

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

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

ГАЗИЕВ ЛАЗИЗ ТУРГУНОВИЧ

**БУЙРАК ҲУЖАЙРАЛИ САРАТОННИ БАШОРАТЛАШ ВА
ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2021

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on
medical sciences**

Газиев Лазиз Тургунович

Буйрак хужайрали саратонни башоратлаш ва даволашнинг
замонавий жиҳатлари..... 5

Газиев Лазиз Тургунович

Современные аспекты прогнозирования и лечения
почечно-клеточного рака..... 22

Gaziyev Laziz Turgunovich

Modern aspects of prediction and treatment of renal cell
carcinoma..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 40

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

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

ГАЗИЕВ ЛАЗИЗ ТУРГУНОВИЧ

**БУЙРАК ҲУЖАЙРАЛИ САРАТОННИ БАШОРАТЛАШ ВА
ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1188 рақам рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим портали (www.ziyo.net) манзилларига жойлаштирилган.

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

Расмий оппонентлар: **Мухаммедаминов Шухрат Каримджанович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдурахмонов Дониёр Камилджанович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Инха университети клиникаси, Корея Республикаси**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

М.А. Гофур-Охунов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси
ўринбосари, тиббиёт фанлар доктори, профессор

А.А. Адилходжаев

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

М.Х. Ходжибеков

Илмий даражалар берувчи илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлар доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда буйрак хужайрали саратон (БХС) барча хавфли ўсмаларнинг 2-3%ини ташкил этади ва касалланиш, ривожланаётган мамлакатлар билан солиштирганда ривожланган мамлакатларда юқоридир. ЖССТ берган маълумотлар бўйича «...ҳар йили жаҳонда буйрак хавфли ўсмасини 295 мингтага илк бор аниқланиш ҳолати қайд этилса, улардан 134 мингтаси ўлим билан яқунланади...»¹. Ҳозирги кунда жарроҳлик аралашувидан кейинги беморларнинг юқори даражадаги хавф гуруҳини ажратиш ва касаллик яқунларини башорат қилиш, шунингдек, режалаштирилаётган даволашга жавоб топиш муаммоси долзарб бўлиб қолмоқда. Бунда бирламчи БХС учун шкалалар яқка холда учрайди ва башоратлаш омилларининг чегараланган миқдорини ўз ичига олади. Шу сабабли буйрак хужайрали саратони билан хасталанган беморларни даволашга шахсийлаштирилган ёндошув ва юқори аниқликка эга бўлган кенг қамровли тадқиқотларни тақоза қиладиган долзарб муамолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда буйрак саратони диагностикаси, замонавий даво-тактикани танлаш, башоратлаш ва замонавий жиҳатларини такомиллаштириш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада буйрак хужайрали саратонини даволашга таъсир кўрсатувчи клиник, морфологик ва прогностик кўрсаткичларни индентификациялаш ҳамда буйрак хужайрали саратонини кечиши ва асоратига mTOR, VEGF-A, PD-1/ PD-L1, KIT, Ki67 молекуляр-биологик маркерлар таъсирини асослашдан иборат. Операциядан кейин беморларни динамик кузатувнинг амалга оширишга қаратилган башоратлаш номограмасини ва буйрак хужайрали саратонини қайталаниши ва метастазлари ривожланишининг хавф гуруҳини баҳолашга қаратилган адъювант терапия ҳамда даврий кузатиш тактикасини ишлаб чиқишга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида хавфли ўсма касалликларини камайтиришга «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда буйрак хужайрали саратонни башоратлаш ва даволашнинг замонавий

¹Ferlay J., Soerjomataram I., Ervic M., et al Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLO-BOCAN sources and methods // Int J Cancer – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

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

жиҳатлариничукур таҳлили қилишга қаратилган йўналишдаги илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

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 фармонлари, 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 фанватехнологияларивожланишининг устуворйўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мавжуд адабиёт манбаларини таҳлил қилганда, БҲС турли кечиши, кимёвий ва нур терапиясига чидамлилиги туфайли ўтказилган даволашга паст сезгирликка, яшовчанлик кўрсаткичлари катта фарқ қиладиган хавфли ўсмаларининг гетероген гуруҳи эканлиги аниқланган (Cuigliano G. 2017). Узоқ вақт давомида жарроҳлик даволаш БҲС нинг даволашнинг олтин стандарти бўлиб келган. БҲС соҳасидаги фундаментал тадқиқотларнинг ривожланиши билан кўплаб маркерлар аниқланган ва уларга қарши дори-дармонларни қўллаш даволаш натижаларини яхшилади (Harris L.N. 2017). Бугунги кунда жарроҳлик амалиётидан кейин беморларнинг хавфли гуруҳларини аниқлаш ва натижаларини башорат қилиш, шунингдек режалаштирилган даволашга жавоблар муаммоси долзарб бўлиб қолмоқда. Бироқ, мавжуд яратилган прогностик моделлар ва номограммаларнинг аксарияти мета статик БҲС прогнозини аниқлаш учун қўлланилади. Бунда бирламчи БҲС учун шкалалар кам бўлиб чекланган сонли башорат омилларини ўз ичига олади (Fertig E.J. 2015). Ундан ташқари, БҲС юқори хавф гуруҳларида адъювант терапияни қўллашдан асоссиз равишда воз кечиш беморларни натижаларини яхшилаш потенциал имкониятидан маҳрум этади (Coates A.S. 2017). Шу муносабат билан бирламчи БҲС натижаларини башорат қилиш, хавф даражасини аниқлаш ва даволаш ёндашувларини индивидуализация қилиш учун юқори аниқликда янги прогностик воситаларни яратиш замонавий онкоурологиянинг истиқболли йўналишлари ҳисобланади.

Бугунги кунда Ўзбекистонда БҲС ташхисоти ва даволаш соҳасида илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилган, масалан: регионар лимфа тугунларида метастазлар билан БҲС ташхисоти ва даволашга янги

ёндашувларни ишлаб чиқиш (Н.М. Рахимов 2019); интралюминар веноз инвазия билан буйрак хужайра саратонини жаррохлик даволаш (Е.В. Бойко 2019); кекса ва ёш улуғ ёшдаги беморларда буйрак саратонида органларни сақловчи операцияларнинг концептуал асослари (Р.М. Тилляшайхова, 2018); буйрак хужайра саратони бирламчи генерализацияланган шакллари ташхисоти ва даволашга замонавий ёндошувлар (Низамов Д.Ф., 2012) амалга оширилган, бироқ, БҲС даволаш ва башоратлаш стратегиясининг клиник, морфологик ва молекуляр-биологик жиҳатлари ўрганилмаган.

