

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

РАХИМОВ НОДИР МАХАММАТКУЛОВИЧ

**РЕГИОНАР ЛИМФА ТУГУНЛАРИДА МЕТАСТАЗ БЎЛГАН БУЙРАК
ХУЖАЙРАЛИ САРАТОННИ ТАСХИШЛАШ ВА ДАВОЛАШДА
ЯНГИ ЁНДОШУВЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.14 - Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент -2019

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Рахимов Нодир Махамматкулович Регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини ташхислаш ва даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқиш.....	3
Рахимов Нодир Махамматкулович Разработка новых подходов к диагностике и лечению почечно-клеточного рака с метастазами в регионарных лимфатических узлах.....	29
Rahimov Nodir Makhammatkulovich Development of new approaches in diagnostics and treatment of renal cell cancer with metastasis to regional lymph nodes.....	53
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	57

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.12.2018. Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

РАХИМОВ НОДИР МАХАММАТКУЛОВИЧ

**РЕГИОНАР ЛИМФА ТУГУНЛАРИДА МЕТАСТАЗ БЎЛГАН БУЙРАК
ХУЖАЙРАЛИ САРАТОННИ ТАСХИШЛАШ ВА ДАВОЛАШДА
ЯНГИ ЁНДОШУВЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.14 - Онкология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент -2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.Dsc/Tib253 рақами билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.med.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Ходжаев Абдувоҳид Валиевич**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аллазов Салах Аллазович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Полатова Джамиля Шагайратовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Н.Н. Блохин номидаги Россия онкология илмий маркази Федерал Давлат бюджет муассасаси (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04.12.2018. Tib.77.01 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100110, Тошкент ш, Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz.).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин _____рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100110, Тошкент ш, Фароби, 383. Тел.: (+99871) 246-05-13; факс: (+99871) 246-29-78.

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «__» даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.А. Гафур-Ахунов

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

А.А. Адилходжаев

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

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, буйрак хужайраси саратони дунёда катталардаги барча хавфли ўсмаларнинг 3%ни ва буйрак ўсмаларининг 97% ни ташкил қилади¹. Буйрак ўсмаси билан касалланиш жиддий географик ўзгарувчанликка эга бўлиб, «...ушбу ўсма касаллиги билан касалланиш 2013 йилда 100 минг аҳоли учун 8,4 бўлса, 2017 йилда касалланиш кўрсаткич 8,9 даража, йиллик ўлим кўрсаткичи 0,5% ни ташкил этди, 2017 йилда бу маълумотлар ўзгармади ва йиллик ўлим 0,5% ни ташкил қилди...»², бу эса ташхислаш ва даволашни яхшиланишини кўрсатади. Шу нуқтаи назардан, бу йўналишдаги тадқиқотлар ўсма жараёнининг иммунологик морфологик хусусиятларига қараб жарроҳлик даволаш усулларининг хусусиятларини танлаш ва БХР касалликларининг иммуногистокимёвий ҳолатини баҳолаш, цитогенетик, информатив онкомаркерларни, шунингдек муайян даволаш тактикасини қўллашни танлаш ва самарадорлигини баҳолаш учун специфик ташхисот тестларни излаш, метастатик буйрак саратони ҳолатларида операцияларни амалга оширишда жарроҳлик даволаш усулларининг хусусиятларини, шунингдек ушбу тоифадаги беморларнинг жарроҳлик даволанишини кейинги тактикасини танлаш учун энг специфик иммуногистокимё маркерлари масалаларини хал қилишга имкон беради.

Жаҳонда регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада буйрак хужайрали ўсма касалликларида маҳаллий лимфа тугунларининг ҳолатини ҳисобга олган ҳолда радикал нефрэктомия қилинганидан кейин VEGF-C онкомаркерларини патоморфологик ва иммуногистокимёвий изланишларни ретроспектив таҳлил қилиш; буйрак хужайрали саратонида маҳаллий лимфа тугунлари зарарланиши ташхисотида ноинвазив визуализация усулларининг самарадорлигини, буйрак хужайрали ўсмасида лимфодиссекциясини бажариш учун маҳаллий лимфа тугунларига жарроҳлик йўли билан киришнинг мақбул усулларини ишлаб чиқишдан иборат. Патологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришлар асосида буйрак хужайрали саратонида селектив ва кенгайтирилган лимфодиссекцияли нефрэктомиядан кейин беморларнинг умр кўриш давомийлигини ижобий кўрсаткичларини қиёслаш ва лимфодиссекция самарадорлигини прогностик мезонларини, буйрак хужайрали саратонини лимфа тугунларида метастаз билан даволашга қаратилган мақсадли жарроҳлик амалиётини оптимал усулларини танлаш ва самарали янгича даволаш усулларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

¹ ЖССТнинг маълумотлари, 2017 йил ҳисоботлари

² Волкова М. И., Скворцов И. Я., Климов А. В. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки // Онкоурология. - 2014. - № 3. - С. 22-30

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавфли ўсма касалликларини камайтириш 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...хасталанган беморларга ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам муассасалари моддий-техника базасини мустахкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш...»³ вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларда аҳоли онкологик касалликларни ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ўсма касалликларни камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 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 Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁴. Регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Verona (Италия), Medical University of Graz (Австрия), Sichuan University (Хитой), Gazi University (Туркия), University of Ottawa (Канада), Columbia University, University of Texas, Yale University, University of Kansas, Oxford University, University of Washington (АҚШ); University of Tokyo (Япония); University of

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

⁴Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.univr.it; www.medunigraz.at; www.en.scu.edu.cn; www.gazi.edu.tr; www.mcmaster.ca; www.columbia.edu; www.uottawa.ca; www.utexas.edu; www.yale.edu www.medunigraz.at, [://www.cancer.gov/](http://www.cancer.gov/), [//www.uab.cat/web/universitat-autonoma-de-barcelona.html](http://www.uab.cat/web/universitat-autonoma-de-barcelona.html), www.oia.hokudai.ac.jp [//www.aseic.org/expert](http://www.aseic.org/expert), [//www.ewha.ac.kr/mbs/ewhaen/](http://www.ewha.ac.kr/mbs/ewhaen/), <http://www.bloodscience.ru/>, qonber.uz/pages/pages_uz/news.html [/www.ouhsc.edu/](http://www.ouhsc.edu/), www.bumc.bu.edu/busm/cancer-center/, <http://www.gifu-u.ac.jp/en/>, www.kindai.ac.jp/english/ ва бошқа манбалари асосида амалга оширилди.

Edinburgh (Англия); University of Verona (Италия); South Korea University (Жанубий Корея); Norwegian University of Science and Technology (Норвегия); Universidade de Uberaba, Estacio de Sá University, Federal University of Rio de Janeiro; Universidade Estadual Paulista (Бразилия); University of Amsterdam, The Netherlands University (Нидерландия); University of Western Australia (Австралия); Cairo University (Миср); Taipei Medical University, Taiwan (Таиван); Medical University of Graz (Австрия); Ихиллов клиника қошидаги Онкология маркази (Израил), Н.Н. Блохин номидаги Россия онкология илмий маркази Федерал Давлат бюджет муассасаси (Россия); Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш ва олдини олиш бўйича амалга оширилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: Юинг саркомасининг нафақат суяк ва юмшоқ тўқималарда, балким, катта ёшли инсонларда буйрак ва буйрак усти безларининг зарарланиши оқибатида ривожланишининг ўзига хос хусусиятлари асосланган (Gazi University, Туркия); буйракнинг ўсма касалликларида ўсма атрофидаги хужайраларининг иммунобиологик жиҳатдан даволашнинг самарадорлик кўрсаткичлари исботланган (Columbia University, АҚШ); бензол ва бошқа органик кислоталар таъсирида лейкокемия ва миеломалар ривожланиши исботланган (Occupational Safety and Health Research Institute (Корея); гемабластозлар ривожланишида Y хромосомларнинг молекуляр бузилишининг аҳамияти исботланган (University of Oklahoma Health Sciences Center (АҚШ); ўсмалар орасидаги гетерогенлик хусусиятлари ва тузилиши бўйича ўпка хужайраларнинг карциномасининг фарқли маркерлари исботланган (University of Verona (Италия); операциядан олдинги лейкоцитлар, тромбоцитлар ва камқонликнинг хавфсиз, метастаз бермаслик хусусиятлари асосланган Medical University of Graz (Австрия); пролеферацияни даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг гепато, сплено ва нефротоксик таъсири аниқланган (Universitat Autònoma de Barcelona (Испания); Division of Hematology-Oncology, Ewha Womans University, (Корея); ўсма касалликларни ривожланишининг молекуляр-генетик механизмлари ҳамда касалликни даволашда дори воситаларини ишлаб чиқиш ва қўллаш механизми яратилган (Онкология илмий маркази, Россия); регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак саратонини ташхислаш ва даволаш тизими такомиллаштирилган (Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини ташхислаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, кимёвий бирикмаларнинг канцерогенлик хавфини асослаш; ўсмалар ўсишининг молекуляр генетикаси, ўсмаларнинг микромуҳитини ўзгариш механизмини ишлаб чиқиш; буйрак хужайрали ўсма касалликларида

маҳаллий лимфа тугунларининг радикал нефрэктомиядан кейин VEGF-C онкомаркерларини патоморфологик ва иммуногистохимёвий усулларни асослаш; буйрак саратонида лимфодиссекциясини бажариш учун маҳаллий лимфа тугунлари ва магистрал қон томирларини хирургик амалиётни ҳамда буйрак хужайрали саратонини лимфа тугунлари метастазида мақсадли хирургик амалиётнинг оптимал усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. 2017 йилда Ganesh S ва Palapati et all., берган маълумотларга кўра буйрак-хужайра хавфли ўсмаси (БХХЎ) ташхиси қўйилган беморлар учун лимфодиссекциянинг аҳамияти (ЛД) ноаниқ вазиятни кўрсатади. Бугунги кунда ЛД ташхисни аниқ қўйилиши ва ижобий майдон хавфини пасайтириши мумкин бўлган замонавий ташхислаш усуллари ва жарроҳилик амалиёти қатор олимларнинг ишлари келтирилган (Аляев Ю. Г, Крапивин А. А., 2005; Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Ньюшко К. М., 2012; Аляев Ю. Г. Глыбочко П. В., Григорян З. Г. 2009; Аляев Ю. Г, Крапивин А. А., 2005) бу эса ўз ўрнида маҳаллий рецидив хавфини камайитиришга олиб келиши ҳамда ЛДни лимфоденэктомия кўринишида метастатик зарарланиши бўлган беморларда ҳам қўллаш мумкинлиги қатор ишларда исботланган (). Ҳозирги кунга келиб мавжуд бўлган маълумотлар шундан гувоҳлик берадики, патологик тавсифга ёки нохуш клиник ҳолатдаги касалликни маҳаллий ривожланиши (Fuhrmannи юқори даражаси, йирик хавфли ўсмалар, саркаматоид белгиларнинг ёки хавфли ўсманинг коагуляцион некрози кузатилган беморларда (Т3-Т4) ЛУни техник жиҳатдан олиб ташлаш имкони бўлганда ЛДни кенгайтириш фойдалидир. Бироқ, лимфа тугунларида метастазларга эга бўлган беморларда кўпинча узоқ метастаз белгилари ҳам аниқланади, кўп сондаги ретроспектив рандомизирланганмаган тадқиқотлар ҳатто шу гуруҳ беморларида ҳам маҳаллий ЛДнинг самарали имкониятларини кўрсатади. Ушбу муаммони ҳал этишга бағишланган ягона рандомизирланган тадқиқотда EORTC 30881га нисбатан ва нефрэктомия вақтида ЛДнинг аҳамиятини аниқлаш қобилиятига хавфсираш билан қараш фикрларини билдирдилар. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра тос лимфатик тугунларни олиб ташлаш билан бирга амалга оширилган ЛДни кенгайтиришдан сўнг асоратлар уч марта кўпроқ учрайди. Бошқа муаллифлар эса ЛДли лапароскопик нефрэктомияни бошидан ўтказган беморларда лимфореияни, фақат нефрэктомияни бошидан ўтказган беморларга нисбатан юқори даражада бўлишини исботланган (Аляев Ю. Г, Крапивин А. А., 2005; Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Ньюшко К. М., 2012; Аляев Ю. Г. Глыбочко П. В., Григорян З. Г. 2009; Аляев Ю. Г, Крапивин А. А., 2005). Ушбу муаммони ҳал этишга бағишланган ягона рандомизирланган тадқиқотда EORTC 30881га нисбатан ва нефрэктомия вақтида ЛДнинг аҳамиятини аниқлаш қобилиятига хавфсираш билан қараш фикрларини билдирдилар. Тадқиқотда асосий чегара бўлиб, беморлардаги нисбий паст хавфи ҳисобланади. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра тос лимфатик тугунларни олиб ташлаш билан бирга амалга оширилган ЛДни

кенгайтиришдан сўнг асоратлар уч марта кўпроқ учрайди (Глибочко П.В., 2011).

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда турли ички аъзоларнинг хавсиз ва хавфли ўсма касалликларини жаррохлик ва консерватив усулларда даволаш тизимида қатор ишлар бажарилган, яъни хавфли ўсма хужайраларини молкуляр-генетик башорат қилиш омилларини p53 индуктор апаптози, Bcl 2 индуктор апаптози ва Ki-67 маркер пролифацияси исботланган Низамов Д.М. 2012; ичакларнинг патоморфологик кўрсаткичлари сфинктр сақловчи жаррохлик амалиёти амалга оширилди Д.А.Нишонов, 2018; Х. Я. Каримов канцерогенез механизми, Д. А. Пўлатов гепатоцеллюляр саратон онкологик механизмлари каби тадқиқотлар олиб борилган.

Буйрак хужайрали ўсмасида маҳаллий лимфа тугунлари зарарланиши ташхисотида ноинвазив визуализация усулларининг самарадорлигини, буйрак хужайрали ўсмасида лимфодиссекциясини бажариш учун маҳаллий лимфа тугунларига жаррохлик йўли билан киришнинг мақбул усулларини ишлаб чиқиш, лимфа тугунларига метастаз билан буйрак хужайрали ракини даволашга мўлжалланган мақсадли даволашнинг оптимал усулларини такомиллаштириш, замонавий онкологик даволаш тизими самарадорлигини ошириш учун чуқур ўрганиш заруриятини тақозо этади.

Тадқиқотнинг мақсади регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари.

буйрак саратони ҳолатида маҳаллий лимфа тугунларининг ҳолатини ҳисобга олган ҳолда радикал нефрэктомия қилинганидан кейин VEGF-C онкомаркерларини патоморфологик ва иммуногистохимёвий изланишларни ретроспектив таҳлил қилиш;

буйрак хужайрали ракида маҳаллий лимфа тугунлари зарарланиши ташхислашда ноинвазив визуализация усулларининг самарадорлигини баҳолаш;

буйрак хужайралисаратонида лимфодиссекциясини бажариш учун маҳаллий лимфа тугунларига жаррохлик йўли билан киришнинг мақбул усулларини ишлаб чиқиш;

патологик ва иммуногистохимёвий ўзгаришлар асосида буйрак хужайрали саратонида селектив ва кенгайтирилган лимфодиссекцияли нефрэктомиядан кейин беморларнинг умр кўриш давомийлилик кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш;

буйрак хужайрали саратонда лимфодиссекция самарадорлигини башоратлаш мезонларини баҳолаш;

буйрак хужайрали саратонида лимфа тугунлари метастазини даволашнинг оптимал усулларини танлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази клиникасида (2009-2017 йй) даволанган 130 нафар маҳаллий лимфа тугунлари метастази ва метастазларсиз буйрак хужайрали саратони бўлган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида иммуногистокимёвий ва онкомаркерларни баҳолаш учун тасдиқланган буйрак ҳужайрали саратон ташхисига эга беморлардан олинган гистологик препаратлар ва ўсма касалликлари регистри маълумотларининг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари Тадқиқотда рентгенологик, ультратовуш, морфологик, иммуногистокимёвий, нурли, жарроҳлик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

маҳаллий тарқалган буйрак саратонида ўсма ҳужайралари фаоллигининг морфологик ҳамда иммуногистокимёвий кўрсаткичлари юқори метастатик потенциалга мойил омилларни беморларни танлашга асосланган;

лимфоген метастазларни баҳолашда ультратовуш ҳамда магнитли резонанс томографик ташхислашдан компьютер томография тадқиқотининг юқори самарадорлиги исботланган;

маҳаллий лимфа тугунлари ва магистрал қон томирларига Трейц бойламини кесиш билан янги жарроҳлик амалиёти ишлаб чиқилган;

лимфа тугунларига метастазлар билан буйрак саратонини даволаш учун адъювант таргет терапиянинг оптимал тизими ишлаб чиқилган;

буйрак саратонида VEGF-C иммуногистокимёвий маркерлари, лимфодиссекция ва таргет терапия турини танлаш имконини берувчи маркерлар асосида адъювант таргет даволаш тизими ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат.

