвященный распространенности, этиологии и патогенезу РПЖ, а также состояние современных методов его диагностики.

Автором были проанализированы плюсы и минусы применения различных современных методов диагностики, особенности и показания к применению, а также выбран авторский подход к поиску решения проблемы.

Вторая глава диссертации посвящена теме «**Материалы и методы**». Данное исследование было основано на клиническом материале больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРРПЖ), находившихся в онкоурологическом отделении РСНПМЦОиР под наблюдением с 2008 по 2022 год.

Были проанализированы истории болезни, амбулаторные карты и анкетированы 112 больных с рефрактерным раком предстательной железы стадии T₂₋₄N₁M₀, которые составили основную группу. Все больные с момента первичного подтверждения диагноза, получали лечение и находились под наблюдением только в нашей клинике. Для сравнения диагностических и прогностических программ (контрольная группа) были выделены истории болезни и амбулаторные карты 80 больных РПЖ, чувствительных к гормональной терапии.

Средний возраст больных составил 62,3±5,9 года.

Из 192 больных 115 (59,9%) - городские жители и 77 (40,1%) - сельские жители.

В исследование включены пациенты с рецидивирующим или постоянным продолженным ростом после гормонального лечения или комплексной терапии. Пациенты с отдаленными метастазами не включались в группы исследования.

Первая стадия РПЖ поражает всего 6,3% пациентов. Гистологическая дифференциация опухоли G₂₋₃₋₄ составила 75,8% (таблица 1).

Таблица 1.

Распределение больных гормонорезистентным раком предстательной железы в зависимости от стадии патологического процесса при первичном обращении.

Стадия	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	Итого
I	7 (6,3%)	-	-	-	7 (6,3%)
II	5 (4,5%)	4(3,5%)	13 (11,6%)	5 (4,5%)	27(24,1%)
III	13 (11,6%)	20(17,8%)	12 (10,7%)	7 (6,3%)	52(46,4%)
IV*	2 (1,8%)	7(6,3%)	9 (8,0%)	8 (7,1%)	26(23,2%)
Итого	27 (24,2%)	31 (27,6%)	34 (30,3%)	20 (17,9%)	112 (100%)

* IV стадия — местнораспространенный процесс без отдаленных метастазов.

В контрольной группе распределение больных по стадиям было идентичным: первая стадия диагностирована у 6 (7,5%) больных, вторая — у 18 (22,5%), третья — у 38 (47,5%) и четвертая — у 18 (22,5%) больных. Дифференцировка опухоли выглядела следующим образом: G₁ — 6 (7,5%), G₂ — 11 (13,75%) G₃ — 37 (46,25%) и G₄ — 26 (32,5%).

Информация о первоначальных результатах исследования была упорядочена в форме электронной матрицы с помощью стандартного программного обеспечения (MS Excel), что позволило автоматизировать проведение статистических расчетов, разделение на группы сравнения, представить логическую оценку показателей в виде таблиц и графиков.

Ультразвуковое исследование проводили всем больным. При УЗИ оценивали состояние мочевыделительной системы (почки, ЧЛС, мочеточники, мочевой пузырь, предстательная железа), органы брюшной полости, забрюшинного пространства, зоны регионарного метастазирования. Отдельно хотим отметить роль трансректального ультразвукового исследования (ТрУЗИ).

При РПЖ радиологические методы исследования и радиоизотопная диагностика в основном используются для диагностики метастазов (в костях, легких, печени, регионарных и отдаленных лимфатических узлах). Если наблюдалась боль в костях, уровень ПСА был более 20 нг/мл и шкала Глисона не менее 7, проводилась остеосцинтиграфия и рентгенологическое исследование зон хранения изотопов. Для оценки состояния регионарных лимфатических узлов была проведена компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография органов малого таза. МРТ была проведена для выявления местного распространения первичной опухоли простаты.

Позиционно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) использовалась для обнаружения отдаленных метастазов.

Для уменьшения количества ложноположительных результатов теста на ПСА изучались различные параметры ПСА с незначительным увеличением его уровня (4-10 нг/мл).

Для того чтобы подтвердить диагноз РПЖ, всем пациентам была сделана биопсия простаты из пальпируемого узла или, по крайней мере, из 6-12 точек под контролем ТРУЗИ (системная биопсия).

Вторая глава диссертации называется **«Диагностика гормонорезистентного рака простаты»**. В этой главе гормональная резистентность опухоли у пациентов определяется сразу после начала лечения, в то время как у других она развивается после нескольких месяцев успешного лечения с помощью гормональной терапии. Тем не менее, до сих пор нет характерных признаков и надежных критериев для определения первичной и вторичной формы гормональной резистентности, что затрудняет выбор адекватной терапии для каждого пациента с РПЖ.

Был проведен ретроспективный анализ истории болезни больных, клинического и биохимического течения на предмет зависимости от

вероятности развития гормонорезистентности у больных РПЖ с клинически негенерализованными формами, используя следующие прогностические критерии:

- 1) с благоприятным прогнозом: сумма Глисона <6 и ПСА <10 нг/мл;
- 2) с промежуточным прогнозом: ПСА 10-20 нг/мл или сумма Глисона 7;
- 3) с неблагоприятным прогнозом: сумма Глисона >7 или ПСА >20 нг/мл (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от прогностических признаков

Прогноз	Количество пациентов	%	p
Благоприятный	21	18,8	<0,01
Промежуточный	38	33,9	<0,05
Неблагоприятный	53	47,3	<0,01

В процессе научного исследования мы составляли и отвергали множество комбинаций прогностических факторов. Наиболее отвечающей на наши требования на сегодняшний день, исходя из наших возможностей, оказалась прогностическая программа, включающая комбинацию из следующих признаков: ПСА, сумма Глисона, степень дифференцировки, уровень экспрессии андрогенных рецепторов, CD34.

Иммуногистохимическое исследование проводится для анализа различных процессов. Оно направлено на выявление молекулярных структур в клетках, изучение их расположения, распространенности и гистогенеза опухолевых заболеваний, а также наблюдение за развитием предраковых процессов. Также оно позволяет выявить прогностические осложнения заболеваний, определить стадии опухолей и выбрать тактику лечения, а также проводить динамический мониторинг и контроль процессов лечения. Это исследование также важно для выявления групп риска, подверженных опухолевым заболеваниям. Для иммуногистохимического исследования было отобрано 30 пациентов, из которых 10 имели высокодифференцированную, 10-среднедифференцированную и 10-низкодифференцированную аденокарциному.

