

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

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

МАНСУРОВА ГУЛИ БАХАДИРОВНА

**ҚЎШМА НУР ТЕРАПИЯСИДАН КЕЙИН БАЧАДОН БЎЙНИ
САРАТОННИ ҚАЙТАЛАНИШИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР**

14. 00. 19 – Клиник радиология

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

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мансурова Гули Бахадировна

Қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни
саратонини айталанишига таъсир этувчи омиллар..... 3

Мансурова Гули Бахадировна

Факторы, влияющие на рецидивирование рака
шейки матки после сочетанной лучевой терапии..... 21

Mansurova Guli Bakhadirovna

Factors influencing the recurrence of cervical
cancer after combined radiation therapy..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 44

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

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

МАНСУРОВА ГУЛИ БАХАДИРОВНА

**ҚЎШМА НУР ДАВОДАН КЕЙИНГИ БАЧАДОН БЎЙИ
ЎСМАСИНИНГ ҚАЙТАЛАНИШИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАР**

14.00.19 – Клиник радиология

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

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.PhD/Tib1095 рақам билан рўйхатга олинган

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

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

Илмий раҳбар:	Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Зарединов Дамир Арифович тиббиёт фанлари доктори, профессор Султанов Саидазим Насырович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Бухоро Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент ш, Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.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 (____рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100110, Тошкент ш, Фароби, 383. Тел.: (+99871) 2271327; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «__» _____) даги ____ рақамли реестр баённомаси).

М.А. Гафур-Ахунов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертация (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда бачадон бўйни саратони (ББС) билан юқори даражада касалланишнинг репродуктив ёшдаги аёллар орасида ўсиб бораётганлиги ва касалликнинг кеч муддатларда баҳолаш ҳозирги кунда долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра ҳар йили дунёда бачадон бўйни саратонидан 270 минг аёллар вафот этади ва бу кўрсаткичнинг 85% ижтимоий жиҳатдан қолоқ мамлакатлар ҳисобига тўғри келади. Ҳалқаро акушер-гинекологлар федерацияси маълумотларига кўра «...бемор аёлларнинг 25% даво муолажалари олганидан бир йил ўтиб касаллик хуруж қилганлиги туфайли аҳволи оғирлашиб вафот этган ва касаллик бирламчи босқичда тўлиқ даволанмаган ёки регионар ва ўчоқли метастазлар ривожланган...»¹. Бирламчи ўсмага тўлиқ хирургик даво қилинмаганлиги ёки нур терапияни вақтида ўтказилмаганлиги 10-40% даволанган беморларда маҳаллий қайталанишлар, 35%да эса бошқа органларда метастазлар берганлиги баҳоланган. Бачадон бўйни саратони касаллигида бошқа органлардаги метастазлар ичида тарқалиш даражаси бўйича парааортал лимфа тугунларидаги-(31,2%),ўпкада-(16,1%), суяқларда-(12,9%) ташкил қилганлигини нур ташхислаш соҳа ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда кўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларини такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада бачадон бўйни саратони билан хасталанган беморларнинг даволашдан олдинги клиник хусусиятларини, кўшма нур терапиясидан сўнг қайталаниш мавжудлиги ёки йўқлиги, беморларни дистанцион ва бўшлиқ ичи нурлантириш стратегияси ишлаб чиқиш билан биргаликда саратон ривожланиш ва қайталаниш кўшимча нур терапиясидан сўнг башорат қилиш алгоритми асосида даволаш тартибини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида хавfli ўсма касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олиш борасида тиббиёт ходимларига бугунги кунда қатор вазифалар юклатилган. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби

¹Максимов, С.Я. Химиолучевая терапия рака шейки и рака тела матки / С.Я. Максимов, Л.Д. Гусейнов, С.Б. Баранов // Практическая онкология. – 2018. – Т.9, № 1. – С. 39-46

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар кўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларини камайтириш, аёллар орасида касалликларни ташхислашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик ривожланишининг хавф омилларининг асоратлари натижасида юзга келадиган ногиронлик ва ўлим даражасини камайтириш алоҳида ахамият касб этади.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўшма нур терапиясидан сўнг бачадон бўйни саратонининг жаррохлик йўли билан даволаш, такрорий нур терапия ва паст самарали кимётерапия сабабли онкогинекологиянинг жуда қийин муаммосидир (Киселева Е.С., 2009). Бачадон бўйни саратонининг маҳаллий кенг тарқалган жараёнларини даволашнинг асосий усули кўшма нур терапияси ҳанузгача узлуксиз такомиллаштириш жараёнида ҳисобланади. Барча жабҳаларда узоқ муддатли ривожланиш натижалари норозилик уйғотмоқда. Нур терапия даволаш усули ва воситаларининг мавжуд арсенали аёлларда ушбу касалликнинг қайталаниши ва метастазларини ривожланишини кафолатламайди. Беморларнинг узоқ муддатли омон қолиш муаммолари ва малигнизация неоплазмаларнинг такрорланиш жараёнлари бир-бирига чамбарчас боғлиқ. Бир қатор ишларгина (Pijas Marijan et al, 2012; Okawa Tomoniko, 2015) бачадон бўйни саратонининг III босқичида кўшма нур терапиясидан сўнг жаррохлик усули ёрдамида ҳаттоки кичик чанок аъзолари экзентерациясигача беморларни аҳволини яхшилашга қаратилган чора-тадбирлар мувафакиятсиз яқун топган (Гогодзе Д.Г., 2006; Тилляшайхов М.Н., Захирова Н.Н., 2019). Бугунги кунда радиацион технология, дозиметрияни қўллаб-қувватлаш ва миқдори фракцион миқдорларни турли хил вариантларини жорий қилиш ва радиомодификаторларни қўллаш ҳам бачадон бўйни саратонини даволашда

самарасиз ҳисобланмоқда (Бежанова, Е.Г., 2017). Беморларнинг 30% дан 40% гача қисми касалликнинг ривожланиши ва метастазларнинг ривожланишидан биринчи йиллардаёқ вафот этади (Канаев С.В., 2018). Хорижий адабиётларда сўнги маълумотларга кўра, бачадон бўйни саратони билан хасталанган беморларни 5 йиллик омон қолиш даражаси 65%ни ташкил қилади ва ўсимта тарқалиши жараёнига қараб 15 дан 80% гача ўзгариши мумкинлиги, шунингдек, II босқичда 5 йиллик омон қолиш даражаси 48-63%ни, III А-35-44%, III В босқичда - 12-31,5% ни ташкил қилади (Киселева М. В., Крикунова Л. И., 2013). Бачадон бўйни саратонининг маҳаллий кенг тарқалган жараёнларини даволашнинг асосий усули бўлиб қўшма нур терапияси ҳисобланиб, ушбу кунгача бу усул такомиллашиб бормоқда. Барча йўналишлар ривожланиши ушбу усулнинг узоқ муддатли натижаларидан норози ҳисобланади.

Ўзбекистонда бачадон бўйин касалликларни эрта ташхислаш ва самарали даволаш қаратилган тадқиқотлар олиб борилмоқда, бачадон бўйни патологиясини эрта ташхислаш ва олдини олиш чора-тадбирлари ишлаб чиқилган (Д.Ю.Юлдашаева, 2017; Захирова Н.Н., 2018; Нишанов Д.А., 2018) бироқ, қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларини такомиллаштириш қаратилган ишлар бажарилмаган.

Нур терапия даволаш усули ва воситаларининг мавжуд арсенали аёлларда ушбу касалликнинг қайталаниши ва метастазларини ривожланишини кафолатламайди. Беморларнинг узоқ муддатли омон қолиш муаммолари ва малигнизация неоплазмаларнинг такрорланиш жараёнлари бир-бирига чамбарчас боғлиқ. Шу муносабат билан нур терапия самарадорлигини ошириш муҳим вазифа бўлиб, бу биринчи навбатда қўшма нур терапиядан сўнг бачадон бўйни саратонининг ва қайталанишини башарот қилувчи омилларни ўрганиш билан боғлиқдир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №5.3.10. «Турли хил жойлашувдаги хавфли ўсмаларни комплекс ва қўшма даволашда қўшма нур терапиясининг самарадорлигини баҳолаш» мавзуси доирасида бажарилган (2014-2018) йй.

Тадқиқотнинг мақсади қўшма нур терапияси қабул қилгандан сўнг бачадон бўйни саратони қайталанишига таъсир қилувчи омиллар таъсирини камайтиришга қаратилган даволаш тартибини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бачадон бўйни саратони билан касалланган беморлар ҳолатини ва даволашдан олдинги клиник хусусиятларини баҳолаш;

бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир қилувчи омилларни қўшма нур терапиясидан сўнг қайталаниш мавжудлиги ёки йўқлиги билан

гуруҳларда қиёсий таҳлил қилиш, ушбу омилларнинг бачадон бўйни саратони билан касалланган беморларнинг ҳаётига таъсирини баҳолаш;

бачадон бўйни саратонининг қайталаниш шаклида беморларни дистанцион ва бўшлиқ ичи нурлантириш стратегияси ва тактикасини ишлаб чиқиш;

бачадон бўйин саратонининг ривожланишга олиб келувчи омилларнинг даллиларга асосланган тиббиёт нуктаи назаридан баҳолаш;

бачадон бўйни саратонига чалинган беморларга қайталаниш ривожланишини ҚНТ сўнг башорат қилиш алгоритми асосида даволаш тартибини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2002-2018 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази бачадон бўйни саратони билан хасталанган радиология бўлимига госпитализация қилинган ва даволанган 160 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қайталаниш ривожланишида ташхислаш ва башорталаш мезонларини нур таъсирида кичик чанокда жойлашган ўсма жараёни, унинг ҳажми, тарқалиш даражаси, лимфа тўқималар, бачадон бўйин саратони материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ўсмаларнинг жараёни органларга тарқалишини баҳолашда магнит резонанс томография, мультиспирал компьютер тогорафия, доплерография, рентгенография, морфологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi куйидагилардан иборат:

қўшма нур терапияси ўтказилган беморларнинг параметрал тўқмалар, ёнбош лимфа тугунлари ва бачадон бўйнида ўсма асоратларини қайталанишига олиб келадиган морфологик белгиларининг салбий эндофитли даражасини ривожланишга олиб келиши исботланган;

ясси ҳужайрали мугузланувчи бачадон бўйни саратонида аралаш ўсишида бачадон танасига ёки параортал лимфа тугунларига метастаз берганда 51 см^3 - 100 см^3 ўлчамдаги ўсма ҳажмида нурли даволаш таъсирига биноан касалликнинг қайталаниш хавфи нибатан камайиш даражаси исботланган;

рецидивнинг юқори хавфига бачадон бўйнининг без-ясси тўқимали саратонига чалинган ёки нохуш ўсиш кўрсаткичларига эга-эндофит ва 101 см^3 дан юқори ҳажмли аденокарцинома билан хасталанган беморлар мойиллиги, қайталанишни бартараф этишда ёрдамчи даволаш тартибини нур терапиясини бошлашдан олдинги самараси исботланган;

қўшма нур терапияси ўтказилган беморларнинг нур билан даволашдан олдин иммунокоррекция, витаминотерапия ва гемоглоблин миқдорини даврий равишда назоратини биргаликда олиб бориш зарурлиги касалликнинг олдини олишдаги корреляцион ишончли ўрни исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

касалликни қайталанишини башоратлаш алгоритм ишлаб чиқилган;

амалиёт шифокорларига даволаш самарадорлигини яхшилаш чора-тадбирлари ишлаб чиқилган;