Ўзбекистонда буйрак хужайрали саратони клиник-морфологик ва молекуляр биологик жиҳатларини ҳисобга олиб даволаш, беморларни ҳаёт сифатини яхшилаш, самарали даволаш тизимини яратиш бугунги кунда онкоурологлар олдида турган муҳим вазифа ҳисобланади. Чунки нотўғри даволаш метастазланиш ва ўлим кўрсаткичларини ошишига олиб келади. Таъкидлаб ўтишимиз жоизки, ҳар хил морфологик тузилишга эга бўлган буйрак хужайрали саратонида шаклантирилган стандарт даволаш усуллари мавжуд эмас. Бирламчи буйрак хужайрали саратонида адъювант иммуно-таргеттерапия самарадорлиги ўрганилмаган. Юқорида қайт этилганлар ушбу муаммони самарали даволаш тизимини яратиш зарурлигини тақоза қилади.

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 режаларига мувофиқ АДДС-9.2 «Кўкс оралиғи, қорин бўшлиғи орти ва кичик чаноқ ўсмалари ташхисоти ва даволашни ишлаб чиқиш» мавзусида грант лойиҳаси доирасида бажарилган (2018-2022 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади буйрак хужайрали саратони хавф омилларини турларини инобатга олган ҳолда мослаштирилган ёндошиш натижасида даволаш тартибини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

буйрак хужайрали саратонини даволашга таъсир кўрсатувчи клиник, морфологик ва прогностик кўрсаткичларни индентификация қилиш;

буйрак хужайрали саратонини кечиши ва асоратига mTOR, VEGF-A, PD-1/ PD-L1, KIT, Ki67 молекуляр-биологик маркерлар таъсирини баҳолаш;

буйрак хужайрали саратонини даволашни узоқ натижаларни баҳолаш;

операциядан кейин беморларни динамик кузатувнинг амалга оширишга қаратилган башоратлаш номограмасини ишлаб чиқиш;

буйрак хужайрали саратонини қайталаниши ва метастазлари ривожланишининг хавф гуруҳини баҳолашга қаратилган адъювант терапия ҳамда даврий кузатиш алгоритмини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиалида даврий назоратда бўлган ва даволанган буйрак хужайрали саратонини T₁₋₄N₀₋₁M₀ даражасидаги 150 нафар беморлар олинган (2011-2019 йй.).

Тадқиқотнинг предмети сифатида хавфли ўсма некрози, ўсмани қиёслаш, лимфоцитлар билан инфильтрацияси, лимфоваскуляр инвазия, хавфли ўсма стромасига паренхиманинг нисбати, KИТ, VEGF-A, mTOR, PD-1/PD-L1, Ki67 биомаркерлари материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда рентгенологик, ультратовуш, МСКТ, морфологик, KИТ, mTOR ва PD-1/PD-L1 молекуляр-биологик рецепторларининг, хирургик ва статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бирламчи буйрак хужайрали саратони кечиши натижасига кўра лимфоваскуляр инвазияси, ўсма стромасига паренхимасини нисбати, KИТ, PD-1/PD-L1 рецепторларининг прогностик омилларини ўрни ва касаллик ривожланишдаги хусусиятлари исботланган;

бирламчи буйрак хужайрали саратони асосий омиллари бу лимфоваскуляр инвазияси, ўсма стромасига паренхимасини нисбати ҳамда KИТ, mTOR ва PD-1/PD-L1 рецепторларининг салбий хусусиятлари эканлиги очиб берилган;

бирламчи буйрак хужайрали саратонида VEGF-A, PD-1/PD-L1 молекуляр-биологик маркерларнинг экспрессияси кузатиладиган ҳолатларда адъювант режимида иммунотерапия ўтказилиш зарурлиги исботланган;

илк маратоба бирламчи буйрак хужайрали саратонида юқори хавф гуруҳда – адъювант иммунотерапия, ўрта хавф гуруҳ – интенсив динамик кузатув ва паст хавф гуруҳида – стандарт динамик кузатув ўтказиш самарадорлигини тактикаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат:

ишлаб чиқилган башоратлаш номограммаси буйрак хужайрали саратонини метастазланиш ва қайталанишлари ривожланиши хавф даражасини ташхислашга юқори аниқликда самарадорлиги асосланган;

хавф тоифасини ҳисобга олиш билан буйрак хужайрали саратони ташхисланган беморлар учун ишлаб чиқилган динамик кузатишлар алгоритми ҳамда касалликни жадаллашишини ўз вақтида ташхислашга имкониятлиги юқори самарадорлиги асосланган;

башоратлаш гуруҳига боғлиқ холда буйрак хужайрали саратони беморларини юритиш учун ишлаб чиқилган алгоритм беморларни самарали даволаш тактикасини ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи аналитик, инструментал, патогистологик, молекуляр-биологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида буйрак хужайрали саратонни башоратлаш ва даволаш такомиллаштириш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, олинган натижалар ва хулосалар онкологик жараён параметрларининг буйрак хужайрали саратонини башоратига таъсирини тизимли таҳлил қилиш, башорат омилларининг мутаносиб қийматларининг дефинициясига сезиларли ҳисса қўшиши, молекуляр-биологик омилларнинг касалликни клиник кечиши, даволаш ва натижаларидаги ўрни, буйрак хужайрали саратони билан хастланган беморларини динамик кузатув ва даволашнинг шахсий тактикаси концепцияси шакллантирилганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти буйрак хужайрали саратони қайтланиши ва метастазлари ривожланишининг хавф гуруҳини аниқлаш учун прогностик номограммаларни амалиётга тадбиқ қилиш, жарроҳлик амалиётидан кейинги динамик кузатувнинг ишлаб чиқилган алгоритми касалликнинг ривожланишини ўз вақтида аниқлаш, юқори хавф тоифадаги буйрак хужайрали саратони учун адьювант терапия амалга ошириш билан беморларни юритиш бўйича шакллантирилган алгоритми қайталинишларсиз умумий яшовчанлик кўрсаткичларини яхшилашга имкон берганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Буйрак хужайрали саратонни башоратлаш ва даволашнинг замонавий жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

буйрак хужайрали саратонни башоратлаш ва даволашнинг замонавий жиҳатлари қўллаш натижалар асосида «Бирламчи буйрак хужайрли саратонини даволашга мослаштирилган ёндошиш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 8 сентябрдаги 8н–р/297–сон маълумотномаси). Натижада бирламчи буйрак хужайрли саратони даволашда башоротловчи хавф гуруҳига нисбатан натижаларни яхшилаш ҳамда хавф гуруҳидаги беморларда метастазлар ва қайталанишнинг динамик назоратини оптималлаштириш имконини берган;

