

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КАХХАРОВ АЛИШЕР ЖАМОЛИДДИНОВИЧ

**СУТИ БЕЗИ САРАТОНИ ТАШХИСИНИ ҚЎЙИШ ВА
ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-
ГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Каххаров Алишер Жамолиддинович Сут беги саратони ташхисини қўйиш ва даволашнинг клиник-морфологик ва молекуляр-генет жиҳатлари.....	3
Каххаров Алишер Жамолиддинович Клино-морфологические и молекулярно-генетические аспекты диагностики и лечения рака молочной железы.....	23
Kahharov Alisher Jamoliddinovich Breast cancer diagnostics and treatment clinic-pathological and molecular-genetic issues.....	41
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	44

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КАХХАРОВ АЛИШЕР ЖАМОЛИДДИНОВИЧ

**СУТИ БЕЗИ САРАТОНИ ТАШХИСИНИ ҚЎЙИШ ВА
ДАВОЛАШНИНГ КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-
ГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib353 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Атаханова Нигора Эргашевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Алимходжаева Лола Тельмановна тиббиёт фанлари доктори Мавлян-Ходжаев Равшан Шухратович тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Йонсей университети Северанс госпитали Жанубий Корея

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 ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (...рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 246-05-13; факс: (+99871) 246-29-78.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М. Н. Тилляшайхов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
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 (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сут беzi саратони касаллиги аёллар орасида учрайдиган энг кўп ва кенг тарқалган ўсма касалликлари гуруҳига киради. ЖССТ маълумотларига кўра «...жаҳонда 1,38 миллион ҳолат аниқланган бўлса, улардан ҳар соатда 158 та сут беzi саратонининг янги кўрсаткичларининг рўйхатга киритилиши, касаллик даражасининг кескин ошиши ва бу касалликдан ўлим ҳолатларининг қайт этилиши...»¹ кузатилмоқда. GLOBACAN 2018 га мос равишда «...сут беzi саратонидан ўлим даражаси мамлакат даромади даражасига боғлиқ холда ўзгаради, даромади юқори даражада бўлган мамлакатларда ўлим даражаси 24%ни ташкил этса, паст ва ўртача даражали мамлакатларда у мос холда 38-48%ни ташкил этади. Бунда сут беzi саратонидан юзага келадиган ўлимнинг 1,5 миллионга яқинини бартараф этиш мумкинлиги...»² қайд қилинган. Башоратли аҳамиятли бўлган клиник, биологик, генетик омилларнинг мавжудлиги ва мавжуд бўлмаслигига боғлиқ холда беморлардаги стратификация хавфи беморлар ҳаёт сифатини ва даволаш натижаларини яхшилашга, шунингдек махсус даволаш усулини самарасиз қўллашдан халос бўлишга имкон беради. Бу эса соҳа ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда сут беzi саратони ташхисни қўйиш ва даволашнинг клиник-морфологик ва молекуляр-генетик жиҳатларини такомиллаштиришга эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада персоналлаштирилган тиббиётга сут беzi саратони беморлари учун имкониятни таъминлаб бериш мақсадида иммуногистохимёвий таҳлил учун гистологик материалларни тайёрлашни билвосита оптималлаштиришда сут беzi саратони (СБС) ташхисини яхшилаш, СБС даволаш натижаларига таъсир этувчи клиник-морфологик, молекуляр-генетик омилларни асослашдан иборат. Ўсма хажмини сут беzi хажми нисбати даволаш натижаларига таъсирини баҳолашни аҳамиятини этиборга олиш муҳимлиги исботланган. Келтирилган тизимли таҳлил асосида башоратлаш шкаласини ишлаб чиқиш ва хавф даражасига боғлиқ холда беморларни юритишни энг самарали стратегиясини таклиф этиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хавфли ўсма касалликларини камайтириш мақсадида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори техноологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспасеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш

¹ Stewart, B.W. and Wild, C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

² Ferlay J., Soerjomataram I., Ervic M., et al Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // Int J Cancer – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

тарзини кўллаб-қуваатлаш ва касалликларни профилактика қилиш¹ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аёллар орасида сут бези саратонини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали ўсма касалликларидан ногиронлик ҳамда ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 4 апрелдаги ПҚ-2866–сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасида онкология хизматини янада ривожлантириш ва аҳолига онкологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунга келиб сут бези саратонида янги молекуляр генетик гуруҳлар аниқланиши билан, даволаш янада дифференциалашди ва рецидив бериш хавфи, метастазланиши касалликни табиий ривожланиши, ва тизимли даволашга нисбатан сезгирлиги алоҳидаланади(Blows FM 2010, Fertig EJ 2015, Harris LN 2017). Кераксиз ноэффектив даволашдан халос бўлиш замонавий адъювант даво асосларидан бири ва тадқиқотнинг предмети бўлиб қолади (Coates A.S.2015, Curigliano G.2017).

Беморларни даволаш стратегияси, касалликнинг башоратлашни ўзига хосликлари асосида курилади. Онкологиянинг нисбатан янги йўналиши бўлиб, онкологик жараёни касалликнинг кечишини индивидуал башоратлаш ҳисобланади. Мазкур муаммони ҳал қилишга кўплаб маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар олиб борган ишлар сабаб бўлади (R.Fletcher 2017, G.Aprino 2015). Аниқ башоратни тузиш учун барча башорат омилларини алоҳида эмас, балки биргаликда кўриб чиқиш зарурдир. Потенциал башоратловчи омилларнинг борлигига қарамасдан мавжуд бўлган башоратловчи шкалалар,

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

баҳолашда чегараланган критерияларини ўзига олади ёки қимматли қилади, шу билан сут беzi саратони бўлган беморларга фойдаланиш имкониятини чеклайди (Albain KS 2010, Lambertini M. 2016). Бундан ташқари ҳозирги кунда юқорида санаб ўтилганлардан ташқари аниқ башорат қилувчи омиллар ҳам мавжуд. Юқорида қайд этилганига кўра башорат инструментлари уз ичига янги юқори ишончли башорат критериялар олган ҳолда яратилишига асос бўлади.

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда сут беzi онкологик касалликларининг эпидемиологияси, махсус ва жаррохлик усулида даволаш борасида қатор ишлар бажарилган, буларга: маҳаллий тарқалган сут беzi саратонини даволаш йўллари яхшилашга асосланган (Л.Т.Алимходжаева, 2011); сут беzi саратонини эпидемиологик тарқалишига асосланган (Г.Ф.Мирюсупова, 2018); ўсма ҳужайраларини молекуляр-генетик башорат қилиш омилларини p53 индуктор апоптози ва Ki-67 маркер пролиферацияси исботланган Д.М.Низамов (2012) каби тадқиқотлар олиб борилган, бироқ, сут беzi саратонини башоратлашда клиник морфологик ва молекуляр генетик усуллар орқали стратегик ташхислаш ва даволаш воситаларнинг самарадорлиги исботланмаган.

Шундай қилиб, сут беzi саратони ташхислаш ва даволашнинг клиник-морфологик ва молекуляр-генетик жиҳатларини такомиллаштириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва самарали даволаш тизимини яратиш бугунги кунда онколог-маммологлар олдида турган муҳим қадам ҳисобланади, чунки нотўғри даволаш рецидивлар ва ўлим кўрсткичларнинг ошишига олиб келади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режалари №066.01.03002 «Ўсма касалликларини замонавий ташхислаш ва даволаш усуллари» мавзусидаги лойиҳаси (2015-2017 йй.) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сут беzi саратони билан хасталанган беморларни мультиградацион башоратлаш натижасидаги ташхислаш ва даволаш тартибини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

персоналлаштирилган тиббиётга сут беzi саратони беморлари учун имкониятни таъминлаб бериш мақсадида гистокимёвий таҳлил учун гистологик материалларни тайёрлашни билвосита оптималлаштиришда сут беzi хавфли ўсмаси ташхисини яхшилаш;

сут беzi саратони даволаш натижаларига таъсир этувчи клиник-морфологик ва молекуляр-генетик омилларни аниқлаш;

даволашнинг узоқ натижаларига ўсма ҳажмини сут беzi ҳажми нисбатига таъсирини ўрганиш ва унинг башоратли аҳамиятини баҳолаш;

сут беzi саратонини даволаш натижалари ўрганилган кўрсаткичлари

учраш частотасига кўра ретроспектив таҳлилни ўтказиш;

келтирилган тизимли таҳлил асосида башоратлаш шкаласини ишлаб чиқиш ва ҳавф даражасига боғлиқ ҳолда беморларни юритишни энг самарали стратегиясини таклиф этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2011-2013 йилларда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида T₂N₀M₀, сут беши саратони касаллиги билан хасталанган ва комплекс даволаш олган 95 нафар бемор аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида антропометрик маълумотлар, маммография маълумотлари, УТТ, гистологик текширишлар (ҳавfli ўсма дифференциация даражасини, лимфоваскуляр инвазияни, ҳавfli ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияси, ҳавfli ўсма стромасига паренхиманинг нисбатини ўрганиш), ИГК текширишлар (эстероген, прогестерон, HER 2neu, Ki67, EGFR, CK 5/6) материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида антропометрик, нур, патогистологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сут беши саратонини ташхислаш учун гистологик материални тайёрлашда тўқима матрицаси ишлаб чиқилган;

сут беши ҳавfli ўсмасини башоратлашда инобатга олинмаган антропометрик, нурли, клиник-морфологик ҳамда молекуляр-генетик аспектларининг аҳамияти асосланган;

касалликнинг зўрайишда мультиградацион ҳавф даражасини инобатга олган ҳолда сут беши саратони билан хасталанган беморларни даволаш стратегиясининг кетма-кетлиги такомиллаштирилган;

сут беши саратони башоратида касаллик оқибатида сут беши ва ўсма ҳажми нисбатининг башорати ва танланган даволаш стратегияси асосида фойдаланилган мезон маълумотларининг ўртача нисбати асосида даволаш тактикаси тавсия қилинган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иктисодий самарага ва юқори ташхислаш аниқлигига эга бўлган, сут беши ҳавfli ўсмаси ИГК профилини аниқлашга имкон берувчи, тўқима матрицасини мустақил тайёрлаш усули ишлаб чиқилган;

клиник, антропометрик, маммографик, УТТ, морфологик ва ИГК белгиларини аниқлаш усуллари камраб ишлаб чиқилган башорат шкаласи касаллик якунини аниқ башоратлаши белгиланган;

сут беши ҳавfli ўсмаси билан оғриган беморлар ҳавф тоифасига боғлиқ ҳолда даволаш стратегиясини танлаб олиши ишлаб чиқилган интеграл дастури, даволашни яқин ва узоқ натижалари самарадорлигини оширган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий

жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи антропометрик, нур, патогистологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, сут бези саратони ташхисни қўйиш ва даволашнинг клиник морфологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган хулосалар ва натижалар сут бези саратонида индивидуал башоратлаш муаммосини ўрганишда, катта ҳажмли гистологик маълумотларни бир вақтнинг ўзида кенг қамровли текширувлар ўтказишга имкон берувчи, СБС яқунига турли омилларнинг ўзаро таъсири мураккаблигини исботлаш, СБСни даволашда дифференциал ёндошувни таъминлашга имкон берувчи, ҳавф тоифаларига боғлиқ холда СБС беморларини юритиш стратегияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти амалиётга тўқима матрицаси технологиясини киритиш ҳисобланиб, бу оз даражадаги моддий, молиявий ва вақт сарфи билан юқори даражадаги ишончли морфологик ва иммуногистокимёвий тадқиқот натижаларини олиш, СБС беморларини юритиш стратегиясини танлаб олиш схемасини ишлаб чиқилиши ҳавф тоифасига боғлиқ холда, даволаш-ташхислаш жараёнини тезлаштиришга, шунингдек СБСни даволаш ва ташхислаш сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сут бези саратони ташхисини қўйиш ва даволашнинг клиник-морфологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сут бези саратонини клиник-морфологик ва молекуляр-генетик тадқиқотларни хужайра матрицалари технологияси» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 мартдаги 8н-р/80-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сут бези саратони билан хасталанган беморларда ўсмани гистологик материални тайёрлашда тўқима матрицаси ишлаб чиқилиб, касалликни башоратлашда инобатга олинмаган антропометрик, нурли, клиник-морфологик ҳамда молекуляр-генетик аспектларининг аҳамияти, мультиградацион хавф даражасини инобатга олган ҳолда беморларни даволаш стратегияси танланган ҳамда морфологик кўрсаткичлари асосида аниқ ташхислаш, молекуляр-генетик кўрсаткичлар асосида хужайраларни асослаш имконини берган;