қайталанишни камайтириш ва бачадон бўйни саратони билан хасталанган беморларни ҳаёт тарзини яхшилашга қаратилган профилактик чора-тадбирлар ишлаб чиқилган;

даволаш тактикасини ўз вақтида коррекция қилиш ҳамда қўшимча текширувларсиз ўтказиши баҳоланган;

бачадон бўйни касаллиги қайталанган беморларни диспансер кузатувини ташкиллаштириш учун катта аҳамиятга эга эканлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган исботланган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, нур ташхислаш тизими, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган инструментал, морфологик ва статистик усуллар асосида қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларининг ўзига хослиги 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 бачадон бўйин саратонида қўшма нур терапияси қўлланилишида замонавий технологик билимларини кенгайтириш, безли–ясси хужайрали бачадон бўйни саратон ёки аденокарцинома эндофит ва без ҳажмининг ортиши оқибати юзага келадиган салбий ўзгаришлар ва беморлар умрни камайтиришга қаратилган нурли даволаш тартибини назарий механизмлари яратиши тартиби такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қайталанишни башорат қилиш учун ишлаб чиқилган алгоритм амалиёт шифокорига қўшимча тадқиқотларсиз ўз вақтида терапия коррекциясини ўтказиш, касалликнинг қайталанишини олдини олиш чораларини кўришга имкон бериб, беморлар диспансер кузатувини ташкил этиш, қайталанишларни камайтириш ва даволаш натижаларини яхшилаш, ҳаёт тарзини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Аралаш нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталаниши» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 12 декабрдаги 8н-р/191 маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма аралаш нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталаниши эрта ташхислаш ва даволаш алгоритми асосида асоратларни олдини олиш имконини берган;

қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларини баҳолаш бўйича олинган илмий

натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳар онкология диспансери торакоабдоминал онкология ва Тошкент тиббиёт академияси учинчи клиникаси рентген радиология бўлимлари амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 2 июлдаги 8н-з/73 маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши нур ташхиси усулларнинг етарли хажмини танлаб олишни оптималлаштириш, самарадорлигини ошириш ва қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларни башоратлаш ҳамда касалликнинг асоратларни камайтириш имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 103 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзуси долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, шунингдек объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикасидаги фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни саратони қайталанишини нур ташхислаш ва даволаш самардорлигини замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг шарҳи келтирилган. Бачадон бўйни саратонининг этиологияси, патогенези, асоратлари ва даволашдаги нуқсонлар натижасидаги рецидивланишида қўшма нур терапияни самардорлигини баҳолашга бағишланган. Шунингдек, мазкур муаммо юзасидан ечилмаган ва аниқлик киритиш зарур жиҳатлар белгиланган.

Диссертациянинг «**Қўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омилларини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалларнинг умумий тавсифи берилган ва тадқиқот усуллари аниқланган. Тадқиқот 2002-2008 йиллар мобайнида Республика

ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг радиология бўлимида госпитализация килинган бачадон бўйни раки билан 160 нафар аёлларни текшириш ва даволашга асосланади.

Бачадон бўйни раки билан беморларни барчаси морфологик текширув маълумотлари билан тасдиқланган эди. Бачадон бўйни саратони рецидивланишига кўра беморлар 2 гуруҳга бўлинди. Адекват натижаларни олиш мақсадида текширилувчи гуруҳларга солиштирма ёш, ижтимоий келиб чиқиши ва касалликнинг босқичига қараб беморлар танланди.

Солиштирма гуруҳни 80 (50,0%) нафар бачадон бўйни саратони билан касалланган, комбинирланган даводан сўнг 5 йилгача рецидив кузатилмаган беморлар ташкил этди. Асосий гуруҳни эса 80 (50,0%) нафар бачадон бўйни саратони билан касалланган, комбинирланган ва комплекс даводан сўнг турли муддатлардаги кузатувда (3 ойдан 5 йилгача) бачадон бўйни саратони рецидиви аниқланган беморлар ташкил этди.

Асосий гуруҳдаги беморларда солиштирма гуруҳдагига нисбатан T₃ ва T₄ босқич кўпроқ учрайди, бу эса солиштирма гуруҳга нисбатан ўсма жараёнини маҳаллий тарқалиш хусусияти ва тез рецидив бериш эҳтимолияти кўпроқлигидан далолат беради (1–жадвалга қаранг). Бачадон бўйни саратони ташхисини қўйиш учун комплекс текширув усуллари ва бачадон бўйнининг патологик соҳасидаги биоптатнинг гистологик верификациясига асосланиб қўйилди.

1-жадвал

Асосий ва солиштирма гуруҳдаги ўсма жараёнини TNM бўйича тарқалиш даражаси

Босқич	Асосий гуруҳ (n=80)		Солиштирма гуруҳ (n=80)		χ ²	P
	абс	%	абс	%		
T ₂ N ₀ M ₀	3	3,8	14	17,5	7,96	<0,01
T ₂ N ₁ M ₀	12	15,0	13	16,3	0,05	>0,05
T ₃ N ₀ M ₀	19	23,8	10	12,5	3,41	>0,05
T ₃ N ₁ M ₀	35	43,8	20	25,0	6,23	<0,05
T ₄ N ₀ M ₀	11	13,8	3	3,8	5,01	<0,05
Жами:	80	100,0	80	100,0	-	-

Барча бачадон бўйни саратони билан беморларда қуйидагилар ўтказилди: тўлиқ анамнез йиғиш, умумий кўрик, регионар метастазларни пайпаслаш, кичик чаноқ аъзоларини бармоқ билан текшируви (per rectum, per vaginum), кўзгу билан текширув, цистоскопия, ректоманоскопия, рентгенологик текширув, кольпогистероскопия биопсия билан (кўрсатма билан), қон, сийдик, биокимёвий кўрсаткичларнинг клиник текшируви, КТ-текшируви даволанишгача ва даволанишдан кейин ва агар зарурат туғилса кўрсатмага кўра текширувлар қайтарилди.

Беморларга яқин соҳа мутахассислардан уролог, проктолог, шунингдек терапевт ва анестезиолог-реаниматолог кўриги ўтказилди.

Диссертациянинг «Беморлар ҳолатинингқўшма нур терапиядан кейинги ўзига хос жихатлари» деб номланган учинчи бобида тузилишнинг морфологик структурасини таҳлил қилиниб, шуни аниқлаш мумкинки, асосий гуруҳнинг 56,3% беморларда саратоннинг эрта рецидивланиш ва кенг гематоген хусусиятли, салбий оқибатли, шунингдек, лимфоген метастазланадиган ва нур терапияга чидамли шаклларида ташкил топган.

Беморларнинг 14 (17,5%) нафари ясси хужайрали мугузланмайдиган ракида аралаш нур терапиядан кейин рецидив турли муддатда 4 йилдан 5 йилгача ривожланди, улардан 4 (28,6%) нафари 5 йилдан зиёд яшади. Шунингдек, асосий гуруҳнинг 6 (7,5%) нафариди паст дифференцирланган саратон билан, 15,0% ҳолатда бачадон бўйни саратонининг ясси хужайрали шаклида рецидивланиш фоизи пастдир (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Кузатилаётган беморларда бачадон бўйни саратонининг морфологик шакллари

Морфологик шакли	асосий гуруҳ (n=80)		солиштирма гуруҳ (n=80)		χ ²	P
	абс	%	абс	%		
Ясси хужайрали мугузланмайдиган саратон	14	17,5	26	32,5	4,80	<0,05
Ясси хужайрали мугузланадиган саратон	21	26,3	18	22,5	0,31	0,581
Паст дифференцирланган саратон	6	7,5	21	26,3	10,03	<0,01
Аденокарцинома	24	24,0	10	22,2	7,32	<0,01
Ясси хужайрали-безли саратон	15	15,0	5	11,1	5,71	<0,05

Беморларни МРТ да текширилганда қинда тарқалиши 63,8% ҳолатда, бачадон танасига 73,8%, ёнбош соҳаси лимфа тугунларининг метастатик зарарланиши 32,5% ҳолатларда кузатилди (3-жадвалга қаранг).

Парааортал лимфа тугунларининг метастатик зарарланиши 7 (8,8%) нафар вақиннинг пастки 1/3 қисмига метастаз 9 (11,3%) нафар беморларда аниқланди. Барча беморларда парамагнетикани ўсма тўқимасида тўпланиши кузатилди.

3-жадвал

Беморларни МРТ да текширилганда ўсманинг атроф тўқималарга тарқалиш хусусияти

Ўзгаришлар хусусияти	Асосий гуруҳ(n=80)		Солиштирма гуруҳ(n=80)		χ ²	P
	абс	%	абс	%		
Қинда тарқалиши	51	63,8	43	53,8	1,65	>0,05
Бачадон танасига тарқалиши	59	73,8	37	46,3	12,60	<0,001
Ёнбош соҳаси лимфа тугунларининг метастатик зарарланиши	26	32,5	23	28,8	0,26	>0,05
Парааортал лимфа тугунларининг метастатик зарарланиши	7	8,8	2	2,5	2,94	>0,05
Қиннинг пастки 1/3 қисмига метастаз	9	11,3	0	0,0	9,54	<0,01
Парамагнетикани ўсма тўқимасига тўпланиши	80	100	80	100	-	-

Изох: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ аҳамиятли (***) - P<0,001)

Рецидив билан кузатиладиган беморларнинг МРТда аниқланишига кўра, ўсмани атроф тўқима- асосан қинга, бачадон танасига тарқалиши аниқланди. Беморларнинг кўпчилигида (70,0%) рецидивланишида эндофит ўсиш шакли кузатилди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Кузатилаётган беморларда ўсманинг ўсиш хусусияти

Ўсиш типи	Асосий гуруҳ		Солиштирма гуруҳ		χ ²	P
	абс	%	абс	%		
Экзофит	10	12,5***	46	57,5	35,60	0<0,001
Эндофит	56	70,0***	24	30,0	25,60	0<0,001
Аралаш	14	17,5	10	12,5	0,78	>0,05

Изох: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ аҳамиятли (***) - P<0,001)

Даволанишгача ўсма ўлчамини баҳолашда: ўртача ўлчам солиштирма гуруҳдаги беморларга нисбатан асосий гуруҳдаги беморларда кам. Ўсманинг ўртача ҳажми солиштирма гуруҳдаги беморларда 55,6% (P<0,001 юқори ишончлилик даражасида)га асосий гуруҳдагига нисбатан кам эканлиги кузатилди (5-жадвалга қаранг).

Кўшма нур терапия 2 босқичда олиб борилди: 1 босқич ДТГТ ва 2 босқич бўшлиқ ичи брахитерапияси ҳисобланади. ДТГТни замонавий даражада самарали ўтказишда беморни нур олди тайёргарлиги муҳим омил

ҳисобланади. Нур олди тайёргарликнинг асосий таркиби бачадон бўйни ўсмаси тарқалишининг тўлиқ ташхисотидир.