буйрак хужайрали саратони башоратлаш ва даволашнинг замонавий жиҳатларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё ва Сирдарё вилояти филиаллари клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н–д/154–сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши буйрак хужайрали саратонни башоратлашда омилли таҳлили касалликни башоратлашда энг аҳамиятли параметрларни ажратиш, максимал эҳтимоллик усулидан фойдаланиб, интеграл башоратлаш номограмма ишлаб чиқиш, у юқори аниқлик билан касалланган беморнинг хавф гуруҳини баҳолаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий–амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 106 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Буйрак хужайра саратони ташхисоти, даволаш ва башоратлашга замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи боби бешта кичик бобдан иборат бўлиб, ушбу адабиётлар шарҳига бағишланган, унда жаҳон адабиётининг БҲС эпидемиологияси, ташхисоти, даволаш ва башоратлаш муаммоси бўйича маълумотлари таҳлил қилинган. Адабиёт шарҳида БҲС башорати кўп жиҳатларининг ноаниқлигига урғу берилган. Барча башоратлаш омилларни ҳисобга олган ҳолда БҲС билан аниқ башоратни тузишни излашда илмий тадқиқотларни такомиллаштириш мақсадга мувофиқлиги тўғрисида хулоса қилинади. Бобни таҳлили материални умумлаштирадиган хулосалар билан яқунланган, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Буйрак хужайрали саратонни башоратлаш ва даволашнинг клиник материал ва усулларининг тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида неопластик жараённинг генерализациясига олиб келган омилларнинг сабабларини ўрганиш, БҲС бўлган беморларда касалликнинг клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш учун илгари РИОваРИАТМ ТШФ шароитида жарроҳлик даволаш олган 150 нафар T₁₋₄N₀₋₁M₀ билан беморларда ретроспектив таҳлил 2011 йилдан 2019 йилгача ўтказилган.

Беморларни гуруҳларга бўлиш қуйидагича бўлган: биринчи гуруҳга БҲС билан 70 бемор радикал даволашдан кейин динамик кузатув давомида киритилган, уларда онкологик жараён қайталаниши, метастазланиш кузатилган, иккинчи гуруҳга - 5 йил давомида рецидив ва метастазлар ривожланмаган БҲС билан 80 нафар бемор.

Тадқиқотда ёш белгиси бўйича 31 дан 83 ёшгача тебранган. Беморлар ўртача ёши $57 \pm 10,5$ ни ташкил этган. Гуруҳлар орасида ёш ва жинс бўйича тақсимот деярли тенг эди. Барча БҲС беморлар қабулда умумий клиник ва махсус усулларини ўз ичига олган стандарт комплекс текширувдан ўтган.

Операциядан кейинги патологик материал асосида барча беморларда онкологик жараённинг тарқалиш даражасини, ўсманинг гистологик тузилишини ва унинг бошқа муҳим патологистологик параметрларини, шунингдек лимфа тугунларини ҳолати ўрганилди.

Тадқиқотга кўшилиш мезонлари: гистологик тасдиқланган бирламчи буйрак хужайрали саратони; узоқдаги аъзоларда метастазлар мавжуд эмаслиги; ўтказилган жарроҳлик амалиёти.

Тадқиқотдан четлатиш мезонлари:

Бирламчи кўп сонли ўсмалар; икки томонлама буйрак саратони; жарроҳлик амалиёти ўтказишдан бош тортиш; узоқдаги метастазлар мавжудлиги.

Пайпасланадиган ҳосила (41% ҳолатда) мавжудлиги тарқалган маҳаллий симптом эди. Шунингдек, бел соҳасидаги оғриқлар (47,3%) ҳамда гематурия (26%) каби симптомлар мавжуд эди. Умумий беҳоллик (78,7%) ва иштаҳа камайиши (70,7%) умумий симптомлар бўлган, улар тадқиқотга киритилган беморларда тез-тез учраган. Ўсма деярли амалий бир хил ҳам ўнг (56%) ва чап (44%) буйракни зарарлаган. Пальпатор маълумотлардан ўсманинг консистенцияси ва ҳаракатчанлиги каби хусусиятлари ўрганилди. Пайпасланадиган ҳосила билан 71 нафар бемордан консистенцияси бўйича 48 (67,6%) ҳолатда ўсма зич консистенцияга эга бўлган, 23 (32,4%) ҳолатда юмшоқ бўлган. Ҳаракатчанлик параметри бўйича 26 (17,3%) ҳолатда ўртача ҳаракатчан, 32 (21,3%) кам ҳаракатчан, 13 (8,6%) ҳолатда ҳаракатсиз, 79 (52,6%) ҳолатда ўсма пайпасланмаган. Симptomлар бошланишидан стационарга мурожаат қилишгача давр 1 дан 12 ойгачани ташкил қилган.

Тадқиқотга киритилган беморларнинг кўпчилиги I ва II (38% ва 26,7% мос равишда) босқичда бўлган, бунда III босқичдаги беморлар 18,7% ни, IV босқичда 16,7% ҳолатни ташкил этган. Беморларнинг аксарияти оч хужайрали саратонга эга бўлган (85,3%), БҲС нинг энг кам учровчи гистологик тури буйрак онкоцитар саратони (0,67%) бўлган. БҲС беморларини комплекс текшириш ўз ичига лаборатор –асбоб-ускуналар ёрдамида текширувни (қон умумий ва биокимёвий таҳлили, коагулограмма), УТТ, экскретор урография, МСКТ ва МРТ текширув, операциядан кейинги материални гистологик текширувини олган. Гистологик материални тайёрлашни қулайлаштириш мақсадида S.J.Choi et al томонидан тавсия қилинган тўқима матрицаси услуби қўлланилган, унинг учун бизнинг тадқиқотга киритилган, 2 тўқима матрицасига тадбиқ қилинган БҲС беморларининг 150 гистологик блоклари (донор-блоклар) ишлатилган. Тўқима матрицасини тайёрлаш технологияси ўз ичига қуйидаги босқичларни олган: тадқиқотни синчковлик билан ташкил этиш, реципиент-блокни ва донор-блокни тайёрлаш, матрица картасини режалаш ва яратиш, донор-блокдан гистологик материални олиш ва реципиент блокка имплантация

қилиш. ИГХ бўяш учун қуйидаги антитаналардан фойдаланилган: PD-1/ PD-L1, mTOR, VEGF-A ва K1T, пролиферация индекси. Операцион материални иммуногистокимёвий текшируви (ИГК) Тошкент шаҳри Учтепа тумани М.Уйғур кўчаси 618 А-уйда жойлашган “Premium Diagnostics” МЧЖ лабораториясида серияли парафин кесмаларида ўтказилган; лицензия № 1260-00 серия А № 005951.