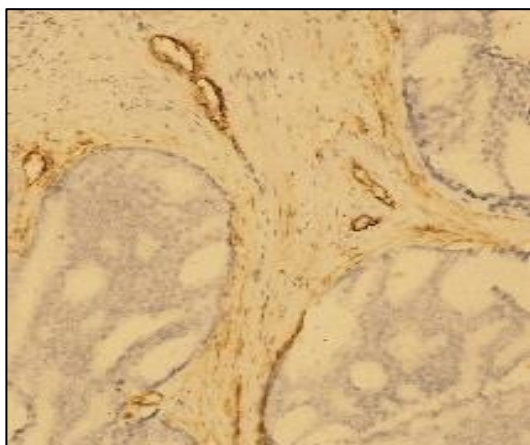


Рис1. Положительная реакция на реагент CD34 при высокодифференцированном типе аденокарциномы рака простаты. В поле зрения наблюдается до 5-10 сосудов. ИГХ- Даб хромаген. Объектив10. Окуляр 40.

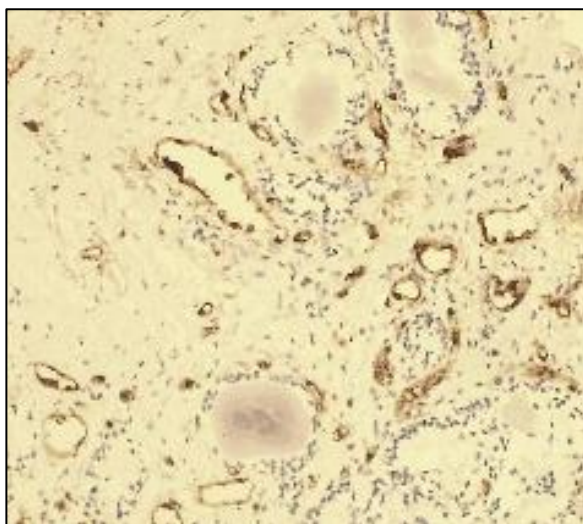


Рис 2. Положительный ответ на реагент CD34 при среднем типе дифференцированной аденокарциномы рака простаты. В поле зрения до 15-20 сосудов. ИГХ- Даб хромаген. Объектив10.Окуляр 40.

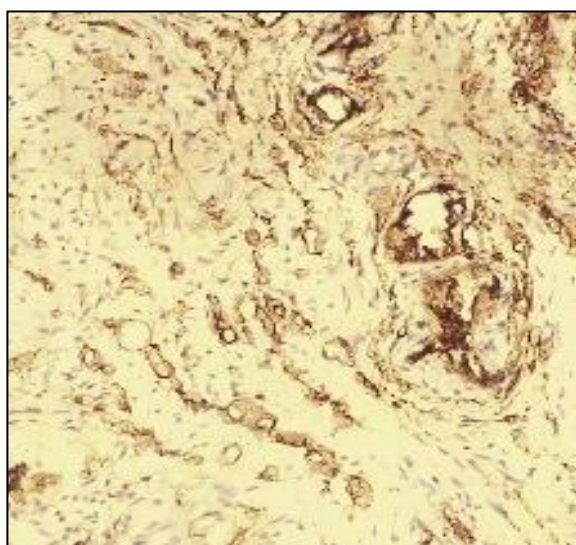


Рис 3. Положительная реакция на реагент CD34 при раке простаты низкодифференцированного типа аденокарциномы. В поле зрения видно до 30-40 сосудов. ИГХ- Даб хромаген. Объектив10.Окуляр 40.

Результаты с помощью реагента CD34 оценивались путем изучения сосудистой сети опухоли и ее зависимости от характера метастазирования в соседние органы. Полученные данные оценивались по результатам отрицательной и положительной реакции. У всех 30 пациентов (100%) наблюдался положительный ответ. Состояние негативной реакции не наблюдалось.

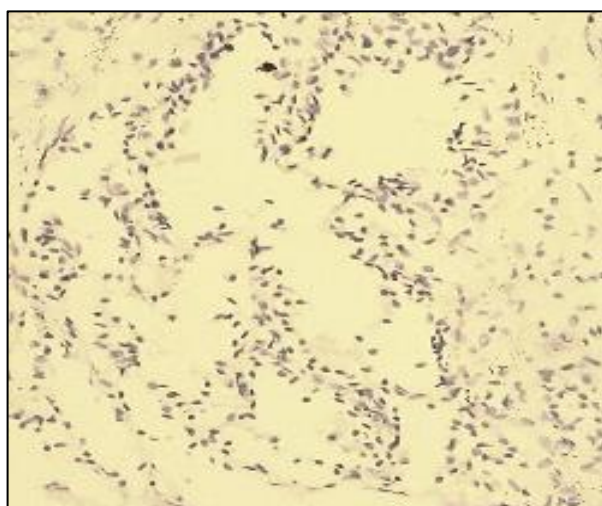


Рис 4. Отрицательная реакция андрогенного реагента при высокодифференцированном типе аденокарциномы рака простаты.

ИГХ- Даб хромаген.
Объектив10.Окуляр 40

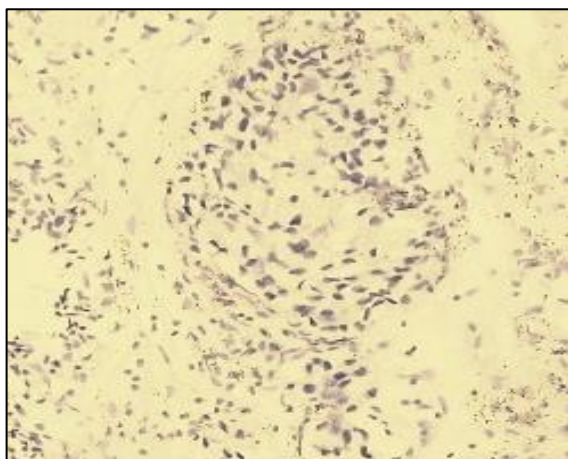


Рис 5. Отрицательная реакция андрогенного реагента при аденокарциноме среднедифференцированного типа рака простаты.