5-жадвал

Даволанишгача кузатилаётган беморларда ўсма ўлчами ва ҳажми

Гуруҳлар	Узунлиги, мм	Қалинлиги, Мм	Кенглиги, мм	Ҳажми, см ³
Асосий	62,3±1,8***	51±1,6***	54,2±1,5***	90,1±2,3***
Солиштирма	57,6±2,1***	49,1±1,2***	51,3±1,3***	75,9 ±2,2***
Ю.Л. Скрыпкин буйича, меъёр, (1997)	27-47	26-35	26-37	9,5-31,7

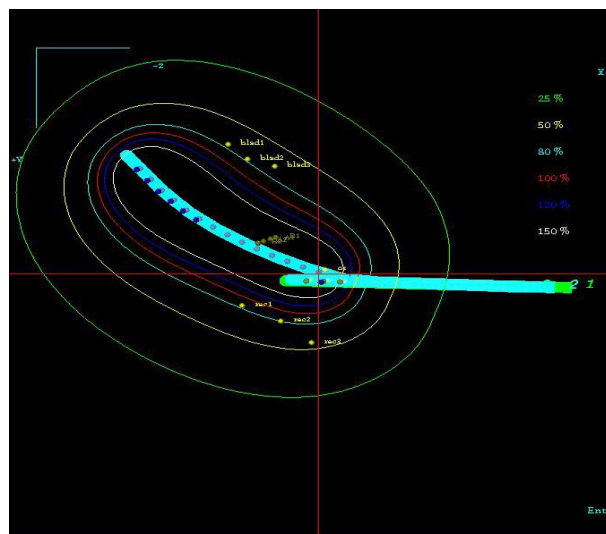
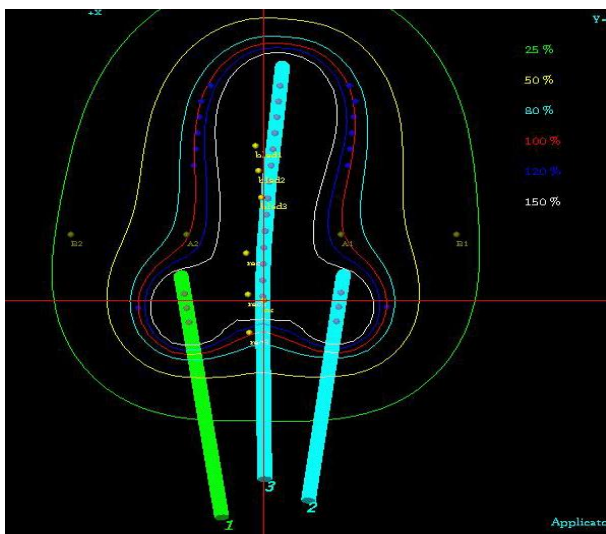
Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ аҳамиятли (*** - P<0,001)

Топометрияда КТ ва ультратовуш текширувлардан фойдаланиб ўсма жараёнининг тарқалиши ҳақида, яъни босқич ва ҳажм жихатдан анатомо-топометрик маълумот олинади ва нур бериш усули танланади. «Simview NT» симуляторида нур бериш режалаштирилди, юқори чегараси ёнбош суяги қаноти бўйлаб, пасткиси қов пастки қирғоғи бўйлаб (қуймич косасини пастки қирраси), ёндан чанокҳалқасидан 1см ичкарида белгиланди. Нур майдони белгилаб олингандан сўнг майдонга бериладиган нур дозаси, изодозанинг тарқалиши, ютилган дозанинг аъзоларга (сийдик пуфағи, тўғри ичак) хавфи белгиланди

Нур миқдори ҳисоби Канаданинг «VDS-Nordion» фирмасининг «Тераплан» режалаштирувчи тизими орқали олиб борилди. Кичик чанок аъзоларига (бачадон бўйни, бачадон танаси, чанок лимфа тугунлари) суммар нур дозаси 20-24 Гр гача етказилди, бунда ўсма жараёни тарқалишининг камайиши, параметрал тўқимадаги инфилтрациянинг камайишига эришилди. Нурларни 2 та қарама-қарши ёки 4 та статик майдондан берилди (бокс-техника). Нур бериш Со⁶⁰ манбали гамматерапевтик аппарат ёрдамида ўтказилди. Суммар доза 20 Гр га етганда беморга брахитерапия сеанси бошланди. Брахитерапия учун «Varian» фирмасининг “Gamma-Med” аппаратида фойдаланилди. Мазкур аппаратнинг режалаштирувчи тизими «Abacus» дир. Изодоз майдон қуйидагича тақсимланди бир марталик доза апликатордан 2 см масофада жойлаштирилди. Брахитерапия ҳафтада 2 марта суммар доза 45 Гр гача етгунча ўтказилди. ДТГТ дан суммар доза 20 Гр га етганда параметрий соҳасига ҳам ҳаракатлантирувчи майдон остида нур бериб бошланди. Бунда параметрал клетчатка ва лимфа тугунлар статик режимда 2 қарама-қарши майдон бўйлаб 48-50 Гр гача нурлантирилди.

Мазкур метрокольпостатнинг дозиметрик вазифаси ҳам мавжуд бўлиб, бу ўсманинг ўлчами ва цервикал каналнинг узунлиги ҳамда бачадон танаси ўлчамига боғлиқ ҳолда ушбу метрокольпостат танланади. Фаол позициялар бир-биридан 1 ёки 0,5 см масофада жойлаштирилган. Кичик чанок аъзолари компьютер томографияси, қовуқ контрастли томографияси билан бирга қилинганда дозанинг тақсимланиши шундай кўринишда бўлдики, нурланувчи объектда локал дозанинг юқорига кўтарилганини кўриш мумкин.

Ўсмага яқин аъзолардаги кобальт манбали нур дозаси сезиларли камайишини кўриш мумкин. Кўшма нур терапияси билан жараёнида ўткир токсик реакциялар кузатилмади. Кўшма нур терапияси мобайнида тузилмавий ўзгаришлар, оғирлик даражалари ва маҳаллий ҳамда умумий токсик асоратлар аниқланмади. Асосий ҳамда солиштирма гуруҳларда нур асоратлари бир хил муддатда, яъни суммар ўчок дозаси 20 Гр га етганда ривожланди. Иккала гуруҳда ҳам RTOG шкаласи бўйича III-IV даражадаги оғир асоратлар кузатилмади. Барча асоратлар комплекс реабилитацион терапия ёрдамида бартараф этилди. Ушбу расмда нур олиш хавфи бўлган аъзолар (сийдик пуфаги ва тўғри ичак) нинг нурланиш дозасини аниқлаш мумкин (1 ва 2-расмларга қаранг).



1-расм. Флетчер аппликаторида изодознинг тақсимланиши. Марказий аппликатор бачадон бўшлиғига ўрнатилган. Бачадон бўйнига 2та овалсимон кўйилган. Тўғри проекцияда.

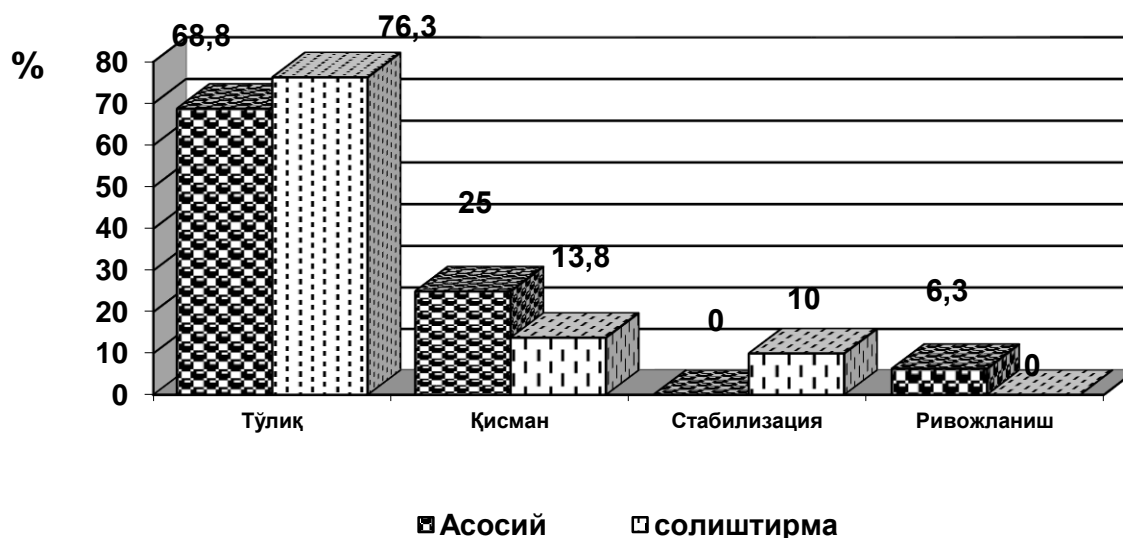
2-расм. Флетчер аппликаторида изодознинг тақсимланиши. Марказий аппликатор бачадон бўшлиғига ўрнатилган. Бачадон бўйнига 2та овалсимон кўйилган. Ён проекцияда.

Кўшма нур терапиясининг терапевтик самаралигини клиник баҳолаш кўйидаги мезонлар бўйича ўтказилди: бир йилдан беш йилгача кузатишнинг бевосита ва узоқ натижалари; касалликнинг қайталаниши ва унинг пайдо бўлиш муддати; нур терапиясини ўтказиш мобайнида ва тугагандан сўнг юзага келадиган эрта ва кечки нур реакциялари. Кузатилган беморларда ўсма ўлчами ва ҳажми даволанишдан олдин ва кейинги кўрсаткичлар динамикада ўрганилганда солиштирма гуруҳдаги беморларда регрессия 10,8 ни, асосий гуруҳдаги беморларда эса 1,9 ни ташкил этди. Бундан кўриниб турибдики, регрессияни самараси кўшма нур терапиядан сўнг рецидивларнинг юзага келишида прогностик мезон ҳисобланади.

Ўсма ўлчами ва ҳажмини динамикадаги таҳлилида даволанишгача ва ундан кейин кузатилган беморларда шуни кўрсатадики, солиштирма гуруҳдаги беморларда даволанишдан сўнг ўсма ҳажми 50 см³ дан кам, асосий гуруҳда эса 4 маротаба юқори эканлиги аниқланди. 4 (5%) нафар беморда ўсма ҳажми 101 см³ дан катта ҳолатда қолди, яъни тузалиш кузатилмади

Параметрал клетчаткадаги ўсма инфильтрацияси III босқичдаги беморларда қайта кўрик пайтида аниқ чегарасини йуқотди, резорбция 40-50% гача етди. Тўлиқ инфильтрация ҳолати доза 40 Гр га етганда кузатилди.

Қўшма нур терапияси самарадорлигини 2 ойдан сўнг баҳолаганда саратон жараёнини кенгайиши ҳисобига яхши натижа бермаганлиги аниқланди. Асосий гуруҳнинг 68,8% ва таққослама гуруҳнинг 76,3% ҳолатларида тўлиқ регрессия кузатилди (4-расмга қаранг).



4-расм. ҚНТни самарадорлигини баҳолашнинг ЖССТ бўйича таснифи

Диссертациянинг «Бачадон бўйни саратонини нур билан даволангандан сўнг қайталанишига таъсир қилувчи прогностик омилларни аниқлаш» деб номланган тўртинчи бобида исботланган тиббиёт нуқтаи назаридан нур билан даволашдан сўнг бачадон бўйни саратони қайталаниш ҳавфи ва имкониятини баҳолаш кўриб чиқилган. Тиббиёт асосий саволлари -бу ҳавфни математик усуллар қўллаш ҳисобига шифокорларни анъанавий кўникмаларини кучайтиришдан иборат. Текширишларимизда тўғри ёндашув муносабатини қўлладик, бунга асосан ушбу симптом эҳтимоллиги бор беморларда кўп кузатилади

Худди шундай натижа касаллиги мавжуд бўлмаган беморларда кузатилади. Тўғри ёндашув кўрсатишича, соғломлардан ташқари беморларда ушбу симптомни олиш эҳтимоллиги бир неча марта юқори (паст)лигини кўрсатади. Ҳисобни таҳлилига асосланган ҳолда ясси хужайрали шохланмаган ўсмада нисбий ҳавф 0,54 ни ташкил этиб, имконият муносабати 0,44 бўлиб, қайталаниш ҳавфи пастрок, кам такомиллашган ўсмада ривожланиш ҳавфи 1 дан ортиб, ясси хужайрали шохланмаган ўсмада 2,39, аденокарциномада 5,5 марта, темир-ясси хужайрали ўсмада 6,8ни ташкил этади (6-жадвалга қаранг). Бачадон бўйни саратони морфологик шаклига боғлиқ ҳолда қайталаниш ривожланиш ҳавфи ва нисбий имконият.