метастазлар тарқалганлиги, локализацияси ва VEGF-C прогнози иммуногистокимёвий омилларига боғлиқ ҳолда буйрак ҳужайрали саратони лимфа тугунларида метастаз берган беморларни оптимал жарроҳлик даволаш тактикаси баҳоланган;

буйрак саратонида лимфодиссекция учун кўрсатмалар ишлаб чиқиш ва беморларни текшириш ва даволашнинг операциядан олдинги ва кейинги босқичларида ўсма авж олиши хавфи юқори гуруҳга мансублигини баҳолаш мезонлари ишлаб чиқилган;

лимфодиссекция қилиш учун Трейц бойлами кесмаси билан буйрак маҳаллий лимфатик коллекторларига янгича жарроҳлик ёндашуви ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган даволаш алгоритмининг тадбиқ қилиш маҳаллий лимфа тугунларида метастазлар билан буйрак ҳужайрали ўсмали беморларнинг ўлим кўрсаткичини, ўртача умр кўришини ва ҳаёт сифатини оширган;

маҳаллий лимфа тугунлари метастазлар билан буйрак ҳужайрали саратони мавжуд беморларни даволашнинг энг оқилона тактикасини ишлаб чиқишга имкон яратганлиги асослаш, даволаш тизимини такомиллаштириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги 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, иммунологик, морфологик ва

статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти буйрак хужайрали ракида лимфа тугунларида метастатик зарарланишларини ташхислаш ва даволаш хусусиятларини ўрганишга муҳим ҳисса қўшувчи назарий аҳамиятга эга. Иммуногистокимёвий натижалар ва адъювант таргет даволаш самарадорлигига қараб, буйрак хужайра ракида маҳаллий лимфа тугунлари метастатик зарарланишларини даволаш учун комплекс ёндашув ишлаб чиқилди. Иммуногистокимёвий маълумотлар ҳисобга олган ҳолда маҳаллий лимфа тугунларининг метастатик зарарланишларида кенгайган лимфодиссекция ўтказишнинг мақсадга мувофиқлиги тасдиқланган. Ишнинг якуний натижалари буйрак хужайрали саратонинида маҳаллий лимфа тугунларини метастатик зарарланиши бўйича курсантларни ўқитиш дастурининг таркибини ва структурасини мукамаллаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти маҳаллий лимфа тугунлари метастатик зарарланишини жарроҳлик даволашда маҳаллий лимфа тугунлари ва буйрак магистрал томирларига янги жарроҳлик кириш усулининг ишлаб чиқилиши ва клиник амалиётга жорий қилиниши, шунингдек аралашувнинг тактик ва техник жиҳатларини модернизация қилиш, даволаш самарадорлигини ошириш, асоратлар ва меҳнат, ижтимоий чекловлар частотасини камайтириш имконини берди. Исботландики, VEGF-C иммуногистокимёвий таҳлили энг юқори эҳтимоллик билан кечки лимфоген метастаз ёки рецидив хавфи юқори беморлар гуруҳини ажратиш имконини беради, бу эса оптимал даволаш тактикасини танлаш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган. Ишлаб чиқилган алгоритм ташхислаш сифатини яхшилаш ва адъювант таргет терапия турини танлашни оптималлаштириш имконини бериши билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Буйрак хужайрали саратонида маҳаллий лимфа тугунлари ва интралюминар веналар тромбозини ташхислаш учун ноинвазив усуллар» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 15 январдаги 8н-д/8-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма буйрак хужайрали саратонида маҳаллий лимфа тугунлари ва интралюминар веналар тромбози ташхислашда ноинвазив усулларни такомиллаштириш имконини берган;

«Буйрак хужайрали саратони регионал лимфа тугунларига хирургик ёндошиш тизими» услубий кўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 15 январдаги 8н-д/8-сон маълумотномаси). Мазкур услубий кўлланма буйрак хужайрали саратонини лимфа тугунларига кириб бориш замонавий хирургик усулини жорий қилиш ва хирургик амалиётини самарасини такомиллаштириш имконини берган;

«Буйрак саратонини лимфатик метастазларни нурли ташхиси» услубий кўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 15 январдаги 8н-д/8-сон маълумотномаси). Мазкур услубий кўлланма буйрак саратонида лимфатик метастазларни УТТ, МСКТ ва МРТ инструментал усулари ёрдамида самарали ташхислаш имконини берган;

регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш ва олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий онкология ва радиология тиббиёт маркази бўлими, Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази онкология ва радиология марказининг Сирдарё ва Қашқадарё вилояти филиаллари маҳаллий диспансер бўлимиларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 январдаги №8н-з/б-сонли гувоҳнома). Таклиф этилган тадқиқот натижалари асосида, буйрак хужайрали ракида лимфа тугунлари метастатик зарарланган беморларга ихтисослашган юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш доираси анча кенгайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан, 12 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти та боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 154 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, 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 очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Буйрак хужайрали саратонни ташхислаш ва даволашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида буйрак саратонида лимфа тугунларининг метастатик зарарланишини ўрганишга бағишланган адабиёт манбалари таҳлил қилинган. Буйрак саратонида лимфа тугунлари метастатик зарарланишлари патогенези, метастаз хусусиятлари келтирилган, диагностик усуллари, консерватив, жарроҳлик даволаш усуллари таҳлил қилинган, этиологиясига қараб буйрак саратонида лимфа тугунлари метастатик зарарланиши характеристикаси келтирилган, дифференциал ташхислаш ва даволашнинг даврий натижалари тасвирланган.

Диссертациянинг «**Регионар лимфа тугунларида метастаз бўлган буйрак хужайрали саратонини тасхишлаш ва даволашда янги ёндошувларни ишлаб чиқиш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган беморларнинг умумий характеристикалари ҳақидаги маълумотлар, шунингдек, тадқиқотда қўлланиладиган усуллар ҳақида маълумот тақдим этилди.

Ушбу ишнинг асосини 2010-йилдан 2017-йилгача Ўзбекистон Республикаси ихтисослашган Онкология ва радиология марказида госпитализация қилинган 130 нафар буйрак саратонибўлган беморларни текшириш ва жарроҳлик даволаш натижаларини ретроспектив таҳлил қилиш ташкил қилди. Барча беморларга жарроҳлик даволаш ўтказилган.

Ўнг буйракнинг зарарланиши 72 (55,4%) тада, чап буйракнинг зарарланиши 58 (44,6%) ҳолатда қайд этилди. Беморлар лимфодиссекция ҳажмига мувофиқ шартли равишда 3 гуруҳга бўлинди.

Биринчи гуруҳ 2010 йилдан 2017 йилгача бўлган даврда анъанавий (лимфодиссекциясиз) нефрэктомия қилинган 35 (26,9%) бемордан иборат. Биринчи гуруҳдаги беморлар орасида аёллар сони 18 (51,4%), 17 (48,6%) эркекларга тўғри келади, нисбати эса 1:1,1ни ташкил этди. Ёш оралиғи 21 дан 78 ёшгача, беморларнинг ўртача ёши $55,3 \pm 1,4$ йилни ташкил қилди. Ўнг буйрак зарарланиши 17 (48,6%) та эркекларда ва 13 та (37,1%) аёлларда ва чап буйраклар зарарланиши - 2 (5,7%) эркекларда ва 3 (8,6%) аёлларда кузатилди.

Иккинчи гуруҳ 42 (32,3%) бемордан иборат бўлиб, уларда нефрэктомия билан селектив лимфодиссекция ўтказилган. Ушбу гуруҳда эркеклар ва аёллар сони бир хил бўлган - 21 (50,0%), нисбати эса 1:1. Ёш оралиғи 21 дан 78 ёшгача, беморларнинг ўртача ёши эса $54,0 \pm 1,6$ эди. 8 та (19,0%) эркеклар ва 10 та (23,8%) аёлларда ўнг буйрак раки ташхиси қўйилди, чап буйрак раки 10 (23,8%) эркек ва 14 (33,3%) аёлларда ташхис қўйилди.

Учинчи гуруҳ 53 (40,8%) бемордан иборат бўлиб, кенгайтирилган лимфодиссекция билан нефрэктомия ўтказилди. Ушбу гуруҳда аёллар 25 (47,2%) га нисбатан 28 (52,8%) эркекларнинг салмоғи кўп бўлди, нисбат 1:1,1 га тенг. Ёш оралиғи 21 дан 75 ёшгача, беморларнинг ўртача ёши $52,0 \pm 1,3$ йилни ташкил қилади. Эркекларда 12 (22,6%) ҳолатда ўнг буйрак раки аниқланди, 16 (30,2%) ҳолатда чап буйракда. Аёллар учун бу кўрсаткичлар мос равишда 12 (22,6%) ва 13 (24,5%) бўлди.

Босқичларга кўра беморларнинг тақсимланиши қуйидагича: иккинчи босқичда 65 (46,1%) бемор; учинчиси - 45 (34,6%) ва тўртинчи - 18 (13,8%) беморда кузатилди. Барча гуруҳларда беморларнинг кўпчилигида касалликнинг иккинчи босқичи кузатилди: биринчи гуруҳда 10 (30,3%) беморда, иккинчи гуруҳда 18 (42,8%) беморда, учинчи гуруҳда 32 (58,2%) беморда.

Маҳаллий лимфа тугунларининг метастатик зарарланишлари бўлган беморларнинг сони: N1 - 32 (24,6%), N2 - 8 (6,2%). Қолган 90 (69,2%) беморда маҳаллий лимфа тугунлари интакт эди.

Беморларда нефрэктомия қилиш орқали олинган жарроҳлик материалининг гистологик текширув натижалари буйрак хужайрали ракиннинг турли гистологик тузилишини кўрсатди.

109 (83,8%) беморда буйрак хужайрали ракиннинг энг кўп учрайдиган ёрқин хужайрали тури аниқланди.

Операциядан кейинги даврда тизимли иммунотерапия ва мақсадли даволаш амалга оширилди. Иммунотерапия "Роферон-А" препарати билан кунига мушак орасига 3 миллион МЕдан 10 кун инъекцияқилиш йўли билан амалга оширилди. Курслар орасидаги танаффус 3 хафта бўлди. Даволашнинг самардорлиги 4 курсдан сўнг баҳоланди (халқаро мезонларга мувофиқ). Мақсадли даволаш Пазопаниб билан 80 мг/кунига перорал схемага мувофиқ амалга оширилди. Операцион материални иммуногистокимёвий текшириш (ИГК) лабораторияда кетма-кет парафинли бўлинмаларда амалга оширилди: «PremiumDiagnostics» МЧЖ, Тошкент ш., Учтепа тумани, Уйғур кўчаси, 618А. Лицензия рақами №1260-00 серияси А№005951. Препарат Тв/Х 00058/03/15 рақамли рўйхатга олиш гувоҳномасига эга, рўйхатдан ўтказиш санаси 13.03.2015 дан 13.03.2020 га қадар. Ишлабчиқарувчи: Dako Denmark A/S, Dania Dako productions vej 42, DK-2600 Glostrup Denmark.

Юқорида қайд этилганидек, барча беморлар лимфодиссекция ҳажмига қараб гуруҳларга бўлинди.

Биринчи гуруҳда одатдагидек (лимфа тугунлари диссекциясиз) нефрэктомия ўрта кириш билан бажарилди.

Иккинчи гуруҳда нефрэктомияселективлимфодиссекцияси билан тўлдирилди. Ўрта кесим билан лапаротомиядан сўнг қорин бўшлиғи текширилди. Ретроперитонеал бўшлиқ очилди, кейин лимфа тугунлари катталашгандаёки лимфа тугунлари метастатик зарарланишига шубҳа қилингандалимфатик коллекторларнинг бир гуруҳилимфодиссекция қилинди, сўнгра нефрэктомияқилинди.

Учинчи гуруҳда кенгайтирилган лимфодиссекция билан нефрэктомияқилинган. Техникаси: лапаротомиядан кейин ичакнинг тутқичлари медиал сурилади, ошқозон ости беши, аортани ўраб турган тўқима ва пастки ковак вена ҳам сурилади. Шундан сўнг қорин парда орти бўшлиғи аортанинг бифуракация проекцияси даражасидан юқорига қараб очилади, сўнгра Трейцбойламининг кесилиши билан ретроперитонеал бўшлиқочилади. Чап буйрак венаси ажратилади ва турникетга олинади, шундан кейин лимфодиссекция бошланади. Биринчи даражали лимфа тугун-

лари олиб ташланади, латероаортал лимфа тугунлар, чап буйрак венасининг аорта билан кесишмасидан а.mesenteriainferior бошлангунча 6-7 гача, ретроаортал (1-2), преаортал (10-12), иккинчи даражали лимфа тугунлари: юқори мезентериал артериянинг бошида жойлашган ретро-кавал лимфа тугунлари (2-4), интераортокавал- 3, юқори ёнбош - 3, умумий 24-30 лимфа тугунлари олинади.

Ўнг буйрак ўсмасида биринчи навбатдаги лимфа тугунлари олинади: прекавал 2-3 та, латерокавал 3-4, ретрокавал 2-4, кейин иккинчи даражали лимфа тугунлари: 3 тагача юқори мезентериал артерия даражасидаги интераортокавал ва 3 та юқори ёнбош лимфа тугунлари, жами 14-19 лимфа тугунлари олинади, ўсма чап томонда жойлашганда пастга тушувчи, кўндаланг йўғон ичак сурилади.

Нурли текшириш усулларнинг натижаларини қиёсий баҳолаш натижалари диссертациянинг "**Буйрак хужайрали ракидамаҳаллий лимфа тугунлари метастатик зарарланишида КТ, МРТ ва УТТ диагностик маълумотлигини қиёсий баҳолаш**" га бағишланган учинчи бобида келтирилган.

Буйрак саратонининг маҳаллий лимфа тугунларига метастаз бериш мезонларини баҳолашда қуйидаги натижалар олинди.

УТТ маълумотларига кўра 15 ҲИ натижалар, 24 ҲС, 11 ЁИ ва 11 ЁС натижалари олинган. КТ натижаларига кўра ҲИ 22 та ҳолатда, 25 та ҲС, 7 та ЁИ, 5 та ҳолатларда эса ЁС аниқланди. МРТ да 28 ҳолатда ҲИ натижалари, 25 та ҲС, ЁИ 3 та ва ЁС 3 та ҳолатда аниқланди (1 жадвал). МРТ сезгирлиги - 90,3%, бу мезонни ташхислашда КТ - 81% билан деярли бир хил бўлди, УТТ - 57,7%. УТТ спецификлиги – 68,6% КТ – 78,1% ($P < 0,01$) ва МРТ – 89,2% ($P < 0,001$) спецификлигидан паст бўлди, МРТ аниқлиги - 89,8% бу мезонни ташхислашда КТ - 79,6% билан деярли бир хил бўлди, УТТ дан – 63,9% юқори бўлди (1-жадвал).

Аорта соҳасидаги лимфа тугунларини аниқлашда деярли шунга ўхшаш натижалар олинган. УТТ да 12 та ҳақиқий ижобий натижалар, 13 та ҳақиқий салбий натижалар, 8 та ёлғон ижобий натижалар ва 4 та ёлғон салбий натижалар аниқланди. КТ олинганида: ҲИ - 14 натижалари, ҲС - 16, ЁИ - 4 ва ЁС - 3 натижалари аниқланди. МРТ га кўра, ҲИ натижаси 16 ҳолатда, 19 та ҲС ва 1 тадан ЁИ ва ЁС натижалар аниқланди. Ушбу тарқалиш мезонини аниқлашда энг яхши натижалар магнит-резонанс томография ёрдамида аниқланди. МРТ нинг 94,1% сезувчанлиги хар иккала КТ - 82,3%, УТТ - 75% сезувчанлигидан юқори бўлди. Шунга қарамасдан, МРТда ўзига спецификлик ҳам юқори бўлган - 95%, КТ-80% ва 61,9%, УТТ - 67,6% дан юқори бўлди.

Маҳаллий лимфа тугунлар зарарланишини баҳолашда УТТ, КТ ва МРТ
маълумотлилик кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш

		УТТ		
		Сезгирлиги, %	Специ- фиклиги, %	Аниқлиги, %
Лимфа тугунларининг катталашшиши	Паракавал	57,7±6,4	68,6±7,3	63,9±7,5
	Аортокавал	68,8±5,4	67,3±6,9	67,7±6,4
	Аортал	75±5,4	61,9±6,9	67,6±6,4
		КТ		
		Сезгирлиги, %	Специ- фиклиги, %	Аниқлиги, %
Лимфа тугунларининг катталашшиши	Паракавал	81,0±8,9	78,1±9,0**	79,6±9,0
	Аортокавал	82,4±7,0	84,4±8,9	83,3±8,0
	Аортал	82,3±7,0	80±8,9	81,0±8,0
		МРТ		
		Сезгирлиги, %	Специ- фиклиги, %	Аниқлиги, %
Лимфа тугунларининг катталашшиши	Паракавал	90,3±7,2	89,2±7,5***	89,8,0±7,3**
	Аортокавал	92±5,0	93,4±6,0*	92,7±5,4*
	Аортал	94,1±5,0	95,0±6,0*	94,5±5,4*

Изоҳ: * - УТТ кўрсаткичларига нисбатан фарқ аҳамиятли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); КТ ва МРТ кўрсаткичлари ўртасидаги фарқ аҳамиятсиз ($P > 0,05$)

Иқтисодий самарага МСКТ давомида экскретор урография ўтказиш шарт эмаслиги билан эришилди, чунки МСКТ да бир вақтда сийдик йўллари контрастли ўрганиш амалга оширилади. МРТ билан бундай имконият мавжуд эмас, шунинг учун буйракнинг функционал хусусиятларини ўрганиш учун экскретор урография бажарилиши керак, бу эса харажатларни кўпайишига олиб келади.

"Буйрак саратони касаллигини жарроҳлик йўли билан даволашнинг бевосита натижаларини қиёсий баҳолаш" деб номланган тўртинчи бобда беморларни жарроҳлик усули билан даволаш натижалари баён этилган.

Жарроҳлик даволанишининг эрта натижаларини баҳолаш учун Clavien-Dindo нинг умум қабул қилинган таснифи қўлланилди.

Эрта постоперативасорат 47 (15,7%) беморда кузатилди. 1 гуруҳда 5 (15,1%) беморда операциядан кейинги дастлабки асоратлар ривожланди. 1 (3,0%) беморда буйрак етишмовчилиги аниқланди. Операциядан кейинги даврда кўплаб органлар етишмовчилиги ва миёда ўткир қон айланиши бузилиши 1 (3,0%) ҳолатда ривожланиб, 2 (6%) ҳолатда қорин бўшлиғи органларининг эвентерацияси кузатилди, 2 (6,0%) беморда операциядан кейин-

ги жарохатлар йиринглаши аниқланди. Постоператив фистула кўринишидаги кечки асоратлар 2 (6,0%) беморда ва 1 (3%) беморда моёк истисқоси пайдо бўлиши кузатилди. Шундай қилиб, Clavien-Dindo бўйича жарроҳлик асоратлари учун 1-гурухда 1-даража 8 (24,2%) кайд этилди.

2 гуруҳда 7 (16,7%) беморда операциядан кейинги эрта асоратлар ривожланган. 1 (2,4%) беморда ўткир буйрак етишмовчилиги ривожланди. Қорин бўшлиғи аъзоларининг эвентерацияси ривожланиши 2 (4,8) ҳолатда кайд этилди. Операциядан кейинги жарохатни йиринглаши 2 (4,8%) ва 1 (2,4%) беморда ягона буйракнинг пиелонефрити кайд этилди. Кечки асоратлардан операциядан кейинги чурралар 1 (2,4%) беморда кузатилди, 2 (4,8%) ҳолатда сурункали пиелонефритнинг кучайиши кузатилди, 1 (2,4%) беморда сурункали буйрак етишмовчилигининг ривожланиши кузатилди. Ушбу гуруҳда кечки постоперативасоратлар фақат 4-9,5% ташкил этди.