ИГХ- Даб хромаген.
Объектив10.Окуляр 40

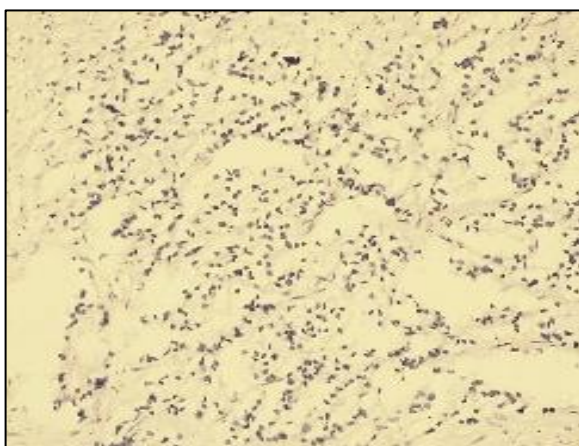


Рис 6. Отрицательная реакция андрогенного реагента при низкодифференцированном типе аденокарциномы рака простаты.

ИГХ- Даб хромаген.
Объектив10.Окуляр 40

Из 30 пациентов, участвовавших в исследовании, 10 были выбраны в зависимости от степени дифференцировки и изучены с помощью реагента андрогенов. Из них у 10 (100%) пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой наблюдалась отрицательная реакция. Низкая, средняя и высокая положительные реакции не наблюдались. При раке простаты у 10 пациентов была аденокарцинома средней дифференцировки наблюдалась отрицательная реакция. Низкая, средняя и высокая положительные реакции не наблюдались. У 10 была низкодифференцированная аденокарцинома, у них наблюдалась отрицательная реакция.

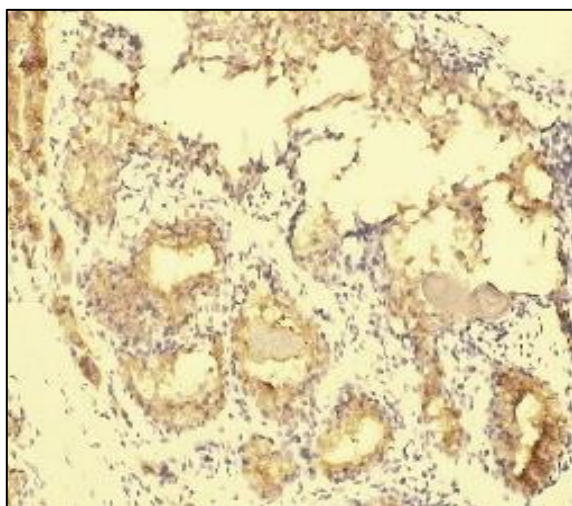


Рис 7. Низкая положительная реакция реагента ПСА при высокодифференцированном типе аденокарциномы рака простаты.

ИГХ- Даб хромаген.
Объектив10.Окуляр 40

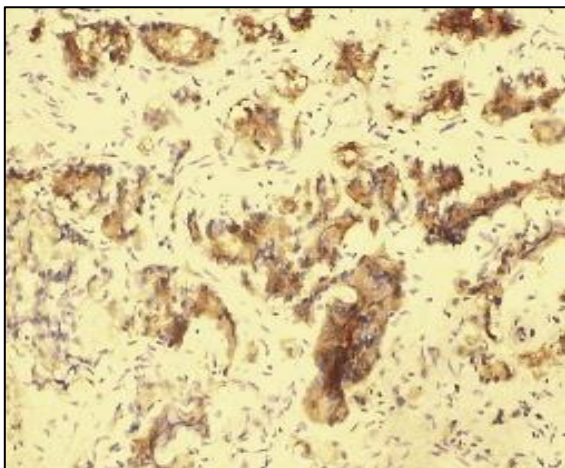


Рис 8. Средняя положительная реакция на реагент ПСА при раке простаты среднедифференцированного типа аденокарциномы.

ИГХ- Даб хромаген.
Объектив10.Окуляр 40

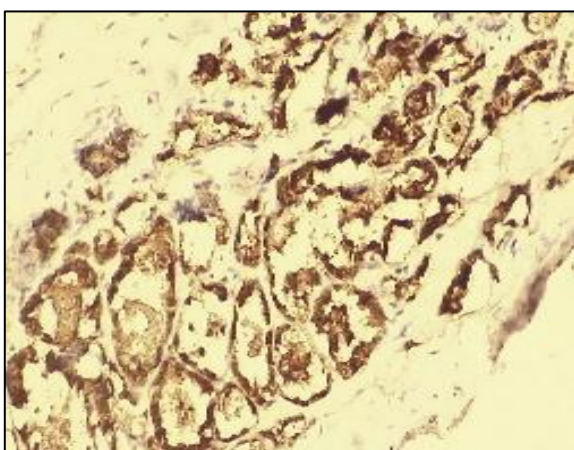


Рис 9. Высокая положительная реакция реагента ПСА при низкодифференцированном типе аденокарциномы простаты.

ИГХ- Даб хромаген.
Объектив10.Окуляр 40

Были отобраны 30 пациентов с раком предстательной железы, и результаты, полученные у всех пациентов, были изучены с помощью реактива ПСА. Результаты оценивались по результатам положительных реакций легкой, средней и тяжелой степени. В исследование было включено 30 пациентов, из которых 10 были отобраны для оценки по степени дифференцировки. Из них 10 пациентов были с высокодифференцированными аденокарциномами, отрицательная реакция наблюдалась у 4 человек (40%), слабая положительная реакция — у 3 человек (30%) и средняя положительная реакция — у 3 человек (30%). Высокой положительной реакции не наблюдалось.

При исследовании с использованием ПСА-реагента у 10 пациентов с аденокарциномой средней дифференцировки, из них у 4 (40%) пациентов была обнаружена слабая положительная реакция, у 4 (40%) — умеренная положительная реакция, и у 2 (20%) — высокая положительная реакция. Отрицательная реакция не наблюдалась.