Таъкидлашича, аденокарцинома ва бачадон буйни раки ясси хужайрали ўсмасида ривожланиш ҳавфи бир неча марта ортиб, қайталаниш ҳавфи бевосита бачадон буйни саратони морфологик шаклига боғлиқ.

6-жадвал

Бачадон буйни саратонининг морфологик турига қараб қайталаниш ривожланишини ҳавфини ва нисбий имкониятини баҳолаш

Ясси хужайрали мугузланмайдиган саратоннинг морфологик тури	Ривожланишни нисбий имконияти	Ривожланишни нисбий ҳавфи
	0,44	0,54
Ясси хужайрали мугузланувчи саратон	0,30	0,39
Паст дифференцирланган саратон	1,57	1,45
Аденокарцинома	3,00	2,40
Безли –ясси хужайрали саратон	3,46	3,00

Морфологик тузилиш структураси таҳлил қилинишича, асосий гуруҳнинг кўпгина беморларда ўсманинг ёмон прогнози мавжуд бўлиб, нур билан даволашга турғунлиги бўлиб, эрта тарқалган гематоген ва лимфоген метастазлашганлиги билан характерланади.

Яхши сифатли экзофит шакли 12,5% беморларда; ёмон сифатли эндофит ва аралаш 87,5% асосий гуруҳда ташхисланган.

Эндофит шакли билан беморларда қайталаниш ҳавфи -5,44 ҳавф-2,33, аралаш шакли 1,48 ва 1,40ни ташкил этади (7-жадвалга қаранг).

7-жадвал

Саратон ўсиш турига боғлиқ қайталаниш ривожланишида нисбий имконият ва ҳавф омиллари

Ўсиш тури	Ривожланишни нисбий имконияти	Ривожланишни нисбий ҳавфи
Экзофит	0,25	0,43
Эндофит	5,44	2,33
Аралаш	1,48	1,40

Саратонни қўшни тўқималарга тарқалишининг барча кўрсаткичларининг нисбий имконияти ва ҳавфи 1 дан ортиқ, бу шундан далолат берадики, қайталаниш ривожланиши саратон тарқалишига боғлиқдир. энг юқори қайталаниш ҳавфи қиннинг пастки учдан бир қисми метастазларида кузатилади- 9,0, имконият- 10,01. Иккинчи ўринда эса парааортал лимфа тугунлари метастатик зарарланишитуриб, нисбий имконият – 3,74 ва қайталаниш ривожланишини нисбий ҳавфи - 3,50.

Қайталанишни энг паст ҳавф кўрсаткичи ёнбош лимфа тугунлар метастатик зарарланиши – 1,13, имконият – 1,19. Лекин шуни назардан қочирмаслик керакки, ўсмани қўшни тўқималарга тарқалиши бачадон буйни

саратонини қайталаниш маркерларидан бири ҳисобланади(8-жадвалга қаранг).

8-жадвал

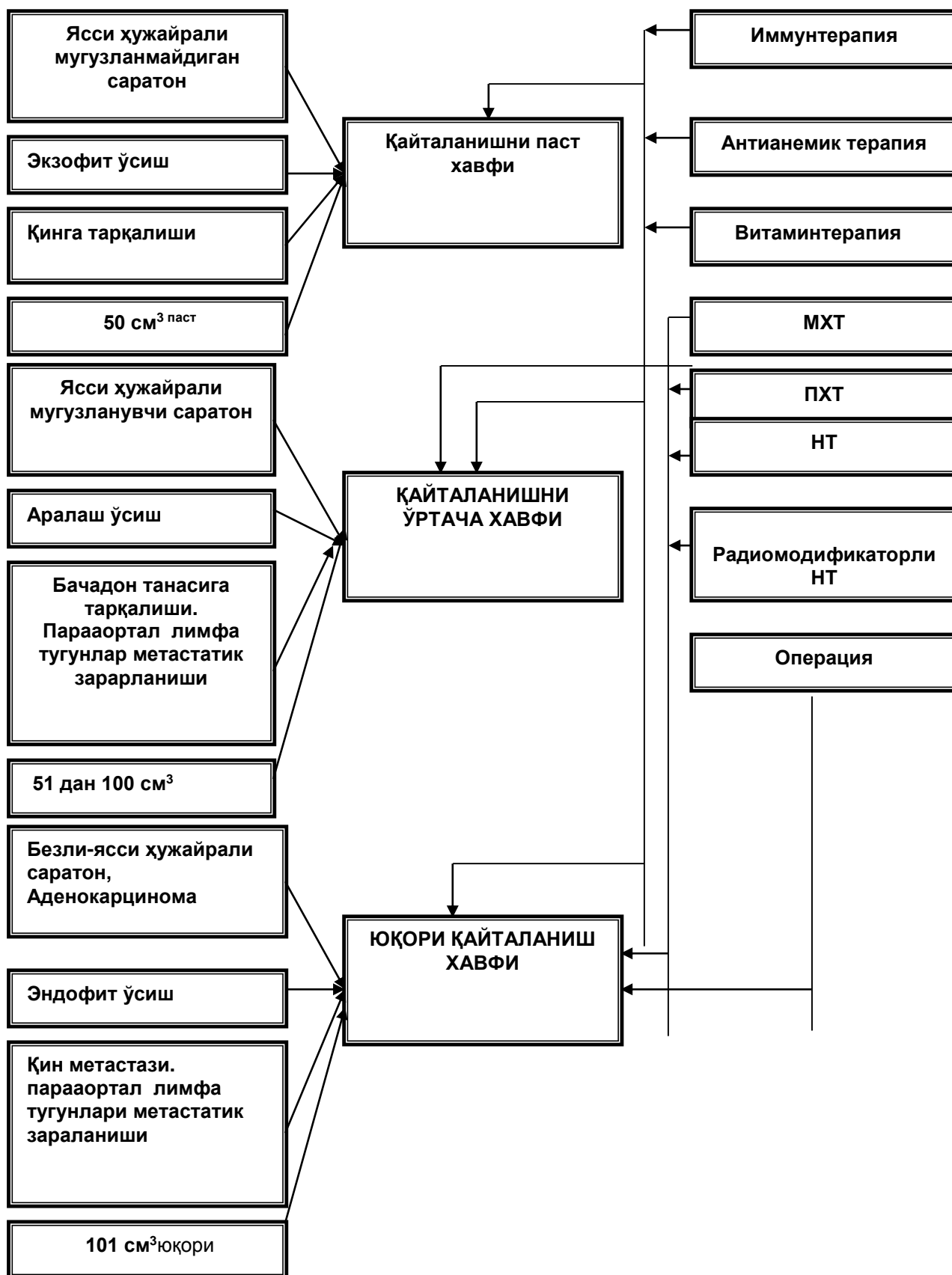
Ўсмани қўшни тўқималарга тарқалишига қараб қайталанишни нисбий хавфи ва имконияти

Ўсма тарқалиш хусусияти	Ривожланишни нисбий имконияти	Ривожланишни нисбий ҳавфи
Қинга тарқалиши	1,51	1,19
Бачадон бўйнига тарқалиши	3,27	1,59
Ёнбош лимфа тугунлари метастатик зарарланиши	1,19	1,13
Парааортал лимфа тугунлари метастатик зараланиши	3,74	3,50
Қинни упастки учдан бир қисмини зарарланиши	10,01	9,0

Қайталанишни юқори прогностик омиллари ёмон сифатли ўсиш потенциясига ва ўсманинг ўз хужайраларининг биологик тузилишига, ўсманинг морфологик турларига, ўсиш тезлигига, тарқалишига ва ҳажмига боғлиқ бўлади. Бачадон бўйни саратонинг II, III, IV босқичи билан оғриган беморларни 160 нафаридан ушбу кўрсаткичлар аналитик тадқиқот қилиб текширилди ва қўшма нур терапияси ўтказилди. Ясси хужайрали саратонни яхши сифатли турини дифференцировка қилинганда-ясси хужайрали мугузланмайдиган саратон ҳисобланиб, экзофит хусусиятда ўсиб, қиннинг юқори учдан бир қисмини эгаллаб, ҳажми 50 см³гача кузатилиши – қайталанишни паст кўрсаткичи ҳисобланади.

Бундай ҳолатларда беморларга умумқувватловчи терапия тавсия қилинади: иммунотерапия, антианемик терапия, витаминотерапия, 5 йил давомида ушбу беморларда рецидив кузатилмади. Ушбу ҳолатда бачадон бўйни саратонини қайталаниш кўрсаткичи энг юқори (92,0%)ни ташкил қилади. Ясси хужайрали мугузланувчи бачадон бўйни саратонида аралаш ўсишида бачадон танасига ёки парааортал лимфа тугунларига метастаз берганда ва ўсма ҳажми 51 см³ до 100 см³бўлганда қайталаниш хавфи кам фоизда кузатилади. Бундай ҳолатларда беморларга умумқувватловчи терапия ва ПХТ курси тавсия этилади. Қайталанишни энг юқори ҳавфи безли –ясси хужайрали турига хос ва ёмон сифатли ўсиш эса – эндофит турига хос ҳисобланади. Тарқалиши: қин пастки учдан бир қисми ва парааортал лимфа тугунлар метастатик зарарланиши прогностик режада энг ёмон натижа берувчи жихат шуки даволашдан олдин ўсма ҳажми 101 см³дан юқори бўлмаслигидир. Бундай беморлар узоқ яшашмайдилар. Агар бундай беморларда рецидив кузатилса паллиатив нур терапия модификатор билан қабул қилиш тавсия қилинади. Мустақил нур терапия ББС қайталаниши ва метастазлари ривожланишида паллиатив характерида бўлиб, РОД ва СОДни эскалациясиз резерв тўқималар толерантлиги ҳисобига кузатилиб, бачадон

бўйни саратонининг барча тури ва формаси ривожланиши комплекс терапияга кўрсатма бўлади.



5-расм. Бачадон бўйни саратонида қўшма нур терапияси олганда қайталанишни башоратлаш алгоритми

Қайталанишни эрта прогноз қилиш алгоритми амалиёт врачига бошқа кўшимча текширувларсиз терапияни ўз вақтида коррекция қилишга ёрдам беради, рецидив ривожланиши олдини олиб бораишга қартилган. Бачадон бўйни саратони қайталанишини олдини олиш учун кўшма нур терапияси кўллашдан олдин кузатув терапиясини ўтказиш керак. Беморларга иммун статусни коррекцияловчи, камқонликка қарши ва витамин терапия ўтказиш керак. Ёмон сифатли ўсма гистологиясини (аденокарциномани), ўсма ҳажми ва хусусиятини кўшма нур терапиясини монокимиотерапия ёки ПХТ курси билан режалаштиришни ҳисобга олиш керак. Агар ўсма ҳажми жуда катта бўлса СОД -30 Гр қўллагандан сўнг брахитерапиябошлаш мумкин, бу ўсма регрессиясига олиб келади(5-расм).