сут бези саратони ташхисини қўйиш ва даволашнинг клиник-морфологик ва молекуляр-генетик жиҳатларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётга, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Марказнинг Хоразм вилояти филиали бўлимлари амалий

фаолиятига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 14 мартдаги 8н-д/56-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сут беzi саратонини ташхислашда хужайра матрицаси технологиясини яратиш, сут беzi хавfli ўсмаси якунига таъсир этувчи 17 та энг аҳамиятли ижобий ва 20 та салбий клиник-морфологик, молекуляр-генетик омиллар корреляцион муносабатлар характерини ҳисобга олувчи башоратлаш шкаласини кўллаш орқали даволаш якунини 77,3% эҳтимолликда олдиндан баҳолаш, беморларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам доирасини кенгайтириш, касалликнинг даврий асоратларини камаййтириш стратегиясини ишлаб чиқиш ҳамда беморлар ҳаёт тарзи сифатини ошириш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, шундан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация иши мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети белгилаб берилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён этилган, тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этилганлиги, илмий иш натижалари асосида чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақидаги маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг «**Сут беzi саратонини ташхислаш ва даволашнинг замонавий ёндашуви**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлилига боғишланган бўлиб, у тўртта кичик бўлимдан ташкил топган. Мазкур бўлимларда СБСни эпидемиологияси, ташхиси, даволаши ва башорат қилиш муаммолари тўғрисидаги дунё адабиётларида маълумотларининг таҳлили амалга оширилган. Адабиётлар таҳлилида СБСнинг башоратига оид кўплаб ноаниқлик аспектларига диққат қаратилган. Биргаликдаги барча башорат омилларини ҳисобга олган ҳолда СБСда аниқ башоратни тузишни излашда илмий изланишларни такомиллаштиришни мақсадга мувофиқлиги тўғрисида

ҳисоботлар берилган. Бўлимни таҳлил қилинган материалларни умумлаштирилганлиги тўғрисида хулоса қисми яқунлаган.

Диссертациянинг «Сут беzi саратони клиник-морфологик ва молекуляр-генетик ташхислаш ва замонавий даволаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида барча текширилган беморларнинг умумий тавсифи бўйича маълумотлар, шунингдек қўлланилган тадқиқот усуллари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Касаллик якунига таъсир этувчи башорат белгиларини аниқлаш, тадқиқот учун умумий белгиларга эга бўлган СБСли беморларнинг маълумотларини ҳолат-назорат (case control study) ретроспектив таҳлили ўтказилди. 2011 йилдан 2013 йилгача бўлган муддатда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида, T₂N₀M₀, сут беzi саратони касаллиги билан оғриб, комплекс даво олган 95 нафар бемор аёлларнинг архив материалларини таҳлили бизнинг тадқиқотларимизнинг асосини ташкил этди. Беморлар икки гуруҳга бўлинди: асосий гуруҳ-32 нафар беморни ташкил этиб, уларда кузатувнинг турли муддатлар давомида олиб борилган биргаликдаги ва комплекс даволаш (3 ойдан 60 ойгача)дан сўнг касалликнинг жадал суратда тезлашиши юзага келган. Назорат гуруҳини 63 нафар бемор ташкил этиб, уларда кузатувнинг мазкур муддатларида касалликнинг ривожланиши қайд этилмади. Олиб борилган тадқиқотга 26–78 ёшгача бўлган турли ёш гуруҳидаги беморлар киритилди. Ёш бўйича беморлар тақсимооти бир хилда бўлди. Бемор аёлларнинг менструал фаолиятига мос ҳолда предменопауза ҳолатидаги аёллар 27 (28%), перименопауза ҳолатидаги аёллар–30 (32%), постменопауза ҳолатидаги аёллар–38 (40%) ни ташкил этди.

Етакчи маҳаллий белги сифатида пальпация жараёнида аниқланадиган хосиланинг мавжудлиги ҳисобланди. Шунингдек 2 нафар беморда сут безларида оғриқлар кузатилди. Умумий белгилардан энг кўп умумий ҳолсизлик 41 (43,2%) нафар беморда кузатилган бўлса, 2 ҳолатда бошқа белгилар қайд этилди. Ўнг сут беzi 46,5%, чап сут беzi эса 53,1% ҳолатда зарарланган вазиятда бўлди.

Ўсманинг жойлашиши 10та (10,5%) ҳолатда юқори-ички квадрантда 9та (9,4%) ҳолатда қуйи-ички квадрантда, 51 (53,7%) ҳолатда юқори-ташқи квадрантда, 5 (5,2%) ҳолатда эса пастки ташқи квадрантда жойлашган. Ўсманинг марказда жойлашиши 8(8,5%) ҳолатда кузатилди. 12 (12,6%) ҳолатда эса ўсмани турли квадрантлар чегарасида жойлашиши қайд этилди.

Кўп ҳолатларда (92,6%) ўсмани унифокал ўсиши кузатилди. 5 (5,3%) беморларда ўсмани мультифокал ўсиши қайд этилган бўлса, 2 ҳолатда (2,1%)ўсишни мультимарказли ўсиш ҳолатлари аниқланди.

Беморлар анамнезининг давомлилиги 2 ойдан 9 ойгача даврини ташкил этди. Тадқиқот дастурига СБСнинг умумий ва махсус белгиларини ўрганиш, анамнестик маълумотлар, беморларни бошидан ўтказган ва йўлдош касалликлари тўғрисидаги маълумотлар киритилган.

Шунингдек, биз томонимиздан ўсма ҳажмини беморларнинг сут беzi ҳажмига таъсирини, беморларни умумий ва рецидивсиз яшовчанлигига нисбати ўрганилди.

Ўсма ҳажмини УТТ ва маммографик текширувлар ёрдамида, сут безининг ҳажмини эса анатомик ўлчовлар ва мастэктомиядан сўнг тортиш усули ёрдамида аниқланди. Сут беzi ҳажмини аниқлаш учун сут беzi шакллари: конуссимон, яримшар шаклидаги, ноксимон турларга бўлинди.

Анатомик ўлчовлар учун параметрларни пальпация усули ва УТТ ёрдамида олинди. Одатда тазомер ёрдамида сут беzi асосининг ўлчамлари аниқланди, кейинчалик эса сут беzi асосидан сўрғич соҳасига кесишувчи чизиқларни ўлчаш амалга оширилди. Асос радиуси аниқланди ва сут беzi ҳажмини аниқлаш учун мос бўлган формулалар қўлланилди. Бемор аёлнинг семизлигига мос ҳолда тузатишлар амалга оширилди.

Маммография усулида аниқлаш мақсадида кранио-каудал проекция қўлланилди. Ҳажми аниқлашнинг ушбу услуби шунга асосланганки, сут беzi конус шаклидан келиб чиқиб мазкур шаклнинг ҳажмини ҳисоблаш формуласи қўлланилади, яъни $V = \frac{1}{3}\pi R^2 H$. Сут безининг баландлигини (H) аниқлаш чизиғи сўрғичдан сут беzi асосигача перпендикуляр ҳолатда ўтказилган. Сут безининг радиуси сут беzi асоси узунлигининг ярмига тенг.

Ҳажми аниқлаш учун қуйидаги формулалар қўлланилди: конуссимон формула учун конус ҳажмини аниқлаш, яъни асос майдонининг учдан бир қисмининг баландликка нисбати аниқланади.

Сут безининг яримшарсимон шаклини аниқлаш учун шар ҳажмини аниқлаш формуласидан фойдаланилди ва олинган натижани иккига бўлинди, ноксимон шаклини аниқлаш учун эса шар ҳажмини аниқлаш формуласидан фойдаланилди.

Шунингдек, мастэктомия ўтказилган аёлларда сут безлари олиб ташланганидан сўнг уларни тарозида тортиш амалга оширилди. Сут безининг ҳажми $V = m/\rho$ формуласига мос ҳолда ҳисобланди, бу ерда m —оғирлик, ρ —сут беzi тўқимасининг зичлиги. Parmar et. al., маълумотларига мос ҳолда аёллардаги сут безининг зичлиги уларнинг менопаузал статусига боғлиқ бўлади ва бу кўрсаткич пременопаузада $-1,07$ г/млни, постменопауза вақтида эса $1,06$ г/млни ташкил этади.

Барча беморларда ўз таркибига УТТ, маммография, морфологик ва иммуногистокимёвий маълумотларни олган ташхисот-тадқиқот усуллар комплекси ўтказилди.

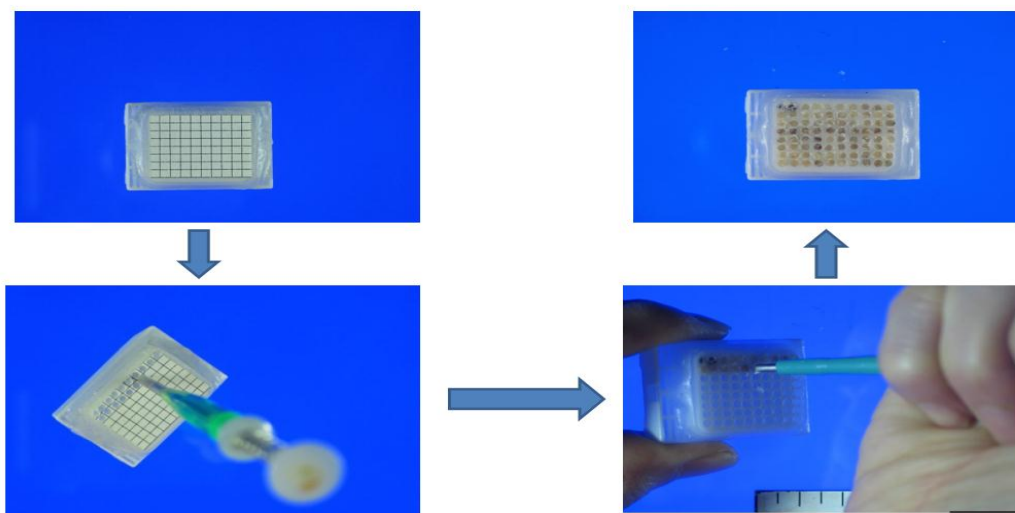
Мазкур усулга мос ҳолда иммуногистокимёвий тадқиқотлар МЧЖ Mediofarm «PREMIUM DIAGNOSTICS» ташхислаш клиникаси базасида олиб борилди. Архив материалларининг иммуногистокимёвий тадқиқотлари Тошкент шаҳар Учтепа тумани Уйғур кўчаси 618–А уйида жойлашган МЧЖ «Premium Diagnostics» лаборатория шароитларида олиб борилди; лицензия №1260-00, серия №005951. №Тв/Х 00058/03/15, қайд гувоҳномаси мавжуд, қайд санаси 13.03.15, қайд гувоҳномасининг муддати 13.03.2020й; Dako

Denmark A/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK–2600 Glostrup Denmark ишлаб чиқарувчи.