Шуни таъкидлаш керакки, 2 (4,8%) беморда қорин бўшлиғи аъзолари эвентерация бўлганида реллапаротомия ва қорин деворини тиклаш операцияси бажарилди. Иккинчи гуруҳда Clavien-Dindo бўйича жарроҳлик асоратларнинг 1 даражаси 11та (26,1%), 3-даража 2та (4,9%) беморда аниқланди

2-жадвал

Кечки операциядан кейинги асоратлар ривожланишига кўра беморларнинг тақсимланиши

	Биринчи гуруҳ, n=53		Иккинчи гуруҳ, n=42		Учинчи гуруҳ, n=35		Жами, n=130	
СБЕ 1 даража	1	1,9	0	0,0	2	5,7	3	2,3
Сурункали пиелонефрит	0	0	2	4,8	0	0	2	1,5
Операциядан кейинги чурра	0	0	1	2,4	0	0	1	0,8
Эвентерация	0	0	2	4,8	0	0	2	1,5
Битишма касаллиги	3	5,7	2	4,8	2	5,7	7	5,4
Маълумот йўқ	4	7,5	5	11,9	2	5,7	11	8,5
Асорат кузатилмади	43	81,1	34	81,0	29	82,9	106	81,5
Жами	48	90,6	41	97,6	35	100,0	124	95,4

3 гуруҳда 10 (18,2%) беморда операциядан кейинги эрта асоратлар ривожланган. 2 (3,6%) беморда ўткир буйрак етишмовчилиги ривожланди. 1 (1,8%) беморда полиорган етишмовчилиги кузатилди. 2 (3,6%) беморда ягона буйрак пелонефрити ривожланди. Операциядан кейинги жарохатни йиринглаши 3 (5,4%) та ҳолларда топилди. Якуний гемостазнинг ноадекватлиги натижасида операциядан кейинги қон кетиш 2 (3,6%) беморда

кузатилди. Буйрак соҳасидаги постоператив гематома ҳосил бўлди ва релапаратомия бажарилди. Кечки асоратлардан 2 (3,6%) ҳолатда сурункали пиелонефритнинг кучайиши, сурункали буйрак етишмовчилигининг ривожланиши 1 (1,8%) беморда кузатилди. 2 (5,7%) беморда битишма касаллиги кузатилди. Ушбу гуруҳда операциядан кейинги кечки асоратларнинг умумий сони 5 га (9,1%) тенг булди. Clavien-Dindo буйича жарроҳлик асоратларнинг 1-даражаси 15 (25,4%)та, 3-даражаси 2 (3,6%) ҳолатда кузатилган.

Ҳар бир гуруҳда буйрак саратонини хирургик даволашнинг бевосита натижаларини қиёсий таҳлил қилиш турли хил постоператив асоратлар ривожланишининг жуда паст эканлигини кўрсатди. Фақат 34 беморда (26,1%), операциядан кейинги давр бирон бир асорат ривожланиши билан кечди, жами эрта асоратлар 130 беморлардан 12 (9,2%) тасида ривожланди. Айтиб ўтиш керакки, энгкўпэрта асоратлар селектив лимфодиссекциякилинган беморларда кузатилди жами 42 тадан 5 (9,1%) та беморда, кенгайтирилган лимфодиссекция ва лимфодиссекциясиз нефрэктомия қилинган беморлар гуруҳида асоратлар миқдори 8 та бўлиб (9,1% - n=55 –учинчи гуруҳ; 9% - n=33 – биринчи гуруҳ), бу статистик аҳамиятга эга эмас $p \leq 0,05$ (жадвал 4).

Жарроҳлик амалиётидан кейин маҳаллий асоратларнинг клиник диагностикаси қийинчилик туғдирмайди. Фикримизча, ушбу асоратлар гуруҳи операция техник жиҳатларига ёки хатоларига боғлиқ эмас, балки жарроҳликдаги госпитал инфекциянинг муаммоларини акс эттиради. Маҳаллий жароҳат асоратларини консерватив даволаш барча ҳолларда муваффақиятли бўлди.

Қорин бўшлиғи аъзолари эвентерацияси ва операциядан кейинги қон кетиши каби хавфли асоратлар кўп кузатилди - мос равишда 3% ва 1,5% ни ташкил қилди. Жарроҳликдан кейинги бир йил мобайнида биронта бемор йўлдош соматик патологиянинг декомпенсацияси туфайли нобуд бўлмади.

Операциянинг ҳар бир босқичида жарроҳликнинг тезлиги ва давомийлигини ўрганиб чиқдик, яъни:

1-босқич: терининг кесилиши - лапаротомия (жарроҳлик капсуласини очиш);

2 босқич: буйракқон томирлари оёқчасига кириш;

3-босқич: буйрак томирларини боғлаш;

4-босқич: лимфодиссекция бажарилиши

5-босқич: нефрэктомия

Албатта, ушбу босқичлар орасида энг муҳими 2 ва 3 босқичдир. Иккинчи - аорта ва пастки ковак венага бирикиш жойида буйрак артерияси ва венасига эҳтиёткорлик билан кириш керак, буйрак паренхимасига тегмаслик керак, чунки барчага маълумки, буйракни силжитиш вақтида буйрак тракциясини бажаришга тўғри келади ва бу билан ятроген гематоген ёки лимфоген метастазланишни кўзғатиш мумкин; ва учинчиси - парааорталёки паракавал лимфа тугунларининг лимфодиссекцияси.

Операциянинг 1-босқичи лапаротомия биз томондан оптималлаштирилди ва жами операцияда 7-10 минутгача давом этади. Ушбу босқичга тери, апоневрознинг кесилиши, лапаротомия, қорин бўшлиғи аъзоларини кўриб чиқиш билан Сигал жароҳатни кенгайтиргичини қўйиш киради.

Жадвалдан кенгайтирилган нефрэктомия ўтказиладиган вақт кўриниб турибди. Жадвалга кўра, бутун операциянинг давомийлиги тахминан 1,5 соатни ташкил этади (90,4, уларнинг 35-40 дақиқаси маҳаллий лимфоколлекторлар ва магистрал томирларга жарроҳлик йўли билан киришга сарфланади жадвал 3).

Буйрак томирларига кириш вақтида аввал буйракни силжитиб, кейин қон томирларида ишлаш керак. Бизнинг модификациямизда лапаротомиядан сўнг фақатгина ўн икки бармоқли ичак силжитилади, Трейц бойлами кесилди ва аорта ҳамда пастки ковак вена кўринади, бир қаторда лимфа тугунлари ҳам пайдо бўлади. Томирларни боғлаш ва параллел равишда лимфодиссекцияни ўтказиш учун қулай. Бу босқичда ўсмали буйракни безовта қилишнинг ҳожати йўқ. Амалиётнинг ушбу босқичини узайишининг асосий сабаби, энг охири ҳолатдадир.

3-жадвал

Алоҳида босқичларга сарфланган вақт (алоҳида босқичлар давомийлиги)

Операция босқичлари	Стандарт усул вақти (мин)	Такимиллаштирилган усул давомийлиги (мин)
I – тери кесими – лапаротомия	10	10
II – магистрал томирлар ва лимфоколлекторларга жарроҳлик усулида кириш	35-40	15-20
III – буйрак томирларини боғлаш	8-9	7-8
IV – Лимфодиссекция	25-30	25-30
V – нефрэктомия	15-20	15-20
Жами	93-109	62-78

Операция вақтини қисқартириш билан, биз операция нархини пасайтирамиз, чунки анестезиологик қўлланма сарфи ҳам камаяди. Анестезиологик дориларига сарф-харажатлар камаяди: наркотиклар, релаксантлар, кислород ва бошқалар.

"Иммуногистокимёвий текшириш усули билан буйрак ҳужайралари саратонида ўсма фаоллигининг морфологик мезонларини аниқлаш" Диссертациянинг бешинчи бобида 130 та бемордан 40 тасида VEGF-C билан иммуногистокимёвий таҳлил ўтказилди. Беморлар учта шартли гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ - рецидив ва метастазсиз 10 та бемор, 2 гуруҳ - лимфа

тугунларига метастаз билан 20 та бемор ва 3 гуруҳ - 10 та бемор, операциядан кейинги даврда метастаз ёки рецидив кузатилган.

Иммуногистохимёвий текширишда VEGFнинг юқори экспрессияси билан ижобий реакция асосан ўсмаларининг дифференциацияси G-3 ва G-4 даражасида, 28 (55%) та беморда кузатилди. 1 гуруҳда юқори ва ўрта даражали дифференциацияланган ўсмаларда 3 (30%) салбий экспрессия қайд этилди. Кам ва дифференциаллашмаган ўсмаларда VEGFнинг ўрта ва юқори экспрессияси кузатилди (50%), ушбу беморларда кейинги кузатувлар натижасида маҳаллий рецидив ёки кечки метастаз аниқланди.

Операциядан кейинги даврда ўтказилган гистопатологик текширувларда лимфа тугунларига метастаз аниқланган беморларнинг иккинчи гуруҳида 16 тасида (75%) G-4 билан VEGF-C нинг юқори экспрессияси, G-3 да ўртача экспрессия 15% ҳолларда кузатилди. Салбий ифодани фақат G-3 билан 1 (5%) беморда аниқланди. Лимфоген метастазда VEGF-C нинг салбий экспрессияси аниқланмади.

4-жадвал

БХР бўлган беморларда ўсма дифференцировкаси даражаси ва VEGF экспрессияси боғлиқлигини ўрганиш

Ўсма дифференцировкаси	Рецидивсиз ва метастазсиз беморлар, n=10					
	Манфий		Ўртача экспрессия		Юқори экспрессия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
G-1	2	20,0	0	0	0	0
G-2	1	10,0	1	10,0	1	10,0
G-3	0	0	1	10,0	1	10,0
G-4	0	0	1	10,0	2	20,0
Жами	3	30,0	3	30,0	4	40,0
	Лимфа тугунларга метастазли беморлар, n=20					
G-1	0	0	0	0	2	10,0
G-2	0	0	1	5,0	2	10,0
G-3	1	5,0	1	5,0	5	20,0
G-4	0	0	1	5,0	7	35,0
Жами	1	5,0	3	15,0	16	75,0
	операциядан кейинги даврда рецидив ва Метастаз берган беморлар, n=10					
G-1	0	0	0	0	1	10,0
G-2	0	0	0	0	1	10,0
G-3	0	0	1	10,0	2	20,0
G-4	1	10,0	1	10,0	3	30,0
Жами	1	10,0	2	20,0	7	70,0

3-гуруҳдаги кечки постоператив даврда метастаз ва локорегионар рецидивлар бўлган беморларда VEGF-C нинг юқори экспрессияси кам ва дифференциаллашган шаклларида 5 (50%) кузатилди, шунингдек салбий реакция аниқланмади.

Буйрак саратони билан оғриган 40 нафар беморлар орасида VEGF-C антигени экспрессияси кўрсаткичи 4 (10%)та беморда салбий, 8 (20%)тасида - ўрта даражада ижобий, 28 (70%)тасида –юқори ижобий бўлди.

Олинган маълумотларни VEGF-C антигенининг экспрессияси даражасига кўра қиёсий таҳлилқилиш шуни кўрсатдики, рак бўлган беморларда буйракдаги ўсма жараёнининг ушбу белгиси салбий натижаларининг частотаси сезиларли даражада ва статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлди ($p < 0,05$).

VEGF-C нинг юқори даражали экспрессияси беморларда яшовчилиги билан боғлиқ прогнозга салбий таъсир кўрсатади.

Буйрак хужайрали саратонида VEGF-C лимфатик томирларининг эндотелийси ўсиш омили экспрессиясининг ошиши, лимфоангиогенезда марказий рол ўйнайдиган янада аниқ мутацияларга боғлиқ бўлиши мумкин. Ушбу оксилнинг юқори даражада экспрессияси лимфа тугунларига инвазиянинг ёки метастазнинг бошланишини кўрсатади. Шундай қилиб, VEGF-C нинг ошиш даражаси анаплазиянинг ортишига, шу жумладан, лимфа тугунлари яққол метастазлар ривожланишига боғлиқлик тенденцияси мавжуд.

Шундай қилиб, VEGF-C оксилнинг экспрессияси ва радикал нефрэктомиядан сўнг рецидив ва метастазнинг ривожланиши ўртасида боғлиқлик бўлиб, бу прогностик мезонлардан бири хисобланади. Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, хужайра дифференцировкаси даражаси ва оксил экспрессияси ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжуд.

«Лимфоген метастазли буйрак хужайрали ракини медикаментоз даволашнинг турли усулларининг қиёсий характери-стикаси». Олтинчи бобида операциядан кейинги даврда 130 бемордан 67 беморга адъювант терапия ўтказилди. Улар тўрт гуруҳга бўлинди:

- биринчи гуруҳ - 21 (31,2%), тасдиқланган лимфоген метастаз билан, операциядан кейинги интерлейкинлар билан иммунотерапия ўтказилди.

- иккинчи гуруҳ - 19 (28,3%), тасдиқланган лимфоген метастаз билан бемор, операциядан кейинги даврда иммунотерапия ва сорафениб (никсевар) берилган;

- учинчи гуруҳ - 15 (22,3%), тасдиқланган лимфоген метастаз билан беморлар, операциядан кейинги даврда пазапаниб (вотриент) билан таргет терапия ўтказилган;

- тўртинчи гуруҳ - 12 (17,9%), лимфоген метастазсиз VEGF-C нинг ижобий экспрессияси билан беморлар.

Даволаш натижалари қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланди: даволашдан кейин беморнинг уч йиллик яшаши; кутилаётган умр кўрсаткичи медианаси ва ўртача умр кўриш.

Аввал ҳар бир гуруҳ учун даволаш усулининг самарадорлигини алоҳида ўрганиб чиқдик ва кейин гуруҳлар ўртасида даволаниш натижаларини қиёсий таҳлилқилдик.

Баҳолаш учун бирламчи назорат нуқтаси авж олишгача вақт (АОВ) медианаси олинди. Иккиламчи назорат нуқталари умумий хаёт курсатгичи нинг медианаси ва умумий жавобларнинг частотаси ва объектив жавоблар эди.

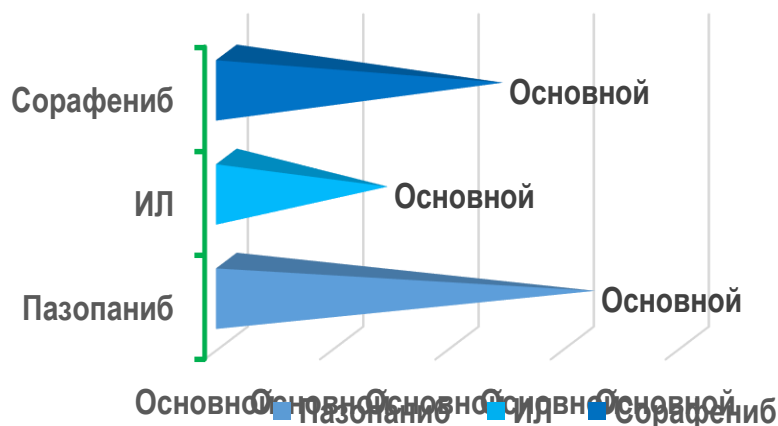
Яшаш графикаларини аниқлаш ва тузиш учун Каплан-Мейер усули ишлатилди, яшаб қолиш фарқлари log-rank-тести ёрдамида таққосланди. $P < 0,05$ муҳимлик даражасида таққосланган қийматлар орасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли ҳисобланади. Олинган натижаларни математик жиҳатдан қайта ишлаш Statistica дастурий таъминоти ёрдамида амалга оширилди.

Даволанишнинг ўртача давомийлиги 23,0 (4,0-32,9) ойни ташкил этди. Фақат пазопаниб ишлатилганда 6 та беморда тўлиқ регрессия қайд этилди. Бундан ташқари, пазопаниб (37,0%) ва сорафениб (29,0%) объектив жавобларнинг энг катта қисмини кўрсатди. Объектив жавобларнинг энг кичик миқдори ИМТ (9,1%) олган беморларда кузатилди.

Ҳар учинчи беморда ИМТ фониди (29,1%) даволанишга максимал жавоб бериш прогрессив бўлиб, бошқа препаратлар бўйича эса 13,7% дан ошмади. Бироқ ИМТ да эришилган умумий жавоблар сони 70,9% ни ташкил этди. 8 беморда жараённинг узок вақт давомида барқарорлашуви кузатилди (5 йилдан ортиқ).

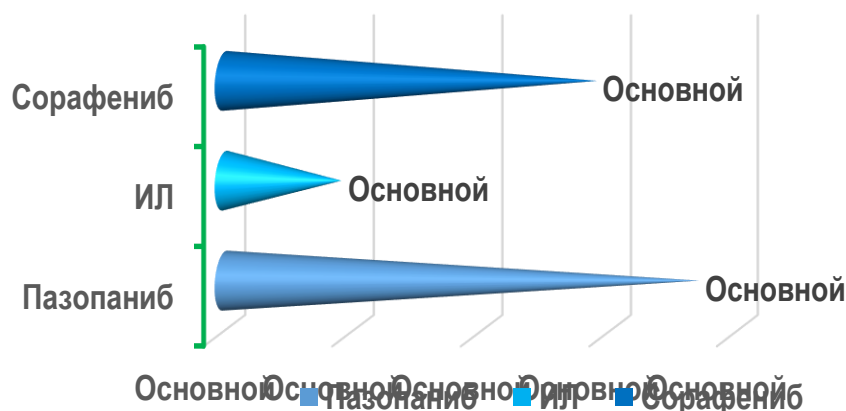
Авд олгунча вақт (АОВ) медианаси ва ОВ медианаси кўрсаткичларини даволашда баҳолаш учун энг катта намунали 3 дори текширилди: Интерферон 2β (n=21), сорафениб (n=19) ва пазопаниб (n=15). АОВ медианаси 13 ой (95% ишонч оралиғи (ИО) 8-12) бўлган. Даволашнинг давомийлиги 1 ойдан 30 ойгача бўлган.

Таргет терапия АОВ ($P < 0.0001$) нинг ИМТ дан устунлигини кўрсатди: 16 ой (95% ИО 10-21) ва 12 ой (95% ИО 10-16) давомида пазопаниб ва сорафенибга нисбатан ИМТ да 7 ой (95% ИО 5-9).



1-расм. Ривожланиш вақтнинг медианаси

Пазопаниб гуруҳидаги ОВ медианаси юқори бўлди ва 37,2 ойни (95% ИО 18,6-46,2) ташкил этди. ИНФ ва сорафениб гуруҳида ушбу кўрсаткич 29,9 ой (95% ИО 31,6-42,7) ва 24,4 ой (95% ИО 23,3-36,0) га тўғри келди. Статистик аҳамиятга эришилмади ($P = 0,43$).



2-расм.Объектив жавоб учун хусусиятлар

Даволаш натижаларини баҳолаш 23 та беморда ўтказилди. Уларнинг 4 (17%) тасида қисман регрессия (ҚР), 16 (70%) - стабилизация ва 3 (13%) тасида касаллик авж олиши кузатилди.

Даволаш тўхтатилгандан сўнг салбий ҳолатларнинг акс этиши пасайди, ammo протеинурия даволанишни давом эттиришга имкон бермади.