Қайталанишлар учрашини камайтиради, бу эса бачадон бўйни саратони билан оғриган беморларни ҳаёт тарзини ва даволаш жараёнини яхшилайти.

Ушбу тадқиқот иши бачадон бўйни саратони билан касалланган беморларда қайталанишни диспансер назорат қилишни ташкиллаштиришда катта аҳамиятга эга.

ХУЛОСАЛАР

«Кўшма нур терапиясидан кейин бачадон бўйни саратонини қайталанишига таъсир этувчи омиллар» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Аниқ рецидивланиш прогностик омиллари, ёмон сифатли ўсиш потенциясини акс эттириб ва ўсма хужайрасининг биологик хусусиятига таъсир этиб ўсманинг морфологик шакли, унинг тарқалиши ўсманинг ўсиши ҳисобланади.

2. Касалликнинг ривожланишидаги хавф прогностик аҳамияти рационал клиник хулоса қабул қилиш учун тиббий маълумотни критик баҳолаш имконини беради. Ясси хужайрали шохланмаган ўсмада, экзофит ўсишида қиннинг юқори қисмига ўсиши ва ўсма ҳажми 50см^3 , оқибати - рецидивланиш хавфи камроқ.

3. Бачадон ясси хужайрали шохланган ўсмаси, ўсма аралаш турида бачадон танасига тарқалиши ёки параортал лимфа тугунларининг метастатик зарарланиши ва ўсма ҳажми 51см^3 дан 100см^3 гача бўлиб рецидивланиш хавфи ўртача. Юқори хавф рецидивланиш, бачадон бўйни ясси хужайрали ўсма билан бўлган беморларга ёки ёмон сифати билан аденокарциномага хос эндофит ва ҳажми 101см^3 дан юқори.

4. Нур билан даволаш билан биргаликда бачадон бўйни раки билан беморларда рецидивланишини прогнозлаш алгоритминини ишлаб чиқиш, кейинги даволашни тўғри танлаш ва ўз вақтида профилактик чора-тадбирлар олиб бориш имконини беради.

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

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

МАНСУРОВА ГУЛИ БАХАДИРОВА

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕЦИДИВИРОВАНИЕ РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

14. 00. 19 – Клиническая радиология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА(PhD) ФИЛОСОФИИ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.4.PhD/Tib1095

Диссертация выполнена в республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercentr.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант: **Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Заритдинов Дамир Арипович**
доктор медицинских наук, профессор

Султанов Саидазим Насирович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 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 дом. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz.

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2020 года).

М. А. Гафур-Ахунов
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. По данным ВОЗ «... ежегодно более 270 000 женщин умирают от рака шейки матки, и 85% этих случаев смерти приходится на страны с низким и средним уровнем дохода³». По данным Международной Федерации акушеров и гинекологов более 25% женщин умирают от прогрессирования заболевания на первом году после лечения, что обусловлено первичной неизлеченностью опухоли, или в результате возникновения регионарных и отдаленных метастазов.

Рак шейки матки (РШМ) является актуальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, тенденцией ее роста у женщин репродуктивного возраста и поздней обращаемостью. В результате недостаточно эффективного хирургического и/или лучевого воздействий на первичную опухоль у 10-40% пролеченных больных возникают местные рецидивы, а у 35% – отдаленные метастазы. По частоте отдаленного метастазирования у больных РШМ первое место занимают метастазы в парааортальные лимфатические узлы (31,2%), второе – легкие (16,1%), третье – кости (12,9%).

На основе ретроспективного анализа особенностей локализации рецидивов у больных раком шейки матки доказано, что рецидивы заболевания в 36,2% случаев локализовались в параметральной и околоматочной клетчатке, у 23% больных - в области первичной опухоли, переход на тело матки отмечался у 11%, отдаленное органное метастазирование наблюдалось в 21,4% случаях, а в регионарных лимфоузлах - в 8,7%.

В республике в настоящее время проводится широкомасштабная работа по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, диагностике, лечению и профилактике различных гинекологических заболеваний среди населения. Чтобы поднять на новый уровень оказание медицинских услуг населению согласно Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годы по пяти приоритетным направлениям разработан комплекс мер, направленных на "... повысить эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний повысить качество жизни...»⁴, улучшение медицинских услуг в области онкологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-2650 от 20 ноября

³ЖССТ маълумоти, 2018 йил.

⁴2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Харакатлар стратегияси.

2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016–2020 годы» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Лечение манифестированных рецидивов рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии представляет очень сложную проблему онкогинекологии из-за сужения показаний к хирургическому лечению, к повторной лучевой терапии и низкой эффективности химиотерапии (Киселева Е.С., 2009).

Основным способом лечения местно-распространенных процессов рака шейки матки по-прежнему является сочетанная лучевая терапия, находящаяся в процессе постоянного совершенствования. Все направления развития обусловлены неудовлетворенностью ее отдаленными результатами. Имеющийся на сегодняшний день арсенал средств и вариантов методик лучевого лечения не гарантируют женщин от развития рецидивов и метастазов этого заболевания. Проблемы отдаленной выживаемости больных и процессов рецидивирования злокачественных новообразований тесно взаимосвязаны.

Единичные работы (Ilijas Marijan et al, 2012; Okawa Tomoniko, 2015) посвящены безуспешным попыткам помочь больным с распространенным раком шейки матки III стадии, используя хирургические пособия после сочетанного лучевого лечения, вплоть до экзентерации органов малого таза (Гогодзе Д.Г. и соавт., 2006; Тилляшайхов М.Н., Захирова Н.Н., 2019).

Несмотря на то, что в настоящее время проводится совершенствование лучевой техники, дозиметрического обеспечения, внедрение различных вариантов фракционирования доз, применения радиомодификаторов, отдаленные результаты лечения РШМ практически мало изменились (Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л., Антонова И. Б., 2007). От 30% до 45% больных погибают в течение первых лет от прогрессирования и метастазирования основного заболевания (Мкртчян Л. С., 2011).

По последним опубликованным данным в отечественной и зарубежной литературе 5-летняя выживаемость у больных РШМ составляет 65% и варьирует от 15 до 80%, в зависимости от распространения опухолевого процесса (Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2008; Захирова Н.Н. 20,19). При этом пятилетняя выживаемость при IIВ стадии составляет 48–63%, при III А – 35-44%, при III В – 12-31,5% (Киселева М. В., Крикунова Л. И., 2000; Урманчеева А. Ф., Мерабишвили В. М., 2001; Крикунова Л. И., Мкртчян Л. С., 2003).

Основным способом лечения местно-распространенных процессов рака шейки матки по-прежнему является сочетанная лучевая терапия, находящаяся в процессе постоянного совершенствования. Все направления развития обусловлены неудовлетворенностью ее отдаленными результатами. Имеющийся на сегодняшний день арсенал средств и вариантов методик лучевого лечения не гарантируют женщин от развития рецидивов и метастазов этого заболевания. Проблемы отдаленной выживаемости больных и процессов рецидивирования злокачественных новообразований тесно взаимосвязаны.

В связи с этим повышение эффективности лучевой терапии представляет важную задачу, и прежде всего, связано с изучением факторов прогноза рецидивирования рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено согласно планам НИР РСНПМЦОиР. Номер госрегистрации: ITD-1109-11.3-10849.

Цель работы: Выявление факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии, и разработка на их основе алгоритма прогнозирования состояния больных.

Задачи исследования.

изучение особенности состояния больных и клиническая характеристика больных раком шейки матки до лечения;

выявление факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии путем сравнительного анализа в группах с наличием и отсутствием рецидива, а также изучение влияния этих факторов на выживаемость больных раком шейки матки;

разработать стратегию и тактику дистанционного и внутриволостного облучения больных рецидивной формой рака шейки матки;

оценка значимости этих факторов с точки зрения доказательной медицины и разработка на их основе алгоритма прогнозирования развития рецидивов у больных раком шейки матки в состоянии после СЛТ.

Объект исследования. Исследование основано на обследовании и лечении 160 больных с РШМ, госпитализированных в отделение радиологии РОНЦв период с 2002 по 2008 годы. У всех обследованных больных диагноз РШМ был подтвержден данными морфологического исследования.

Методы исследований. эхография, рентгенологические, морфологические, статистическая обработка результатов исследований, а также производилась магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Предмет исследования: научное обоснование возможности совершенствования диагностических и прогностических критериев развития рецидивов.

Научная новизна исследования: В ходе проведенных исследований выявлены основные прогностические критерии развития рецидивов у больных в состоянии после сочетанной лучевой терапии;

Доказано, что при плоскоклеточном неороговевающем раке относительный риск составляет 0,54 и отношение шансов – 0,44, что свидетельствует о том, что риск развития рецидивов низок, а вот при низкодифференцированном раке риск развития превышает 1 и в 2,39 раз превышает при плоскоклеточном неороговевающем раке, при аденокарциноме в 5,5 раза и при железисто-плоскоклеточном раке – в 6,8 раз;

Алгоритм прогнозирования рецидивирования позволяет практическому врачу без проведения дополнительных исследований произвести своевременную коррекцию, принять меры по профилактике развития рецидивов, что приводит к уменьшению частоты рецидивов и улучшению результатов лечения и качества жизни у больных раком шейки матки.

Практические результаты исследования:

На основе полученных результатов исследования разработанный алгоритм прогнозирования рецидивирования позволяет практическому врачу без проведения дополнительных исследований произвести своевременную коррекцию терапии, принять меры по профилактике развития рецидивов, что приводит к уменьшению частоты рецидивов и улучшению результатов лечения и качества жизни у больных раком шейки матки.

Данная работа имеет большое значение для организации диспансерного наблюдения за больными рецидивом рака шейки матки.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, эхографических, рентгенологических, морфологических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев патологии шейки матки, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении знаний в области применения новейших технологий сочетанного лучевого лечения РШМ, а также доказано, что высокий риск рецидивирования характерен больным с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки или аденокарциномой с наиболее неблагоприятным ростом – эндофитным и объемом свыше 101 см³.

На основе полученных результатов исследования разработанный алгоритм прогнозирования рецидивирования позволяет практическому врачу без проведения дополнительных исследований произвести своевременную коррекцию терапии, принять меры по профилактике развития рецидивов, что приводит к уменьшению частоты рецидивов и улучшению результатов

лечения и качества жизни у больных раком шейки матки. Данная работа имеет большое значение для организации диспансерного наблюдения за больными рецидивом рака шейки матки.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов исследований периода, ранней диагностики осложнений:

разработаны и внедрены методические рекомендации «Рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии», которые внедрены в практическое здравоохранение (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/274. От 15.11.2019 г.). Данные методические рекомендации позволяют выявить основные факторы, приводящие к развитию рецидивов и механизма их развития.

Результаты исследования внедрены в работу Ташкентского городского и Каракалпакского филиалов РСНПМЦОиР.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 4 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 6 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 103 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Современное состояние вопросов рецидивирования рака шейки матки**» проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные изучению рецидивирования РШМ после сочетанной лучевой терапии, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации «**Клиническая характеристика женщин с РШМ и методы их исследования**» дана общая характеристика

клинического материала, описаны методы исследования. Исследование основано на обследовании и лечении 160 больных с РШМ, госпитализированных в отделение радиологии РОНЦ в период с 2002 по 2008 годы.