Диссертациянинг «**Иммуногистокимёвий таҳлил учун материалларни тайёрлаш усулини оптималлаштириш**» деб номланган учинчи бобида юқори сифатли матрица тўқимасини минимал сарф харажат билан мустақил тайёрлашга имкон берувчи усул таклиф этилди. (770-сонли «Сут беzi саратонини клиник-морфологик ва молекуляр генетик текшириш учун тўқима матрицасини тайёрлаш усули» мавзусидаги рационализаторлик гувоҳномаси) (1-расм).

Тўқима матрицасини тайёрлаш учун РИОваРИАМ Тошкент шаҳар филиали шароитида 2011 йилдан 2013 йилгача $T_2N_0M_0$ сут беzi саратони билан оғриган 95 нафар беморларнинг гистологик блоклари қўлланилди.

Тўқима матрицасини тайёрлаш жараёни



Беморларнинг парафинли блоклари тўқима матрицасини тайёрлаш мақсадида блок–донорлар сифатида қўлланилди.

Тўқима матрицасини тайёрлаш жараёни ўзига қуйидагиларни олади: тадқиқотни режалаштириш, реципиент блокларини, донорлик блокларини тайёрлаш (тадқиқотга киритилган беморларнинг гистологик блоклари), тўқима матрицасини картасини яратиш, гистологик блоклар соҳасидаги бизларни қизиқтираётган жонлантириш ва намуна олиш, (блок реципиентда намуна учун олинган материал ўз таркибида ҳавфли тўқима сақлаши лозим). Реципиент блокини тайёрлаш учун кейинчалик парафин блоклари учун махсус шаклга қуйилган ва аста секин совитилган, дисстилланган сувда эритилган агар-агар қўлланилди (0,5–5%).

Агароз гелнинг энг оптимал концентрацияси бўлиб, 2%ли, қалинлиги 2 ммли гел ҳисобланади. Шундан сўнг олинган гел пластмасса матоли стандарт кассетага жойлаштирилди. Сўнгра гел 10%ли формалинда фиксациялаш, турли градуслардаги (30, 50, 70, 80, 95 ва 100%) спиртда

дегидратация, ксилол билан тозалаш ва парафин билан тўйинтириш амалиётларига учратилди.

Агароз-парафинли блок тайёрлангандан сўнг унинг юзаси микротом билан қайта ишланди. Кейин ҳосил қилинадиган тешикчалар ўрнини белгилаш учун блок юзасига тўрли қоғоз ёпиштирилди. Қўлда тайёрланган 2 ммди диаметри ручка ёрдамида гистологик материалга намуна олиш учун тўқима матрицасида тешикчалар ҳосил қилинди.

Ички диаметри 2 мм бўлган шарикли ручканинг металл сиёҳли катриджи ва орқа мия биопсияси учун, 11G модификацияланган игнаси билан тайёрланган биопсия ручкаси билан реципиент блокларида тешиклар ҳосил қилинди.

Матрица тўқимаси 108 дона (12x9) тешикчага эга бўлди. Кейинчалик худди шу ручка ёрдамида донор блокидан гистологик материал учун намуналар олинди, кейинчалик у реципиент блокига имплантация қилинди.

Имплантация ўрни олдиндан тайёрлаб қўйилган харитага мос ҳолда аниқланади. Тўқима матрицасининг ориентацияси учун 2 –ёки 4- бурчакда бошқа органларнинг тўқимасини белгилаш амалга оширилади. Реципиент блокига гистологик материални имплантацияси тугагандан кейин, матрица тўқимасини термостатда термик қайта ишлашга учратилади, бундан мақсад донорлик материали билан реципиент блокини бирлаштириб юборишдир, бу эса у билан кейинчалик ишлаганда донорлик гистологик материални йўқолиши ёки аралашишини олдини олишга имкон беради. Кейинчалик тайёр тўқима матрицасини музлатилади, сўнгра эса микротом ёрдамида кесмалар амалга оширилади.

Гематоксилин эозин ва иммуногистохимёвий реагентлар билан бўйшдан мақсад микротом кесмалар қалинлиги 4 микронни ташкил этади.

Биз томонимиздан таклиф этилган усул юқори аниқликда, шунингдек минимал молиявий сарф ҳаражат ва кам вақт сарфи билан катта ҳажмли маълумотларни бир вақтнинг ўзида таҳлил қилиш имконини беради. Микроблоклар кўринишидаги гистологик материалларни турли ИГК, *in situ*, гибридизация ва бошқалар каби усуллар ёрдамидан фойдаланган ҳолда қайта ишлаш мумкин. Тўқима матрицаси янги биомаркерларни ўрганиш мақсадида илмий текширишларни амалга оширишга имкон беради, шунингдек касаллик якунини башоратли моделлашни амалга оширади. 25x35x5 ўлчамдаги тўқима матрицасига 50 дан 400 та ва ортиқ гистологияларни жойлаштириш мумкин.

Битта тўқима матрицасини бўйш учун ҳам, стандарт усул бўйича битта гистологик материални бўйшга сарфланадиган ҳаражат сарфланади.

Тўқима матрицасининг коэффициенти 47 368 сўмни ташкил этди, яъни усулни 95 марта арзонлаштирди. Самарадорлик даражаси тўқима матрицасига бир вақтнинг ўзида жойлаштириладиган намуналар сонига боғлиқ бўлади (108 тагача).

Шундай қилиб, биз томонимиздан таклиф этилган тўқима матрица

технологияси тадқиқотларни олиб бориш вақтини, шунингдек жуда қиммат турувчи тадқиқот усулларини қўллаш билан боғлиқ бўлган молиявий харажатларни сезиларли қисқартиришга имкон беради, бунда олиб борилган тадқиқот сифати ва натижаларида ҳеч қандай пасайиш кузатилмайди, бу эса ушбу усулни морфология соҳасидаги кундалик илмий ва амалий фаолиятда, патология ва онкологияда қўллаш имконини беради. Бу усул сут беzi саратони билан оғриган барча беморларни ИГК текширишлар учун тўлиқ камраб олишнинг янги имкониятларини очиб беради.

Сарф харажатлар самарадорлиги таҳлилида мазкур усул жуда оз миқдордаги сарф харажат ҳисобига амалга оширилади, аммо шу билан бирга стандарт тадқиқот усуллари каби самарадорликка эгадир.

Диссертациянинг «Сут беzi саратони якунига таъсир этувчи клиник-морфологик ва молекуляр-генетик омиллар натижалари» деб номланувчи тўртинчи бобида касаллик якунига таъсир этувчи асосий клиник, морфологик ва молекуляр-генетик омиллар таҳлил қилинган, уларнинг солиштирма оғирлиги аниқланган.

1-жадвал

Ҳавфли ўсмани маммографик кўринишига боғлиқ холда беморларни тақсимлаш ва сут беzi саратонини генерализацияси

Маммографик белгилар	Асосий гуруҳ n=32		Назорат гуруҳи n=63		χ^2	P
	Абс	%	Абс	%		
Микрокальцинатлар йўқлиги	10	31,3	44	69,8	12,88	<0,001
Ўсманинг айлана шакли	10	31,3	41	65,1	9,77	<0,01
Унифокал ўсиш	28	87,5	60	95,2	1,86	>0,05
Юлдузчали шакли	19	59,4	10	15,9	18,94	<0,001
Микрокальцинатлар учрашиш	20	62,5	10	15,9	21,35	<0,001

Маммография икки стандарт (кранио-каудал ва медио-латерал) проекцияларда, сут безлари компрессияси билан олиб борилди. Маммографик текширишларда энг нохуш белгилар бўлиб, микрокальцинатлар ($p<0,01$), ўсманинг юлдузсимон шакли ($p<0,01$) мавжудлиги бўлиб, улар юқори омил таъсирига эгадирлар. Кальцинатларнинг мавжуд бўлмаслиги каби маммографик белгилар ($p<0,01$) касалликнинг ижобий якуни кузатилган беморларда аниқланди ва улар ишончли тақсимланишга χ^2 эга бўлди. Сут безининг ҳавфли ўсмасига шубҳа

қилинган беморларни мажбурий текшириш комплексига УТТ текширишлар киритилади. Ультратовушли текширишлар стандарт усулга мос ҳолда олиб борилди. УТТ текширишда касаллиги ноҳуш яқунли бўлган беморларда асосий улушли иштирокда гетерогенлик (RR=10,688, p<0,05), орқадаги қора доғлар (RR=6,354, p<0,05), гиперэхоген халқа (RR=7,389, p<0,05) кузатилди. Белгилар маълумотларини статистик қайта ишлашда, эркинликнинг учинчи даражасида корреляция коэффиценти 0,9678ни ташкил этди, бу юқори ишончли натижа бўлиб ҳисобланади (r=0,01). Салбий яқун билан боғлиқ бўлган энг аҳамиятли УТ белги бўлиб орқа қорайиш ҳисобланади. Комплекс даволашнинг энг яхши натижалари менопауза даври бошланган аёлларда аниқланган бўлса (44,4%), энг ёмон натижалар пременопауза давридаги аёлларда (53,1%) қайд этилди. Касаллик жадаллашишига постменопаузлар таъсири ишончли бўлмади ($\chi^2=0,004$; p>0,05). Шунингдек индивидуал башорат нуктаи назаридан ўсманинг қуйидаги морфологик тавсифлари, яъни лимфоваскуляр инвазия, ҳавфли ўсмани экстенсив проток ўсиши, ҳавфли ўсма паренхима стромасини ҳавфли ўсма лимфоцитар инфильтрациясига нисбати сезиларли даражада қизиқарлидир.

2–жадвал

Беморларни клиник-морфологик таъсирга боғлиқ ҳолда тақсимооти ва ҳавфли ўсма жараёнининг эҳтимоллигига боғлиқ ҳолда корреляцияси

Гистологик тавсифномаси	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи		χ^2	P
Лимфоваскуляр инвазия						
Бор	21	65,6	14	22,2	17,18	<0,001
Йўқ	11	34,4	49	77,8	17,18	<0,001
Экстенсив проток компоненти						
Бор	19	59,4	17	27,0	9,46	<0,01
Йўқ	13	40,6	46	73,0	9,46	<0,01
Ўсманинг парехимсиги нисбатан стораманинг нисбати						
Сезиларсиз строма	23	71,9	11	17,5	27,34	<0,001
Кенг тарқалган строма	9	28,1	52	82,5	27,34	<0,001
Ўсмалардаги лимфоцитларнинг инфильтрацияси						
Бор	11	34,4	54	85,7	25,89	<0,001
Йўқ	21	65,6	9	14,3	25,89	<0,001

Ушбу тавсифлар ҳавфли ўсманинг ўзаро таъсирини ва организмнинг

биологик кучларини акс эттиради (2–жадвал)

2–жадвалдан кўришиб турибдики, органнинг лимфатик ва веноз томирларида ҳавfli ўсма инвазиясини мавжудлиги, ҳавfli ўсмани оқим ичи экстенсив ўсиши, юқори эҳтимоллик билан ҳавfli ўсмани эрта ривожланишига сабаб бўлувчи белгилар бўлиб ҳисобланади ($p < 0,001$). Яна бир нохуш белги бўлиб, ўсма стромасининг паренхимага нисбати бўлиб ҳисобланади ($p < 0,001$). Ҳавfli ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияси аксинча, юқори ишончли ижобий белги бўлиб ҳисобланади ва мазкур белги СБСнинг узок давом этган ремиссияси кузатилган беморларда учрайди ($p < 0,001$).

Гистологик тадқиқотларда яққол намоён бўлган строма, интрадуктал компонентни мавжуд эмаслиги ва лимфоваскуляр инвазия, ҳавfli ўсма патологиясини, юқоридаги белгиларни мавжуд бўлган ҳолатига нисбатан камроқ тажаввузкор кечишидан гувоҳлик беради.