Сорафениб + ИФН комбинацияли терапия қулай хавфсизлик режимига эга. ИФН нинг паст дозаларда қўлланиши унинг ноўя таъсирини камайтиришга имкон беради.

Монотерапия сифатида пазопанибга толерантлик ИФН-α га нисбатан яхшироқ эди. III-IV оғирлик даражали ноўя таъсирлар пазопаниб гуруҳидаги (57%) беморларда ИФН-α (78%, $p=0.02$) олган беморларга нисбатан камроқ кузатилди. Тадқиқотда асосий ноўя ҳолатлар гипертония (55%), гепатотоксиклик (47%) ва бурун томирларидан қон кетиш (35%) бўлди.

Юқорида келтирилган ноўя таъсирлар глюкоза ва ёғнинг mTOR-бошқарувли метаболизми ингибирланиши билан боғлиқ. Ўйталишва хансираш каби респиратор симптомлар беморларнинг тахминан 15% (26 ва 28%) қайд этилди. Global ARCC тадқиқотида кўнгил айниш ва диарея ҳолатлари частотаси пазопаниб гуруҳида 29%, ИФН-α гуруҳида эса 6% ташкил этди. Пазопаниб билан даволаш пайтида ноўя таъсирларнинг аксарияти осон тўхтатилди ва бошқарилди. ИФН-α билан солиштирганда пазопанибни қабул қилиш жигарнинг кўрсаткичлари, айниқса билирубин ва АЛТ-АСТнинг ўсишига боғлиқ. АЛТ нинг алоҳида ошиши умр кўриш давомийлиги узоклиги билан боғлиқ бўлди.

"Лимфоген метастазли буйрак хужайрали ракини даволашнинг кечки натижаларини қиёсий баҳолаш" еттинчи бобида буйрак раки билан оғриган беморларнинг яшовчанлигини таҳлил қилинади.

Икlinik босқичда 6 (54,5%) та беморлар 3 йилдан ортиқ яшади, III клиник босқичда 8 (57,1%) та беморлар 3 йил яшади, IV клиник босқичда эса фақатгина 2 (25%) та бемор 3 йилгача яшади.

1-йиллик ва 3 йиллик яшовчанлик босқичлари қуйидагича бўлди (фоизларга айлантирилган ҳолда): иккинчи босқич - мос равишда 79,3% ва 45,5%, учинчи босқич - 82,9% ва 52,0%, тўртинчи босқич - 25% ва 3% ташкил этди.

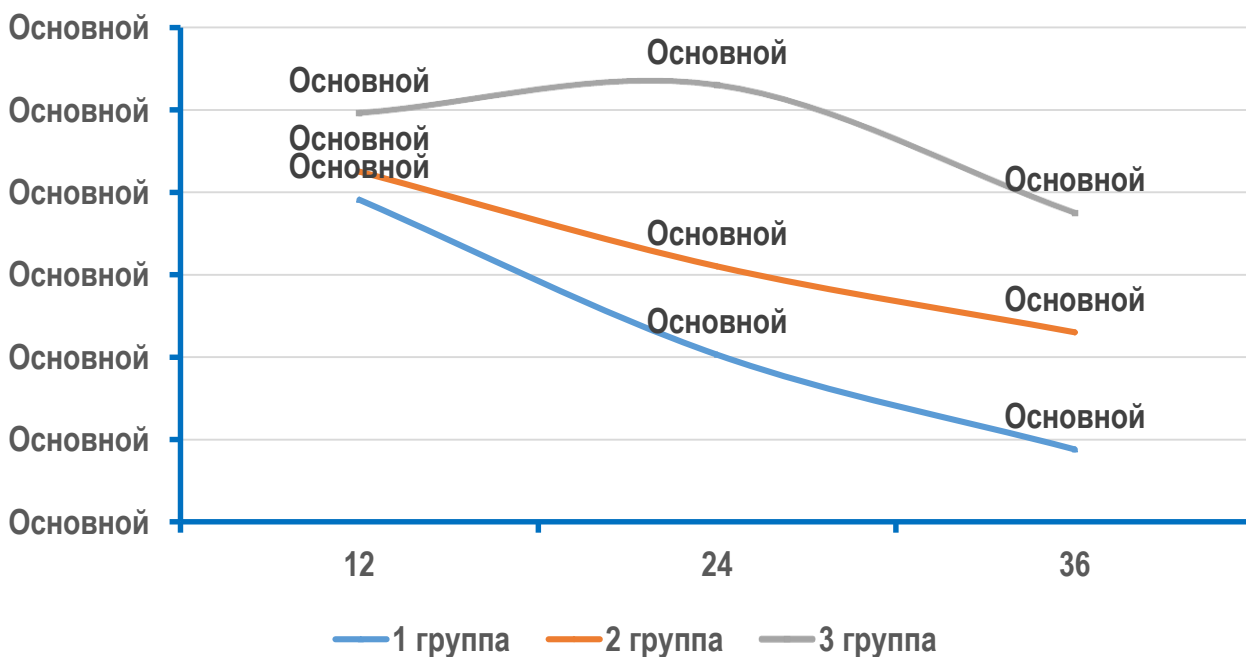
2-босқичда беморлардан 14 таси (70%) 3 йил яшади, 3 босқичдаги 9 (60%) та бемор 3 йилдан ортиқ яшади, 4 клиник босқичдаги фақатгина 2 (33%) бемор 3 йил яшади.

1-йиллик ва 3 йиллик яшовчанлик босқичлари қуйидагича бўлди (фоизларга айлантирилган ҳолда): Иккинчи босқич –мос ҳолда 84,6% ва 70,5%, учинчи босқич - 80,0% ва 26,7%, тўртинчи босқич - 75% ва 25%.

Учинчи гуруҳда 2 босқич билан 22 (88%) та бемор 3 йил яшади, 3 босқичдаги 13 (83%) та бемор 3 йилдан ортиқ яшади, ва 4-босқичдаги 2 (50%) бемор 3 йил яшади. 1-йиллик ва 3 йиллик яшовчанлик босқичларга кўра қуйидагича бўлди (фоизларга айлантирилган ҳолда): иккинчи босқич мос равишда 95,7 ва 87,0%, учинчи босқич - 88,9% ва 76,2%, тўртинчи босқич - 77,8% ва 46%.

Яшовчанликнинг таҳлили шуни кўрсатдики, биринчи гуруҳда 81,8% бемор 1 йил яшаган, иккинчи гуруҳда 83,3%, учинчи гуруҳэса 89,0% бемор 1 йил яшаган.

Уч йиллик яшовчанлик даражасини таҳлилқилганда сезиларли фарқ кузатилди. Биринчи гуруҳда беморларнинг 54,5%ни, иккинчи гуруҳда 69,0% ва учинчи гуруҳда 78% ни ташкил этди.



3- расм. Яшовчанлик эгрилиги

Даволаш самарадорлигининг яна бир белгиси даволанишдан сўнг метастазларнинг пайдо бўлиш вақти ҳисобланади.

Биринчигуруҳдаги 14та буйрак ракиннинг 2-клиник босқичида бўлган беморлардан операциядан кейинги даврдаги метастазлар 4 (36,3%) тасида аниқланди. Улардан 2 (18,1%) та беморларда кузатувнинг биринчи йилида узок метастаз, 1 (9%) тасида 2-йилда ва 1 (9%) тасида 3-йилда кузатилган.

Иккинчи клиник босқичда 4 (36,3%) та беморда метастаз кузатилди. Учинчи босқич бўлган 14 та бемордан 6 (42,8%) та беморда метастазлар аниқланди. Уларнинг 3 (21,4%) тасида узоқ метастазлар кузатувнинг биринчи йилида, 2 (14,2%) та беморда 2-йилида аниқланди. Тўртинчи босқич бўлган 4 та беморлардан метастазлар кузатувнинг 1-йилида 2 (25,2%) беморда, 3-йилида 1 (12,1%) та беморда кузатилди. Биринчи гуруҳнинг 33 нафар беморидан 14 (35,2%) тасида операциядан кейинги даврда узоқ органларда метастаз бериш кўринишида касаллик авж олиши кузатилди.

Иккинчи босқич бўлган 20 та бемордан 4 (20%) тасида метастаз аниқланди. Уларнинг орасида кузатишнинг 1-йилида 2 (10%) та беморда, 2-ва 3-йилида 1 (5%) тадан беморда узоқ метастазлар кузатилди



Учинчи босқич бўлган 15 та бемордан 5 (33,3%) тасида метастаз аниқланди. Улардан 2 (13,3%) та беморларда кузатувнинг 1-йилида узоқ метастазлар кузатилди, 2-йилида 2 (13,3%) та, 3-йилидаэса 1 (6,7%) та беморда кузатилди.

Тўртинчи босқичда бўлган 7 беморда метастазлар кузатилди. 2 (28,5%) та беморда узоқ органларга метастаз аниқланди. Операциядан кейинги даврда иккинчи гуруҳдаги жами 42 бемордан 2 (28,4%) тасида касалликнинг авж олиши аниқланди.

Кенгайтирилган лимфодиссекция қилинган учинчи гуруҳ беморларида шунга ўхшаш қиёсий таҳлилўтказилди.

Иккинчи босқич бўлган 35 беморлардан 4 (11,4%) тасида кузатувнинг 2-йилида метастазлар аниқланди.

Учинчи босқич бўлган 16 беморлардан 4 (25%) тасида метастазлар аниқланди. Улардан 1 (6,2%) тасида кузатувнинг 1-йилида, 3 (18,7%) тасида кузатувнинг 2-йилида кузатилди.

Тўртинчи босқичда бўлган 4 бемордан 1 (25%) та беморда кузатувнинг 2-йилида метастазлар аниқланди. Учинчи гуруҳнинг 55 нафар беморидан 9 (16,4%) тасида операциядан сўнг касалликнинг авж олиши аниқланди.

Даволашнинг самарадорлиги учун яна бир муҳим мезони– локорегионар метастаз (рецидив)ривожланишининг муддати ва частотасидир.

Шундай қилиб, лимфодиссекция қилинмаган биринчи гуруҳда касалликнинг рецидиви 3 беморда аниқланди, бу эса 9% ни ташкил этди. Ушбу гуруҳда рецидив кузатувнинг биринчи йилидан бошлаб аниқланди - 2 (6,0%) та беморда. Кузатувнинг иккинчи йилида 1 (3,0%) та беморда рецидив аниқланди. Биринчи гуруҳда буйрак раки рецидиви ривожланишининг ўзига хос хусусияти шундаки, дастлабки йилда рецидив кузатилган беморларнинг сони кўп бўлиб, кейинчалик аста-секин сони камаяди.

Иккинчи гуруҳда, селектив лимфодиссекция билан нефрэктомия қилинган 42 бемордан 2 (4,7%) та беморда рецидив аниқланди. Жарроҳликдан кейинги биринчи йил давомида рецидив кузатилмади, кузатувнинг иккинчи йили давомида 1 (2,3%) та ва 3 йилида 1 (2,3%) та беморда кузатилди.

Кутилганидек, энг яхши натижалар кенгайтирилган лимфодиссекцияси билан нефрэктомия қилинган учинчи гуруҳ беморларида аниқланди. Ушбу гуруҳдаги 55 та бемордан 2 (3,6%) та беморда касалликнинг рецидиви аниқланди ва у кузатувнинг иккинчи ва учинчи йилларида ривожланди, шунга таъкидлаш керакки, ушбу 2 беморда Т4 ўлчамли ўсма бор эди, яъни Герот фасцияси чегарасидан чиққан.

Шунинг учун, жараёни аниқ тўхтатиш учун биринчи даражали лимфоколлекторларни олиб ташлаш билан селектив лимфодиссекция ўтказиш тавсия этилади.

Лимфодиссекция тўғрисидаги натижаларни таҳлил қилар эканмиз, лимфаденэктомия учун макроскопик ва микроскопик зарарланган лимфа тугунлари олиб ташланганидан кейин даволаш натижаларини яхшилаш муҳим асос ҳисобланади.

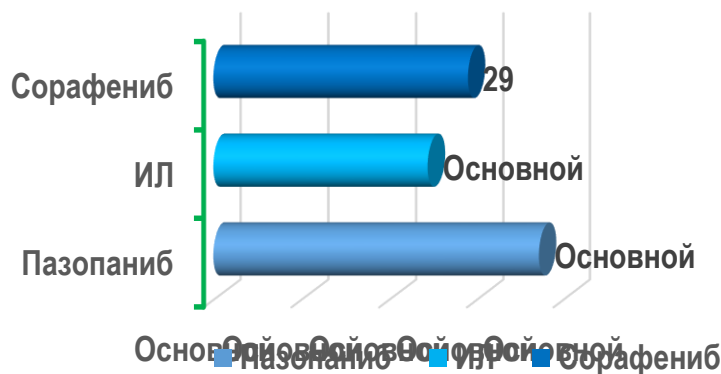
VEGF гиперэкспрессияси буйрак саратонида 61.4% ни (40 та кузативнинг 27 тасида) кайд этилди. Такрорий булмаган беморларда 40% гиперэкспрессия, 60% холларда эса салбий ёки уртача экспрессия намоён булди.

Метастазлар бўлган гуруҳдаги лимфа тугунлари ёки узоқ метастазлар билан касалланиш даражаси юқори бўлган гуруҳга солиштириганда кўпроқ статистик боғлиқ бўлиши мумкин. Яққол хужайрали карциномада эксплуатация етишмаслиги эхтимол ўрганилаётган шишларнинг кичик сони ёки ўсимта хужайралари томонидан бошқа протеин изоформларнинг ифодаси билан изохлаши мумкин.

VEGF экспрессиядаги барча мисолларда турли босқичлардаги ўсмаларда ва ҳар бир ўрганилган гуруҳда аниқ фарқлар аниқланди

VEGF гиперэкспрессиясибарча ренал буйрак карциноманинг вариантларига хос, лекин эрта босқичларига кўрсатилмайди

VEGF гиперэкспрессиясидифференциал даражасида боғлиқлиги кузатилди.



4-расм. Умумий тирикликни сақлаш медианаси

Юкори ва урта даражада дифференцияланган карциномалар орасида VEGF экспрессиянинг юкори даражаси 20%, кам фаркли бўлган гуруҳларда-эса (11дан 40гача) кузатилди. Гиперэкспрессия VEGF нинг баҳолашда кам фаркланган карциномаларда хаддан ташкари ифодаланганлиги билан боглик. Тахлил натижаларига кўра, VEGF-C гиперэкспрессияси қайталанмаган тириклик вақтининг қисқариши билан ассоцирланган. Бу кўрсаткич VEGF-C экспрессия даражаси паст бўлган беморларда 26 ойни, маркер экспрессияси юкори бўлганда эса 4 ва 18 ойни ташкил этди. 5 йиллик тирикликни прогнозлаш оқсил гиперсекрециясида 18% ни, экспрессиянинг паст даражасида эса-70% ни ташкил этди.

Олинган тахлиллар мухим ва БХРяққол хужайравий ноқулай кечиш боғланмаган омилига, VEGF-C гиперэкспрессиясига олиб келади

Аниқланишича, VEGF-CG4, да бошқа G га нисбатан яққол карциномасида интенсив эксперланади.

Ўсма касалликлари орасида оқсил экспрессия даражаси паст бўлганда барча гистологик вариантларда карцинома III—IV босқичлари устунлик қилди.

Шундай қилиб, БХР да ўсма босқичи ортганда VEGF-C экспрессияси етарли даражада ортади.

Хулосалар

1. Аниқландики, VEGF-C гиперэкспрессияси бевосита БХР нинг ёмон оқибатининг омили ҳисобланади, унинг экспрессияси даражаси G3-G4 да ортади. Оқсиллар БХР нинг аниқ прогностик маркери сифатида қаралиши мумкин, чунки уларнинг экспрессияси даражаси дифференциацияланиш даражасига тўғридан-тўғри боғлиқ: VEGF-C гиперэкспрессияси дифференциалланиш даражаси камайганда ортади ($p < 0,05$).

2. БХР да маҳаллий лимфа тугунлар диагностикасида УТТ аҳамияти ишончи ҳолатда МСКТ ва МРТ дан паст, чунки УТТ сезгирлиги $67,1 \pm 5,7$, спецификлиги $65,7 \pm 7,1$, аниқлиги $66,4 \pm 7,8$. МСКТ сезгирлиги $81,9 \pm 7,6$, спецификлиги $80,9 \pm 8,9$, аниқлиги $81,3 \pm 8,3$ %. МРТ учун сезгирлик, спецификлик ва аниқлилик кўрсаткичлари эсамос ҳолатда $91,1 \pm 5,7$, $92,5 \pm 6,5$ %, $92,2 \pm 5,9$ %. БХР ни босқичини аниқлашда МСКТ ва МРТ

қўлланилганда ҳал қилувчи имкониятлари жиҳатидан ишончли фарқаниқланмади ($P > 0,05$). БХР да маҳаллий лимфа тугунларида ўзгаришларни аниқлаш учун иқтисодий жиҳатларни ҳисобга олган ҳолда МСКТ усули оптимал ҳисобланади, унинг маълумотлилиги юқори, ушбу беморлар гуруҳида жарроҳлик даволаш усулини ҳал қилиш учун етарли.

3. Маҳаллий тарқалган буйрак ҳужайрали ракида кенгайтирилган лимфодиссекцияли нефрэктомияни ўтказиш лимфодиссекциясиз ва селектив лимфодиссекция билан ўтказишга қараганда операциядан кейинги асоратлар частотасини оширмайди. Clavien-Dindo таснифига кўра жарроҳлик асоратларини баҳолашда 1 даража 1 гуруҳда 8(24,2%) беморда; селектив лимфодиссекция ўтказилган гуруҳда (2 гуруҳ) 11 (26,1%) беморда, 3 даража 2(4,9%) беморда; 3 гуруҳда жарроҳлик асоратларини Clavien-Dindo бўйича баҳолашда 1 даража 15 (25,4%), 3 даража 2(3,6%) беморда аниқланди. Шунингдек, буйрак магистрал томирларига ва буйрак лимфоколлекторларига кириш учун Трейц бойламини буйракни силжитишгача кесиш мақсадга мувоқидир.

4. Буйрак ҳужайрали ракида кенгайтирилган лимфодиссекцияли нефрэктомияни ўтказишишончли тарзда даволашнинг кечки натижаларини яхшилаш имконини беради: уч йиллик яшовчанлик оддий нефрэктомия ўтказилган беморлар гуруҳида 54,5%; селектив лимфодиссекция ўтказилган беморлар гуруҳида – 69,0%, кенгайтирилган лимфодиссекция ўтказилган беморларда эса 78%.