У всех обследованных больных диагноз РШМ был подтвержден данными морфологического исследования. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от рецидивирования РМШ. С целью получения адекватных результатов исследования группы были составлены из больных сопоставимого возраста, социальному статусу и стадии заболевания.

Группу сравнения составили 80 (50,0%) больных РШМ, у которых после комбинированного лечения рецидивы до 5 лет не наблюдались. Основная группа также состояла из 80 (50,0%) больных РШМ, у которых после комбинированного и комплексного лечения в течение различных сроков наблюдения (от 3 месяцев до 5 лет) развился рецидив РШМ.

У больных основной группы чаще, чем в группе сравнения встречались Т₃ и Т₄ стадии, что свидетельствует о местнораспространенном характере опухолевого процесса и возможности более быстрого появления рецидивов, нежели в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 2.4

Степень распространенности опухолевого процесса в основной и группе сравнения по TNM

Стадия	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=80)	
	абс	%	абс	%
T ₂ N ₀ M ₀	3	3,8*	14	17,5
T ₂ N ₁ M ₀	12	15,0	13	16,3
T ₃ N ₀ M ₀	19	23,8*	10	12,5
T ₃ N ₁ M ₀	35	43,8***	20	25,0
T ₄ N ₀ M ₀	11	13,8**	3	3,8
Всего:	80	100,0	80	100,0

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

Диагноз рака шейки матки устанавливали на основании комплексных методов обследования с проведением гистологической верификации биоптата из патологических участков шейки матки.

Всем больным РШМ проводили: тщательный сбор анамнеза, общий осмотр, пальпация доступных зон регионарного метастазирования, пальцевое исследование органов малого таза (perrectum, pervaginum), осмотр зеркалами, цистоскопия, ректоскопия, рентгенологическое исследование,

кольпогистероскопия с биопсией (по показаниям), общеклиническое обследование анализов – крови, мочи, биохимических показателей, КТ-исследование до лечения, затем после лечения и в случае необходимости повторяли исследования по показаниям. Больным проведены консультации смежных специалистов: уролога, проктолога, а также осмотр терапевта и анестезиолога-реаниматолога.

В третьей главе диссертации «**Особенности состояния больных после сочетанной лучевой терапии**» анализируя структуру морфологического строения, следует отметить, что 56,3% больных основной группы имели прогностически неблагоприятные формы рака, характеризующиеся ранним рецидивированием и обширным гематогенным, а также лимфогенным метастазированием и резистентностью к лучевой терапии.

У 14 (17,5%) больных с плоскоклеточным неороговевающим раком развился рецидив после СЛТ в разные сроки от 4 до 5 лет, а 4 (28,6%) из их числа прожили более 5 лет. Также низкий процент рецидивирования наблюдался у 6 (7,5%) больных основной группы с низкодифференцированным раком, а в 15,0% случаев - железисто-плоскоклеточная форма РШМ (табл. 2).

Таблица 2

Морфологические формы РШМ у наблюдаемых больных

Морфологическая форма	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=80)	
	абс	%	абс	%
Плоскоклеточный неороговевающий рак	14	17,5*	26	32,5
Плоскоклеточный ороговевающий рак	21	26,3	18	22,5
Низкодифференцированный рак	6	7,5**	21	26,3
Аденокарцинома	24	24,0**	10	22,2
Железисто-плоскоклеточный рак	15	15,0*	5	11,1

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01)

При обследовании больных на МРТ мы обнаружили, что распространение на влагалище наблюдалось в 63,8% случаев, на тело матки в 73,8% случаев, а метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов отмечалось в 32,5% случаев. (табл. 3).

Таблица 3

Характер распространения опухоли на окружающие ткани выявленные на МРТ у наблюдаемых больных

Характер изменений	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=80)
--------------------	---------------------------	----------------------------

Распространение на влагалище	51	63,8	43	53,8
Распространение на тело матки	59	73,8***	37	46,3
Метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов	26	32,5	23	28,8
Метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов	7	8,8	2	2,5
Метастаз в нижнюю 1/3 влагалища	9	11,3**	0	0,0
Накопление парамагнетика опухолевой тканью	80	100,0	80	100,0

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов наблюдалось у 7 (8,8%) больных и метастаз в нижнюю треть влагалища у 9 (11,3%). Накопление парамагнетика опухолевой тканью отмечалось у всех больных.

Распространенность опухоли на окружающие ткани, выявленные на МРТ у наблюдаемых больных с рецидивами, в основном отмечалась во влагалище, тело матки. У большинства наблюдаемых больных (70,0%) с рецидивами наблюдалась эндофитная форма роста (табл. 4).

Таблица 4

Характер роста опухоли у наблюдаемых больных

Тип роста	Основная группа		Группа сравнения	
	абс	%	абс	%
Экзофитный	10	12,5** *	46	57,5
Эндофитный	56	70,0** *	24	30,0
Смешанный	14	17,5	10	12,5

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (** - $P < 0,001$)

При оценке размеров опухоли до лечения: средние размеры у больных основной группы меньше, чем у больных группы сравнения. Средний объем опухоли у больных группы сравнения на 55,6% ($P < 0,001$) с высокой степенью достоверности меньше, чем у больных основной группы (табл. 5).

Таблица 5

Размеры и объем опухоли до лечения у наблюдаемых больных

Группы	Длина, мм	Толщина, мм	Ширина, мм	Объем, см ³
Основная	62,3±1,8***	51±1,6***	54,2±1,5***	90,1±2,3***
Сравнения	57,6±2,1***	49,1±1,2***	51,3±1,3***	75,9 ±2,2***
Контрольная	33,8±1,9	31,2±1,2	34,2±1,7	18,8±2,1
Норма по Ю.Л.Скрыпкину, 1997)	27-47	26-35	26-37	9,5-31,7

Примечание: * - различия относительно данных группы контроля значимы (** - P<0,05, *** - P<0,01, **** - P<0,001)

СЛТ проводилась в 2 этапа: 1 этап ДТГТ и 2 этап – внутриволостная брахитерапия. Важным фактором, определяющим эффективное проведение ДТГТ на современном уровне является предлучевая подготовка больной. Наиболее важными ее составляющими являются тщательная диагностика распространенности опухолевого процесса шейки матки, получение анатомо-топометрической информации о степени и объеме распространения опухолевого процесса с использованием данных КТ и ультразвукового исследования в топометрии и выбора способа облучения.

Планирование производилось на симуляторе «SimviewNT», верхняя граница определялась по крылу подвздошной кости, а нижняя – по нижней границе лона (нижний край вертлужной впадины), боковые – на 1 см вовнутрь границы тазового кольца. После разметки полей облучения проводились расчеты дозного поля, распределения изодозы, поглощенной дозы в органах риска (мочевой пузырь, прямая кишка).

Расчеты проводились на планирующей системе «Тераплан» канадской фирмы «VDS-Nordion». СД на весь малый таз (шейку матки, тело матки и лимфоузлы малого таза) доводилось до 20-24 Гр, этим достигалось уменьшения распространенности опухолевого процесса, уменьшение инфильтрации параметральной клетчатки. Облучение проводилось с 2-х встречных или 4-х статических полей (бокс-техника). Облучение проводилось на гамматерапевтическом аппарате с источником ^{60}Co . При достижении СД 20 Гр больным начинали сеансы брахитерапии проводились на аппарате “Gamma-Med” фирмы Varian расчеты проводились по планируемой системе «Abacus».

Изодозное поле распределялось таким образом, что РД 5 Гр находилось на расстоянии 2-х см от аппликатора. Брахитерапия с частотой 2 раза в неделю до СД – 45 Гр. При достижении СД 20 Гр от ДТГТ начинаем облучать параметрии, т.е. поля раздвигаются. При этом на параметрическую клетчатку и лимфоузлы в статическом режиме с 2-х встречных полей идет облучение 48-50 Гр. Способ дозиметрического планирования внутриволостной брахи-терапии рака шейки матки проводили путем расположения активных позиций шагающего источника в аппликаторе

метракольпостате типа Флетчер и используют дозиметрический план с длиной активных позиций, которая зависит от размеров опухоли, длины цервикального канала и размеров тела матки.

На этих рисунках можно определить дозу, которую получают органы риска (мочевой пузырь и прямая кишка)(рис. 2, 3).

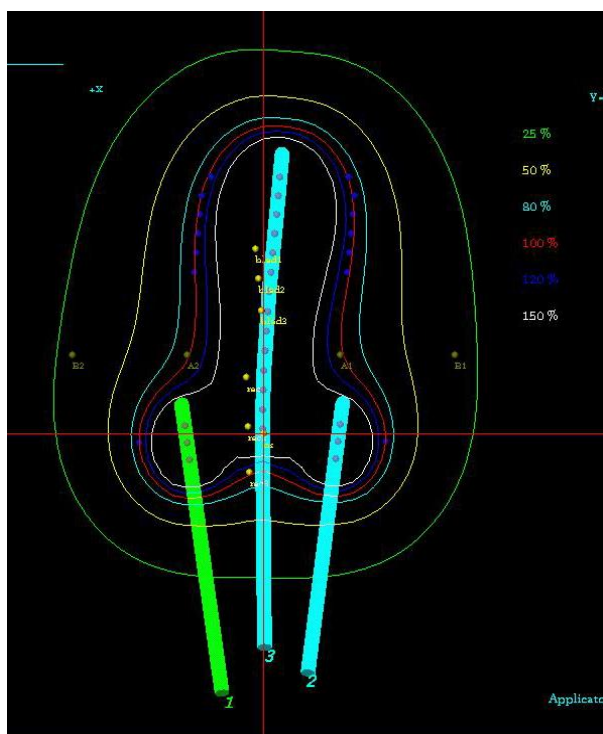


Рис. 1. Распределение изодоз при установке аппликаторов Флетчер. Центральный аппликатор установлен в полости матки. Шейку матки охватывают 2 овоида. Прямая проекция.

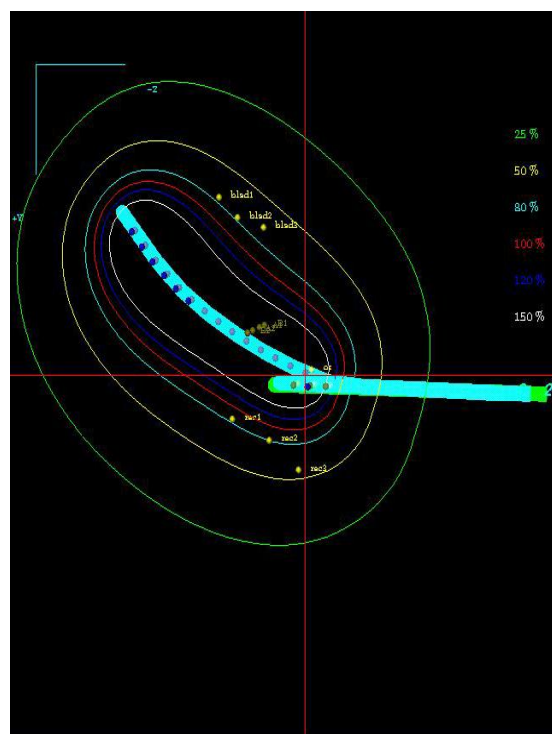


Рис. 2. Распределение изодоз при установке аппликаторов Флетчер. Центральный аппликатор установлен в полости матки. Шейку матки охватывают 2 овоида. Боковая проекция.