Ҳавfli ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияси (айниқса уч маротаба негатив беморларда) организмнинг юқори иммунологик ҳимояси белгиси бўлиб ҳисобланади, у ҳавfli ўсма экспансиясида юқори тўсиқни хосил қилади. Башоратлаш белгиларига нисбатан янада қимматли маълумот бўлиб, ҳавfli ўсманинг иммуно-гистокимёвий маълумотлари ҳисобланади.

Уч маротаба салбий ИГК ($\chi^2 = 7,4$; $p < 0,001$), гормонал салбий ҳавfli ўсма, HER нец экспрессияси ва пролифeрациянинг юқори индекси, шунингдек уч маротаба негатив беморлардаги цитокреатин экспрессиясининг 5/6 бўлиши ўта ҳавfli белгилар бўлиб ҳисобланиб, у ўта ҳавfli ўсмани ривожланиш ҳавфини даволаш жараёнида ва даволашдан сўнг 50%гача оширади.

HER 2 нец трансмембран протеинининг экспрессияси ($\chi^2 = 7,8$; $p < 0,05$) салбий башорат билан бирга намоён бўлади. ИГК тадқиқотда аниқланган гормонал позитив ҳавfli ўсмалар ($\chi^2 = 3,8$; $p < 0,05$), EGFR, HER нец экспрессиясининг мавжуд эмаслиги, шунингдек паст пролифeрация индекси каби белгиларни намоён бўлиши касалликнинг ижобий якунидан гувоҳлик беради.

Ҳавfli ўсма ҳужайралари пролифeрациясининг юқори индексида EGFR ва цитокреатин 5/6 экспрессиясининг статистик аҳамиятли кўтарилиши аниқланди. Шу билан бир вақтда, ижобий гормонал статусли ҳавfli ўсмаларда цитокреатин 5/6ни ($p = 0,004$) ва EGFRни ($p = 0,019$)га статистик аҳамиятли пасайиши маълум бўлди.

Башоратлашда ҳавfli ўсма хажмини сут беци хажмига нисбат кўрсаткичларини таъсирини ўрганиш учун биз томонимиздан сут беци ҳавfli ўсмаси T₂N₀M₀ билан оғриган 49 нафар бемор текширилди. Биз беморлардаги ҳавfli ўсма хажмини сут беци хажмига нисбатини ва уни умумий ҳамда рецидивсиз яшовчанликка таъсирини ўргандик. Сут безларининг ўртача хажми маммографик текширишларда 410,4 см³, қўл

усулида текширилганда 420,4 см³, тортиш усулида текширилганда эса 410,7 см³ни ташкил этди. Т2да хавфли ўсма хажми 32 см³ дан 125 см³гача ўзгариб турди, унинг ўртача хажми эса 85 см³ни ташкил этди. 50 см³ хажмдаги хавфли ўсма 10 нафар беморда, 100 см³ гача бўлгани 22 нафар беморда, 100 см³дан юқори бўлгани эса 17 нафар беморда аниқланди. Биз учун хавфли ўсма хажмини сут беши хажмига нисбатини (ЎХ/СБХ) СБС ривожланиш характериға таъсирини билиш муҳим аҳамиятға эға бўлди. Рецидивланиш жараёни муддатларида хавфли ўсма хажмини ва сут беши хажмига нисбатининг таъсири жадвалда кўрсатилгандек қуйидаги ҳолатда бўлди: 1/3 гача бўлса, 25 ой, нисбати ¼ гача бўлса 31,5 ой ва 1 дан 5 гача нисбатда бўлса 55,3 ойни ташкил этди ($r=0,001$). Қулайлик туғдириш мақсадида, юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, биз хавфли ўсма хажмини сут беши хажмига нисбатига боғлиқ ҳолда барча беморларни уч гуруҳға бўлдиқ ва ушбу маълумотларни Т2ға тўлдирувчи сифатида белгилаб қўйдик. Биринчи гуруҳға (Т2/1) хавфли ўсма хажмини сут хажмига нисбати 1/1 дан 1/3 гача бўлган беморлар киритилди, иккинчи гуруҳға (Т2/2) 1/3 ва ¼, учинчи гуруҳға эса (Т2/3) ¼ дан кўп беморлар киритилди. Келтирилган маълумотларға боғлиқ ҳолда даволаш натижалари барча беморларда ўрганиб борилди. 13 нафар беморда ривожланиш қайд этилди (рецидив, метастаз) ва унинг характери ўрганилди.

Тақдим этилган маълумотларға боғлиқ ҳолда даволашнинг бутун курси тугагандан сўнг касаллик якуни кузатилди. Бунда беш йиллик рецидивсиз яшовчанлик 72,3%ни ташкил этди (34 нафар бемор). 4- жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, биринчи гуруҳ беморларидаги яшовчанлик 33,3%ни, иккинчи гуруҳда 57,1%ни ташкил этган бўлса, энг яхши натижа ЎХ/КХ га нисбати ¼ 81,1% дан ортиқ бўлган гуруҳда кузатилди ($p=0,249$). ($\chi^2=2,53$ эркинликнинг учинчи даражаси $p<0,05$).

Хавфли ўсма хажмини сут беши хажмига нисбати СБС даволаш якуниға статистик ишончли таъсирға эға бўлади. СБС таснифини янада тўлдириш учун биз томонимиздан аниқланган мезонларни аниқлаш мақсадида янада чуқурроқ текширишлар ўтказиш зарур.

Диссертациянинг «Сут беши саратони билан оғриган беморларни даволаш натижаларининг таҳлили» деб номланган бешинчи бобида сут беши саратони даволаш натижалари таҳлил қилинган, шунингдек хавф тоифасиға боғлиқ ҳолда сут беши саратони беморларини юритиш стратегияси ва башорат шкаласи тақдим этилган. Жарроҳлик аралашуви СБСни биргаликдаги ва комплекс даволашнинг ажралмас қисми бўлиб ҳисобланади.

Радикал мастэктомия 80 нафар беморда (84,2%) бажарилди, улардан 33 (34,7%) ҳолатда тезкор гистологик тадқиқотлар билан биргаликда секторал резекция воситасида ташхис верификациясидан сўнг иккинчи босқичда ўтказилди. 5 (5,3%) ҳолатда жарроҳлик амалиёти секторал резекция хажми

билан чегараланди, 10 (10,5%) ҳолатда эса беморларда сут безининг радикал резекцияси бажарилди. 67 нафар беморларда жарроҳлик амалиётидан кейинги давр СБС асоратларсиз ўтди. 16 ҳолатда узоқ давом этувчи лимфорея кузатилди, 3 ҳолатда эса лимфоцеле аниқланди, бу эса кўшимча дренажлаш ёки пункцион усулда тозалашни талаб этди. 9 нафар беморда қисман чокларнинг битмаслиги қайд этилди. 9 тадан 5 ҳолатда консерватив даволаш фонида яраларни мустақил битиши қайд этилди, 4 ҳолатда эса яллиғланиш жараёни пасайгандан беморларга иккиламчи чокдар қўйилди. Фарқлар даволашнинг жарроҳлик усули олиб борилган беморлардаги жарроҳлик амалиётидан кейинги яраларни битиш кўрсаткичларида кузатилди. Асосий гуруҳ беморларида (18.8%) жароҳатларнинг иккиламчи битиши назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ (6,3%) кузатилди, бу эса мазкур асоратни касалликнинг ноқулай якунига таъсир этувчи белги сифатида қарашга сабаб бўлади ($R_t=0,425$; $p<0,001$); бунда мазкур белгининг алоҳида кўриб чиқилиши СБСнинг якунига жуда оз даражадаги ишончли таъсирга эга бўлди ($p<0,05$).

3–жадвал

Кимёвий даволаш усулида даволаш курси миқдorigа боғлиқ ҳолда беморлар тақсимоти ва касаллик якуни

Курс сони	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳ		жами		χ^2	P
	абс	%	Абс	%	Абс	%		
4 курсгача	6	18,8	3	4,8	9	9,5	4,84	<0,05
6 курсгача	8	25,0	50	79,4	58	61,1	26,38	<0,001
7-8 курсгача	7	21,9	8	12,7	15	15,8	1,34	>0,05
8 курсдан ортиқ	11	34,4	2	3,2	13	50,0	17,49	<0,001

Кимётерапевтик даволаш келгусида периферик қон таркибини назорат қилиш билан бирга кўп компонентли кузатув терапияси фонида махсус схема бўйича олиб борилди. Касаллик якуни нуқтаи назаридан нафақат поликимётерапия схемаси, балки тавсия этилаётган даволаш курсининг миқдори ҳам муҳим аҳамиятга эга бўлади (3-жадвал).

Поликимётерапияни ўтказишда энг яхши натижалар олти курсни қўллагандан сўнг қайд этилди. ПКТнинг олти курси асосий гуруҳнинг 8 (25%) нафар беморида ва назорат гуруҳининг 50 (79,4%) беморлида ($u=-2,326$; $p<0,05$; $T=-2,311$; $p<0,05$) ўтказилди. Кимётерапия курси миқдорини келгусидан оширилиши жараёни генерализация фоизини камайтирмади ва касаллик башоратини ишончли ёмонлаштирди.

Касаллик якуни ижобий бўлган беморларда ўртача 6 курс даволаш

терапияси ўтказилди (26,38; $p < 0,001$) ва жуда яхши ижобий натижалар берди. Нохуш якун кузатилаётган беморларда эса ҳаттоки 8 курс даволаш ҳам ўзининг самарасиз эканлигини кўрсатди (17,49; $p < 0,001$).

Мос бўлган гормонотерапия курсини ўтказиш кўпроқ назорат гуруҳида кузатилди, бу ерда рецидивлар ва метастазлар аниқланмади. Бу эса ушбу омилни касалликни ривожланишидан ҳимоя сифатида киритишга имкон беради ($R_t = 1,330$; $p < 0,001$). Адьювант тизимли даволаш тури ҳавф тоифасига мос ҳолда белгиланди. Олиб борилган тадқиқотлар асосида шикастланиш белгилари ҳавф даражаси бўйича учта тоифага тақсимланди: паст, ўрта ва юқори ҳавф тоифаси.

4–жадвал

Хавф даражаси кўра беморларни даволаш стратегияси

Башоратлаш гуруҳи	Гормонга сезгир ўсмалар	Нисбатан гормонга сезгир ўсмалар	Гормонга сезгир бўлмаган ўсмалар
Ижобий (тахлика) +35.5 дан +64,95	Гормонотерапия (кейин – ГТ) ёки кузатиш (гормонотерапияга нисбатан тиббий кўрсатма ман қилинади)	ГТ ёки кузатиш (гормонотерапияга нисбатан тиббий кўрсатма ман қилинади)	Гормон ва кимётерапия тавсия этилмаган
оралиқ тахлика (+35 дан -45)	ГТ, ёки кимётерапия (кейин – КТ) → ГТ (нур даволашни ўтказиш (НТ) радиолог билан биргаликда тавсия қилиш)	КТ → ГТ (нур даволашни ўтказиш (НТ) радиолог билан биргаликда тавсия қилиш)	КТ + НТ
Салбий (юқори тахлика) -75,95 дан -45,4	КТ → ГТ (нур давосини олиб бориш (НТ) радиолог билан биргаликда ҳал қилинади)	КТ → ГТ (нур давосини олиб бориш (НТ) радиолог билан биргаликда ҳал қилинади)	КТ + НТ

+35,5 дан +64,95 гача бўлган баллар йиғиндиси ҳавф тоифаси бўйича энг ижобий ҳисобланса, -75,95дан то -45,4 гача бўлган баллар йиғиндиси ҳавф даражаси бўйича энг нохуш ҳисобланади. Оралиқ фарқ ушбу рақамлар ўртасида туради ва қуйидаги белгилар билан тавсифланади: лимфотугунларни шикастланмаслиги ва жуда бўлмагандла қуйидаги

белгилардан бирининг мавжудлиги: $pT > 2$ см, Grade 2-3, томирларни перитуморал инвазиясининг юзага келиши, гиперэкспрессия ёки HER 2/neu амплификациясининг мавжудлиги, < 35 ёш; лимфотугунларининг шикастланиши (1-3 йил) ва гиперэкспрессия ёки HER 2/neu амплификациясининг мавжуд эмаслиги, ҳавфли ўсмани лимфоцитлар билан инфилтрацияси (айниқса уч марта негативли беморларда), органга нисбатан ҳавфли ўсманинг хажмий нисбати 1/3-4.