5. Оддий нефрэктомия ўтказилган беморлар гуруҳида касалликнинг авж олиши 35,2%, селектив лимфодиссекция ўтказилган беморларда – 28,4%, кенгайтирилган лимфодиссекция ўтказилган беморлар гуруҳида – 16,4%. Оддий нефрэктомия ўтказилган беморларни уч йил давомида кузатиш давомида рецидив 9% ни ташкил қилди, селектив лимфодиссекция ўтказилган беморларда – 4,7%, кенгайтирилган лимфодиссекция ўтказилган беморлар гуруҳида – 3,6% ($p < 0,05$).

6. Таргет терапиянинг иммунотерапиядан устунлиги ишончли тарзда намоён бўлди: пазопаниб ва сорафениб олган беморлар гуруҳида ВДП 16 ва 12 ойга етди, ИМТ гуруҳида эса – фақат 7 ой. Шу билан бирга пазопаниб ва сорафениб препаратлари ўртасида умумий яшовчанлик жиҳатидан ишончли фарқ аниқланмади, пазопаниб олган беморларда объектив жавоб частотаси бирмунча юқори бўлди - 30 %.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04.12.2018. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИ-
СКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

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

РАХИМОВ НОДИР МАХАММАТКУЛОВИЧ

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В РЕГИОНАР-
НЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ**

14.00.14 – Онкология

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

Ташкент - 2019

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.3.DSC/Tib253

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

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

- Научный консультант:** **Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович**
доктор медицинских наук, профессор
- Официальные оппоненты:** **Ходжаев Абдувохил Валиевич**
доктор медицинских наук, профессор
- Аллазов Салах Аллазович**
доктор медицинских наук, профессор
- Полатова Джамиля Шагайратовна**
доктор медицинских наук
- Ведущая организация:** **ГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04.12.2018. Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Адрес: 100110, г.Ташкент, ул.Фаробий,383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz,.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100110, г. Ташкент, ул. Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz,.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2019 года).

М.А. Гафур-Ахунов

Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета
по присуждению ученых степеней, д.м.н.

М.Х. Ходжибеков

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) почечно-клеточный рак (ПКР) составляет в мире около 3% всех злокачественных новообразований у взрослых и на его долю приходится около 97% всех опухолей¹. Заболеваемость раком почки имеет значительную географическую вариабельность, «...заболеваемость этой опухолью в 2013 году имел показатель 8,4 на 100 тысяч населения, то уже в конце 2017 года этот показатель отмечался на уровне 8.9. В 2013 году 1-годичная летальность находилась в пределах 0,5%, в 2017 году данные не изменились и 1-годичная летальность также находилась в пределах 0,5%, что говорит об улучшении диагностики и лечения...»², это объясняется тем, что улучшилось выявляемость и лечение данной патологии.

В связи с этим, исследования в этом направлении направлены на выбор оптимального хирургического лечения в зависимости от иммунологических и морфологических особенностей опухолевого процесса и оценку иммуногистохимического состояния болезни ПКР, поиск специфических диагностических тестов для оценки выбора эффективных онкомаркеров, а также использования специфической тактики лечения и хирургии метастатического рака почки, а также характерных методов хирургического лечения у пациентов с лимфогенным метастазом ПКР, которым надо определить наиболее специфические иммуногистохимические маркеры для выбора следующей тактики лечения. Все выше сказанное определяет актуальность проблемы и требует проведения новых исследований для решения данной проблемы

В мире проводятся научно-исследовательские работы, целью которого является улучшения диагностики и разработка новых подходов лечения лимфогенного метастаза ПКР. В связи с этим, проведение исследований по данной научной проблеме требуют дальнейших изучений особенностей хирургической тактики лечения в зависимости от изменения иммуноморфологических особенностей опухолевого процесса, в связи с чем, планируется проведение изучения особенностей иммуногистохимического статуса больных ПКР, цитогенетическое изучение, поиск информативных онкомаркеров, а также специфичных диагностических тестов для определения и оценки адекватности использования той или иной тактики лечения. Проведение исследований в данном направлении позволит определить особенности хирургической тактики лечения в плане выполнения операций при метастатическом РП, а также решит вопросы наиболее специфичных ИГХ маркеров для выбора и определения дальнейшей тактики хирургического лечения этой категории больных. Все это в целом обуславливает целесообразность проведения нового исследования для решения поставленной проблемы.

¹ World Health Organization – Cancer Country Profiles, 2017.

² Волкова М. И., Скворцов И. Я., Климов А. В. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки // Онкоурология. - 2014. -№ 3. - С. 22-30

В нашей стране для повышения качества медицинского обслуживания, а также, для диагностирования и лечения рака почки предпринимаются широкомасштабные мероприятия на уровне передовых международных стандартов. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы по пяти приоритетным направлениям в целях повышения уровня медицинского обслуживания поставлены важные задачи, направленные на «... повышение качества и удобства оказания специализированной медицинской помощи, еще большее совершенствование скорой и экстренной медицинской помощи, упреждение различных онкологических заболеваний и инвалидности среди женщин...».¹

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-2133 от 19 февраля 2014 г «Год здорового ребенка», и № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г., Постановлением Президента Республики Узбекистан за №2866 от 04 апреля 2017 года, где предусмотрен подъём качества профилактических мероприятий, диагностических и лечебных процедур до уровня международных стандартов, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие темы диссертации приоритетным направлениям научно-исследовательских работ в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – V. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴.

Некоторые региональные исследовательские центры и высшие учебные заведения, в том числе Университет Вероны (Италия), Медицинский университет Граца (Австрия), Университет Сычуани (Китай), участвуют в разработке новых подходов к диагностике и лечению почечно-клеточного рака с метастазами в региональных лимфатических узлах. Университет Оттавы (Канада), Техасский университет (США), Йельский университет (США), Университет Гази (Турция), Университет МакМастер (Канада) Канзасский университет, Техасский университет в Арлингтоне, Оксфордский университет, Вашингтонский университет (США); Токийский университет (Япония); Эдинбургский университет (Англия); Университет Вероны (Италия); Университет Южной Кореи (Южная Корея); Норвежский научно-технический университет (Норвегия); Универсидад де Убераба, Университет Эстасио де Са, Федеральный университет Рио-де-Жанейро; Универсидад Эстадуал Паулиста (Бразилия); Амстердамский университет, Нидерландский

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

⁴Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <https://ru.bookimed.com/article/top-10-samuh-vubiraemuh-onkologicheskikh-klinik-mira-nezavisimuj-analiz-ot-bukimed> и других источников.

университет (Нидерланды); Университет Западной Австралии (Австралия); Каирский университет (Египет); Тайбэйский медицинский университет, Тайвань (Тайвань); Медицинский университет Граца (Австрия); Центр клинической онкологии им. Ихилова (Израиль), Н.Н. Федеральный научный центр онкологии им. Блохина (Россия); Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (Узбекистан).

Исследования по разработке и профилактике новых подходов к диагностике и лечению почечно-клеточного рака в региональных лимфатических узлах привели к ряду научных открытий, в том числе: обосновано повреждение почек и надпочечника у людей пожилого возраста саркомой Юинга, который в основном повреждает кости и мягкие ткани (Gazi University, Турция); доказана эффективность иммунобиологического метода лечения опухолевых клеток при опухолевых заболеваниях почек (Колумбийский университет, США); Доказано, что развитие лейкемии и миеломы при воздействии бензола и других органических кислот играет важную роль в развитии гемобластоза (Occupational Safety and Health Research Institute (Корея); роль молекулярных нарушений в Y-хромосомах в развитии гемоглостаза (University of Oklahoma Health Sciences Center (США)); доказано различные маркеры гетерогенных опухолей карциномы легких (University of Verona (Италия); обосновано что лейкоциты, тромбоциты и анемия не повышает метастатический потенциал опухоли в предоперационном периоде (Medical University of Graz (Австрия)); изучено гепато-сплено-нефротоксичность препаратов используемые при лечении пролиферативных онкоблезней (Universitat Autònoma de Barcelona (Испания); Division of Hematology-Oncology, Ewha Womans University, (Корея); разработано молекулярно-генетический механизм развития опухолевого процесса и методы использования лекарственных средств в лечение ракового процесса (Онкологический научный центр, Россия); Разработаны современные методы новых подходов к диагностике и лечению метастазов почечно-клеточного рака с метастазами в регионарных лимфатических узлах (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Узбекистан).

Исследование ряда приоритетных направлений для разработки новых подходов к диагностике и лечению метастазов рака почки в регионарных лимфатических узлах, в том числе обоснование риска канцерогенности химических соединений; молекулярная генетика роста опухоли, разработка механизмов изменения микротока опухоли; обоснование патоморфологических и иммуногистохимических методов онкомеров VEGF-C после радикальной нефрэктомии с учетом состояния локальных лимфатических узлов при опухолях почечно-клеточных заболеваний; разработка оптимальных методов хирургического доступа к местным лимфатическим узлам для выполнения лимфодиссекции при почечно-клеточной опухоли; Оптимизация оптимальных методов целевой

хирургической практики при раке почки при метастазировании лимфатических узлов.

Степень изученности проблемы. В 2016 году по данным Ganesh S Palapattu et al., роль лимфодиссекции (ЛД) для пациентов с диагнозом почечно-клеточный рак (ПКР) является неопределенной. ЛД приводит к более точной постановке диагноза и может снизить риск положительного поля, что приведет к меньшему риску локального рецидива. ЛД также может выполняться у пациентов с метастатическими поражениями в виде лимфаденэктомии. (Аляев Ю., Крапивин А., 2005; Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Ньюшко Аляев Ю.Г., Глыбочко П., Григорян З., 2009; Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., 2005)

На сегодняшний день имеющиеся данные свидетельствуют о том, что расширенная ЛД может быть полезна, когда технически возможно удалить ЛУ у пациентов с локально развитым заболеванием (Т3-Т4) и/или неблагоприятными клиническими и патологическими характеристиками (высокий уровень Fuhrman, более крупные опухоли, наличие саркоматоидных признаков и/или коагуляционный некроз опухолей). Хотя при метастазах в лимфоузлы пациенты часто также имеют отдаленные метастазы, большинство ретроспективных нерандомизированных исследований указывают на возможную выгоду региональной ЛД даже для этой группы пациентов Аллен У. Г, Крапивин А. А., 2005; Алексеев Б. Я, Калпинский А. С., Ньюшко К. М., 2012; Аляев Ю. Г. Глыбочко П. В., Григорян З. Г. 2009; Аляев Ю. Г, Крапивин А. А., 2005

В единственном рандомизированном исследовании, посвященном решению этой проблемы, были высказаны опасения относительно EORTC 30881 и его способности определять роль ЛД вовремя нефрэктомии. Основным ограничением исследования являлся относительно низкий риск пациентов (70% с Т1-2 стадией). По данным некоторых авторов после расширенной ЛД с удалением тазовых лимфатических осложнения наблюдаются в три раза чаще (Глыбочко П.В, 2011).

Определение молекулярно-генетических факторов прогноза (индуктора апоптоза p53, ингибитора апоптоза Bcl 2 и маркера пролиферации Ki-67) в опухолевых клетках больных с первично-генерализованными формами почечно-клеточного рака позволяет не только оценить активность опухолевых клеток, но также прогнозировать продолжительность жизни пациента (Низамова Д.Ф 2012г). Патоморфологические и иммуногистохимические показатели рака прямой кишки при хирургическом лечении сфинктерсохраняющих операций Д.А.Нишонов, 2018; Х. Я. Каримов механизм канцерогенеза, Д. А. Пулатов есть исследования по механизмам развития гепатоклеточного типа рака печени

Необходимость глубокого изучения для повышения эффективности. Разработка оптимальных методов таргетного лечения, направленных на лечение лимфогенного метастаза при ПКР, эффективности неинвазивных методов ви-

зуализации для диагностики лимфатических узлов ПКР, лимфатических узлов в лимфатических узлах почечных клеток, оптимальных методов таргетного лечения, направленных на лечение почечно-клеточного рака метастазированием,

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии по теме: АДСС-9.2 «Разработка и совершенствование диагностики и лечения опухолей средостения, забрюшинного пространства и малого таза» (2012-2014гг).

Цель исследования. Улучшение результатов диагностики и лечения почечно-клеточного рака с метастазами в регионарные лимфатические узлы путем разработки и внедрения современных достижений патоморфологических и иммуно-гистохимических методов исследований.

Задачи исследования:

провести ретроспективный анализ патоморфологических и иммуногистохимических исследований (онкомаркер VEGF-C) после радикальной нефрэктомии с учетом состояния регионарных лимфоузлов при клеточном раке;

определить эффективность неинвазивных методов визуализации в диагностике поражения регионарных лимфоузлов почечно-клеточного рака;

разработать и внедрить оптимальные методы хирургического доступа к регионарным лимфоузлам для выполнения лимфодиссекции при почечно-клеточном раке;

провести сравнительную оценку показателей выживаемости после нефрэктомии с селективной и расширенной лимфодиссекцией при ПКР на основе патоморфологических и иммуногистохимических изменений;

определить прогностические критерии эффективности лимфодиссекции при клеточном раке;

выявить наиболее оптимальные методы таргетной терапии в лечении почечно-клеточного рака с метастазами в лимфатические узлы.

Объектом исследования: Явились 130 больных с почечно-клеточным раком с и без метастазов в регионарные лимфатические узлы, получавших стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии за период с 2009 по 2017 гг.

Предмет исследования: гистологический материал для определения иммуногистохимических онкомаркеров (на основе ретроспективных данных), полученных от больных ПКР с верифицированным диагнозом, истории болезни, амбулаторные карты, данные канцер регистра.

Методы исследования:

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: рентгенологические, ультразвуковые, морфологические, иммуногистохимические, лучевые, хирургические и статистические методы.

Научная новизна исследования:

Для определения активности опухолевых клеток при местнораспространённом почечно-клеточном раке изучены морфологические особенности с использованием иммуногистохимического исследования, что позволило выделить группу больных с высоким метастатическим потенциалом.

На основании результатов морфологического исследования операционного материала изучены диагностические возможности инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) при определении частоты лимфогенного метастазирования.

Разработан новый хирургический подход к регионарным лимфатическим узлам с разрезом Трейцевой связки.

Разработан оптимальный алгоритм хирургической тактики при лечении больных раком почки с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Определено значение клинико-лабораторных показателей и иммуногистохимических маркеров VEGF-C в прогнозировании прогрессирования онкологического процесса, выделены прогностические маркеры, позволяющие обосновать целесообразность лимфодиссекции у больных с почечно-клеточным раком.

Разработан алгоритм адьювантной таргетной терапии на основе прогностического фактора, выделенного иммуногистохимическим методом.

Практическая значимость исследования.

Определена оптимальная тактика хирургического лечения больных с почечно-клеточным раком с метастазами в лимфоузлы в зависимости от количества, распространенности, локализации метастазов и иммуногистохимических факторов прогноза VEGF-C.

Разработаны показания красширенной лимфодиссекции при раке почки и определены критерии выявления принадлежности пациентов к группе высокого риска опухолевой прогрессии на до- и в послеоперационных этапах обследования и лечения.

В результате проведенной научной работы разработан новый хирургический подход к регионарным лимфоколлекторам почки с разрезом Трейцевой связки для выполнения лимфодиссекции.

Внедрение разработанного алгоритма лечения увеличил показатель выживаемости, среднюю продолжительность жизни и качество жизни пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в регионарных лимфоузлах.

Результаты проведенных исследований внесли определённый вклад в разработку наиболее рациональной тактики лечения больных с метастазами в регионарные лимфатические узлы почечно-клеточного рака, что позволило оптимизировать методы лечения, увеличить показатель выживаемости, среднюю продолжительность жизни и улучшить качество жизни пациентов.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом и результатами объективных клинико-функциональных, биохимических, иммунологических, морфологических и статистических методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в изучение особенностей диагностики и лечения метастатических поражений лимфатических узлов при почечно-клеточном раке. Разработан комплексный подход в лечении метастатических поражений регионарных лимфоузлов почечно-клеточного рака в зависимости от иммуногистохимических результатов и эффективности адъювантной таргетной терапии. Доказана целесообразность проведения расширенных лимфодиссекции при метастатическом поражении регионарных лимфоузлов с учетом данных иммуногистохимии. Отдаленные результаты работы дадут возможность усовершенствовать содержание и структуру программы обучения курсантов по тематике, посвященной метастатическому поражению регионарных лимфатических узлов при почечно-клеточном раке.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанный и внедренный в клиническую практику новый хирургический доступ к регионарным лимфатическим узлам и магистральным сосудам почки при оперативном лечении метастатических поражений регионарных лимфатических узлов, а также модернизированные тактико-технические аспекты вмешательства, позволили повысить эффективность лечения, уменьшить частоту осложнений и трудовых, социальных ограничений. Доказано, что иммуногистохимический анализ VEGF-C позволяет с наибольшей вероятностью выделять контингент больных с высоким риском отдаленного лимфогенного метастаза или рецидива, что дает возможность выбрать оптимальную лечебную тактику и повысить эффективность проводимой терапии. Разработанный алгоритм позволил улучшить качество диагностики и оптимизировать выбор вида адъювантной таргетной терапии.

Внедрение результатов исследования.

По результатам научного исследования, по совершенствованию результатов лечения метастатических поражений лимфатических узлов при почечно-клеточном раке:

разработаны методические рекомендации «Неинвазивные методы диагностики регионарных лимфатических узлов и интралюминарных венозных тромбозов почечно-клеточного рака». (справка Министерства здравоохранения №8н-р/171 от 19.06.2018года); «Способ забрюшинного хирургического доступа к регионарным лимфатическим узлам почечно-клеточного рака» (справка Министерства здравоохранения №8н-р/365 от 24.12.2018года); «Лучевая диагностика лимфогенного рака почки» (справка Министерства здравоохранения №8н-р/367 от 24.12.2018года)

Предложенный способ позволил повысить эффективность диагностики изменений в лимфатических узлах у больных раком почки.

Полученные научные результаты диссертационной работы по улучшению качества диагностики и лечения метастатических поражений лимфатических узлов при почечно-клеточном раке внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в отделение онкоурологии Республикан-

ского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, в диспансерное отделение Бухарском, Навоинском Сырдарьинского и Кашкадарьинского областных филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (справка Министерства здравоохранения №8н-з/б от 24 января 2019 года). На основе предложенных результатов исследования был существенно расширен спектр оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи больным с метастатическим поражением лимфатических узлов при почечно-клеточном раке.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5-научно-практических конференциях, в том числе, 4-международных и 1-республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано – 31 научных работ, из них: 15- журнальных статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, 3 методические рекомендации, 1 программных продукта DGU

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Объем диссертации составляет 254 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Современное состояние диагностики и лечения рака почки с метастазами в лимфатические узлы**» проведён анализ источников литературы, посвящённых изучению метастатического поражения лимфатических узлов при почечно-клеточном раке. Приведен патогенез, особенности метастазирования, анализированы методы диагностики, консервативное, хирургическое лечение метастатического поражения лимфатических узлов при почечно-клеточном раке, дана характеристика метастатических поражений лимфатических узлов при почечно-клеточном раке в зависимости от этиологии, описаны дифференциальная диагностика и отдалённые результаты лечения.