Активные позиции расположены друг от друга на расстоянии 1,0 см или 0,5 см. Использование компьютерной томографии малого таза с контрастированием мочевого пузыря дает возможность сделать расчет дозного распределения таким образом, что возможно подвести высокую локальную дозу к облучаемому объему, необходимую для резорбции опухоли и значительно снизить дозы облучения прилегающих к опухоли тканей и органов по сравнению с излучением источника кобальта.

Острых токсических реакций в процессе лечения СЛТ зафиксировано не было. СЛТ также не привело к изменению структуры, степени тяжести, выраженности и течения местных и общих токсических проявлений. В основной группе и группе сравнения лучевые осложнения развивались в одинаковые сроки на СОД 20Гр. Тяжелых осложнений III-IV степени по

шкале RTOG в обеих группах не наблюдали. Все осложнения купировали с помощью комплекса реабилитационной терапии.

Клиническая оценка терапевтического эффекта сочетанной лучевой терапии проводилась по следующим критериям:

- непосредственные и отдаленные результаты в сроки наблюдения от одного до пяти лет;
- рецидивы заболевания и сроки их выявления;
- ранние лучевые реакции и поздние лучевые повреждения, возникающие в процессе проведения лечения и после его завершения.

Изучение динамики размеров и объема опухоли до и после лечения у наблюдаемых больных показало, что у больных группы сравнения в среднем кратность регрессии составила - 10,8, а у больных основной группы – 1,9, видимо кратность регрессии после СЛТ является прогностическим критерием возникновения рецидивов.

Частотный анализ динамики размеров и объема опухоли до и после лечения у наблюдаемых больных показал, что больных группы сравнения после лечения количество больных с объемом опухоли менее 50 см³ превышала в 4 раза таковых в основной группе. А у 4 (5,0%) сохранился объем свыше 101 см³, то есть улучшение не наблюдалось (табл. 8).

Опухолевые инфильтраты параметральной клетчатки теряли отчетливость контуров при контрольном осмотре у больных III стадии, а резорбция достигала 40-50%. В случаях массивных инфильтратов при подведении дозы порядка 40 Гр.

Оценивая непосредственный эффект курса сочетанной лучевой терапии через 2 месяца при сочетанной ЛТ, неудачи лечения отмечены за счет генерализации опухолевого процесса.

Полная регрессия наблюдалась в 68,8% случаев в основной группе и в 76,3% в группе сравнения (рис.4).

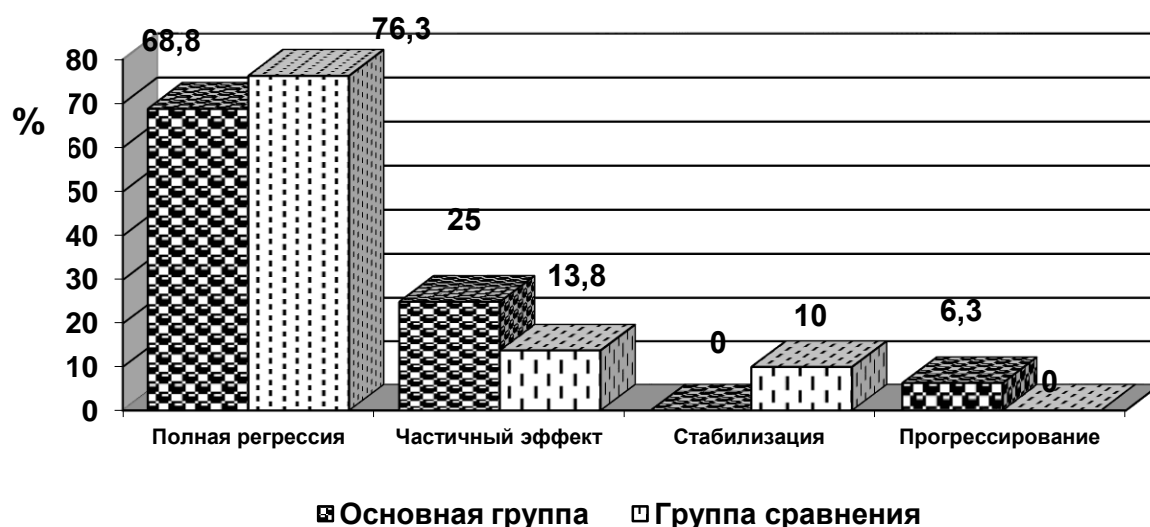


Рис. 3. Оценка эффективности СЛТ по классификации ВОЗ

В главе IV «Выделение прогностических факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии» рассмотрены вопросы оценки шанса и риска развития рецидивов рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии с точки зрения доказательной медицины и разработан алгоритм прогнозирования рецидивов после сочетанной лучевой терапии.

Основной вопрос доказательной медицины – это усиление традиционных навыков клиницистов за счет применения математических методов оценки и риска. В наших исследованиях мы использовали отношение правдоподобия, согласно которому вероятность того, что данный симптом будет ожидаться у пациента с заболеванием по сравнению с вероятностью, что тот же самый результат будет ожидаться у пациента без заболевания. Метод отношения правдоподобия показывает, во сколько раз выше (ниже) вероятность получить данный симптом у больных, нежели у здоровых.

Анализируя результаты расчетов, при плоскоклеточном неороговевающем раке относительный риск составляет 0,54 и отношение шансов – 0,44, что свидетельствует о том, что риск развития рецидивов низок, а вот при низкодифференцированном раке риск развития превышает 1 и в 2,39 раз превышает при плоскоклеточном неороговевающем раке, при аденокарциноме в 5,5 раза и при железисто-плоскоклеточном раке – в 6,8 раз (табл. 6).

Таблица 6

Относительный шанс и риск развития рецидивов в зависимости от морфологической формы рака шейки матки

Морфологическая форма	Относительный шанс развития	Относительный риск развития
Плоскоклеточный неороговевающий рак	0,44	0,54
Плоскоклеточный ороговевающий рак	0,30	0,39
Низкодифференцированный рак	1,57	1,45
Аденокарцинома	3,00	2,40
Железисто-плоскоклеточный рак	3,46	3,00

Следовательно, при аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке шейке матки риск развития увеличивается в несколько раз, что подтверждает, что риск развития рецидивов напрямую зависит от морфологической формы рака шейки матки.

Анализируя структуру морфологического строения, следует отметить, что большинство больных основной группы имели прогностически неблагоприятные формы рака, характеризующиеся ранним и обширным

гематогенным и лимфогенным метастазированием и резистентностью к лучевой терапии.

Благоприятные экзофитные формы роста диагностированы у 12,5% больных; неблагоприятные – эндофитные и смешанные – у 87,5% больных основной группы.

Шанс развития рецидива у больных с эндофитной формой - 5,44, риск – 2,33, смешанная форма 1,48 и 1,40 соответственно (табл. 7).

Таблица 7

Относительный шанс и риск развития рецидивов в зависимости от формы роста опухоли

Форма роста	Относительный шанс развития	Относительный риск развития
Экзофитная	0,25	0,43
Эндофитная	5,44	2,33
Смешанная	1,48	1,40

Все показатели характера распространения опухоли на окружающие ткани имеют риск и шанс развития больше 1, что говорит о том, что развитие рецидива зависит от распространенности опухоли. Самый высокий риск развития рецидива у больных с метастазами в нижнюю треть влагалища - 9,0, а шанс 10,01. На втором месте метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов при котором относительный шанс развития – 3,74 и относительный риск развития рецидива - 3,50.

Самый низкий риск развития рецидивов при метастатическом поражении подвздошных лимфоузлов – 1,13, а шанса – 1,19. Но все-таки необходимо отметить, что распространение опухоли на окружающие ткани один из явных маркеров развития рецидива рака шейки матки (табл. 8).

Таблица 8

Относительный шанс и риск развития рецидивов в зависимости от характера распространения опухоли на окружающие ткани

Характер распространения опухоли	Относительный шанс развития	Относительный риск развития
Распространение на влагалище	1,51	1,19
Распространение на тело матки	3,27	1,59
Метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов	1,19	1,13
Метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов	3,74	3,50
Метастаз в нижнюю треть влагалища	10,01	9,0

Более точными прогностическими факторами рецидивирования, отражающими потенцию злокачественного роста и влияющие на биологическое поведение клеток в самой опухоли, являются морфологические формы опухолей, рост опухоли, ее распространенность и ее объем. Проведено аналитическое исследование по изучению этих показателей на группе 160 больных РШМ II, III, IV стадий, которым проводился курс сочетанной лучевой терапии.

При более благоприятной форме дифференцировки плоскоклеточного рака – плоскоклеточным неороговевающим раком, экзофитном росте опухоли, распространение ее на верхнюю треть влагалища и объеме опухоли до 50 см³, прогноз – низкий риск рецидивирования, что подтверждено математическими расчетами.

Таким больным нами было предложено общеукрепляющее лечение: иммунотерапия, антианемическая терапия, витаминотерапия, в течение 5 лет рецидивов у них не наблюдалось.

При плоскоклеточном ороговевающим раке шейки матки, смешанном росте опухоли, распространении на тело матки или метастатическом поражении парааортальных лимфоузлов и объеме опухоли от 51 см³ до 100 см³ риск рецидивирования возрастает до умеренного. В таком случае этим больным было предложено общеукрепляющее лечение и курс ПХТ.

Высокий риск рецидивирования более характерен больным с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки и аденокарциноме с наиболее неблагоприятным ростом – эндофитным.

Распространенность: метастаз в нижнюю треть влагалища, а также метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов является самой неблагоприятной в прогностическом плане. При этом отмечается высокий риск рецидивирования рака шейки матки (92,0%). Особо необходимо отметить еще и объем опухоли до лечения, который превышает 101 см³. Как правило, такие больные долго не живут. Если уже развился рецидив, то таким больным рекомендуем получить по показаниям паллиативную лучевую терапию ЛТ с модификатором. Самостоятельная ЛТ рецидивов и метастазов РШМ носит паллиативный характер, реализуется без эскалации РОД и СОД с учетом резервов тканевой толерантности, а прогрессирование РШМ любой формы и локализации является показанием для комплексной терапии.

Для профилактики рецидива рака шейки матки необходимо начинать сопроводительную терапию еще до начала сочетанной лучевой терапии. Больным необходимо проводить коррекцию иммунного статуса, антианемическую терапию, витаминотерапию. Учитывая гистологически неблагоприятный вариант опухоли (аденокарциному), объем опухоли и характер роста можно планировать сочетанную лучевую терапию на фоне монокимиотерапии или курса ПХТ. При большом объеме опухоли можно начинать брахитерапию после СОД -30 Гр, что обуславливает большую регрессию опухолевого процесса (рис. 5).