Бўйрак резекцияси ёки нефрэктомия жарроҳлик аралашуви БХС нинг ажралмас даволаш усули саналади. Радикал нефрэктомия бўйрак резекцияси имкони бўлмаганда бўйрак-хужайрали саратонини даволашнинг олтин стандарти бўлиб саналади. Радикал нефрэктомия ўз ичига бўйракни ёғ капсуласи, Герот фасцияси ва регионар лимфа тугунлари билан бирга олиб ташлашни олади. Трансперитонеал кириш радикал нефрэктомия учун қулай бўлиб, бўйрак томирларини адекват назорат қилишга имкон беради. Веноз ўсма тромбози аниқланган ҳолатда уни олиб ташланди. Лимфатик диссекция ўсма чап томонлама жойлашганда лимфа тугунларининг парааортал ва аортокавал гуруҳларини йўқотишдан иборат бўлган, ўнг томонлама ўсмаларда лимфа тугунларининг интрааортокавал, ретрокавал, латерокавал, аортокавал ва прекавал гуруҳлари олиб ташланган.

Ёндош касалликлар оғирлиги даражаси ўсма касалликлари бўлган беморларда 27 поғонали «Катталарда коморбидликни баҳолаш-27» (Adult Comorbidity Evaluation-27, ACE-27) шкаласи ёрдамида амалга оширилди. Алоҳида касалликлар таснифига мос равишда коморбидлик умумий балли коморбидлик йўқ, енгил, ўртача ва оғир коморбидлик каби таснифланди. Баллни ҳисоблаш автоматик равишда online-калькулятор ёрдамида ўтказилди.

Токсик самарани баҳолаш мақсадида ECOG Common Toxicity Criteria (2-нашр, 1999) таснифидан фойдаланилди. Беморлар умумий ҳолатини баҳолаш Карновский шкаласи ва ECOG асосида амалга оширилди. Маълумотларга статистик ишлов бериш мақсадида IBM SPSS 18 дастури қўлланилди. Маълумотларга статистик ишлов бериш дастлабки босқичи неопластик жараён якуни учун прогностик қийматни аниқлаш, бирлашган жадвалларини тузиш орқали ўрганилган хусусиятларни аниқлаш бўлган. Тадқиқотда фойдаланилган статистик таҳлил усуллари: башорат умумий омилларини аниқлаш учун- алоҳида белги солиштирма салмоғини ҳисоблаш билан фактор таҳлили, унинг натижага таъсири, башорат омиллари орасида боғлиқлик мавжудлиги ёки йўқлигини аниқлаш учун Кэнделл усули бўйича нопараметрик корреляция таҳлилидан фойдаланилган; белгилар орасидаги фарқларни аниқлаш учун – Фишернинг бурчакка айлантириш мезони, нисбий хавф мезони, Пирсоннинг келишув мезони (χ^2) қўлланилган. Статистик фарқлар ишончилиги $p < 0,001$ миқдорида юқори, $p < 0,01$ да ўртача, $p < 0,05$ да паст, - $p > 0,05$ да ишончсиз деб тавсифланган.

Рецидивсиз ва умумий яшовчанлик таҳлили Каплан-Майер услуги бўйича амалга оширилган. Прогностик номограмма яратиш мақсадида максимал эҳтимоллик усули ишлатилган. Усул моҳияти текширилаётган ҳар бир гуруҳда ҳар бир белгини пайдо бўлиши эҳтимолини аниқлашдан иборат.

Эҳтимоллик кўрсаткичларини ҳисоблаш формула бўйича амалга оширилади, унда m -текширилаётган гуруҳда белгини кузатувлар сони, N - кузатувларнинг умумий сони. Эҳтимоллар нисбати формуласига асосан тахминий прогностик белгининг солиштирма оғирлиги $\ln(P1/P2)$ формуласи билан ҳисоблаб чиқилади ва ифодаланади, бунда $P1$ –гуруҳда ўрганилаётган белгининг ёмон натижа билан пайдо бўлиш эҳтимоли, $P2$ -ўрганилаётган белгининг ижобий натижа билан пайдо бўлиш эҳтимоли.

Якка прогнозни аниқлайдиган якуний прогноз индексининг (Z) қиймати барча ўрганилган белгиларнинг оғирлик коэффицентларини йиғиш йўли билан аниқланади, унга кўра $Z \geq 0$ қиймати билан кузатув прогностик жиҳатдан қулай гуруҳга, $Z < 0$ ёмон прогноз гуруҳига тегишли

Диссертациянинг «**Буйрак хужайрали саратонни башорати клиник-морфологик параметрлари тизимли таҳлили**» деб номланган учинчи бобида биз томонимиздан БХС башоратига таъсир қиладиган клиник-морфологик параметрлар солиштирма оғирлигини ҳар томонлама таҳлили ва аниқланиши амалга оширилган. Онкологик жараён кечиши ва якунига ўсманинг биологик хусусиятлари ва организмнинг ўзига хослиги билан боғлиқ кўп сонли параметрлар таъсир қилади. Касаллик башоратига мавжуд симптомларнинг таъсирини таҳлилида аниқланишича, улар орасида энг ноҳуши умумий беҳоллик ва иштаҳа камайиши каби умумий симптомлар бўлиб, улар ўсма биологик фаоллиги билан боғлиқ бўлиши мумкин ва кўпинча ноҳуш башорат гуруҳида кузатилган (87,1%, 97,1% и 56,25 ва 62,25% мос равишда; $p < 0,001$). Умумий интоксикация, жараён тарқалиши ва ўсма некрози даражаси орасида бевосита корреляцион боғлиқлик мавжуд бўлган ($p < 0,001$). Пайпасланадиган ҳосила ва гематурия каби бошқа симптомлар умумий симптоматикада камроқ учраган, бунда гуруҳлар орасида тарқалишида статистик сезиларли фарқ кузатилган (58,6%, 35,7% и 35,7% ва 17,5% мос равишда; $p < 0,001$). Касаллик анамнези давомийлиги ҳам касаллик якунига таъсир ўтказган. Қисқа анамнестик давр ва клиник симптоматика тез ривожланишибўлган беморларда касаллик кўпроқ тажоввужкор бўлган, бу эҳтимол ўсманинг тез ўсиши билан боғлиқдир, шу билан бирга анамнезнинг узок муддат давомийлиги анча яхши башоратни кўрсатади. Корреляцион таҳлил натижасида аниқланишича, ёндош патология ва яшовчанлик орасида ўзаро боғлиқлик аҳамиятли. Енгил даражада ёндош патология мавжудлигида ёки йўқлигида беморларда онкологик жараён кечиши ва якуни анча яхши ($\chi^2=4,398$, $p < 0,05$ и $\chi^2=6,567$, $p < 0,01$ мос равишда). Бизнинг тадқиқотимизга мувофиқ, тромбоцитоз рецидивсиз ва умумий яшовчанликка салбий таъсир қилган ва кўпинча рецидив ва метастазлар ривожланиши билан боғлиқ, бу ўсмаларнинг юқори паранеопластик фаоллиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