Во второй главе «**Характеристика клинического материала и использованных методов исследования**» приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных методах исследования.

В основу данной работы лег ретроспективный анализ результатов обследования и хирургического лечения 130 пациентов с почечно-клеточным раком, госпитализированных в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Узбекистана за период с 2010 по 2017 гг. Все больные были подвергнуты хирургическому лечению.

Поражение правой почки отмечалось в 72 (55,4%), левой 58 (44,6%) случаях. Пациенты условно были разделены на 3 группы, в соответствии с проведёнными объёмами лимфодиссекции.

Первую группу, составили 35 (26,9%) пациентов, которым была произведена обычная (без лимфодиссекции) нефрэктомия. Среди пациентов первой группы, отмечалось преобладание женщин 18 (51,4%) против 17 (48,6%) мужчин, соотношение 1:1,1. Возрастной диапазон – от 21 до 78 лет, средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 1,4$ года. Правая почка была поражена у 17 (48,6%) мужчин и 13 (37,1%) женщины, а левая – 2 (5,7%) у мужчин и у женщин 3 (8,6%).

Вторую группу, составили 42 (32,3%) пациента, которым нефрэктомия была дополнена селективной лимфодиссекцией. В этой группе отмечается одинаковое количество мужчин и женщин – по 21 (50,0%), соотношение 1:1. Возрастной диапазон – от 21 до 78 лет, средний возраст пациентов составил $54,0 \pm 1,6$ лет. Рак правой почки был установлен у 8 (19,0%) мужчины и у 10 (23,8%) женщин, рак левой почки диагностирован у 10 (23,8%) мужчин и 14 (33,3%) женщин.

Третью группу, составили 53 (40,8%) пациента, им производилась нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией. В этой группе отмечается преобладание мужчин 28 (52,8%) против 25 (47,2%) женщин, соотношение 1:1,1. Возрастной диапазон – от 21 до 75 лет, средний возраст пациентов составил $52,0 \pm 1,3$ года. У мужчин рак правой почки установлен в 12 (22,6%) случаях, а левой в 16 (30,2%) . Для женщин эти показатели составили – 12 (22,6%) и 13 (24,5%) соответственно.

По стадиям распределение пациентов выглядело следующим образом: со второй стадией – 65 (46,1%) больных; с третьей – 45 (34,6%) и с четвертой - 18 (13,8%) больных. Во всех сравниваемых группах, наибольшее количество больных было со второй стадией заболевания: в первой группе у 10 (30,3%) больных, во второй у 18 (42,8%), а в третьей-у 32 (58,2%).

Количество больных с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов выявлено: N1 – 32 (24,6%), N2 – 8 (6,2%). У остальных 90 (69,2%) больных регионарные лимфоузлы были интактны.

Результаты гистологического исследования операционного материала, полученного при выполнении нефрэктомии у больных, показали различную гистологическую структуру почечно-клеточного рака.

Наиболее часто был обнаружен светлоклеточный тип почечно-клеточного рака - у 109 (83,8%) больных.

Системную иммунотерапию и таргетную терапию проводили в послеоперационном периоде. Иммунотерапия проводилась препаратом “Роферон-

А” путем внутримышечного введения по 3 млн МЕ внутри мышечно в сутки в течение 10 дней. Перерыв между курсами составил 3 недели. Эффективность лечения оценивалась после 4-х курсов (по Международным критериям). Таргетную терапию проводили Пазопанибом по схеме 80 мг/сут перорально. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала проводилось на серийных парафиновых срезах в лаборатории: ООО «Premium Diagnostics», адрес г.Ташкент Учтепинский район, ул.Уйгура 618А. Лицензия № 1260-00 серия А№005951. Препарат имеет регистрационное удостоверение Номер Тв/Х 00058/03/15, дата регистрации 13.03.2015 со сроком регистрационного удостоверения 13.03.2020г. Производитель: Dako Denmark A/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK-2600 Glostrup Denmark

Как было сказано выше, все больные были распределены на группы, исходя из объема лимфодиссекции.

В первой группе была произведена обычная (без лимфодиссекции) нефрэктомия срединным доступом.

Во второй группе нефрэктомия была дополнена селективной лимфодиссекцией. После лапаротомии срединным доступом производилась ревизия брюшной полости. Вскрывалось забрюшинное пространство, затем при увеличении или подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов выполнялась лимфодиссекция одного пакета лимфатических коллекторов, после чего выполнялась нефрэктомия.

В третьей группе производилась нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией. Техника: после лапаротомии петли кишок отодвигаются медиально, также мобилизуется поджелудочная железа, клетчатка, окружавшая аорту и нижняя полая вена. После этого вскрывается задний листок брюшины над проекцией аорты от уровня бифуркации вверх с рассечением Трейцевой связки раскрывается забрюшинное пространство. Выделяется левая почечная вена и берется на турникет, после этого начинается лимфодиссекция. Удаляются лимфатические узлы первого порядка, латероаортальные лимфатические узлы, расположенные от места пересечения аорты левой почечной веной до начала *a.mesenteria inferior* в количестве 6-7, ретро-аортальные (1-2), преаортальные (10-12), лимфатические узлы второго порядка: ретро-кавальные лимфатические узлы до уровня верхней брыжеечной артерии (2-4), интераортокавальные - 3, верхние подвздошные - 3, в общей сложности - 24-30 лимфоузлов.

При опухоли правой почки удалялись лимфатические узлы первого порядка: прекавальные в количестве 2-3, латерокавальные - 3-4, ретрокавальные - 2-4, далее лимфатические узлы второго порядка: интераортокавальные в количестве 3 до уровня верхней брыжеечной артерии и 3 верхних подвздошных лимфатических узла, в общей сложности - 14-19 лимфоузлов, при левостороннем расположении опухоли мобилизуется нисходящая, поперечная ободочная кишка.

В третьей главе диссертации «Сравнительная оценка диагностической информативности КТ, МРТ и УЗИ при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов почечно-клеточного рака» приведены

данные сравнительной оценки результатов обследования лучевыми методами.

При оценке критерия метастазирования в регионарные лимфоузлы при раке почки получены следующие результаты.

Таблица 1

Сравнительное изучение показателей информативности УЗИ, КТ и МРТ при оценке поражения регионарных лимфоузлов

	УЗИ		
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Паракавадных	57,7±6,4	68,6±7,3	63,9±7,5
Аортокавадных	68,8±5,4	67,3±6,9	67,7±6,4
Аортальных	75±5,4	61,9±6,9	67,6±6,4
	КТ		
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Паракавадных	81,0±8,9	78,1±9,0**	79,6±9,0
Аортокавадных	82,4±7,0	84,4±8,9	83,3±8,0
Аортальных	82,3±7,0	80±8,9	81,0±8,0
	МРТ		
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Прекавадных	90,3±7,2	89,2±7,5***	89,8,0±7,3**
Аортокавадных	92±5,0	93,4±6,0*	92,7±5,4*
Аортальных	94,1±5,0	95,0±6,0*	94,5±5,4*

Примечание: * - различия по сравнению с данными УЗИ значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001); различия между данными КТ и МРТ незначимы (P>0,05)

По данным УЗИ получено 15 ИП результатов, 24 - ИО, 11 - ЛП и 11 - ЛО результата. При КТ ИП результаты выявлены в 22 случаях, ИО в 25, ЛП в 7 и ЛО в 5 случаях. При МРТ, ИП результаты получены в 28 случаях, ИО в 25, ЛП в 3 и ЛО в 3 случаях. Чувствительность МРТ – 90,3%, при диагностике этого критерия, оказалась практически одинаковой с КТ – 81% и выше УЗИ – 57,7%. Специфичность УЗИ – 68,6% оказалась ниже, чем специфичность КТ – 78,1% (P<0,01) и МРТ – 89,2% (P<0,001), точность МРТ-89,8% оказалось выше при диагностике этого критерия, оказалась практически одинаковой с КТ – 79,6 и выше УЗИ – 63,9%. При оценке критерия метастазирования в аортокавадные лимфоузлы получены следующие результаты. При УЗИ получено 32 ИП результатов, 39 - ИО, 16- ЛП и 15 - ЛО результата. При проведении КТ ИП результаты выявлены в 42 случаях, ИО в 38, ЛП-7 и ЛО 9 случая. При МРТ, ИП результаты получены в 46 случаях, ИО в 43, ЛП в 3 и ЛО в 4 случаях. Чувствительность МРТ – 92,0%, при диагностике этого критерия, также

оказалась практически одинаковой с КТ – 82,3% и выше УЗИ – 68,0% ($P < 0,05$). Специфичность УЗИ – 67,3% оказалась ниже, чем специфичность КТ – 84,4% и МРТ 93,4%, точность МРТ-92,7% оказалось выше при диагностике этого критерия, оказалась практически одинаковой с КТ – 83,3 и выше УЗИ – 67,7%.

Практически аналогичные результаты получены и при выявлении лимфатических узлов аортальной области. При УЗИ получено 12 истинно положительных результатов, 13 – истинно отрицательных, 8 – ложноположительных и 4 ложноотрицательных результата. При КТ получено: ИП – 14 результатов, ИО – 16, ЛП – 4 и ЛО – 3 результата. По данным МРТ, ИП результат установлен в 16 случаях, ИО в 19 и по 1 ЛП и ЛО результатов. При определении этого критерия распространенности, наиболее лучшие результаты получены при проведении магнитно-резонансной томографии. Чувствительность МРТ 94,1% оказалась выше чем как КТ – 82,3%, так и УЗИ – 75%. Однако, специфичность также оказалось более выше у МРТ-95%, чем у КТ – 80% и 61,9% соответственно, и также выше чем при УЗИ – 67,6%

Экономический эффект был достигнут тем, что во время проведения МСКТ нет необходимости проводить экскреторную урографию, так как при МСКТ проводится одновременно и контрастное исследование мочевых путей. При МРТ такой возможности нет, поэтому для изучения функциональной особенности почек приходится выполнять экскреторную урографию, что приводит к увеличению затрат.

В четвертой главе диссертации **«Сравнительная оценка непосредственных результатов хирургического лечения почечно-клеточного рака»** описаны результаты хирургического лечения больных.

Для оценки непосредственных результатов хирургического лечения мы использовали общепринятую классификацию Clavien-Dindo.

Ранние послеоперационные осложнения были выявлены у 47 больных (15,7%). В 1 группе ранние послеоперационные осложнения развились у 5 (15,1%) больных. Почечная недостаточность была выявлена у 1 (3,0%) больного. В послеоперационном периоде полиорганная недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения развились по 1 (3,0%) случаю, эвентрация органов брюшной полости отмечено в 2 (6%) случаях, нагноение послеоперационной раны было выявлено у 2 (6,0%) больных. Поздние осложнения в виде послеоперационного свища наблюдалось у 2 (6,0%) и водянка яичка у 1 (3%) больного. Таким образом, в 1 группе по хирургическим осложнениям по Clavien-Dindo отмечается 1 степень 8 (24,2%).

Во 2 группе общие ранние послеоперационные осложнения развились у 7 (16,7%) больных. Острая почечная недостаточность развилась у 1 (2,4%) больного. Развитие эвентрации органов брюшной полости отмечено в 2 (4,8) случаях. Нагноение послеоперационной раны выявлено в 2 (4,8%) случаях, пиелонефрит единственной почки отмечен у 1 (2,4%) больного. Из поздних осложнений послеоперационная грыжа имело место у 1 (2,4%) больного, обострение хронического пиелонефрита отмечено в 2 (4,8%) случаях, развитие хронической почечной недостаточности отмечено у 1 (2,4%) больного. В

этой группе всего было 4-(9,5%) случая позднего послеоперационного осложнения.

Надо отметить, что при эвентрации органов брюшной полости, которая встречалась у 2 (4,8%) больных, выполнялась релапаротомия и ушивание брюшной стенки. Во второй группе оценка хирургических осложнений по Clavien-Dindo составила 1 степень 11 (26,1%) больных, а 3 степень 2 (4,9%)

В 3 группе общие ранние послеоперационные осложнения развились у 10 (18,2%) больных. Острая почечная недостаточность развилась у 2 (3,6%) больных. Полиорганная недостаточность отмечалась у 1 (1,8%) больного. Пиелонефрит единственной почки развился у 2 (3,6%) пациентов. Нагноение послеоперационной раны выявлено в 3 (5,4%) случаях. Послеоперационное кровотечение началось у 2 (3,6%) больных, вследствие неадекватного окончательного гемостаза и сформировалась послеоперационная гематома в области ложа почки, в связи с чем потребовалось выполнение релапаротомии. Из поздних осложнений обострение хронического пиелонефрита отмечено в 2 (3,6%) случаях, развитие хронической почечной недостаточности отмечено у 1 (1,8%) больных. Обобщая хирургические осложнения по Clavien-Dindo 1 степень имело место у 15 (25,4%) больных, 3 степень отмечена у 2(3,6%).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от развития поздних послеоперационных осложнений

	Первая группа, n=53		Вторая группа, n=42		Третья группа, n=35		Всего, n=130	
	1	1,9	0	0,0	2	5,7	3	2,3
ХПН 1 стадии	0	0	2	4,8	0	0	2	1,5
Обострение хронического пиелонефрита	3	5,7	2	4,8	2	5,7	7	5,4
Спаечная болезнь	0	0	1	2,4	0	0	1	0,8
Послеоперационная грыжа	0	0	2	4,8	0	0	2	1,5
Эвентерация	4	7,5	5	11,9	2	5,7	11	8,5
Нет данных	43	81,1	34	81,0	29	82,9	106	81,5
Осложнений не было	48	90,6	41	97,6	35	100,0	124	95,4
Итого								

Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения рака почки в каждой группе показал достаточно невысокую частоту развития различных послеоперационных осложнений. Так только у 34 пациентов, что составило всего 26,1%, послеоперационный период протекал с раз-

витиём каких-либо осложнений, всего ранние послеоперационные осложнения развились у 12 (9,2%) из 130 больных. Следует отметить, что наиболее часто ранние послеоперационные осложнения были установлены у больных перенесших селективную лимфодиссекцию – 5 (9,1%) из 42, в то время как в группе больных перенесших нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией и без лимфодиссекцией осложнения были констатированы в 8 случаях в сумме (9,1% - n=55 - третья группа; 9% - n=33 – первая группа), что статистически не достоверно $p \leq 0,05$ (табл. 2).

Клиническая диагностика местных осложнений раневого процесса не представляла трудностей. Мы полагаем, что данная группа осложнений не связана с техническими особенностями или ошибками выполнения операции, а является отражением проблемы госпитальной инфекции в хирургии. Консервативное лечение местных раневых осложнений имело успех во всех наблюдениях.

Наиболее часто встречались такие грозные осложнения как эвентрация органов брюшной полости и послеоперационное кровотечение – в 3% и 1,5% соответственно. В течение года после операции ни один пациент не умер по причине декомпенсации сопутствующей соматической патологии.

Таблица 3

Время, потраченное на отдельные (длительность отдельных этапов) этапы операций

Этапы операции	Стандартный метод Время (мин)	Модифицированный доступ Время (мин)
I – разрез кожи – лапаротомия	10	10
II – хирургический доступ к магистральным сосудам и лимфоколлекторам	35-40	15-20
III – перевязка почечных сосудов	8-9	7-8
IV – Лимфодиссекция	25-30	25-30
V – нефрэктомия	15-20	15-20
Всего	93-109	62-78

Мы изучили скорость и продолжительность оперативного вмешательства на каждом этапе операции, а именно:

- 1-этап: разрез кожи – лапаротомия (вскрытие хирургической капсулы);
- 2-этап: доступ к сосудистой ножке почки;
- 3-этап: выполнение перевязки почечных сосудов;
- 4-этап: выполнение лимфодиссекции
- 5-этап: нефрэктомия

Разумеется, среди этих этапов самым ответственным и важным является 2- и 3- этапы. Второй – в плане аккуратного доступа к артерии и вене почки в

месте отхождения аорты и нижней полой вены, не задевая паренхиму почки, так как общеизвестный факт, что во время мобилизации почки приходится выполнять тракцию почки и тем самым провоцируется ятрогенное гематогенное или лимфогенное метастазирование; и третий – само выполнение лимфодиссекции парааортальных или паракавальных лимфоузлов (таблица.3).

1-этап операции лапаротомия нами оптимизирован и занимает от 7-до 10 мин общего времени операции. Этот этап включал всебя разрез кожи, апоневроза, лапаротомии, наложение ранорасширителя Сигала с ревизией органов брюшной полости.

Как видно из таблицы 3, продолжительность всей операции составляет в целом почти 1,5 часа (90,4, из которых почти 35-40 мин занимает именно хирургический доступ к регионарным лимфоколлекторам и магистральным сосудам). В момент доступа к сосудам почки, первую очередь нужно мобилизовать почку, с последующей работой на кровеносных сосудах. При нашей модификации, после лапаротомии, мобилизуется только 12 перстная кишка, разрезается Трейцевая связка, и обнажается аорта и нижняя полая вена, а также лимфатические узлы. Удобно перевязывать сосуды и параллельно проводить лимфодиссекцию. На этом этапе нет необходимости манипулировать на почке с опухолью. Основной причиной затягивания данного этапа операции является именно последние обстоятельства. Укорачивая время операции, мы достигаем уменьшение себестоимости операции, так как расход анестезиологического пособия тоже имеет тенденцию к снижению. Уменьшаются траты на анестезиологические препараты: наркотики, релаксанты, кислород и т.д.

В пятой главе диссертации **«Определение морфологических критериев активности опухоли почечно-клеточного рака методом иммуногистохимического исследования»** нами был произведен иммуногистохимический анализ с VEGF-C у 40 больных из 130. Больные были распределены на 3 условные группы: 1 группа – 10 больных без рецидива и метастазов, 2 группа – 20 больных с метастазами в лимфатические узлы и 3 группа – 10 больных у которых в послеоперационном периоде отмечены метастазы или рецидив (табл.4).

При иммуногистохимическом исследовании положительная реакция с высокой экспрессией VEGF наблюдалась в основном при степени дифференцировки опухоли G-3 и G-4, что составило 28 (55%) больных. В 1 группе отрицательная экспрессия отмечена при высоко и умеренно- дифференцированных опухолях 3(30%). При низких и недифференцированных опухолях отмечена умеренная и высокая экспрессия VEGF (50%), при дальнейшем наблюдении у этих больных отмечен локорегионарный рецидив или отдаленный метастаз.