Десять пациентов с РПЖ были обследованы с помощью иммуногистохимического исследования с использованием реагента ПСА для низкодифференцированной аденокарциномы. Из них слабая положительная реакция наблюдалась у 1 (10%), умеренная положительная реакция — у 2 (20%) и высокая положительная реакция — у 7 (70%). Отрицательной реакции не наблюдалось.

Как было сказано выше, данная программа была апробирована в компьютерной модели. Прогностический фактор, каким бы он ни был весомым, в отдельно взятом виде не может кардинально влиять на течение и исход события, так как может параллельно существовать другой фактор, который в противовес этому фактору может влиять в противоположном направлении. В клинической практике такое четкое распределение прогностических факторов встречается не так часто, в связи с чем мы оценивали факторную нагрузку каждого фактора на исход заболевания (таблица 3).

Таблица 3.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

для оценки вероятного исхода заболевания кастрационнорезистентного рака предстательной железы

Фактор	Факторная нагрузка	Достоверность
ПСА <10 нг/мл	1,4	p<0,05
ПСА >10 нг/мл	3,1	p<0,05
Сумма Глисона <7	1,1	p<0,05
Сумма Глисона >7	2,4	p<0,05
Низкая степень дифференцировки опухоли	2,7	p<0,01
Умеренная степень дифференцировки опухоли	2,2	p<0,05
Высокая степень дифференцировки опухоли	1,7	p<0,01
Высокая экспрессия AP	2,4	p<0,005
Умеренная экспрессия AP	1,5	p<0,01
Низкая экспрессия AP	0,6	p<0,05
Низкий показатель надпочечникового тестостерона (НТ)	0,3	p<0,05
Умеренный показатель НТ	1,4	p<0,01
Высокий показатель НТ	2,2	p<0,01
Отсутствие или низкая экспрессия CD34	0,3	p<0,01
Умеренная экспрессия CD34	2,9	p<0,05
Высокая экспрессия CD34	4,2	p<0,001
Стадия опухолевого процесса:		
T₁	2,3	
T₂	3,3	
T₃	4,1	
T₄	5,7	

Мы оценили факторную нагрузку в компьютерной модели на основе прогностических факторов и разработали на ее основе прогностический алгоритм. С помощью простого метода суммирования количества выходных данных в этой факторной нагрузке мы выяснили, насколько хорошим или плохим является симптом, рассматриваемый в модели. При этом сумма от 23,0 до 15,1 связана с неблагоприятным прогнозом, а сумма баллов от 15,0 до 8,1 и от 8,0 до 5,1 и ниже с положительным исходом заболевания.

Таким образом, на современном этапе развития клинической и теоретической онкологической науки нет достаточного объема информации для создания прогностической программы, предсказывающей заранее вероятность возникновения резистентности гормональной терапии, так как многие механизмы развития данного феномена лекарственной нечувствительности еще не раскрыты. Несмотря на это, разработанная нами прогностическая программа с точностью до $70 \pm 2,7\%$ может предсказать исход заболевания.

В четвертой главе диссертации «Лечение кастрационно-резистентного форм рака простаты» сравниваются результаты различных методов лечения кастрационно-резистентного рака простаты с указанием оптимальной схемы лечения.

Несмотря на превосходный ответ на гормональную терапию более чем у 90% пациентов, у части больных это лечение безуспешно в связи с развитием кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

Из 112 больных у 23 (20,5%) встречалась первичная и у 89 (79,5%) вторичная резистентность к гормональной терапии. Если из 23 больных первичная гормональная резистентность у 9 была связана с гистогенетическими особенностями, то у 14 пациентов первичная гормональная резистентность развилась пока по неизвестным причинам.

Таблица 4.

Общая характеристика больных с первичной гормональной резистентностью РПЖ

Стадия процесса		Дифференцировка	
I	-	G ₁	2 (8,7%)
II	-	G ₂	9 (39,1%)
III	16 (69,6%)	G ₃	4 (17,4%)
IV	7 (30,4%)	G ₄	8 (34,8%)
Итого - 23 (100%)			

Как видно из таблицы, количество больных с высоко- и низкодифференцированным РПЖ почти одинаково (47,8 и 52,2% соответственно). В настоящей главе рассматриваются различные подходы к лечению КРРПЖ, учитывающие как природу резистентности к кастрации (первичная или вторичная), так и гистологические характеристики опухоли, ее степень дифференцировки и ранее проведенные терапевтические мероприятия (таблица 5).

Таблица 5.

Распределение больных с первичным КРРПЖ по непосредственному эффекту от проведенной терапии

Метод лечения	Эффективность лечения			
	полный эффект	частичный эффект	стабилизация	Прогрессия
ПЭ (n=3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	-
ПХТ (n=4)	-	3 (75%)	1 (25%)	-
Комбинированная терапия (n=16)	8 (50%)	5 (31,2%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)
Итого	10 (43,5%)	9 (39,1%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)

Таким образом, наиболее эффективным методом лечения при КРРПЖ при отсутствии противопоказаний является простатэктомия (ПЭ). Проведение только лучевого или лекарственного лечения является недостаточным для получения положительных результатов, в связи с чем врачи при невозможности хирургического лечения должны предпринимать все меры для проведения комбинированного курса лечения.

Таблица 6.

Распределение больных вторичным КРРПЖ в зависимости от проведенного лечения

Метод лечения	Количество больных	%
ПЭ + ГТ	10	11,2
ПЭ + ПХТ	14	15,7
ЛТ + ПХТ	21	23,6
ЛТ + ГТ	14	15,7
ПХТ + ГТ	30	33,7
Итого	89	100

Абиратерон был использован у 54 больных в различных сочетаниях. Учитывая, что одной из главных задач нашей работы является определение роли и места данного препарата в лечении КРРПЖ, мы анализировали все возможные варианты осложнений и побочных действий данного препарата на организм больного. При лечении абиратероном наблюдались следующие побочные эффекты и осложнения (таблица 7).

Таблица 7.