Ҳавф даражаси аниқлангандан сўнг беморларга даволаш стратегияси тавсия этилди (4–жадвал).

Балларни ҳисоблашни осонлаштириш мақсадида, шунингдек беморларни юритиш тактикаси алгоритмини ҳисоблашда ЭХМ учун «Ҳавф тоифасига боғлиқ холда сут беzi саратони билан оғриган беморлари учун даволаш стратегиясини танлаб олиш дастури» ишлаб чиқилди (DGU 06314 03.05.2019 й).

ХУЛОСАЛАР

«Сут беzi саратони ташхисини қўйиш ва даволашнинг клиник морфологик ва молекуляр генетик жиҳатлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сут беzi саратонини иммуногистохимёвий таҳлили учун ишлаб чиқилган тўқима матрицаси ҳосил қилиш бўйича қулай бўлиб ҳисобланади ва соғлиқни сақлаш амалиётида кенг миқёсда қўлланилиши мумкин, шунингдек, юқори иқтисодий самарадорликка эгадир ($K_{эв} = 95-108$).

2. Ўтказилган омиллар таҳлили натижасида сут беzi саратони якунига таъсир этувчи 17 та энг аҳамиятли ижобий ва 20 та салбий клиник-морфологик, молекуляр-генетик омиллар аниқланди ($P < 0,05-0,001$).

3. Ҳавфли ўсма хажмини сут беzi хажмига нисбати рецидивсиз яшовчанликка статистик ишончли таъсир кўрсатади ($P < 0,05$). Ҳавфли ўсмани сут беziга нисбатини 1/1 дан 1/3 гача бўлиши касаликнинг ривожланиш муддатларида 25 ойни ташкил этди, 1/3 ва 1/4 нисбатларида эса 31,5 ойни ва 1/4 нисбатдан кўп бўлган ҳолатларда эса 55,3 ойни ташкил этди ($r = 0,001$).

4. Сут беzi саратонининг даволашда қўлланилган воситаларнинг салбий оқибати натижасида юзага келган яраларнинг иккиламчи битиши кимёвий даво тизимини кечиктириб бошлаш сабабли (4 ҳафтадан кейин), кимёвий даволаш курсларни камайтириш ва оширишнинг асосланмаганлиги (энг камида 4 ва энг кўпи билан 8 та даволаш курси), гормонал даволаш тизимининг нотўғри тавсия қилиш ва олиб бориш ($P < 0,05-0,001$) орқали юзага келади. Бунинг учун жаррохлик амалиётидан кейинги даврининг яхши ва самарали тартибда олиб борилиши, кимёвий даволаш тизимини эрта бошлаш (4 ҳафтагача), кимёвий даволаш курсининг мослигини таъминлаш

(6 та даволаш курси) сут безлари саратонини даволаш натижаларига ижобий таъсир қилади ($P < 0,05-0,01$).

5. Сут беzi саратони клиник-морфологик ва молекуляр-генетик тавсифи орасидаги корреляцион муносабатлар характерини ҳисобга олувчи ишлаб чиқилган башоратлаш шкаласини қўллаш билан олиб бориладиган даволаш стратегиясини амалиётга жорий этиш ва бу билан даволаш якунини 77,3% эҳтимоликда олдиндан айтиб бериш ($R_t=1,381; p < 0,001$), даволашнинг яқин ва узоқ натижаларини яхшиланишига олиб келади ($P < 0,05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04.12.2018.Tib.77.01 при
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАХХАРОВ АЛИШЕР ЖАМОЛИДДИНОВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2017.3.PhD/Tib353

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: Атаханова Нигора Эргашевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Алимходжаева Лола Тельмановна
доктор медицинских наук

Мавлян-Ходжаев Равшан Шухратович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Йонсей университет, Северанс госпиталь
Южная Корея

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: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96; e-mail: info@ronc.uz, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за №_____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383, Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871)246-15-96.

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

М.Н. Тилляшайхов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

А.А.Адилходжаев
Учёный секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рак молочной железы является самым распространённым злокачественным новообразованием среди женщин по всему миру. По данным ежегодно в мире выявляется около 1,38 миллионов или каждый час 158 новых случаев рака молочной железы, при этом наблюдается неуклонный рост заболеваемости и смертности от данного вида заболевания¹. Согласно GLOBACAN 2018, смертность от рака молочной железы варьирует в зависимости от уровня дохода страны, в странах с высоким уровнем дохода уровень смертности составляет 24%, тогда как в странах с низким и средним уровнем дохода- 48%, 38% соответственно. При этом около 1,5 млн. смертей от рака молочной железы, возможно, было бы предотвратить². Стратификация риска у пациентов в зависимости от наличия и отсутствия прогностически значимых клинических, биологических, генетических факторов позволит улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов, а также избежать нерационального применения специальной терапии. Это в свою очередь является одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед специалистами данной области.

В мире проводится ряд научных исследований в области клинимоρφологических и молекулярно-генетических аспектов диагностики и лечения рака молочной железы, к которым относятся: исследования по улучшению диагностики РМЖ, работы по оптимизации подготовки гистологического материала к иммуногистохимическому исследованию, с целью обеспечения доступности пациенток к персонализированной медицине, обоснование клинимоρφологических и молекулярно-генетических факторов, влияющих на исход РМЖ, изучение влияния соотношения объема опухоли к объему молочной железы на исход лечения заболевания, разработка прогностических шкал и выявление степени риска на основании системного анализа, разработка и внедрение наиболее эффективной стратегии лечения.

В нашей стране с целью развития медицинской системы до мирового уровня, а также уменьшения заболеваемости злокачественными новообразованиями поставлены следующие задачи: повышение эффективности, качества и доступности оказываемой медицинской помощи населению, разработка стандартов диагностики и лечения, эффективных моделей диспансерной и патронажной службы, поддержка здорового брака и профилактика заболеваний. Эти задачи позволят внедрить в практику современные методы диагностики и лечения рака молочной железы, поднять на новый уровень качество медицинской помощи, уменьшить инвалидность и смертность от этого заболевания.

Данная научно-исследовательская работа в определённой степени служит выполнению задач, согласно Указам Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по

¹ Stewart, B.W. and Wild, C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

² Ferlay J., Soerjomataram I., Ervic M., et al Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods // Int J Cancer – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» Постановлению Президента Республики Узбекистан от 4 апреля 2017 года за № ПП-2666 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за № ПП-3071 от 20 июня 2017 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в этой области.

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

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день с выявлением новых молекулярно-генетических подгрупп РМЖ, лечение становится более дифференцированным, и основывается на стратификации риска развития рецидивов и метастазов, естественном развитии заболевания и чувствительности к различным видам системного лечения (Blows FM 2010, Fertig EJ 2015, Harris LN 2017). Избежание ненужного, чрезмерного и неэффективного лечения должно быть одной из основных целей современной адьювантной терапии и остаётся предметом исследований (Coates A.S.2015, Curigliano G.2017).

Стратегия лечения больных строится на прогностических особенностях заболевания. Сравнительно новым направлением онкологии является индивидуальное прогнозирование течения заболевания онкологического процесса. Развитию данной проблемы способствовали работы многих отечественных и зарубежных исследователей (R.Fletcher 2017, G.Aprino 2015). Для построения точного прогноза необходимо рассматривать все прогностические факторы в совокупности, а не в отдельности. Несмотря на множество выявленных потенциальных прогностических факторов, существующие прогностические шкалы несут в себе ограниченные критерии оценки прогноза или характеризуются дороговизной, что ограничивает доступ широкого слоя пациенток РМЖ (Albain KS 2010, Lambertini M. 2016). Кроме того, на сегодняшний день выявлены факторы, обладающие высокой прогностической ценностью, но не включенные в вышеперечисленные шкалы. Все вышеперечисленное, является предпосылкой для разработки прогностических инструментов, включающих новые высокодостоверные прогностические критерии.

На сегодняшний день в Узбекистане в области специального, хирургического лечения и эпидемиологии РМЖ были выполнены научно-исследовательские работы, такие как: пути улучшения лечения местнораспространенного рака молочной железы (Л.Т. Алимходжаева 2011); эпидемиологические особенности РМЖ в Узбекистане (Г.Ф.Мирюсупова

2018); прогностические молекулярно-генетические факторы в опухолевых клетках такие как индуктор апоптоза p53 и ki67 (Низамов Д.М. 2012), однако не были изучены клиничко-морфологические и молекулярно-генетические аспекты стратегии диагностики и лечения рака молочной железы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа внесена в план научно-исследовательских работ ТМА «Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний» (номер государственной регистрации 006.01.03002; 2015-2017 годы).

Цель исследования усовершенствование диагностики и лечения больных раком молочной железы на основании учета мультиградационных прогностических факторов.

Задачи исследования.

улучшить диагностику рака молочной железы посредством оптимизации подготовки гистологического материала для иммуногистохимического анализа с целью обеспечения доступности пациенток РМЖ к персонализированной медицине;

определить клиничко-морфологические, молекулярно-генетические факторы, влияющие на результаты лечения рака молочной железы;

изучить влияние соотношения объема опухоли к объему молочной железы на отдаленные результаты лечения, оценить прогностическую значимость данного критерия;

провести ретроспективный анализ результатов лечения пациенток РМЖ в зависимости от частоты встречаемости изученных показателей

на основании проведенного системного анализа разработать прогностическую шкалу и предложить наиболее эффективную стратегию ведения пациенток в зависимости от уровня риска.

Объектом исследования. 95 пациенток раком молочной железы T₂N₀M₀, получавших комплексное лечение с 2011 по 2013 годы в условиях Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Предмет исследования составляют определение антропометрические данные, данные маммографии, УЗИ, гистологическое исследование (изучение степени дифференцировки опухоли, лимфоваскулярной инвазии, инфильтрации опухоли лимфоцитами, соотношения паренхимы к строме опухоли), ИГХ исследование (эстроген, прогестерон, HER 2neu, Ki67, EGFR, CK5/6).

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработана тканевая матрица для подготовки гистологического материала, с целью диагностики рака молочной железы;

выявлены неучтённые ранее антропометрические, лучевые, морфологические и молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход заболевания;

в зависимости от категории риска прогрессирования заболевания, с учётом мультиградационных прогностических факторов, обоснована стратегия выбора лечения больных РМЖ;

доказана прогностическая роль соотношения объема опухоли и объема молочной железы на исход заболевания, определен удельный вес данного критерия в прогнозе, а также в выборе стратегии лечения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: разработан способ изготовления тканевой матрицы, позволяющий определить ИГХ тип опухолей молочных желез, обладающий высокой диагностической точностью и экономическим эффектом.

разработанная прогностическая шкала, с включением клинических, антропометрических, маммографических, УЗИ, морфологических и ИГХ признаков позволяет установить точный прогноз исхода заболевания.

разработанная интегральная программа выбора стратегии лечения в зависимости от категории риска больных раком молочной железы позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения.