Во второй группе пациентов, у которых в послеоперационном патогистологическом исследовании выявлен метастаз в лимфоузлы, была отмечена высокая экспрессия VEGF-C с G-4 у 16(75%), а при G-3 умеренная экспрессия 15% случаях. Отрицательная экспрессия отмечена только у 1(5%) с G3.Как

видно с табл. 4 при лимфогенном метастазе отрицательная экспрессия VEGF-C не выявлена.

Таблица 4

Изучение взаимосвязи уровня дифференцировки опухоли и экспрессией VEGF у больных ПКР

Дифференцировка опухоли	Больные без рецидива и метастаза, n=10					
	Отрицательный		Умеренная экспрессия		Высокая экспрессия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
G-1	2	20,0	0	0	0	0
G-2	1	10,0	1	10,0	1	10,0
G-3	0	0	1	10,0	1	10,0
G-4	0	0	1	10,0	2	20,0
Всего	3	30,0	3	30,0	4	40,0
	Больные с метастазом в л/у, n=20					
G-1	0	0	0	0	2	10,0
G-2	0	0	1	5,0	2	10,0
G-3	1	5,0	1	5,0	5	20,0
G-4	0	0	1	5,0	7	35,0
Всего	1	5,0	3	15,0	16	75,0
	Больные с отделёнными метастазами и рецидивами послеоперационного периода n=10					
G-1	0	0	0	0	1	10,0
G-2	0	0	0	0	1	10,0
G-3	0	0	1	10,0	2	20,0
G-4	1	10,0	1	10,0	3	30,0
Всего	1	10,0	2	20,0	7	70,0

У больных в 3 группе с метастазами и локорегионарными рецидивами в отдаленном послеоперационном периоде отмечалась высокая экспрессия VEGF-C при низкой и недифференцированной формах 5(50%), а также отрицательной реакции не выявлено.

Среди 40 больных с раком почки показатель экспрессии антигена VEGF-C у 4 (10%) пациентов был отрицательным, у 8 (20%) – умеренно-положительным, у 28 (70%) - высоко-положительным.

Сравнительный анализ полученных данных, по степени экспрессии VEGF-C антигена показал, что частота отрицательных результатов данного

признака опухолевого процесса почки у пациентов с раком была более значительна и статистически достоверна ($p < 0,05$).

Высокий уровень экспрессии VEGF-C у больных коррелировал с неблагоприятным прогнозом в отношении выживаемости.

Увеличение экспрессии фактора роста эндотелия лимфатических сосудов VEGF-C в почечно-клеточном раке, возможно, обусловлено еще более выраженными мутациями, играющие центральную роль в лимфоангиогенезе. Гиперэкспрессия данного белка свидетельствует о начале инвазии в лимфоузлы или метастазировании. Таким образом, отмечается тенденция нарастания VEGF-C по мере увеличения стадии, в том числе при явных метастазах в лимфатические узлы.

Таким образом показана взаимосвязь экспрессии белка VEGF-C с развитием рецидивов и метастазирования после выполнения радикальной нефрэктомии, что может являться одним из прогностических критериев. Как отмечено выше, имеется корреляционная связь между уровнем дифференцировки клеток и экспрессией белка.

Шестая глава «**Сравнительная характеристика различных методов лекарственной терапии почечно-клеточного рака с лимфогенным метастазом**» посвящена результатам химиотерапии.

Всего 67 больным из 130 больных в послеоперационном периоде проведена адьювантная терапия. Они были распределены на четыре группы:

- первая группа – 21 (31,2%) с верифицированным лимфогенным метастазом, которым в послеоперационном периоде проведена иммунотерапия интерлейкинами.

- вторая группа – 19 (28,3%) больных с верифицированным лимфогенным метастазом, которым в послеоперационном периоде проведена иммунотерапия с сорафенибом (нексевар);

- третья группа - 15 (22,3%) больных, с верифицированным лимфогенным метастазом, которым в послеоперационном периоде проведена таргетная терапия с пазопанибом (вотриент);

- четвертая группа - 12 (17,9%) больных, с положительной экспрессией VEGF-C без лимфогенного метастаза.

Результаты лечения оценивали по следующим показателям: трехлетняя выживаемость пациента после лечения; медиана ожидаемого времени жизни и средняя продолжительность жизни.

Предварительно изучили эффективность метода лечения для каждой группы в отдельности, и затем провели сравнительный анализ результатов лечения между группами.

Первичной контрольной точкой для оценки считали медиану времени до прогрессирования (ВДП). Вторичными контрольными точками стали медиана ОБ в 1 и частота общих ответов (ОО+стабилизация) и объективных ответов (ОО = ПО+ЧО).

Для определения и построения графиков выживаемости использовали метод Каплана–Майера, различия в выживаемости сравнивали с помощью log-rank-теста. Статистически достоверными считали различия между срав-

ниваемыми величинами при уровне значимости $P < 0,05$. Математическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ Statistica.

Средняя продолжительность лечения составила 23,0 (4,0–32,9) мес. Эффективность и частота общих ответов в зависимости от препарата и линии лечения представлены на рисунке 1. Только при применении пазопаниба зафиксирован полный регресс у 6 пациентов. Помимо этого, пазопаниб (37,0%) и сорафениб (29,0%) продемонстрировали наибольшую долю объективных ответов. Наименьшее количество объективных ответов было получено у больных, получавших ИМТ (9,1%).

У каждого 3-го пациента на фоне проведения ИМТ (29,1%) максимальным ответом на лечение было прогрессирование, в то время как на других препаратах он не превышал 13,7%. Тем не менее частота общих ответов, достигнутых на ИМТ, составила 70,9%. У 8 больных зарегистрирована длительная стабилизация процесса (более 5 лет).

Для оценки показателей медианы время до прогрессирования (ВДП) и медианы ОВ в лечении исследовано 3 препарата, представленных наибольшей выборкой: интерферон 2 β (n=21), сорафениб (n=19) и пазопаниб (n=15). Медиана ВДП составила 13 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 8–12). Длительность лечения составила от 1 до 30 мес.

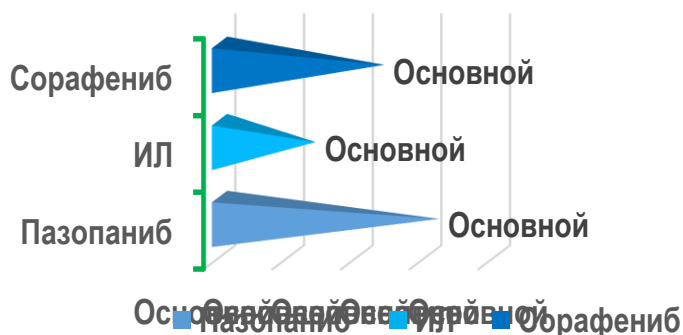


Рис. 1. Медиана времени до прогрессирования

Таргетная терапия продемонстрировала достоверно значимое превосходство в ВДП ($P < 0,0001$) над ИМТ: 16 мес (95 % ДИ 10–21) и 12 мес (95 % ДИ 10–16) у пазопаниба и сорафениба соответственно по сравнению с 7 мес (95 % ДИ 5–9) на ИМТ.

Медиана ОВ в группе пазопаниба была выше и составила 37,2 мес (95 % ДИ 18,6–46,2). В группе ИНФ и сорафениба данный показатель соответствовал 29,9 мес (95 % ДИ 31,6–42,7) и 24,4 мес (95 % ДИ 23,3–36,0). Статистическая значимость достигнута не была ($P = 0,43$).

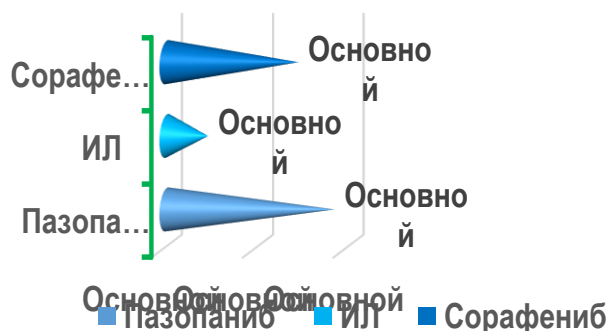


Рис.2. Характеристика на объективный ответ

Оценка результатов лечения выполнена у 23 пациентов. Из них у 4 (17%) больных зарегистрирована частичная регрессия (ЧР), у 16 (70%) – стабилизация и у 3 (13%) – прогрессирование заболевания.

После отмены терапии степень выраженности неблагоприятного явления уменьшилась, однако сохраняющаяся протеинурия не позволила возобновить лечение.

Терапия комбинацией сорафениб + ИФН имеет благоприятный профиль безопасности. Назначение ИФН в низких дозах позволяет минимизировать его побочные эффекты.

Переносимость пазопаниба в качестве монотерапии была лучше, чем ИФН- α . Побочные эффекты III–IV степеней тяжести реже встречали у больных группы пазопаниб (57%), чем ИФН- α (78%; $p = 0,02$). Основными нежелательными явлениями у пациентов были гипертензия (55%), гепатотоксичность (47%) и кровотечение из носа (35%).

Вышеуказанные побочные эффекты появлялись из-за ингибирования mTOR-регулируемого метаболизма глюкозы и жиров. Такие респираторные симптомы, как кашель и одышка, регистрировали примерно у 15% пациентов (26 и 28% соответственно). В исследовании Global ARCC частота встречаемости тошноты и диареи в группе пазопанибом составила 29%, в то время как в группе ИФН- α – 6%. Большинство неблагоприятных явлений на фоне терапии пазопанибом были легко купируемы и управляемы. Прием пазопаниба по сравнению с терапией ИФН- α ассоциирован с увеличением показателей печени, в частности билирубина и АЛТ-АСТ. Изолированное повышение уровня АЛТ коррелировало с большей продолжительностью жизни.

В седьмой главе «Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения почечно-клеточного рака с лимфогенным метастазом» дан анализ выживаемости больных раком почки

В первой группе с клинической стадией II трех летний рубеж пережили 6 (54,5%) больных, с клинической стадией III 3 летний барьер пережили 8 (57,1%) больных, а с IV клинической стадией только 2 (25%) больных.

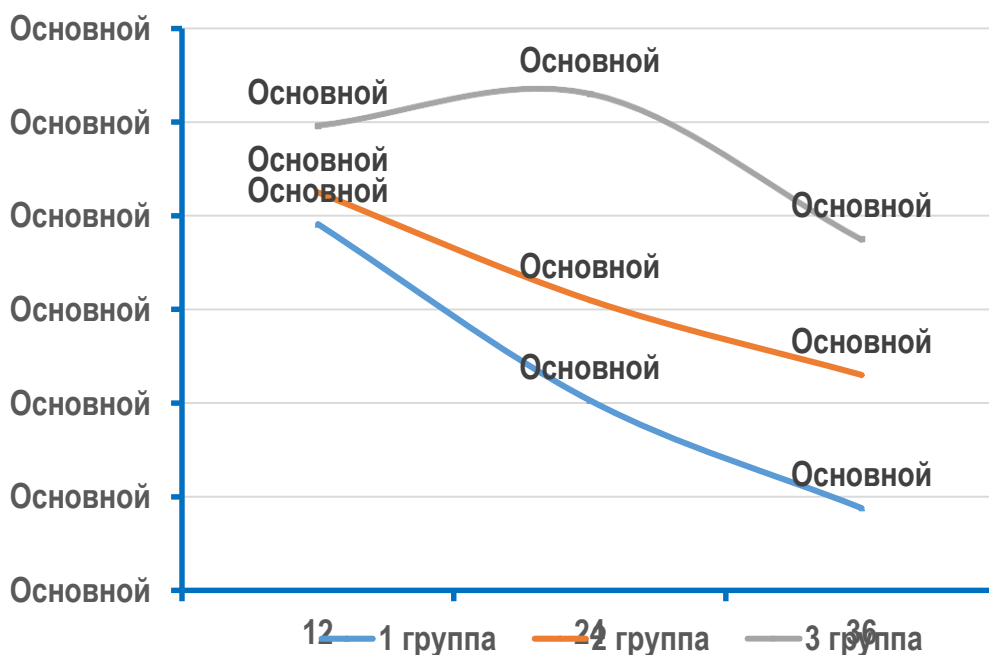


Рис. 4. Кривая выживаемость по группам

1 годичная и 3-х летняя выживаемость по стадиям была следующая (преобразовывая в проценты): вторая стадия 79,3% и 45,5%, третья стадия 82,9% и 52,0%, с четвертой стадией 25% и 3,3% соответственно.

Со 2 стадией трех летний рубеж пережили 14 (70%) больных, с III стадией 3 летний барьер пережили 9 (60%) больных, а с IV клинической группой только 2 (33%) больных.

1 годичная и 3-х летняя выживаемость по стадиям была следующая (преобразовывая в проценты): вторая стадия 84,6% и 70,5%, третья стадия 80,0% и 26,7%, с четвертой стадией 75% и 25% соответственно.

В третьей группе со II стадией 3 года прожили 22 (88%) больных, с III стадией 3 летний барьер пережили 13 (83%) больных, а с IV стадией 2 (50%) больных. 1 годичная и 3-х летняя выживаемость по стадиям была следующая (преобразовывая в проценты): вторая стадия 95,7 и 87,0%, третья стадия 88,9% и 76,2%, с четвертой стадией 77,8% и 46,3% соответственно.

Проведенный анализ выживаемости показал, что в первой группе 1 год пережили 81,8%, во второй группе 83,3%, в то время как третьей группе этот показатель был 89,0%.

Наиболее ощутимая разница в показателях выживаемости прослежена при анализе показателя трехлетней выживаемости. В первой группе она составила 54,5% больных, во второй – 69,0, а в третьей – 78%.

Еще одним критерием эффективности проведенного лечения является время появления метастазов после лечения (рис.5)

Из 14 больных раком почки первой группы, имевших 2 клиническую стадию, в послеоперационном периоде метастазы были обнаружены у 4 (36,3%). Из них, у 2 (18,1%) больных отдаленные метастазы были выявлены на первом году наблюдения, у 1(9%) на 2 году и 1(9%) на 3 году наблюдения.

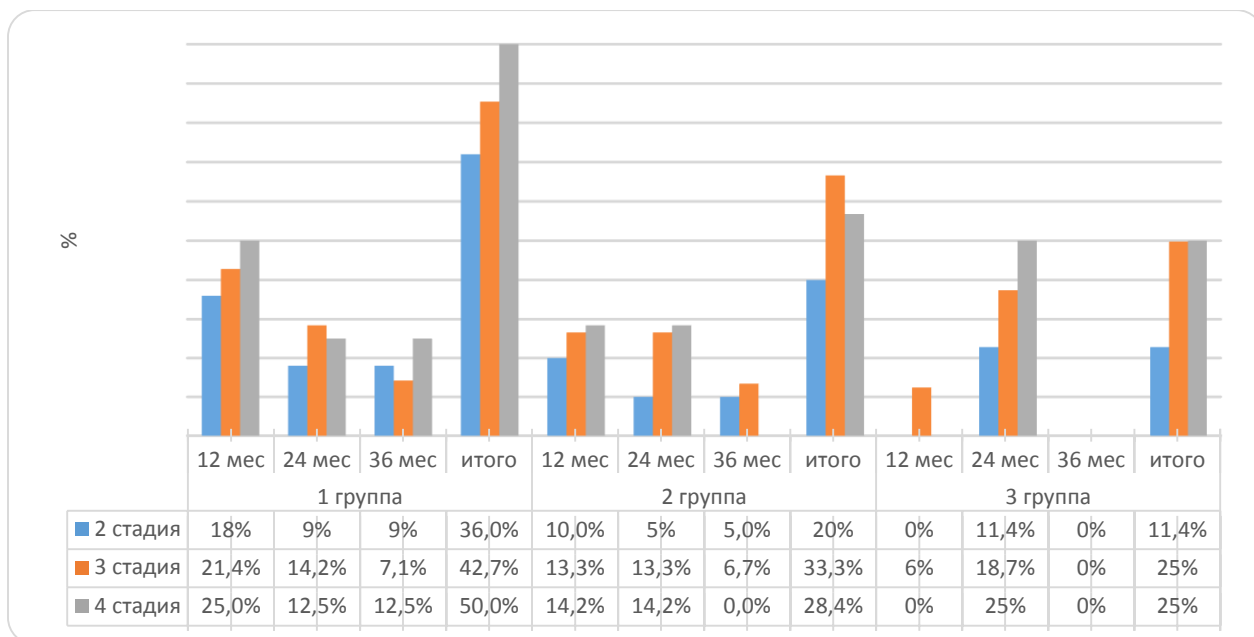


Рис.5. Выявляемость метастазирования по группам

Во второй клинической стадии метастазирование отмечено у 4 (36,3%) больных. Из 14 больных с третьей стадией метастазы в последующем были обнаружены у 6 (42,8%) больных. Из них, у 3 (21,4%) больных отдаленные метастазы были выявлены уже на первом году наблюдения, у 2 (14,2%) – на втором. У 4 больных с четвертой стадией также метастазы были установлены у 2 (25,2%) на первом году, по 1 (12,1%) на третьем году наблюдения. В общей сложности, из 33 больных первой группы у 14 (35,2%) в послеоперационном периоде выявлено прогрессирование заболевания в виде метастазирования в отдаленные органы.

Из 20 больных со второй стадией метастазы в последующем были обнаружены у 4 (20%). Из них, по 2 (10%) больному отдаленные метастазы были выявлены на первом 1(5%), на втором и 1(5%) третьем году наблюдения.

Из 15 больных с третьей стадией метастазы в последующем были обнаружены у 5 (33,3%). Из них, у 2 (13,3%) больных отдаленные метастазы были выявлены на первом году, у 2 (13,3%) во втором году, у 1 (6,7%) – на третьем году наблюдения.

У 7 больных с четвертой стадией. У 2 (28,5%) имело место метастазирование в отдаленные органы. В общей сложности, из 42 больных второй группы у 2 (28,4%) в послеоперационном периоде выявлено прогрессирование заболевания.

При проведении аналогичного сравнительного анализа у больных третьей группы, где была произведена расширенная лимфодиссекция установлено: из 35 больных со второй стадией метастазы в последующем были обнаружены у 4 (11,4%) на втором году наблюдения; из 16 больных с третьей стадией метастазы в последующем были обнаружены у 4 (25%); из них, на первом году у 1 (6,2%), в 3 (18,7%) на втором году наблюдения; из 4 больных с четвертой стадией метастазы в последующем были установлены у 1 (25%) больного на втором году наблюдения. В общей сложности, из 55 больных третьей

группы у 9 (16,4%) в послеоперационном периоде выявлено прогрессирующее заболевание.