Побочные эффекты и осложнения при лечении абиратероном

Побочные эффекты и осложнения	Количество больных	%
Со стороны печени	27	50
Со стороны мочевыделительной системы	10	18,5
Со стороны сердечно-сосудистой системы	13	24,1
Со стороны ЖКТ	19	35,2
Со стороны костно-мышечной системы	1	1,9
Со стороны эндокринной системы	2	3,7
Со стороны дыхательной системы	-	-
Со стороны лабораторных показателей	41	75,9

Непосредственный результат лечения оценивали у 85 больных после окончания основного этапа запланированного лечения, по объективному уменьшению объема первичной опухоли и вторичных узлов, снижению ПСА (у больных с повышенным ПСА) и субъективным ощущениям больных.

Таблица 8.

Непосредственный результат лечения больных КРРПЖ

Методы лечения	Эффективность лечения			
	полный эффект	частичный эффект	стабилизация	Прогрессия
ПЭ + ГТ (n=10)	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	-
ПЭ + ПХТ (n=13)	7 (53,8%)	5 (38,5%)	1 (7,7%)	-
ЛТ + ПХТ (n=19)	9 (47,4%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)
ЛТ + ГТ (n=13)	6 (46,2%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)
ПХТ + ГТ (n=30)	15 (50%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	3 (10%)
Итого (n=85)	42 (49,4%)	23 (27,1%)	14 (16,5%)	6 (7,0%)

Несмотря на тяжелый послеоперационный период, наибольшая эффективность терапии наблюдалась у пациентов, которым проводилось комплексное лечение, включающее радикальную простатэктомию (ПЭ) и химиотерапию (ПХТ) в комбинации с абиратероном. Различные сочетания лучевой терапии оказались менее эффективными, чем предыдущие методы лечения. Отдаленные результаты оценивали по адаптированному методу Каплана–Майера.

Таблица 9.

Пятилетняя выживаемость больных с первичной и вторичной резистентностью к гормональной терапии в зависимости от непосредственных результатов лечения

Непосредственный результат	Первичный КРРПЖ (n=23)	Вторичный КРРПЖ (n=85)	Достоверность
Полный эффект (n=52)	7 (13,5%)	29 (55,8%)	p=0,003
Частичный эффект (n=31)	2 (6,5%)	13 (41,9%)	p=0,003
Стабилизация (n=16)	-	5 (31,3%)	p=0,003
Прогрессия (n=9)	-	-	p=0,003
Итого (n=108)	9 (8,3%)	47 (43,5%)	p=0,003

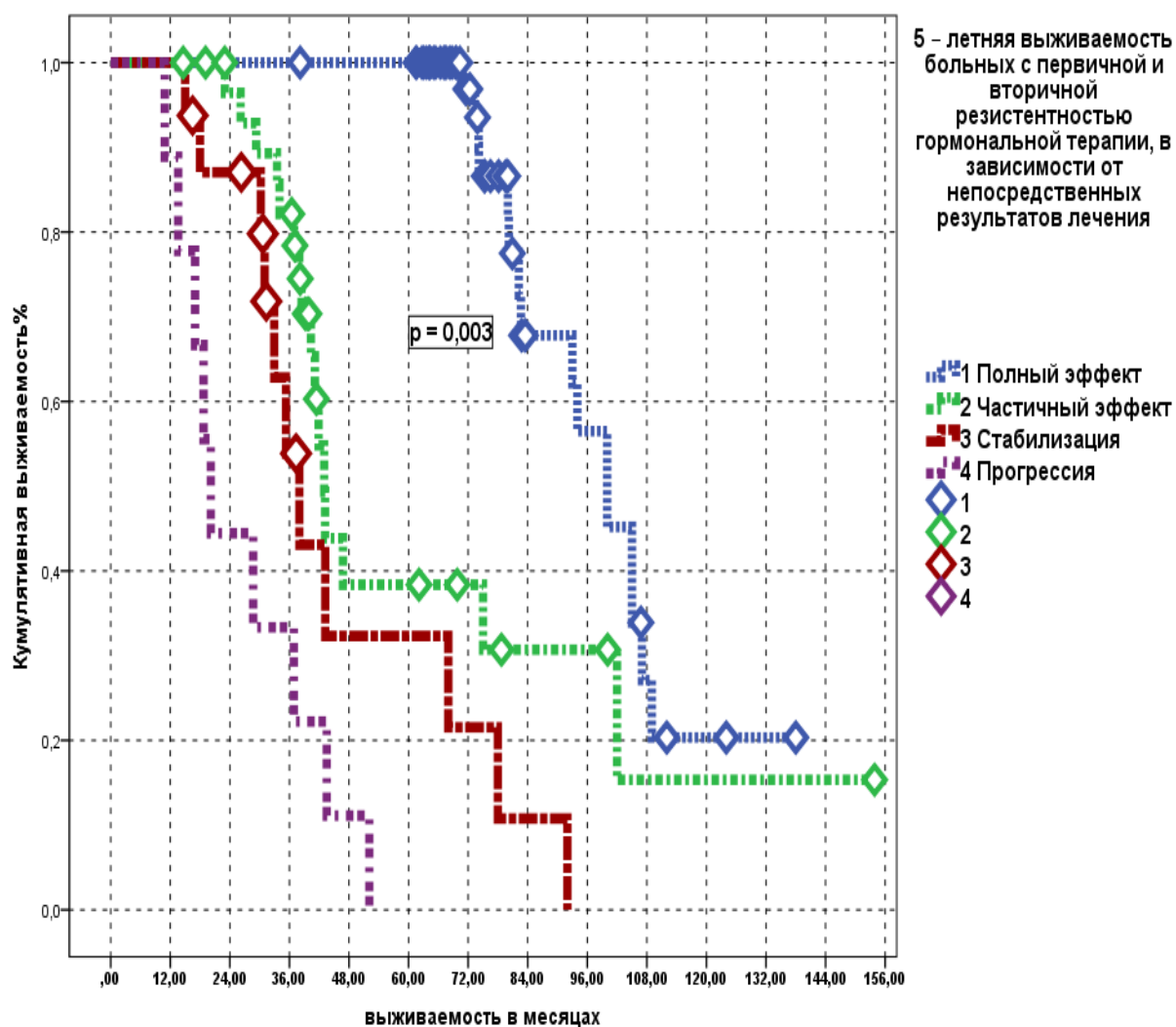


Рис 10. Пятилетняя выживаемость представлена графически

Из таблицы и графических данных видно, что при оценке непосредственного результата лечения больные с прогрессией не имели шанса дожить до события. При полном непосредственном эффекте от проведенного лечения шансы дожить до 5 лет и более имели 69,3% больных, при частичном эффекте - 48,4%, при длительной стабилизации - 31,3% ($p=0,003$).