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

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов проведённого исследования, заключается в том, что полученные результаты и выводы вносят значительный вклад в изучение проблемы индивидуального прогнозирования при раке молочной железы, разработке оптимального метода подготовки гистологического материала, позволяющего проводить широкий спектр исследований одновременно на большом массиве гистологических данных. Доказана сложность взаимовлияний различных факторов на исход РМЖ. Разработана стратегия ведения пациенток РМЖ в зависимости от категории риска, позволяющая обеспечить дифференцированный подход в лечении РМЖ.

Практическая значимость диссертационной работы заключается во внедрении в практику технологии тканевой матрицы, что позволило с минимальными материальными, финансовыми и временными затратами получить высокодостоверные результаты морфологического и иммуногистохимического исследований. Разработанная схема выбора стратегии ведения пациенток РМЖ в зависимости от категории риска, позволила ускорить лечебно-диагностический процесс, а также улучшить качество диагностики и лечения РМЖ.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных по совершенствованию диагностики и лечения рака молочной железы:

утверждена методическая рекомендация «Технология тканевой матрицы в клинико-морфологических и молекулярно-генетических исследованиях рака молочной железы» (утверждено в Министерстве Здравоохранения от 05.03.2019 №8н-р/80). Настоящее методическое пособие позволило оптимизировать подготовку гистологического материала посредством тканевой матрицы у больных раком молочной железы, а также стратегия ведения пациентов с учетом ранее неучтенных антропометрических, лучевых, морфологических и молекулярно-генетических факторов, влияющих на исход заболевания

научные сведения по усовершенствованию диагностики и лечения рака молочной железы, внедрены в практику здравоохранения, в частности, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии и в клиническую практику Хорезмского областного филиала РСНПМЦОиР (справка Министерства здравоохранения от 8н-д/56 от 14.03.2019). Была внедрена в практику тканевая матрица, с использованием которой было выявлено 17 благоприятных и 20 неблагоприятных клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов, изучены корреляционные взаимосвязи, а также разработана прогностическая шкала, позволяющая с 77,3% вероятностью предсказать исход заболевания, а также улучшить качество жизни пациенток и уменьшить количество осложнений посредством использования разработанной стратегии лечения.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе, 3 Республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и необходимость темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, а также раскрывается научная новизна, приводятся практические результаты исследования, обоснованы достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, акт внедрения результатов на практике, степень объявленности, информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современные подходы к диагностике и лечению рака молочной железы» посвящена обзор литературы, состоя-

щего из пяти подглав, в котором проанализированы данные мировой литературы о состоянии проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и прогноза РМЖ. В обзоре литературы сделан акцент о неопределенности многих аспектов прогноза РМЖ. Делается заключение о целесообразности совершенствования научных изысканий в поиске построения точного прогноза при РМЖ, учитывающем все прогностические факторы в совокупности. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Вторая глава диссертации «**Клинико-морфологические и молекулярно-генетические материалы и методы диагностики и лечения рака молочной железы**» приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных методах исследования. Для выявления прогностических признаков, влияющих на исход заболевания, нами проведен ретроспективный анализ данных, больных РМЖ имеющих общий признак для исследования случай – контроль (case control study). 95 пациенток раком молочной железы T2N0M0, получавших комплексное лечение с 2011 по 2013 годы в условиях Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР), легли в основу нашего исследования. Больные были разделены на две группы: Первая группа (основная) – 32 пациенток, у которых после комбинированного и комплексного лечения в течение различных сроков наблюдения (с 3 до 60 месяцев) возникло прогрессирование заболевания. Вторую группу (контрольная) составили 63 пациенток, у которых в эти сроки наблюдения прогрессирование заболевания не были обнаружены. В исследование вошли пациенты различных возрастных групп от 26 до 78 лет. Распределение больных по возрасту было равномерным. Согласно менструальной функции пациентки в предменопаузе составили 27 (28%), в перименопаузе- 30 (32%), в постменопаузе- 38 (40%).

Ведущим местным симптомом являлось наличие пальпируемого образования. У 2 пациенток также наблюдались боли в молочных железах. Из общих симптомов чаще всего наблюдалась общая слабость 41 (43,2%), в 2-х случаях отмечались другие симптомы. Правая молочная железа была поражена в 46,5% случаях, левая в 53,1% случаях.

Опухоль располагалась в 10 (10,5%) случаях в верхне-внутреннем квадранте, в нижне-внутреннем в 9 (9,4%) случаях, в 51 (53,7%) случаях в верхне-наружном квадранте, в 5 (5,2%) случаях в нижне-наружном квадранте. Центральное расположение опухоли наблюдалось в 8 (8,5%) случаях. У 12 (12,6%) больных опухоль располагалась на границе различных квадрантов.

В большинстве случаев (92,6%) наблюдался унифокальный рост опухоли. У 5 (5,3%) больных был отмечен мультифокальный рост опухоли, в 2-х (2,1%) случаях мультицентричный характер роста (табл.2.3.). Продолжительность анамнеза больных составила от 2 до 9 месяцев. В программу исследования входило также изучение общих и специфических признаков РМЖ, анамнестических данных, информация о перенесенных и сопутствующих за-

болеваниях. Также нами было изучено влияние соотношения объема опухоли к молочной железе больных на общую и безрецидивную выживаемость. Объем опухоли измеряли с помощью УЗИ и маммографического исследований, объем молочной железы по данным анатомических измерений, маммографии и после мастэктомии методом взвешивания. Для определения объема молочной железы условно разделили следующие формы молочной железы: конусообразная, полусферическая, грушевидная. Параметры для анатомического измерения получали пальпаторно и с помощью УЗИ. Обычно с помощью тагомера определяли размер основания молочной железы, в последующем с основания молочной железы измеряли линии, перекрещивающиеся в области сосков. Определяли радиус основания и применяли соответствующие формулы для определения объема молочной железы. С целью определения объема по маммографии использовали кранио-каудальную проекцию. Данный метод определения объема основан на концепции, что молочная железа имеет форму конуса, поэтому используется формула расчета объема этой фигуры, т.е. $V = \frac{1}{3}\pi R^2 H$. Высота молочной железы (H) линия проведенная перпендикулярно от соска до основания молочной железы. Радиус молочной железы половина длины основания молочной железы. Для определения объема использовали следующие формулы: для конусообразной формула определения объема конуса, т.е. одна треть произведения площади основания на высоту. Для полусферической формы молочной железы использовали формулу определения объема шара и разделяли ее на два, для грушевидной формы использовали формулу определения объема шара. Также у женщин после мастэктомии удаленная молочная железа была взвешена при помощи электронных весов. Объем молочной железы высчитывался согласно формуле $V = m/\rho$, где m-масса, ρ -плотность ткани молочной железы. Согласно Parmar et al., плотность молочной железы у женщин зависит от их менопаузального статуса и составляет у женщин в пременопаузе- 1.07 г/мл, в то время как в постменопаузе 1.06 г/мл.

Всем больным был проведен комплекс диагностических исследований, включающих в себя УЗИ, маммографию, морфологическое и иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование проводилось согласно данной методике на базе диагностической клиники Mediofarm ООО "PREMIUM DIAGNOSTICS". Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) архивного материала проводилось в условиях лаборатории ООО «Premium Diagnostics» по адресу – г.Ташкент Учтепинский район, ул.Уйгура 618А; лицензия № 1260-00 серия А № 005951. Имеется регистрационное удостоверение № Тв/Х 00058/03/15, дата регистрации 13.03.2015 со сроком регистрационного удостоверения 13.03.2020 г.: производитель Dako Denmark A/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK-2600 Glostrup Denmark.

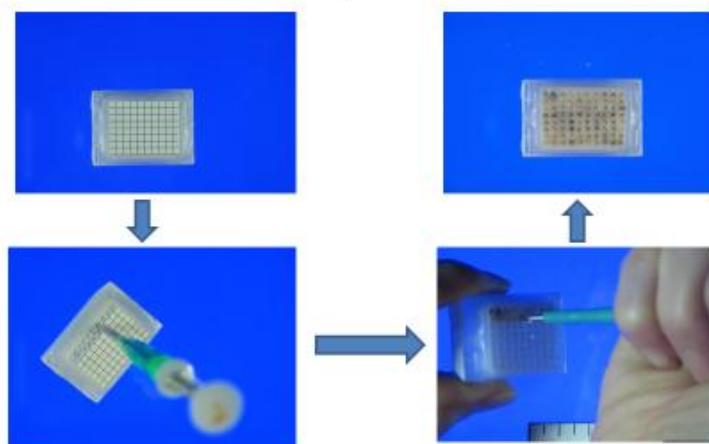
В третьей главе диссертации «**Оптимизация метода подготовки материалов для иммуногистохимического анализа**» была предложена методика, позволяющая с минимальными затратами изготовить тканевую матрицу

высокого качества и разрешения (свидетельство на рационализаторское предложение №770 от 14.01.2019 «Способ изготовления тканевой матрицы для клинико-морфологических и молекулярно-генетических исследований рака молочной железы»).

Для изготовления тканевой матрицы были использованы гистологические блоки 95 пациенток раком молочной железы T2N0M0, получавших комплексное лечение с 2011 по 2013 годы в условиях ТГФ РСНПМЦОиР.

Парафиновые блоки больных были использованы в качестве блоков-доноров с целью создания тканевой матрицы.

Процесс изготовления тканевой матрицы



Процесс изготовления тканевой матрицы включал в себя: планирование исследования, изготовление блока реципиента, подготовку донорских блоков (гистологических блоков пациентов, включенных в исследование), создание карты тканевой матрицы, забор и вживление интересующих областей гистологических блоков (материал, подвергнутый забору должен содержать в себе опухолевую ткань) в блок реципиент. Для изготовления блока реципиента был использован агар-агар растворенный в дистиллированной воде (0,5-5%) с последующей заливкой в форму для парафиновых блоков и медленно охлажден. Наиболее оптимальной концентрацией агарозного геля являлся 2% с толщиной 2 мм. После чего полученный гель был помещен на стандартную платмассовую тканевую кассету. В дальнейшем гель был подвергнут процедуре фиксации 10% формалином, дегидратации спиртом различной крепости (30%, 50%, 70%, 80%, 95%, 100%), очистки ксилолом и пропитан парафином.

После подготовки агарозно-парафинового блока его поверхность была обработана микротомом. С целью разметки будущих отверстий на поверхность блока была наклеена сетчатая бумага. Самодельной биопсической ручкой с диаметром 2 мм для забора гистологического материала были сделаны отверстия тканевой матрицы. С помощью изготовленной из модифицированной иглы 11 G для костномозговой биопсии и металлического чернильного

катриджа шариковой ручки с внутренним диаметром 2мм, биопсийной ручки были сделаны отверстия в блоке реципиенте. Тканевая матрица содержала 108 отверстий (12x9). В последующем с помощью той же ручки производился забор гистологического материала из донорского блока с последующей имплантацией в блок реципиент. Место имплантации определялись согласно заранее подготовленной карте. С целью ориентации тканевой матрицы в 2-х или 4-х углах производилась разметка тканью других органов. После окончания имплантации гистологического материала в блок реципиент, тканевую матрицу была подвергнута термическому воздействию в термостате с целью слияния донорского материала с блоком реципиентом, что позволило предотвратить утерю или смещение донорского гистологического материала при последующей работе с ним. В дальнейшем производилась заморозка готовой тканевой матрицы с последующим проведением срезов с помощью микротома. Толщина микротомных срезов с целью окраски гематоксилин эозином и иммуногистохимическими реагентами составила 4 микрона. Предложенная методика позволяет с высокой точностью, а также минимизацией стоимости и временными затратами одновременно произвести анализ большого объема данных. Гистологический материал в виде микроблоков можно подвергнуть исследованию с помощью различных методик, таких как ИГХ, реакции *in situ* гибридизации и др. Тканевая матрица позволяет осуществлять научные исследования с целью изучения новых биомаркеров, а также осуществлять прогностическое моделирование исходов болезни. В тканевую матрицу размерами 25x35x5 мм можно поместить от 50 до 400 и более гистологий. Окрашивание одной тканевой матрицы обходится столько же, сколько окрашивание одного гистологического материала по стандартной методике. Коэффициент экономической эффективности тканевой матрицы составил по 47 368 сумов, т.е. отмечалось 95 кратное удешевление методики. Кратность эффективности зависит от количества проб одновременного размещения в тканевую матрицу (до 108).