Еще одним немаловажным критерием эффективности проведенного лечения является время и частота появления локо-регионарного метастаза (рецидива).

Так в первой группе, где лимфодиссекция не производилась, рецидив заболевания был установлен у 3 больных, что составило 9%. В этой группе появление рецидивов устанавливалось уже с первого года наблюдения – 2 (6,0%) больных. На втором году наблюдения рецидив выявлен у 1 (3,0%) больного. Характерной особенностью развития рецидива рака почки в первой группе явилось первоначальное увеличение количества больных с рецидивом в течение первого года, а затем медленное уменьшение их количества.

Во второй группе, где нефрэктомия производилась с селективной лимфодиссекцией, рецидив заболевания был выявлен у 2 (4,7%) из 42 больных. В течение первого года после операции рецидив не выявлен, в течение второго года наблюдения – у 1 (2,3%) и в 3 году у 1 (2,3%) больного.

Как и следовало ожидать, наиболее лучшие результаты были получены у больных третьей группы, которым нефрэктомия производилась с расширенной лимфодиссекцией. В этой группе из 55 больных рецидив заболевания был выявлен всего у 2 (3,6%) больных и появление рецидивов было констатировано на втором и 3 году после операции, нужно отметить, что эти 2 больных имели опухоль размером T4, то есть выходили за пределы фасции Герота.

Поэтому для более точного стадирования процесса целесообразно выполнять селективную лимфодиссекцию с удалением лимфоколлекторов первого порядка.

Обсуждая результаты о лимфодиссекции, следует подчеркнуть, что вероятно, самым важным основанием для лимфаденэктомии является улучшение результатов лечения после удаления макроскопически и микроскопически пораженных лимфатических узлов.

Гиперэкспрессия VEGF была отмечена в 61,4% случаев светлоклеточного ПКР (у 27 из 40 наблюдений). У больных без рецидива гиперэкспрессия отмечена у 40%, в 60% случаев встречалась отрицательная или умеренная экспрессия.

Высокий уровень экспрессии белка в группе с метастазами в лимфатические узлы или при отдаленном метастазе может быть связана с более агрессивным течением этих карцином, по сравнению с контрольной группой. Отсутствие экспрессии при светлоклеточном раке, вероятно, можно объяснить небольшим числом исследованных опухолей или экспрессией клетками опухоли других изоформ белка.

Выявлены значимые различия экспрессии VEGF в опухолях разных стадий как в целой выборке, так и в каждой исследованной группе

Гиперэкспрессия VEGF характерна для всех вариантов светлоклеточных почечно-клеточных карцином продвинутых стадий и практически не выявляется на ранних этапах заболевания.

Наблюдалось наличие зависимости гиперэкспрессии VEGF от степени дифференцировки.

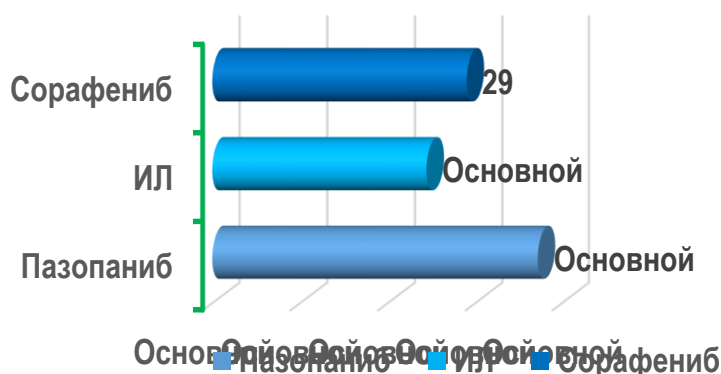


Рис. 6. Медиана общей выживаемости

Среди высоко- и умереннодифференцированных карцином высокий уровень экспрессии VEGF отмечен в 20% случаев, в группе низкодифференцированных — в 27% (в 11 из 40). Обнаружено значимое преобладание гиперэкспрессии VEGF в низкодифференцированных опухолях.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия VEGF-C ассоциирована с сокращением времени безрецидивной выживаемости. Этот показатель составил 26 мес у больных с низким уровнем экспрессии VEGF-C и 18 мес при высокой экспрессии маркера. Прогнозируемая 5-летняя выживаемость при гиперэкспрессии белка составила 18%, при низком уровне экспрессии — 70%.

Полученный результат является значимым и позволяет отнести гиперэкспрессию VEGF-C к независимым факторам неблагоприятного течения светлоклеточного ПКР.

Отмечено, что в светлоклеточных карциномах VEGF-C экспрессируется интенсивнее при G4, чем в при других G.

Среди опухолей с низким уровнем экспрессии белка во всех гистологических вариантах преобладали карциномы III—IV стадии.

Таким образом, при увеличении стадии опухоли в ПКР значимо увеличивается экспрессия VEGF-C.

Заключение.

1. Установлено, что гиперэкспрессия VEGF-C является независимым неблагоприятным критерием прогноза светлоклеточного ПКР. Этот белок значимо чаще выявляется при светлоклеточном раке, а уровень его экспрессии нарастает при G3-G4. Белки могут рассматриваться как потенциальные прогностические маркеры ПКР, так как уровень их экспрессии значимо ассоциирован со степенью дифференцировки: гиперэкспрессия VEGF-C увеличивается при снижении степени дифференцировки.

2. В диагностике состояния регионарных лимфоузлов ПКР, достоверность УЗИ ниже, чем МСКТ и МРТ, так как чувствительность УЗИ составил $67,1 \pm 5,7$, специфичность $65,7 \pm 7,1$, точность $66,4 \pm 7,8$. Чувствительность

МСКТ $81,9 \pm 7,6$, специфичность $80,9 \pm 8,9\%$, точность $81,3 \pm 8,3\%$. Для МРТ показатель чувствительности, специфичности и точности $91,1 \pm 5,7$, $92,5 \pm 6,5\%$, $92,2 \pm 5,9\%$ соответственно. Достоверно значимого различия разрешающих возможностей в стадировании РП при использовании МСКТ и МРТ не получено ($p > 0,05$). Для определения изменений в регионарных лимфоузлах ПКР с учетом экономического потенциала оптимальным является метод МСКТ с высоким объемом информации, достаточным для принятия решения о тактике хирургического лечения данной категории пациентов.

3. При местнораспространенном почечноклеточном раке выполнение нефрэктомии с расширенной лимфодиссекцией не увеличивает частоту послеоперационных осложнений в сравнении с без лимфодиссекции и селективной лимфодиссекцией. При оценке хирургических осложнений по классификации Clavien-Dindo 1 степень отмечена в 1 группе у 8 (24,2%) больных; в группе с селективной лимфодиссекцией (2 группа) у 11 (26,1%) больных, в то же время 3 степень у 2 (4,9%) больных; 3 группе, обобщая хирургические осложнения по Clavien-Dindo, 1 степень у 15 (25,4%), 3 степень у 2 (3,6%) пациентов. Так же для доступа к магистральным сосудам почки и лимфоколлекторам почки рекомендуем разрезать Трейцевую связку до мобилизации почки.

4. Проведение нефрэктомии с расширенной лимфодиссекцией при почечноклеточном раке позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты лечения: Трехлетняя выживаемость в группе больных с простой нефрэктомией составила 54,5%; в группе больных с селективной лимфодиссекцией – 69,0%, а при проведении расширенной лимфодиссекции 78%.

5. Экспрессия белка VEGF-с было выявлена при G1-20%, G2-30%, G3 50%, G4 85%. Этот белок значимо чаще выявляется в при G3-4. Белок VEGF-C может рассматриваться как потенциально прогностический маркер ПКР, так как уровень его экспрессии зависит от степени дифференцировки. Установлено, что гиперэкспрессия VEGF-C является независимым неблагоприятным критерием прогноза ПКР

6. Таргетная терапия продемонстрировала достоверно значимое превосходство ВДП ($P < 0,05$) над ИМТ: ВДП у пациентов в группах пазопаниба и сорафениба достигла 16 и 12 мес соответственно, тогда как в группе ИМТ – только 7 мес. При этом достоверной разницы в ОВ, между препаратами, выявлено не было. ЧОУ у пациентов, принимавших пазопаниб, было несколько выше и составило 30 %.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04.12.2018. Tib.77.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CYNIC CENTER OF ONCOLGY AND RADIOLOGY**

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

RAHIMOV NODIR MAKHAMMATKULOVICH

**DEVELOPMENT OF NEW APPROACHES IN DIAGNOSTICS AND
TREATMENT OF RENAL CELL CANCER WITH METASTASIS TO RE-
GIONAL LYMPH NODES**

14.00.14 - Oncology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2019

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number

The doctoral dissertation has been prepared at the republican specialized scientific-practical medical center of oncology and radiology

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

Scientific consultant: **Tillyashayhov Mirzagaleb Nigmatovich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Khodjaev Abduvoxid Valievich**
Doctor of medical sciences, professor
Allazov Salah Allazovich
Doctor of medical sciences, professor
Polatova Djamilya Shagairatovna
Doctor of medical sciences

Leading organization: GBU "NMIC oncology them. N.N. Blokhina "
Ministry of Health of Russia

The defense of the thesis will be held on "___" _____ 2019 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04.12.2018. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100110, Tashkent, Farobiy St., 383 Tel. : (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz ,.

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 100110, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel. : (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz ,.

The dissertation author's abstract was sent _____ 2019.
(Registry of the distribution protocol No. ____ dated _____ 2019).
Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2019 year
(mailing report _____ on _____ 2019 year)

M.A. Gafur-Akhunov
Chairman of the Scientific Council for the
award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

A. A. Adilkhodjaev
Scientific Secretary of the Scientific Council
for the award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

M.Kh. Khodzhibekov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council for the award of the degree of
Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences,
Professor

INTRODUCTION (abstract doctoral dissertation)

Aims of the the research. Improving the results of diagnosis and treatment of renal cell carcinoma with metastases in regional lymph nodes through the development and implementation of modern advances in pathomorphological and immuno-histochemical research methods.

Object of the research: 130 patients with renal cell carcinoma with and without metastases in regional lymph nodes who received inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology from 2009 to 2017 appeared.

Scientific novelty of the research:

To determine the activity of tumor cells in locally advanced renal cell carcinoma, morphological features were studied using immunohistochemistry, which allowed us to identify a group of patients with high metastatic potentials.

Based on the results of the morphological study of the operational material, the diagnostic capabilities of instrumental research methods (ultrasound, CT, MRI) were studied in determining the frequency of lymphogenous metastasis.

A new surgical approach has been developed for regional lymph nodes with a Traycese ligament incision.

An optimal algorithm of surgical tactics for the treatment of kidney cancer patients with metastases to regional lymph nodes has been developed.

New data were obtained on the basis of a comparative assessment of the survival of patients with metastases to regional lymph nodes, taking into account prognostic factors, clinical, pathomorphological and immune-histochemical indicators of the whole macroorganism.

The importance of clinical and laboratory parameters and immunohistochemical markers VEGF-C in predicting the progression of the oncological process has been determined, prognostic markers have been identified, allowing to justify the feasibility of lymphodissection in patients with renal cell cancer.

An algorithm for adjuvant-targeted therapy based on a prognostic factor selected by an immunohistochemical method has been developed.

The introduction of research results.

According to the results of a scientific study to improve the results of the treatment of metastatic lymph node lesions in renal cell carcinoma:

methodological recommendations were developed on “Non-invasive methods for diagnosing regional lymph nodes and intra-luminous venous thrombosis of renal cell carcinoma”. (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-d / 219 dated October 23, 2018). The proposed method has improved the efficiency of diagnosing changes in the lymph nodes in patients with kidney cancer.

The scientific results of the dissertation work on improving the quality of diagnosis and treatment of metastatic lesions of lymph nodes in renal cell carcinoma were introduced into the practice of healthcare, in particular, in the oncurology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology dispensary department of Syrdarya and Kashkadarya regional branches of the Republican specialized scientific and

practical medical center Onkol radiation and radiology (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d / 219 dated October 23, 2018). Based on the proposed research results, the range of specialized high-tech medical care to patients with metastatic lymph node involvement in renal cell carcinoma was significantly expanded.

The structure and scope of the thesis. The thesis consists of an introduction, 7 chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations. The volume of dissertation is 176 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Рахимов Н.М., Абдукаримов Т.О. «Современные методы диагностики и лечения рака почки» // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2015.- №1. - С. 38-41. (14.00.00, №22).
2. Рахимов Н.М., Абдукаримов Т.О. Выбор неинвазивного метода визуализации регионарных лимфоузлов ПКР // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2015.- №2. - С. 98-102 (14.00.00, №19).
3. Рахимов Н.М., Каримова М.Н., Абдукаримов Т.О., Рахманов Х.А., Рауфов Ф.М., Хирургическая тактика лечения метастатических форм ПКР// Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2016.- №3. - С. 83-89. (14.00.00, №19).
4. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Хашимов Р.А. Осложнения таргетной терапии при лечении почечно-клеточного рака с метастазами в лимфатические узлы // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2017.- №3. - С. 76-78 (14.00.00, №13).
5. Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Аллоев А.А. Фактор роста эндотелия сосудистого русла в лимфоангиогенезе при почечно-клеточном раке // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2017. -№4. - С. 16-20. (14.00.00, №13)
6. Рахимов Н.М. Махалий таркалган буйрак саратонини таргет даволашда гематологик асоратлар ва уларни бартараф этиш // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2017.- №4. - С. 83-86 (14.00.00, №19).
7. Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М., Аллоев Б.Б., Рузиев Ф.З. Сравнительная характеристика таргетной терапии и иммунотерапии в лечении местно-распространенного рака почки // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2018. - №1. - С. 95-98 (14.00.00, №22).
8. Низамов Д.Ф., Рахимов Н.М. Диагностическая эффективность методов визуализации почечно-клеточного рака по данным операционного материала// Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2018.- №2. - С. 62-70 (14.00.00, №22).
9. Рахимов Н.М. Результаты модифицированного хирургического доступа к регионарным лимфоузлам в лечении рака почки// Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2018.- №2. - С. 75-81 (14.00.00, №22).
10. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Непосредственные результаты нового хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и магистральным сосудам в лечении почечно-клеточного рака// Медицинские новости. – Минск, 2018.- №8. - С. 81-84 (14.00.14, №82).
11. Tillyashayakhov M.N., Rahimov N.M., Tillyashayakhova R.M. Long-term results of modified surgical access to regional lymph nodes and main vessels in the

treatment of renal cell carcinoma// European science review. – Vienna, 2018.-№5-6. -P. 204-207 (14.00.14, №19).

12. Yusupbekov A.A., Tillyashayakhova R.M., Rahimov N.M. To choose the capacity of surgical method for local renal carcinoma // European science review. – Vienna, 2018. -№5-6. - P. 232-234 (14.00.14, №19).

13. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Абдукаримов М.Г, Алоев Б.Б., Хасанов Ш.Т. Компьютерная томография в диагностике опухолевого тромбоза почечной и нижней полой вены// Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2018.- №3. - С. 117-120. (14.00.00, №19)

14. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Рахимов Н.М., Отабоев А.Х., Алоев Б.Б., Хасанов Ш., Алоев Б.Б. Риск венозной тромбоэмболии у пациентов с почечно-клеточным раком с интраламинарной инвазией нижней полой вены после хирургического пособия с фрагментированным опухолевым тромбом// Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2018.-№3. - С.29-35 (14.00.00, №22).

15. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Тилляшайхова Р.М.Эволюция взглядов на диагностику и лечение почечно-клеточного рака// Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2018.- №4. – С. 51-55 (14.00.14, №8).

II бўлим (II часть; part II)

1. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М. Неинвазивные методы диагностики регионарных лимфатических узлов и интралюминарных венозных тромбозов почечно-клеточного рака: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - **с.31**

2. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Способ хирургического доступа к регионарным узлам почечно-клеточного рака: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - **с.27**

3. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Лучевая диагностика лимфогенного метастаза почечно-клеточного рака: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - **с.30**

4. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Низамов Д.Ф. Значение факторов апоптоза и пролиферации при прогнозе выживаемости у больных диссеминированным раком почки// Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы опухолей опорно-двигательного аппарата и головы-шеи». - Нукус, 2014. - С. 62.

5. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Прогностическое значение васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF-C при ПКР// Материалы XI конгресса Российского общества онкоурологов Журнал онкоурология. – Москва, 2016. - С.108.

6. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Наш опыт хирургического доступа к магистральным лимфоколлекторам при ПКР // Материалы XI конгресса Российского общества онкоурологов Журнал онкоурология. – Москва, 2016. - С.108.

7. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Экспрессия васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF-C при ПКР // Материалы XI конгресса Российского общества онкоурологов. Журнал онкоурология. -Москва, 2016. - С.109.

8. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М., Юсупов Ш.Х., Алоев Б.Б., Хашимов Р.А. Модификация хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и магистральным сосудам при почечно-клеточном раке: Сб.: тезисов VI съезд онкологов и радиологов Казахстана. – Астана, 2017. - С. 60.

9. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М., Абдикаримов М.Г, Абдусаматов Н.Т., Юсупов Ш.Х. Таргетная терапия рака почки при метастазах в лимфоузлы: Сб.: тезисов VI съезд онкологов и радиологов Казахстана. – Астана, 2017. - С. 60.

10. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М. Результаты органосохраняющих операций при раке почки в Узбекистане: Сб.: тезисов VI съезд онкологов и радиологов Казахстана. – Астана, 2017.- С. 117.

11. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М. Усовершенствованная техника гемостатических швов при резекции почки по поводу опухоли: Сб.: тезисов VI съезд онкологов и радиологов Казахстана. – Астана, 2017. - С.117.

12. Tillyashayakhov M.N., Rahimov N.M., Khashimov R.A, Abdusamatov N.T. Molecular prognostic factor VEGF-C in renal cell cancer// Annals of oncology. - Japan, 2017. –Vol.28,issue supply 9, mdx 621.019

13. Tillyashayakhov M.N., Rahimov N.M., Boyko E., Valieva R. Determination chromosome aberration as a factor of prognosis in treatment of bilateral renal cell carcinoma// Annals of oncology. - Japan, 2017. –Vol.28, issue supply 9, mdx 621.018.

14. Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М., Абдукаримов М.Г, Алоев Б.Б., Хасанов Ш.Т Сравнительная характеристика таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с почечно-клеточным раком с метастазами в лимфатические узлы// Евразийский онкологический журнал. - 2018. -№1 (06). - С.267.

15. Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М., Абдусаматов Н.Т., Алоев Б.Б., Хашимов Ш.Т.Молекулярно-прогностический фактор VEGF-C при почечно-клеточном раке// Евразийский онкологический журнал. - 2018. - №1 (06). - С. 268.