1-жадвал

Ўсма жараёнининг таснифи

Омиллари	Жами (n=150)	Асосий гуруҳ (n=70)		Назорат гуруҳи (n=80)		χ ²	P
		Абс	%	Абс	%		
Бирламчи ўсмани TNM бўйича таснифи:							
T1a	24	5	71,4	19	23,75	7.661	<0,01
T1b	36	10	14,3	26	32,5	6,79	<0,01
T2a	38	16	22,9	22	27,5	0,425	>0,05
T2b	9	6	8,6	3	3,75	1,539	>0,05
T3a	27	21	30	6	7,5	12,805	<0,001
T3b	10	8	11,4	2	2,5	4,783	<0,01
T3c	3	2	2,9	1	1,25	0,492	>0,05
T4	3	2	2,9	1	1,25	0,492	>0,05
Лимфа тугунлари ҳолати:							
N0	128	55	78,6	73	91,25	4,795	<0,05
N1	22	15	21,4	7	8,75	4,795	<0,05
Морфологияси:							
Ёрқин хужайрали	128	65	92,85	63	78,75	5,936	<0,05
папилляр (хромофил)	10	1	1,43	9	11,25	5,788	<0,05
хромофобли	5	0	0	5	6,25	4,526	<0,05
Онкоцитар	1	1	1,43	0	0	1,151	>0,05
Саркома	6	3	4,3	3	3,75	0,028	>0,05
Дифференцировка даражаси:							
G I	30	12	17,1	18	22,5	0,67	>0,05
G II	52	15	21,5	37	46,2	10,16	<0,01
G III	39	24	34,3	15	18,8	4,68	<0,05
G IV	29	19	27,1	10	12,5	5,133	<0,05
Лимфоваскуляр инвазияси							
Бор	49	34	48,6	15	18,75	15,09	<0,001
Йўқ	101	36	51,4	65	81,25	15,09	<0,001
Ўсмада лимфоцитларнинг инфильтрацияси							
Бор	47	18	22,5	29	41,4	6.217	<0,01
Йўқ	103	41	58,6	62	77,5	6.217	<0,01
Ўсма стромасига паренхиманинг нисбати							
Яққол ривожланган строма	44	29	36,25	15	21,4	3,956	<0,05
тарқоқ строма	106	55	78,6	51	63,75	3,956	<0,05

I гуруҳ беморларида тромбоцитлар микдорининг ошиши томонига сурилиши 30% ҳолатларда кузатилган, шу билан бирга II гуруҳда атиги 13,75%. Маълумки, тромбоцитлар қон томир ўзанига чиққан ўсма

хужайраларига улар билан ўзаро таъсирлашиб, протектив таъсир қилади ҳамда VEGF, PDGF, тромбоспондин ва ҳк. каби ўсиш омилларини ажратиш орқали саратон хужайраларига стимулловчи таъсири бор.

Статистик таҳлил натижалар кўрсатишича, тромбоцитоз БҲС башоратида мустақил нохуш омил ҳисобланади. Умумий интоксикация симптомлари, жараён тарқалганлиги ҳамда ўсма некроз даражаси орасида бевосита корреляцион боғлиқлик ($p < 0,001$) бўлган. Пайпасланадиган ҳосила ва гематурия каби бошқа симптомлар умумий симптоматикадан камроқ учраган, бунда гуруҳлар орасида статистик аҳамиятли фарқ кузатилган (58,6%, 35,7% ва 35,7% ва 17,5% мос равишда; $p < 0,001$).

Бизнинг тадқиқотимизга мувофиқ БҲС нохуш прогностик параметрларига онкологик жараённинг тарқалганлиги, оғир ёндош патология мавжудлиги, БҲС нинг оч хужайрали ва онкоцитар гистологик тури каби гистологик характеристикалари, GIII-GIV дифференцировка даражаси, некроз мавжудлиги, лимфоваскуляр инвазия, яққол строма ҳамда ўсманинг лимфоцитар инфильтрацияси кабилар киради. Башоратга ёндош касалликлар йўқлиги, хромофоб БҲС, GI-GII юқори дифференцировка даражаси, некроз ҳамда лимфоваскуляр инвазия йўқлиги, сийрак строма ва лимфоцитлар билан ўсманинг инфильтрацияси мавжудлиги каби тавсифлари ижобий таъсирга эга.

Диссертациянинг «**Буйрак хужайрали саратонни башоратлашда молекуляр-биологик маркерлар ўрни**» деб номланган тўртинчи бобида мавжуд адабиёт манбаларининг таҳлили кўрсатишича, кўпгина тадқиқотлар жараён метастатик тус олганда молекуляр-биологик маркерларни ўрганишга ва уларнинг БҲС башоратига таъсирига бағишланган, шу билан бирга бирламчи БҲС да биомаркерлар роли етарлича ўрганилмаган. Шу сабабли биз PD-1, PD-L1, VEGF-A, KIT ва mTOR каби баъзи истиқболли биомаркерларни прогностик аҳамиятини таҳлилини амалга оширдик, ушбу рецепторлар экспрессия даражасини ўрганилди, уларнинг мавжудлигига боғлиқ рецидивсиз ва умумий яшовчанликка таъсири ҳамда БҲС бошқа клиник-морфологик параметрлари билан корреляцион боғлиқлиги, уларнинг касаллик кечиши, даволашга ва якунига жавоби билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилди.

Буйрак хужайрали саратонни беморларининг ҳар икки гуруҳ орасида ушбу маркерларнинг экспрессия частотасини таҳлили PD-1- 26,7%, PD-L1- 13,5%, VEGF-A-56%, mTOR-6,7%, KIT- 2,26% ни ташкил этди.

Юқорида санаб ўтилган биомаркерларнинг экспрессияси тақсимотини тўлиқ ўрганилганда аниқланишича, нохуш башорат билан БҲС беморлар гуруҳида рецепторлар экспрессияси яхши башоратли гуруҳга нисбатан статистик сезиларли ишончли фарқ қилган.