Таблица 10.

Пятилетняя выживаемость больных с первичной и вторичной резистентностью к гормональной терапии в зависимости от прогностического индекса

Прогностический индекс	Первичный КРРПЖ (n=23)	Вторичный КРРПЖ (n=85)	Достоверность
<8	9 (39,1%)	44 (51,8%)	$p=0,001$
8,1 – 15		3 (35,3%)	$p=0,001$
>15	-	-	$p=0,001$
Итого (n=108)	9 (8,3%)	47 (43,5%)	$p=0,001$

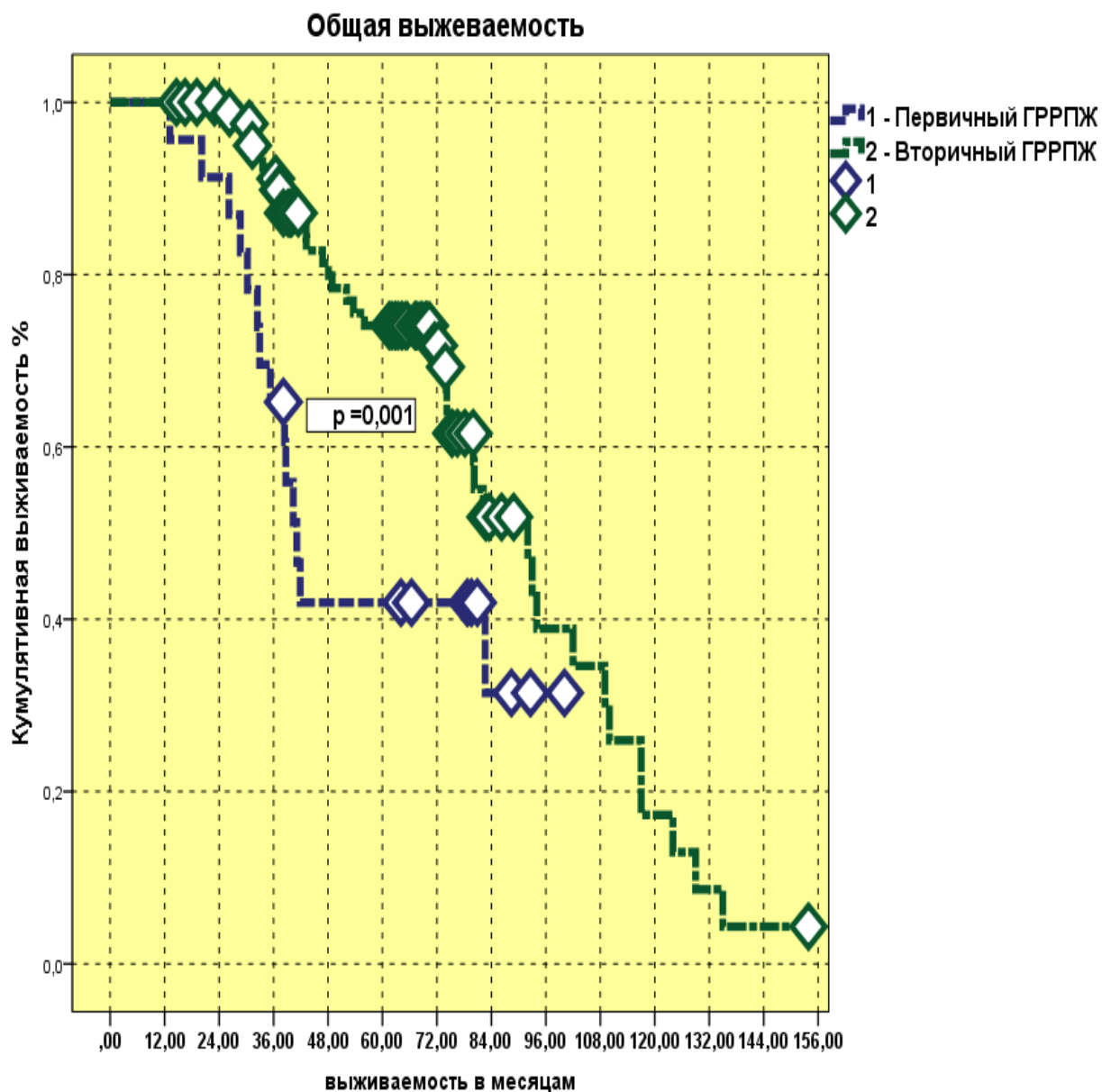
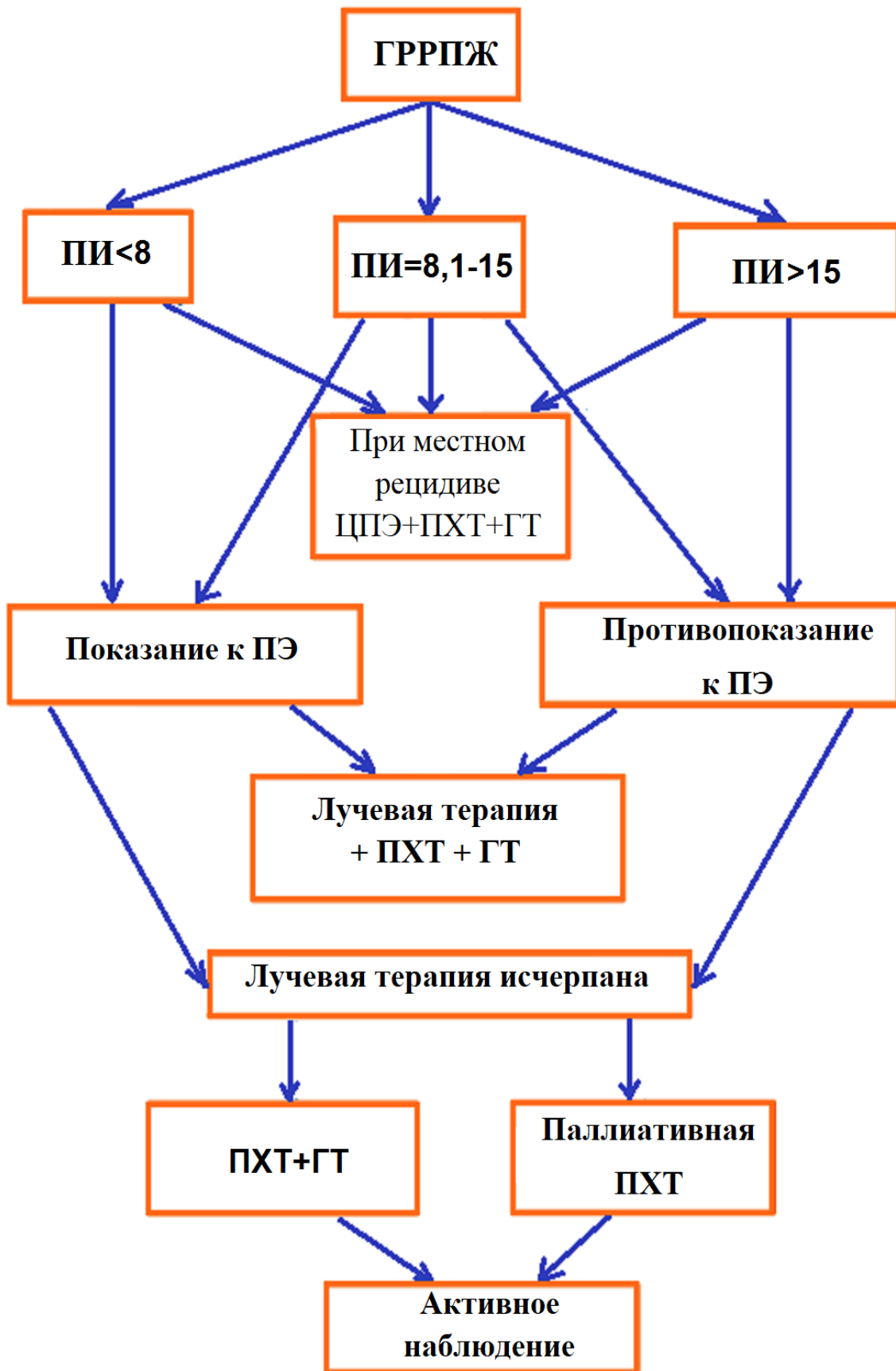