Таким образом, предложенная нами технология тканевой матрицы позволяет значительно сократить время проведения исследования, а также финансовые затраты, связанные с использованием дорогостоящих методов исследования, при этом качество и результаты проводимого исследования ничуть не снижаются, что позволяет использовать данную методику в повседневной научной и практической деятельности в области морфологии, патологии и онкологии. Это открывает новые возможности для полного охвата всех больных раком молочной железы ИГХ исследованием.

При анализе эффективности затрат данная методика осуществляется при меньшей стоимости, но при этом, является такой же эффективной, как при стандартных методах исследования.

В четвертой главе **«Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход рака молочной железы»** были проанализированы основные клинические, морфологические и молекулярно – генетические факторы, влияющие на исход заболевания, определён

их удельный вес.

Маммография проводилась в двух стандартных (кранио-каудальной и медио-латеральной) проекциях с компрессией молочных желез. Неблагоприятными признаками при маммографических исследованиях являлись наличие микрокальцинатов ($p < 0,001$), звездчатая форма опухоли ($p < 0,001$) которые имели высокое факторное воздействие. Такие маммографические признаки как отсутствие кальцификатов ($p < 0,001$), у больных с благоприятным исходом заболевания и имели достоверный χ^2 распределение (см.табл 1).

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от маммографической картины опухоли и вероятности генерализации рака молочной железы.

Маммографическая картина	Основная группа, n=32		Контрольная группа, n=63		χ^2	P
	Абс	%	абс	%		
Отсутствие микрокальцинатов	10	31,3	44	69,8	12,88	<0,001
Округлая форма опухоли	10	31,3	41	65,1	9,77	<0,01
Унифокальный рост	28	87,5	60	95,2	1,86	>0,05
Звездчатая форма	19	59,4	10	15,9	18,94	<0,001
Наличие микрокальцинатов	20	62,5	10	15,9	21,35	<0,001

В комплекс обязательных исследований больных с подозрением на рак молочной железы является УЗД исследование. Ультразвуковое исследование проводилось согласно стандартной методики. При УЗИ исследовании гетерогенность (RR= 10,688, $p < 0,05$), заднее затемнение (RR= 6,354, $p < 0,05$), гиперэхогенное кольцо (RR= 7,389, $p < 0,05$) имели главное доленое участие у больных с неблагоприятным исходом заболевания. При статистической обработке данных признаков, коэффициент корреляции при третьей степени свободы, составил 0,9678, что является высоко достоверным результатом ($r=0,01$). Самым значимым УЗ признаком связанный неблагоприятным исходом являлось заднее затемнение.

Наиболее лучшие результаты комбинированного и комплексного лечения отмечены у женщин в период наступившей менопаузы (44,4%), самые худшие результаты отмечены у больных в пременопаузальном периоде (53,1%). Влияние постменопаузы на прогрессию заболевания было недостоверным ($\chi^2=0,004$; $p > 0,05$).

Также с точки зрения индивидуального прогноза весьма интересны такие морфологические характеристики опухоли как, лимфоваскулярная инвазия, экстенсивный внутрипротоковый рост опухоли, соотношение стромы к паренхиме опухоли и лимфоцитарная инфильтрация опухоли.

Эти характеристики отражают взаимодействия опухоли и биологических сил организма (табл.2). Из приведенной в табл. 2 данных видно, что, наличие инвазии опухоли в лимфатические и венозные сосуды органа, экстенсивный внутрипротоковый рост опухоли с высокой вероятностью являлись признаками, способствующими ранней прогрессии опухоли ($p < 0,001$). Еще одним неблагоприятным признаком является соотношение стромы к паренхиме опухоли ($p < 0,001$). Инфильтрация опухоли лимфоцитами наоборот является высокодостоверным благоприятным признаком и чаще встречалась у больных с длительной ремиссией РМЖ ($p < 0,001$).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от влияния клинико – морфологических характеристик и корреляционный связи с вероятностью генерализации опухолевого процесса.

Гистологическая характеристика	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	P
Лимфоваскулярная инвазия						
Есть	21	65,6	14	22,2	17,18	<0,001
Нет	11	34,4	49	77,8	17,18	<0,001
Экстенсивный внутрипротоковый компонент						
Есть	19	59,4	17	27,0	9,46	<0,01
Нет	13	40,6	46	73,0	9,46	<0,01
Соотношение стромы к паренхиме опухоли						
Скудная строма	23	71,9	11	17,5	27,34	<0,001
Выраженная строма	9	28,1	52	82,5	27,34	<0,001
Инфильтрация опухоли лимфоцитами						
Есть	11	34,4	54	85,7	25,89	<0,001
Нет	21	65,6	9	14,3	25,89	<0,001

При гистологическом исследовании выраженная строма, отсутствие интрадуктального компонента и лимфоваскулярной инвазии свидетельствовали о менее агрессивном течении опухолевой патологии, чем при их наличии. Инфильтрация опухоли лимфоцитами (особенно у трижды негативных пациентов) являлась признаком высокой иммунологической защиты организма, создавая своеобразный барьер экспансии опухоли.

Более ценными, в прогностическом отношении признаками, являются данные иммуногистохимического анализа опухоли.

Гормонально негативные опухоли, экспрессия HER neu и высокий индекс пролиферации, экспрессия цитокератина 5/6, а также у трижды негативных пациенток ($\chi^2=7,4$; $p < 0,001$) являются весьма неблагоприятными признаками, повышающими риск прогрессирования опухоли в процессе и после лечения на 50%.

Экспрессия трансмембранного протеина HER 2 neu ($\chi^2 = 7,8$; $p < 0,05$) ассоциируется с плохим прогнозом. Гормонально позитивные опухоли ($\chi^2 = 3,8$;

$p < 0,05$), обнаруженные при ИГХ исследованиях, отсутствие EGFR, HER не экспрессии, также низкий индекс пролиферации являются признаками, свидетельствующими о благоприятном исходе заболевания.

При высоком индексе пролиферации опухолевых клеток выявлено статистически значимое повышение экспрессии цитокератина 5/6 и EGFR. Вместе с тем, в опухолях с положительным гормональным статусом, имелось статистически значимое снижение цитокератина 5/6 ($p=0,004$) и EGFR ($p=0,019$).

Для изучения влияния показателя соотношения объема опухоли к объему молочной железы на прогноз нами были обследованы 49 больных раком молочной железы $T_2N_0M_0$. Мы изучали соотношение объема опухоли к молочной железе больных и их влияние на общую и безрецидивную выживаемость.

Средний объем молочных желез при маммографическом исследовании составил $410,4 \text{ см}^3$, при ручном методе $420,4 \text{ см}^3$, при методе взвешивания составил $410,7 \text{ см}^3$. Объем опухоли колебался от 32 см^3 до 125 см^3 , средний объем составил 85 см^3 . Опухоль объемом до 50 см^3 обнаружена у 10 больных, до 100 см^2 наблюдалась у 22 больных, более 100 см^3 у 17 больных.

Нам было интересно узнать влияние соотношения объема опухоли к объему молочной железы (Оо/Ож) на характер прогрессии РМЖ.

Влияние соотношения опухоли и объема молочной железы на сроки рецидивирования (прогрессирования) процесса было следующим: при соотношении 1/до 3 – 25 месяцев, при соотношении 1/до 4 – 31,5 месяцев и при соотношении 1/более 4 – 55,3 месяцев ($r=0,001$).

Для удобства, исходя из выше приведенных данных, мы разделили больных в зависимости от соотношения объема опухоли и молочной железы на три группы и обозначили эти данные как дополнение к T2. В первую группу ($T2_{/1}$) вошли больные, у которых соотношение объема опухоли к объему молочной железы равнялось от 1/1 до 1/3, во второй группе ($T2_{/2}$) 1/ 3 и 1/4, в третьей группе ($T2_{/3}$) более 1/4.

В зависимости от проведенных данных результаты лечения были прослежены у всех больных. У 13 больных фиксировали момент прогрессии (рецидив, метастаз) и изучали характер их развития.

5-летняя безрецидивная выживаемость составила 72,3% (34 больных). Выживаемость в первой группе больных составила 33,3%, во второй группе 57,1%, лучшие результаты были когда соотношение Оп/Ож были более 1/4 81,1% ($p=0,249$). ($\chi^2=2,53$ третьей степени свободы $p < 0,05$).

Соотношение объема опухоли и молочной железы имеет статистически достоверное влияние на исход лечения РМЖ. Необходимо провести более углубленное исследование для определения критерия обнаруженных нами закономерностей, для дополнения к классификации РМЖ.

В главе V «Анализ результатов лечения больных раком молочной железы» проанализированы результаты лечения рака молочной железы, а также представлена прогностическая шкала и стратегия ведения пациенток раком

молочной железы в зависимости от категории риска.

Хирургическое вмешательство является неотъемлемой частью комбинированного и комплексного лечения РМЖ. Радикальная мастэктомия была выполнена у 80 (84,2%) пациенток, из них в 33 (34,7%) случаях проводилась вторым этапом после верификации диагноза посредством секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием. В 5 (5,3%) случаях операция была ограничена объемом секторальной резекции, у 10 (10,5%) больных выполнена радикальная резекция молочной железы.

У 67 больных послеоперационный период протекал без осложнений. В 16 случаях наблюдалась длительная лимфорей, в 3 образование лимфоцеле, что принудило к проведению дополнительного дренирования или пункционного опорожнения. У 9 больных отмечалась частичная несостоятельность шва. Из 9 в 5 случаях отмечалось самостоятельное заживление раны на фоне консервативной терапии, в 4 случаях после стихания воспалительного процесса были наложены вторичные швы.

Различия наблюдались по показателям заживления послеоперационной раны у больных, подвергшихся хирургическим методам лечения. Заживление раны вторичным натяжением у больных основной группы отмечалось (18,8%) чаще, чем в контрольной группе (6,3%), что позволяет отнести данное осложнение в качестве признака, влияющего на неблагоприятный исход заболевания ($R_t=0,425$; $p<0,001$). При этом изолированное рассмотрение данного признака имело малое достоверное влияние на исход РМЖ ($p<0,05$).

С точки зрения исхода заболевания большую роль играет не только схема полихимиотерапии, но время начала и количество курсов лечения (табл 4).

При проведении полихимиотерапии, наиболее лучшие результаты отмечены при применении шести курсов. Шесть курсов ПХТ проведены у 8 (25%) больных основной группы и у 50 (79,4%) больных контрольной группы ($u= - 2,326$; $p<0,05$; $T= - 2,311$; $p<0,05$). Дальнейшее увеличение количества курсов химиотерапии не уменьшало процент генерализации процесса и достоверно ухудшало прогноз.

Таблица 4.

Распределение больных в зависимости от количества курсов ПХТ и исхода заболевания.

Количество курсов	Основная группа		Контрольная группа		Итого		χ^2	P
	абс	%	абс	%	Абс	%		
До 4 курсов	6	18,8	3	4,8	9	9,5	4,84	<0,05
6 курсов	8	25,0	50	79,4	58	61,1	26,38	<0,001
7-8 курсов	7	21,9	8	12,7	15	15,8	1,34	>0,05
Более 8 курсов	11	34,4	2	3,2	13	50,0	17,49	<0,001

У больных с благоприятным исходом заболевания в среднем было проведено 6 курсов терапии (26,38, $p < 0,01$). У больных с неблагоприятным исходом даже проведение 8 курсов лечения оказалось неэффективным (17,49, $p < 0,001$).