2-жадвал

**Молекуляр-биологик кўрсаткичларнинг башоратлаш аҳамиятини
омили юклагаси**

Параметр	жами (n=150)		асосий гурух (n=70)		назорат (n=80)		χ^2	P
	абс	%	абс	%	абс	%		
PD-1 мусбат	40	26,7	28	40	12	15	11,932	<0,001
PD-1 манфий	110	73,3	42	60	68	85	11,932	<0,001
PD-L1 мусбат	20	13,3	14	20	6	7,5	5,048	<0,05
PD-L1 манфий	130	86,7	56	80	74	92,5	5,048	<0,05
VEGF-A мусбат	84	56	54	77,1	30	37,5	23,811	<0,001
VEGF-A манфий	66	44	16	22,9	50	62,5	23,811	<0,001
mTOR мусбат	10	6,7	9	12,9	1	1,25	8,08	<0,01
mTOR манфий	140	9,3	61	87,1	79	98,75	8,08	<0,01
KIT мусбат	6	4	1	1,4	5	6,25	2,26	>0,05
KIT манфий	144	96	69	98,6	75	93,75	2,26	>0,05
Ki-67индекс пролиферацияси								
Паст	114	76	42	60	72	90	18,421	<0,001
юқори	36	24	28	40	8	10	18,421	<0,001

Генлар экспрессияси тенг миқдорда ўсма жараёнининг тарқалиши билан ҳамда дифференцировка даражаси ва БҲС беморларида саркаматоз компонент мавжудлиги билан боғлиқ бўлган. Рецепторлар экспрессияси таъсири бўйича ўтказилган комплекс таҳлил уларнинг муҳим аҳамияти ва касаллик якунига юқори солиштирма оғирлик билан статистик ишончли таъсирини кўрсатди.

Диссертациянинг «**Бирламчи буйрак хужайрали саратонни беморлари учун даволаш натижалари, башорат предикторларини баҳолаш ва интеграл прогностик номограммани ишлаб чиқиш**» деб номланган бешинчи бобида БҲС беморларини даволаш натижалари таҳлили амалга оширилган ва жаррохлик даволаш хусусиятлари билан боғлиқ прогностик омиллар аниқланган ҳамда прогностик номограмма ишлаб чиқилган. Касаллик башоратига ўтказилган даволаш кучли таъсир қилади. Бугунги кунда БҲС даволаш стандарти жаррохлик даволаш бўлиб, аммо БҲС даволаш натижалари кенг диапазонда тебранади. Бунда рецидивли ва метастатик БҲС да тизимли даволаш яхши натижалар беришига қарамасдан

бирламчи БҲС ни даволашда фойдаланилмайди, бироқ рецидивлар ва метастазлар профилактикаси учун потенциал профилактика варианты бўлиши мумкин.

Шу муносабат билан шахсий даволаш ва диспансер кузатувда хавф тоифасига қараб янги ёндашувларни тадбиқ этиш зарурати туғилади. Даволаш натижаларини яхшилаш мақсадида биз хавф гуруҳига боғлиқ равишда прогностик номограмма ва беморларни бошқариш алгоритминини ишлаб чиқдик.

Ўтказилган омилли таҳлили БҲС башоратида энг прогностик аҳамиятли параметрларни ажратиш имконини берди. Максимал эҳтимоллик усулидан фойдаланиб, интеграл прогностик номограмма ишлаб чиқилган бўлиб, у юқори аниқлик билан БҲС билан касалланган беморнинг хавф гуруҳини аниқлашга имкон беради. Ушбу номограмманинг фарқи шундаки, унга клиник-морфологик ҳамда молекуляр-биологик параметрлар киритилган бўлиб, улар бугунги кунда мавжуд бўлган прогностик шкала ва моделларга киритилмаган.

Беморларнинг суммар балларига қараб рецидив ва метастазлар ривожланиши хавф гуруҳларига бўлиш мумкин: суммар балл -23,1 дан -10,8 гача – юқори хавф гуруҳи, -10,7 дан +8,4 гача – ўртача хавф, +8,5 дан +18,0 гача – паст хавф.

3-жадвал

Операциядан кейинги даврда бирламчи бўйрак хужайрали саратони бўлган беморларни хавф гуруҳига қараб бошқариш алгоритми

Касаллик босқичи	Жарроҳлик тактикаси	Хавф даражаси	Бошқариш тактикаси
I,II Босқичлар	Радикал резекция/нефрэктомия	Паст ва ўрта хавф	Кузатув
III,IV Босқич	Нефрэктомия/комбинированная операция	Юқори хавф	(VEGF-A, KIT) ангиогенез ингибиторлари; PD-1/PD-L1 ингибиторлари; mTOR ингибиторлари

Рецидив ва метастазлар ривожланиши юқори хавфига эга беморларда анча жадал динамик кузатув ва эксперссияланувчи маркерлар турига боғлиқ адьювант иммун ва таргет терапия ўтказиш зарур.

Адьювант терапия ўтказишга мезонлар:Т3, Т4; ўсма ўлчами 10 см дан катта; лимфа тугунлари зарарланиши; ўсма тромби мавжудлиги; оч хужайрали БҲС дифференцировка қуйи даражаси (GIII-GIV), ўсма некрози мавжудлиги, лимфоваскуляр инвазия, ўсма яққол стромаси, лимфоцитлар

инфильтрацияси каби гистологик тавсифлар билан; онкоцитар, саркоматоз БҲС; рецепторлар экспрессияси (VEGF-A, mTOR, PD-1/PD-L1, KIT); пролиферация юқори индекси. Динамик кузатув алгоритми урология соҳасида Америка таълим ва тадқиқотлар ассоциацияси модификацияланган жадвалини акс эттиради.

4-жадвал

Хавф тоифасига қараб динамик кузатув алгоритми

Динамик кузатув учун тадқиқотлар	Радикал резекция ёки нефрэктомия	
Объектив кўрик	Рецидив ва узоқдаги метастазларни аниқлаш учун қаратилган сўров ва объектив кўрик	
Лаборатор текширувлар	Биокимёвий қон таҳлили (мочевина, креатинин, сийдик кислота, ЛДГ, ишқорий фосфатаза, кальций даражаси) умумий қон таҳлили; коагулограмма; умумий сийдик таҳлили	
Скелет суяклари сканирлаш	Ишқорий фосфатазанинг юқори даражасида, суякларда оғриқлар ва/ёки визуализациянинг нур усулларида суяк ҳосилаларининг мавжудлиги каби клиник симптомлар бўлганда	
Бош мия текшируви	Неврологик симптоматика (КТ ёки МРТ) мавжудлиги	
	Паст хавф	Ўрта ва юқори хавф
Қорин бўшлиғи текшируви	Йил давомида ҳар 3 ойда КТ ёки МРТ, кейинчалик нур усулларида ўзгариш бўлмаса, йилига 1 марта	Йил давомида ҳар 3-6 ойда КТ ёки МРТ, сўнг ҳар 6 ойда 3 йил давомида, кейинчалик йилига 1 марта 5 йилгача; симптомлар пайдо бўлганда текширувлардан фойдаланиш
Кўкрак қафасини текшириш	Кўкрак қафаси аъзоларининг рентгенографияси йилига 1 марта 3 йил давомида, 3 йиллик муддатдан кейин симптомлар пайдо бўлганда	Операциядан 3 ой ўтгач, КТ, кейинчалик кўкрак қафаси аъзолари рентгенографияси ёки КТ ҳар 6 ойда 3 йил давомида, кейинчалик йилига 1 марта 5 йиллик муддатгача