Рис 11. Пятилетняя выживаемость представленная графически

Как видим из приведенных данных, пятилетняя выживаемость в зависимости от прогностического индекса составила 51,8%, из них при первичной гормональной резистентности рака предстательной железы — 8,3%, при вторичной резистентности — 43,5%.

Лечебный алгоритм КРРПЖ



ВЫВОДЫ

По результатам исследования диссертации доктора философии (PhD) на тему "Современные подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы " были представлены следующие выводы:

1. Возникновение гормональной резистентности при раке предстательной железы определяется на основании наиболее важных прогностических факторов, а именно суммы Глисона, степени дифференцировки опухоли, количества ПСА, уровня экспрессии андрогенных рецепторов и результатов определения CD34.

2. Непосредственные результаты проводимой системной терапии напрямую связаны с отдаленными результатами лечения, и при изучении непосредственных результатов лечения полный эффект наблюдался у 49,4%, частичный эффект – у 27,1%, стабилизация – у 16,5% и прогрессирование заболевания – у 7,0% больных.

3. При лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с помощью таргетной гормонотерапии препаратом абиратероном возможность выживания в течение 5 лет и более при полном эффекте наблюдалась у 69,3% пациентов, при частичном эффекте – у 46,9% и при стабилизации – у 31,3% больных.

4. Основываясь на статусе рецепторов опухоли и прогностических факторах у пациентов, данные о кастрационно-резистентном раке предстательной железы из вышеприведенной таблицы с высокой вероятностью могут предсказать исход заболевания, а баллы от 23 до 15,1, полученные при использовании этой прогностической программы, указывают на плохой прогноз, от 15 до 8,1 – на средний прогноз, и сумма баллов ниже 8 - свидетельствует о хорошем прогнозе заболевания. При этом, эффективность данной программы составляет $70 \pm 2,7\%$.

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

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

ISKANDAROV JAHONGIR MASHRABJON O'G'LI

**MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF CASTRATION-
RESISTANT PROSTATE CANCER**

14.00.14 - Oncology

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

TASHKENT 2024

The topic of the doctor of science (Phd) dissertation is registered with the Higher attestation commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under №. B2024.2.DSc/Tib4589.

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

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

Scientific consultant:	Boyko Elena Vladimirovna doctor of medical sciences
Official opponents:	Mukhamedaminov Shukhrat Karimjanovich doctor of medical sciences, professor Abdurahmanov Doniyor Komiljonovich doctor of medical sciences
Lead organization:	Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will take place "_____" _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the scientific council DSc.04/30.12.2019.Tib77.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology. (address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology).

The dissertation can be found at the information resource center of the Republican specialized scientific and practical medical center for oncology and radiology (registered under No. ____). Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383, Tel.: (+99871) 246-05-13; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out "_____" _____ 2024.
(mailing protocol register No. _____ dated "_____" _____ 2024).

M.N. Tillyashaykhov
chairman of the scientific council on award of scientific
degrees, doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjaev
scientific secretary of the scientific council to award of
scientific degrees, doctor of medicine, associate professor

M.Kh. Khodjibekov
chairman of the scientific seminar of the scientific council on
award of scientific degrees, doctor of medicine,
professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of the study is to improve the results of treatment of castration-resistant prostate cancer by applying a multidisciplinary approach and determining molecular biological prognostic factors

The object of the study. 192 patients with prostate cancer who were treated at the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and the Tashkent branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (2008-2022) were taken as the object of the study.