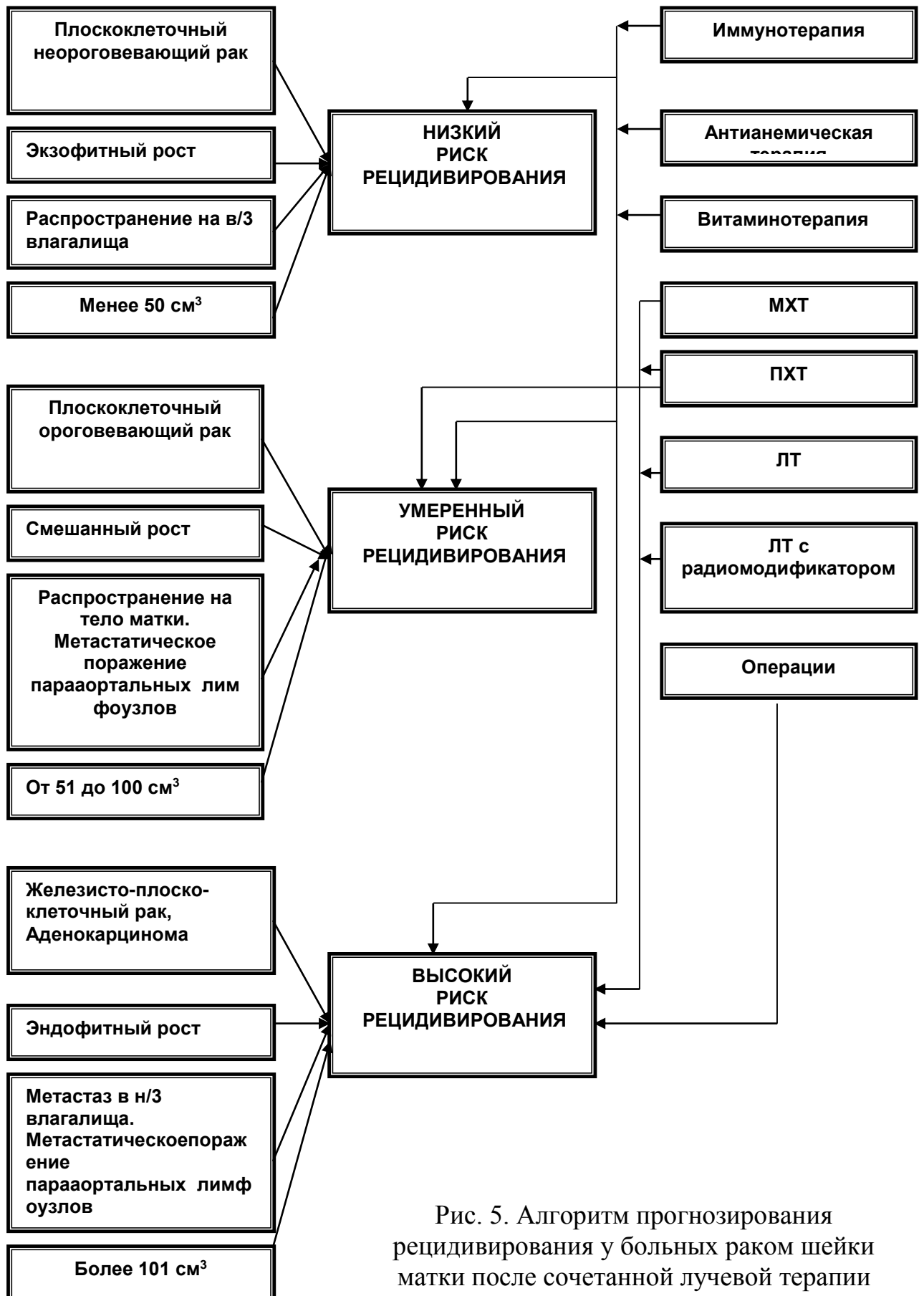


Рис. 5. Алгоритм прогнозирования рецидивирования у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии

Алгоритм прогнозирования рецидивирования позволяет практическому врачу без проведения дополнительных исследований произвести своевременную коррекцию, принять меры по профилактике развития рецидивов, что приводит к уменьшению частоты рецидивов и улучшению результатов лечения и качества жизни у больных раком шейки матки.

Данная работа имеет большое значение для организации диспансерного наблюдения за больными рецидивом рака шейки матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования и на основании полученных данных сделаны следующие выводы.

1. Наиболее точными прогностическими факторами рецидивирования, отражающими потенцию злокачественного роста и влияющие на биологическое поведение клеток в самой опухоли, являются морфологические формы опухолей, рост опухоли, ее распространенность и ее объем.

2. Прогностическое значение риска развития заболевания позволяет критически оценить медицинскую информацию для принятия рациональных клинических решений. При плоскоклеточном неороговевающим раке, экзофитном росте, распространение его на верхнюю треть влагалища и объеме опухоли до 50 см³, прогноз – низкий риск рецидивирования.

3. При плоскоклеточном ороговевающим раке шейки матки, смешанном росте опухоли, распространении на тело матки или метастатическом поражении парааортальных лимфоузлов и объеме опухоли от 51 см³ до 100 см³ риск рецидивирования-умеренный. Высокий риск рецидивирования характерен больным с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки или аденокарциномой с наиболее неблагоприятным ростом – эндофитным и объемом свыше 101 см³.

4. Разработанный алгоритм прогнозирования рецидивирования у больных раком шейки матки после сочетанной лучевой терапии позволяет правильно планировать дальнейшее лечение и своевременно принимать профилактические меры.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES
DSc.04.12.2018.Tib.77.01at REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY
AND RADIOLOGY**

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

MANSUROVA GULI BAKHODYROVNA

**FACTORS INFLUENCING THE RECURRENCE OF CERVICAL
CANCER AFTER COMBINED RADIATION THERAPY**

14.00.19 – Clinic radiology

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

TASHKENT – 2020

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in №

The dissertation has been done in the Republican specialized scientific and practical medical center for oncology and radiology

Abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of Scientific Council (www.cancercenter.uz) and the information-educational portal “ZiyoNet” at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Tillyashaikhov Mirzagaleb Negmatovich**
doctor of medicine, professor

Official opponents: **Zaredinov Damir Arifovich**
doctor of medicine, professor

Sultanov Saidazim Nasyrovich
doctor of medicine, professor

Leading organisation: **Bukhara State Medical Institute**

The defense will be take place on « » _____ 2020 at _____ o'clock at the 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: 100174, Tashkent c., Farobistr., 383. Phone/fax: (+99871)227-13-27, e-mail: info@ronc.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology (Registration number № _____), (Address: 100174, Tashkent c., Farobistr., 383. Phone/fax: (+99871)227-13-27).

Abstract of the dissertation sent out on « » _____ 2020.
(mailing report № _____ on _____ 2020).

M.A. Gafur-Ahunov,
Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor

A.A. Adilkhodjayev,
Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, assistant of professor

M.Kh. Khodjibekov,
Chairman of the scientific seminar at the scientific council to award a scientific degrees, doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work: Identification of factors affecting the recurrence of cervical cancer after combined radiation therapy, and development of an algorithm for predicting the condition of patients based on them

The object of the research work: The study is based on the examination and treatment of 160 patients with cervical cancer hospitalized in the radiology department of the RCSC in the period from 2002 to 2008. In all examined patients, the diagnosis of cervical cancer was confirmed by morphological data

The scientific novelty of the research work is the following:

The scientific novelty of the study: In the course of the studies, the main prognostic criteria for the development of relapse in patients in the state after combined radiation therapy were identified;

from the position of evidence-based medicine, the chances and risks of relapse are calculated and a causal relationship between prognostic criteria and the risk of relapse in patients with cervical cancer is identified;

Based on the results obtained, an algorithm is developed for predicting relapse in patients with cervical cancer after combined radiation therapy, which allows timely correction of treatment and preventive measures.

Introduction of research results.

Implementation of research results. Based on the results of research on the period, early diagnosis of complications:

developed and implemented methodological recommendations “Relapse of cervical cancer after combined radiation therapy”, which are implemented in practical health care (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8Н-Д/274. 15.11.2019). These guidelines make it possible to identify the main factors leading to the development of relapses and the mechanism of their development.

The results of the study were introduced into the work of the Tashkent city and Karakalpak branches of RSNPMTSOiR.

Structure and scope of the dissertation.

The dissertation consists of introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 103 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мансурова Г.Б., Саидова К.А., Таджиев Х.К., Каххаров Ж.Н. Использование брахитерапии при раке шейки матки, осложненным кровотечением // Вестник экстренной медицины. – Ташкент, 2008. - № 2. – С. 55-56. 14.00.00, №13.
2. Мансурова Г.Б., Саидова К.А., Алмухамедова Б.Г. Диагностика и лечение больных с рецидивом рака шейки матки // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - № 5. – С. 137-138. 14.00.00, №3.
3. Мансурова Г.Б., Саидова К.А., Раззаков А.Р., Талыбова С.А., Агзамов О.А., Чен Е.Е., Исраилов Б.С., Алимов Ж.М. Анализ факторов, влияющих на рецидивирование рака шейки матки // Клиническая и экспериментальная онкология. –Ташкент, 2018. -№1(3). – С. 15-18.14.00.00, №21.
4. Саидова К.А. Мансурова Г.Б., Чен Е.Е., Туйджанова Х.Х. Опыт применения кселоцела в лечении рака шейки матки // Клиническая и экспериментальная онкология. –Ташкент, 2019. -№4. – С. 165.
5. Мансурова Г.Б., Тилляшайхов М.Н. Сочетанная лучевая терапия в лечении рецидивов рака шейки матки // Медицинские новости. – Минск, 2019. - №11. – С. 60-62. 14.00.00, №82.
6. Мансурова Г.Б., Тилляшайхов М.Н. Оценка эффективности сочетанной лучевой терапии рецидивов рака // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2020. - №1(116). – С. 79-81. DOI 10 38096/2181-5674 2020 1.00022. 14.00.00, №19.

II бўлим(ЧастьII; PartII)

7. Мансурова Г.Б., Исраилов Б.С., Саидова К.А. Особенности изменения бактериальной флоры области шейки матки под влиянием дистанционной радиотерапии // Вопросы Онкологии. – 2009. - №3, том 59. - С.747-748.
8. Мансурова Г.Б., Каххаров Ж.Н., Саидова К.А., Исраилов Б.С. Анализ возникновения рецидивов и метастазов у больных РШМ после сочетанной лучевой терапии: Сб: научных трудов. - 2011. – С. 226.
9. Саидова К.А., Мансурова Г.Б. Опыт применения аппарата ГАММА-MED в лечении рака шейки матки // Вопросы Онкологии. - 2013. - №3, том 59. - С. 746-747.
10. Мансурова Г.Б., Саидова К.А. Лучевое лечение больных рецидивом рака шейки матки // Вопросы Онкологии. - 2013. - №3, том 59. – С. 748-749.
11. Мансурова Г.Б., Саидова К.А. Значение лечения оппортунистической инфекции шейки матки в процессе сочетанной лучевой терапии //Материалы научно-практической конференции «Актуальные

проблемы онкоурологии». г. Термез, 2013, С. 123-124.

12. Мансурова Г.Б, Каххаров Ж.Н., Саидова К.А. Анализ возникновения рецидивов и метастазов у больных РШМ после сочетанной лучевой терапии // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы онкоурологии». – Термез, 2013. – С. 123-124.

13. Мансурова Г.Б., Саидова К.А. Применение брахитерапии в предоперационном лечении рака шейки матки: Сб.; матер. 111 Конгресса Онкологов Узбекистана. –Ташкент, 2015. – С. 171.

14. Тилляшайхов М.Н., Мансурова Г.Б., Клиническая оценка терапевтического эффекта сочетанной лучевой терапии рецидивов рака // Международный научный обзор проблем естественных наук и медицины. – Бостон, 2020. - - С. 16-24

15. Мансурова Г. Б., Тилляшайхов М. Н. Оценка эффективности сочетанной лучевой терапии рецидивов рака шейки//Международная научно-практическая конф. «Медицинская наука XXIвека – взгляд в будущее». – Душанбе, 2020. – Том.2. – С. 13-15

16. Программа для диагностики и прогнозирования рецидивирования рака шейки матки. Патент. № DGU 08305. 29.05.20.

17. Методические рекомендации «Рецидивирование рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии». – Ташкент, 2015. – 20с.