Бирламчи БҲС билан касалланган беморларни даволашда индивидуал ёндашувдан фойдаланиш, даволаш натижаларини сезиларли даражада яхшилайти. Касаллик қайталаниши ва метастазланиш ривожланиши хавфи

юқори бўлган беморлар гуруҳларини аниқлаш замонавий онкологиянинг муҳим муаммоларидан ҳисобланади, чунки бу нафақат касаллик хавфи юқори бўлган шахсларда профилактикани амалга оширишга, балки яхши прогнозли беморлар орасида асоссиз даволашни олдини олишга имкон беради.

ХУЛОСАЛАР

«Буйрак-хужайрали саратонни башоратлаш ва даволашнинг замонавий жиҳатлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Клиник-лаборатор ва морфологик параметрлар БҲС башоратига ижобий ва нохуш статистик таъсир кўрсатиши мумкин ($\chi^2=4,795$, $p<0,05$). Кексалик ёши, оғир ёндош патологиянинг мавжудлиги, қон кўрсаткичлари ўзгариши: тромбоцитоз, анемия, гемостаз бузилиши БҲС якунига салбий таъсир кўрсатади ($\chi^2=4,398$, $p<0,05$ и $\chi^2=6,567$, $p<0,01$).

2. Ўсманинг биологик тавсифлари: қуйи дифференцировка даражаси (GIII-GIV), ўсма некрози мавжудлиги, ЛВИ, ўсма стромаси яққоллиги ($p<0,05-0,001$) нохуш ҳисобланади, шу билан бирга юқори дифференцировка даражаси (GI-GII), ўсма некрози ва ЛВИ йўқлиги, сийрак строма, лимфоцитлар билан ўсма инфильтрацияси БҲС учун яхши башорат омилларидир ($p<0,05 - 0,001$). БҲС беморлари орасида маркерлар экспрессияси частотаси PD-1 да - 26,7%, PD-L1 да - 13,5%, VEGF-A да - 56%, mTOR да - 6,7%, KIT да - 2,26%, бунда экспрессия касаллик прогнозига салбий таъсир кўрсатади ($p<0,05 - 0,001$).

3. Бирламчи буйрак хужайрали саратони босқичларида 5 йиллик яшовчанлик T1a - 95,3 %, T1b - 91,4 %, T2 - 81,6 %, T3a - 73%, T3b - 70, T3c - 63%, T4-57,3%. Шундан I гуруҳда 91,4% ва II гуруҳда 36% . Умумий яшовчанлик - 63,7%ташкил этди ($p< 0,001$).

4. БҲС рецидив ва/ёки метастазлар юқори хавф омилига эга беморларида иммун- ва таргет терапиядан фойдаланиш узокдаги даволаш натижаларини яхшилашга олиб келади ($\chi^2=4,2$; $p<0,05$ ва $\chi^2=11,336$; $p<0,001$ мос равишда).

5. Ишлаб чиқилган прогностик номограмма беморларни даволаш кўрсаткичларини яхшилашга, динамик кузатув алгоритми эса БҲС қайталаниши ва метастазларини ўз вақтида аниқлашга имкон беради.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТРОНКОЛОГИИ
И РАДИОЛОГИИ**

ГАЗИЕВ ЛАЗИЗ ТУРГУНОВИЧ

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.2.PhD/Tib1188

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 «Ziynet» (www.ziynet.uz).

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

Официальные оппоненты: **Мухаммедаминов Шухрат Каримджанович**
доктор медицинских наук, профессор
Абдурахманов Дониёр Камилджанович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Университетская клиника Инха, Республика Корея**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.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@cancercenter.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@cancercenter.uz.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2021 года).

М.А. Гафур-Ахунов

Заместитель председателя Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире на почечно-клеточный рак (ПКР) приходится 2-3% всех злокачественных опухолей, и заболеваемость выше в развитых странах по сравнению с развивающимися странами. По данным ВОЗ «...ежегодно в мире регистрируется около 295 тыс. впервые выявленных случаев рака почки, и 134 тыс смертей от него...»¹. На сегодняшний день актуальной остается проблема выделения групп повышенного риска больных после хирургического вмешательства и прогнозирования исходов, а также ответов на планированное лечение. При этом шкалы для первичного ПКР единичны и включают ограниченное количество факторов прогноза. В связи с приведенными выше данными, разработка новых прогностических шкал и номограмм, обладающих высокой точностью и персонализированный подход к лечению больных ПКР на основании категорий риска являются малоизученными проблемами и нуждаются в углубленном изучении.

В мире проводится ряд научных исследований в области прогнозирования и лечения почечно-клеточного рака, к которым относятся: изучение неучтенных ранее прогностических параметров, оказывающих влияние на исход ПКР, определение влияния молекулярно-биологических маркеров на результаты лечения ПКР, формирование концепции дифференцированного подхода динамического наблюдения и лечения больных ПКР в зависимости от группы риска.

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...»². Эти задачи позволят внедрить в практику современные методы диагностики и лечения почечно-клеточного рака, поднять на новый уровень качество медицинской помощи, уменьшить инвалидность и смертность от этого заболевания. Данная научно-исследовательская работа в определенной степени служит выполнению задач, согласно Указам Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по 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

¹Ferlay J., Soerjomataram I., Ervic M., et al Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLO-BOCAN sources and methods // Int J Cancer – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

²Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

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

Степень изученности проблемы. При анализе доступных литературных источников, выявлено что ПКР является гетерогенной группой злокачественных новообразований, с различным течением, чувствительностью к проводимой терапии и прогнозом, показатели выживаемости которых широко варьируют (Cuigliano G. 2017). Длительное время стандартом лечения ПКР являлось хирургическое лечение, в связи с резистентностью ПКР к химио- и лучевой терапии (Harris L.N. 2017). С развитием фундаментальных исследований в области ПКР были выявлены множество маркеров, использование препаратов против которых позволило улучшить результаты лечения.