The scientific novelty of the study

It has been proven that patients with prostate cancer have developed resistance disorder to castration after treatment based on the sum of Glisson, tumor differentiation levels, PSA levels, androgen receptor expression, CD34 results;

It has been proven that in prostate cancer, with the development of castration resistance, there is an increase in microvascular density and angiogenesis, a decrease in the function of antitumor protection in cells, an increase in the frequency of tumor recurrence and metastasis through blood vessels;

It is justified to conduct targeted therapy for castration-resistant prostate cancer of stage $T_{2-4}N_1M_0$ with Gleason levels above 7, low expression of androgen receptors, PSA levels above 20 ng/ml, with high expression of CD34;

It has been proven that in patients with hormone-resistant prostate cancer of the $T_{2-4}N_1M_0$ stage, due to an increase in the cumulative effectiveness of targeted therapy, there is a decrease in the recurrence rate, improved regression of the disease and quality of life.

Implementation of research results. Based on the results obtained in improving the diagnosis and treatment of prostate cancer with resistance to castration of the prostate gland: "The methodological recommendation" modern methods of treating prostate cancer with castration resistance " was approved (conclusion of the Expert Council of the scientific practical medical center of specialized Oncology and radiology of the Republic №.14/2b of 04 april 2024). These methodological recommendations make it possible to increase the effectiveness of the diagnosis and treatment of prostate cancer with castration resistance; The scientific results obtained were applied to health practice in particular on the basis of Order №56 of the Republic specialized Oncology and radiology Scientific Applied Medical Center Syrdarya branch dated 13 april 2024 and Order №35 of the Republic specialized Oncology and radiology Scientific Applied Medical Center Surkhandarya branch dated 15 april 2024. The basis is the conclusion of the scientific technical Council of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan dated 25 june 2024 №01/35.

The structure and scope of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation was 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (часть I; part I)

1. Tillyashaykhov M.N., Iskandarov J. M., Boltaev M.I., Boyko, E. V., Rahimov N. M. Peculiarities of Clinical Course and Diagnostics of Castration-Resistant Prostate Cancer. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 13(2): 60-62 DOI: 10.5923/j.ajmms. 20231302.06 (14.00.00 №2).

2. Тилляшайхов М. Н., Бойко, Е. В., Искандаров Ж. М., Болтаев М.И., Рахимов Н. М. Анализ результатов лечения первичного кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Доктор ахборотномаси. Самарканд № 1 (109)2023 стр 81-85 (14.00.00 №20).

3. Бойко Е. В., Искандаров Ж.М., Искандарова И.М., Хасанов Ш.Т. Modeling Of A Prognostic Program For Patients With Hormonerefractory Prostate Cancer. Tibbiyotda yangi kun 10(60)2023 Бухарский государственный медицинский институт ООО (Тиббиётда янги кун) стр 973-977 (14.00.00 №22).

4. Iskandarov J.M., Boyko E.V., Ibodova D.F. - Modern Approaches to the Treatment of Castration-Rezistant Prostate Cancer. Excellencia International Multi-Disciplinary Journal of Education. Volume 02, Issue 04, 2024 (14.00.00 SJIF-5.4).

II бўлим (часть II; part II)

5. Болтаев М.И., Асадов Б.С., Искандаров Ж.М., Хожиева Н.Ш. Оценка эффективности химиотерапии с доцетакселом в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы. «Евразийский онкологический журнал. 2020, том 8, №2. XI- Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань, Россия. 23-25 апреля 2020г. Стр 512-513.

6. Тилляшайхов М. Н., Искандаров Ж. М., Современные достижения в лечении кастрационно рефрактерного метастатического рака предстательной железы. Акцент на новые гормональные методы лечения» Журнал биомедицины и практики. Специальный выпуск 5.1 Актуальные вопросы урологии: Единство теории и практики. Международной научно-практической конференции Самарканд 3-4 октября 2022г. Стр 102-111.

7. Тилляшайхов М.Н., Искандаров Ж.М. Сравнительная характеристика методов лечения гормонорезистентного рака предстательной железы. Журнал биомедицины и практики. Специальный выпуск 5.1. Актуальные вопросы урологии: Единство теории и практики. Международной научно-практической конференции Самарканд 3-4 октября 2022г. Стр 421

8. Искандаров Ж.М, Болтаев М.И, Искандарова И.М. Улучшение результатов лечения и качества жизни больных распространенным раком предстательной железы с использованием прогностических факторов. «Современные аспекты инноваций в радиологии. Настоящее и будущее» 2 май 2023 й Бухара. Стр 61-62

9. Тилляшайхов М.Н, Искандаров Ж.М, Бойко Е.Б, Искандарова И.М. Иккиламчи гормонал резистентликка эга простата саратони билан оғриган беморларни даволашнинг оралиқ натижалари. «Современные аспекты инноваций в радиологии. Настоящее и будущее» 2 май 2023 й Бухара Стр 64-65

10. Тилляшайхов М.Н, Искандаров Ж.М., Бойко Е.В., Искандарова И.М. Бирламчи ва иккиламчи гормон-резистент простата саратони билан оғриган беморларни даволашнинг узок муддатли натижалари. «Современные аспекты инноваций в радиологии. Настоящее и будущее» 2 май 2023 й Бухара. Стр 66-67.

11. Tillyashayxov M.N., Boyko Ye.V., Madaliyev A.A., Iskandarov J.M., Boltayev M.I. Gormonlarga rezistentli prostata bezi saratoni (GRPBC) bilan og'rigan bemorlarda immunogistokimyo tadqiqoti natijalarini baholash. Клиническая и экспериментальная онкология. XX научно-практическая конференция онкологов и радиологов Узбекистана. 17-18 май 2024 года. г.Бухара. Стр 188-189.

12. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Абдусаматов Н.Т., Искандаров Ж.М., Болтаев М.И. Улучшение результатов амбулаторного лечения рака простаты. Клиническая и экспериментальная онкология. XX научно-практическая конференция онкологов и радиологов Узбекистана. 17-18 май 2024 года. г.Бухара. Стр 193-194

13. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Искандаров Ж.М. – Кастрацияга резистентли простата беzi саратонини даволашнинг замонавий усуллари. Услубий қўлланма. РИОваРИАТМ Эксперт Кенгаши 04.04.2024 йил. № 14/2б.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 55/24.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.