Ранее начало химиотерапии (до 4 недель после операции) благоприятно влияло на исход заболевания.

Проведение адекватного курса гормонотерапии, чаще встречалось в контрольной группе, где развитие рецидивов и метастазов не было выявлено. Это позволяет ввести данный фактор защитным от прогрессирования заболевания ($R_t = 1,330$; $p < 0,001$).

Вид адъювантной системной терапии определяли в соответствии с категориями риска. На основании проведенных исследований признаки поражения были распределены по уровню риска на три категории: категория низкого риска, среднего и высокого риска.

При сумме баллов от +35,5 до +64,95 считается наиболее благоприятным по категории риска, при сумме баллов от -75,95 до -45,4 считается наиболее неблагоприятным по уровню риска.

Промежуточный риск находится между этими числами и характеризуется такими признаками как: непораженные лимфоузлы и по крайней мере один из следующих признаков: $pT > 2$ см, Grade 2-3, присутствие перитуморальной инвазии сосудов, имеется гиперэкспрессия или амплификации HER2/neu, возраст < 35 лет; пораженные лимфоузлы (1-3) и нет гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu Инфильтрация опухоли лимфоцитами (особенно у трети негативных пациентов), соотношение объема опухоли к органу 1/3-4.

После определения степени риска больным была определена стратегия лечения (табл.4).

Таблица 4.

Стратегия лечения больных с раком молочной железы в зависимости от категории риска

Прогностическая группа	Гормоночувствительные опухоли	Относительно гормоночувствительные опухоли	Гормоночувствительные опухоли
Благоприятная (низкий риск) +35,5 до +64,95	Гормонотерапия (далее – ГТ) или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	ГТ или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	Гормонотерапия и химиотерапия не показаны
Промежуточный риск (+35 до -45)	ГТ, или химиотерапия (далее – ХТ) → ГТ (проведение лучевой	ХТ → ГТ (проведение лучевой терапии (ЛТ)	ХТ + ЛТ

	терапии (ЛТ) решается совместно с радиологом)	решается совместно с радиологом)	
Неблагоприятная (Высокий риск) -75,95 до -45,4	ХТ → ГТ (проведение лучевой терапии (ЛТ) решается совместно с радиологом)	ХТ → ГТ (проведение лучевой терапии (ЛТ) решается совместно с радиологом)	ХТ +ЛТ

С целью упрощения подсчета баллов, а также выбора алгоритма тактики ведения пациента была разработана программа для ЭВМ: «Программа для выбора стратегии лечения больных раком молочной железы в зависимости от категории риска» (свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ DGU 06314 от 03.05.2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования диссертации доктора философии на тему **«Клинико-морфологические и молекулярно-генетические аспекты диагностики и лечения рака молочной железы»** были получены следующие выводы:

1. Разработанная тканевая матрица для иммуногистохимического анализа опухолей молочной железы является удобным для воспроизведения методом и может быть использована в широкой практике здравоохранения и имеет высокую экономическую эффективность (Кэф=95-108).

2. В результате проведенного факторного анализа были выявлены 17 наиболее значимых благоприятных и 20 неблагоприятных клинико – морфологических, молекулярно–генетических факторов, определяющих исход рака молочной железы ($p < 0,05 - 0,001$).

3. Соотношение объема опухоли и объема органа молочной железы статистически достоверно влияет на безрецидивную выживаемость ($p < 0,05$). При соотношении объёма опухоли к объёму органа молочной железе 1/1 до 1/3 сроки прогрессии заболевания составили 25 месяцев, при соотношении 1/3 и 1/4, 31,5 месяцев и при соотношении $> 1/4$ - 55,3 месяцев ($r = 0,001$).

4. К факторам лечения неблагоприятно влияющим на течение и исход РМЖ относятся заживление раны вторичным натяжением, позднее начало химиотерапии (позже 4 недель), необоснованное уменьшение или увеличение количества курсов химиотерапии (менее 4 или более 8 курсов), неадекватное проведение гормональной терапии ($p < 0,05-0,001$). При этом гладкое течение послеоперационного периода, ранее начало химиотерапии (до 4 недель), адекватное количество курсов химиотерапии (6 курсов ПХТ) благоприятно влияют на результаты лечения РМЖ ($p < 0,05-0,01$).

5. Применение стратегии лечения, с использованием разработанной прогностической шкалы, учитывающей характер корреляционных отношений

между клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками опухоли и дающей возможность с 77,3% вероятностью предсказывать исход заболевания ($R_t=1,381$; $p<0,001$), приводит к улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения ($p<0,05$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04.12.2018.Tib.77.01at the REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KAHHAROV ALISHER JAMOLIDDINOVICH

**BREAST CANCER DIAGNOSTICS AND TREATMENT CLINIC-
PATHOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC ISSUES**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2019

The subject of doctoral dissertation is registered the High Attestation Commission at the Cabinet of Ministries of the Republic of Uzbekistan from № B2017.3PhD/Tib353

The doctoral dissertation has been prepared at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and Informative-educational portal «Ziyo-Net» (www.ziyo.net).

Scientific leader:

Atakhanova Nigora Ergashena
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Alimkhodjaeva Lola Telmanovna
Doctor of medical sciences

Mavlyan-Khodjaev Ravshan Shukhratovich
Doctor of medical sciences

Leading organization:

Yonsei university, Severance hospital
South Korea

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: 100173, 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: 100173, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz.

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2019 year.

(Protocol of mailing № _____ on «_____» _____ 2019 year)

M.N.Tillyashaykhov

Chairman of scientific council for award of a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

A.A.Adilkhodjaev

Scientific secretary of scientific council on the award of scientific degree, Doctor of Medical Sciences docent

M.Kh.Khodjibekov

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the award of scientific degrees Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to improve the results of treatment of patients with breast cancer through using of multi-grade prognostic factors in diagnosis and treatment.

The object of the research were 95 patients taken under the control of Tashkent city branch of Republican specialized scientific-practical medical center of oncology and radiology from 2011-2013.

Scientific novelty of the research is as follows:

The tissue matrix has been developed for the preparation of histological material in order to diagnose breast tumors.

previously unaccounted anthropometric, radiation, morphological, and molecular genetic factors affecting the outcome of the disease were identified.

Depending on the risk category of disease progression, taking into account multi-gradient prognostic factors, the strategy of treatment choice for patients with breast cancer is justified.

The prognostic role of the ratio of the volume of the tumor and the volume of the mammary gland on the outcome of the disease has been proved; the proportion of this criterion in the prognosis and in the choice of treatment strategy has been determined.

Introduction of the research results. Based on the results obtained to improve the diagnosis and treatment of breast cancer:

approved the methodical recommendation "Technology of tissue matrix in clinical, morphological and molecular genetic studies of breast cancer" (approved by the Ministry of Health on 05.03.2019 №8n-p / 80). This toolkit allowed us to optimize the preparation of histological material through the tissue matrix in patients with breast cancer, as well as the strategy for managing patients, taking into account previously unrecorded anthropometric, radiation, morphological and molecular genetic factors affecting the outcome of the disease

scientific information on the improvement of diagnosis and treatment of breast cancer, introduced into the practice of health care, in particular, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RNPMCS & R) and in the clinical practice of the Khorezm regional branch of RSCPMTs & R (Reference Mini- Healthcare bureaus from 8n-d / 56 dated 03/14/2019). A tissue matrix was introduced into practice, using which 17 favorable and 20 unfavorable clinical-morphological and molecular genetic factors were identified, correlation relationships were studied, and a prognostic scale was developed that allowed predicting the outcome of the disease with a 77.3% probability. and also to improve the quality of life of patients and reduce the number of complications through the use of the developed treatment strategy.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, five chapters, conclusions and a list of used literature

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Чве С.Д., Атаханова Н.Э., Шаюсупов Н.Р., Исхаков Д.М., Каххаров А.Ж. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза развития рецидива рака молочной железы // Хирургия Узбекистана. – Ташкент, 2018, №2. – с.43-47.(14.00.00;№9)

2. Чве С.Д., Атаханова Н.Э., Каххаров А.Ж. Технология тканевой матрицы в клинико-морфологических и молекулярно-генетических исследования рака молочной железы. // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2018, № 2. – С. 46–48 (14.00.00; № 13).

3. Каххаров Ж.Н., Атаханова Н.Э., Шаюсупов Н.Р., Каххаров А.Ж. Соотношение объёма опухоли к объёму поражённого органа-как фактор прогноза при раке молочной железы. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. –Ташкент, 2016, №1-2 (73-74).–С.68-72. (14.00.00; №14)

4. Kahhorov J.N., Atakhanova N.E., Shayusupov N.R., Kahharov A.J. Tumor-to-breast ratio in forecast of breast cancer// European science review. – Vienna, 2016, №7-8.-P.92-94 (14.00.00; № 19).

5. S.J.Choi, N.E.Atakhanova, N.R.Shayusupov, D.M.Ishakov, A.J.Kahharov. Breast cancer recurrence clinic-pathological risk factors// World journal of pharmaceutical and medical research. –Delhi, 2019 №5 (4)–P. 19-22 (14.00.00).

II бўлим (II часть; II part)

6. Атаханова Н.Э., Шаюсупов Н.Р., Каххаров А.Ж. Способ изготовления тканевой матрицы для клинико-морфологических и молекулярно-генетических исследований рака молочной железы. / Свидетельство о рационализаторском предложении № 174 от 07.03.2019 – Ташкент, 2019.

7. Чве С.Ж., Атаханова Н.Э., Имамов А.А., Каххаров А.Ж. Технология тканевой матрицы в клинико-морфологических и молекулярно-генетических исследования рака молочной железы / Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – Ташкент, 2018. – С. 13.

8. Атаханова Н.Э., Каххаров А.Ж. Программа для выбора стратегии лечения больных раком молочной железы в зависимости от категории риска. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин за № DGU 06314 от 03.05.2019 год. Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.

9. Kakhkharova F., Kahhorov J., Kakhkharov A. Doppler ultrasonography features of breast cancer // KSUM 2017 abstract book. –Seoul, 2017. P.175

10. Kakhkharov A., Kahhorov J., Kakhkharova F. Breast parenchymal echogenicity and neoadjuvant chemotherapy in postmenopausal breast cancer // KSUM 2017 abstract book. –Seoul, 2017. P.175
11. Atakhanova N., Kakhkharov A., Kahhorov J. Ultrasound signs of breast cancer as risk factors of further metastases // KSUM 2017 abstract book. –Seoul, 2017. P.173
12. Kakhkharov A., Kahhorov J., Atakhanova N. Prognostic value of tumor-to-breast volume ratio vs. tumor size revision of TNM // GBCC 2015&4th IBCS abstract book. –Seoul, 2015. P.112
13. Kakhkharov A., Kahhorov J., Kakhkharova F. Predictive value of tumor vascularity measured with doppler sonography in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer // KSUM 2016 abstract book, . –Seoul, 2017. P.275
14. Shayusupov N., Iskhakov D., Razzakova N., Mirrakhimov F., Kahharov A. Risk factors of cardiotoxicity development in patients with HER 2 neu positive breast cancer treated with trastuzumab // ICACT. –Paris, 2016. P.99-100
15. Shayusupov N., Iskhakov D., Razzakova N., Mirrakhimov F., Kahharov A. Clinical and morphological features of early breast cancer // ICACT. Paris, 2016, P.96-97
16. Kahharov A. Clinical morphological issues of breast cancer diagnostics and prognosis // Young scientist day topical issues in medicine Materials of the 5th scientific-practical conference. –Tashkent, 2016. P.269

Автореферат “Клиник ва экспериментал онкология” журналида тахрирдан
ўтказилган.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулда
босилди. Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма №60.

«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.