На сегодняшний день актуальной остается проблема выделения групп повышенного риска больных после хирургического вмешательства и прогнозирования исходов, а также ответов на планированное лечение. Однако большинство существующих прогностических моделей и номограмм созданы и используются для определения прогноза метастатического ПКР. При этом шкалы для первичного ПКР единичны и включают ограниченное количество факторов прогноза (Fertig E.J. 2015). Кроме того, необоснованный отказ от использования адьювантной терапии в группах повышенного риска ПКР, лишает больных потенциальной возможности улучшения исхода заболевания (Coates A.S. 2017). В связи с чем, разработка новых прогностических инструментов, обладающих высокой точностью, для предсказания исходов первичного ПКР, определения степени риска и индивидуализация подходов в лечении являются перспективными направлениями современной онкоурологии.

На сегодняшний день в Узбекистане в области диагностики и лечения ПКР были выполнены научно-исследовательские работы, такие как: разработка новых подходов к диагностике и лечению ПКР с метастазами в регионарных лимфатических узлах (Н.М. Рахимов 2019); Хирургическое лечение почечно-клеточного рака с интравенозной венозной инвазией (Е.В. Бойко 2019); Концептуальные основы органосохраняющих операций при раке почки у пациентов пожилого и старческого возраста (Р.М. Тилляшайхова 2018); Современные подходы к диагностике и лечению первично-генерализованных форм почечно-клеточного рака (Низамов Д.Ф.

2012), однако не были изучены клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты стратегии лечения и прогноза ПКР.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа внесена в план научно-исследовательских работ РСНПМЦОиРАДДС-9.2 «Разработка методов диагностики и лечения опухолей средостения, забрюшинного пространства, брюшной полости и малого таза» (2018-2022 гг.).

Цель исследования улучшение результатов лечения пациентов ПКР путем разработки персонализированного подхода на основании категорий прогностического риска.

Задачи исследования:

идентифицировать прогностические клинико-морфологические параметры, оказывающие влияние на результаты лечения ПКР;

изучить воздействие молекулярно-биологических маркеров mTOR, VEGF-A, PD-1/ PD-L1, KIT, Ki67 на течение и исход ПКР;

изучить отдаленные результаты лечения ПКР;

разработать прогностическую номограмму для дефиниции категории риска больных после хирургического лечения;

разработать алгоритм динамического наблюдения и адъювантной терапии на основании категорий риска развития рецидивов и метастазов.

Объектом исследования. 150 больных почечно-клеточным раком в стадии T₁₋₄N₀₋₁M₀, получившим лечение и находящихся под диспансерным наблюдением с 2011 по 2019 годы в условиях Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Предмет исследования. Являлись некроз опухоли, степень дифференцировки опухоли, инфильтрация опухоли лимфоцитами, лимфоваскулярная инвазия, соотношение стромы к паренхиме опухоли, биомаркеры KIT, VEGF-A, mTOR, PD-1 / PD-L1, Ki67.

Методы исследования составляют рентгенологические, ультразвуковые, МСКТ, морфологические, KIT, mTOR и молекулярно-биологические рецепторы PD-1/PD-L1, хирургические и статистические.

Научная новизна исследования доказаны роль и особенности прогностических факторов, лимфоваскулярная инвазия, соотношение стромы к паренхиме опухоли, рецепторов KIT, PD-1/PD-L1 на течение первичного почечно-клеточного рака;

выявлены основные факторы первичного почечно-клеточного рака, такие как лимфоваскулярная инвазия, соотношение стромы к паренхиме опухоли, а также негативное влияние рецепторов KIT, mTOR и PD-1 / PD-L1;

доказана необходимость адъювантной иммунотерапии в случаях экспрессии молекулярно-биологических маркеров VEGF-A, PD-1 / PD-L1 при первичном почечно-клеточном раке;

Впервые разработана тактика эффективного мониторинга при первичном почечно-клеточном раке в группе высокого риска - адъювантная

иммуноterapia, группе среднего риска - интенсивный динамический мониторинг и в группе низкого риска - стандартный динамический мониторинг.

Практические результаты исследования разработанная прогностическая номограмма, позволяет с высокой точностью определить степень риска развития рецидивов и метастазов ПКР;

разработанный алгоритм динамического наблюдения больных ПКР с учетом категории риска позволяет своевременно диагностировать прогрессирование заболевания;

разработанный алгоритм ведения пациентов ПКР в зависимости от прогностической группы позволяет улучшить 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 проведенного исследования, заключаются в том, что полученные результаты и выводы вносят значительный вклад в изучение проблемы системного изучения, влияния параметров онкологического процесса на прогноз ПКР, дефиниции долевых значений факторов прогноза. Уточнена роль молекулярно-биологических факторов в клиническом течении, лечении и исходе ПКР. Сформирована концепция персонализированной тактики динамического наблюдения и лечения пациентов ПКР.

Практическая значимость диссертационной работы заключается во внедрении в практику прогностической номограммы для определения группы риска развития рецидивов и метастазов ПКР. Разработанный алгоритм послеоперационного динамического контроля позволяет своевременно определить прогрессирование заболевания. Сформированный алгоритм ведения пациентов, с проведением адьювантной терапии ПКР в категории высокого риска, позволит улучшить показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных по усовершенствованию диагностики и лечения ПКР:

утверждена методическая рекомендация «Персонализированный подход в лечении первичного почечно-клеточного рака» (Заключение Министерства здравоохранения от 08.09.2020 года № 8 н-р/297). Настоящая методическая рекомендация позволила улучшить результаты лечения больных ПКР в зависимости от группы прогностического риска. Также оптимизирован динамический контроль над больными ПКР с учетом группы риска развития рецидивов и метастазов.

Научные сведения по усовершенствованию лечения ПКР, внедрены в практику здравоохранения, в частности, в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии радиологии, Кашкадарьинский и

Сырдарьинский областной филиалы (Заключение Министерства здравоохранения от 09.10.2020 года №8 н-р/154). Была внедрена прогностическая номограмма для определения категории риска прогрессирования ПКР, а также тактика динамического наблюдения и лечения среди пациентов высокого риска.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 10 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, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность проблемы и востребованность проведённых научных исследований, определено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Сформулированы цели и задачи, характеризуются объект и предмет, дан обзор международных научных исследований по теме диссертации, определены степень изученности проблемы, ее научная новизна, обоснованы достоверность полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, изложены основные положения, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования почечно-клеточного рака»** посвящена обзору литературы, состоящего из пяти подглав, в котором проанализированы данные мировой литературы о состоянии проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и прогноза ПКР. В обзоре литературы сделан акцент о неопределенности многих аспектов прогноза ПКР. Делается заключение о целесообразности совершенствования научных изысканий в поиске построения точного прогноза при ПКР, учитывающем все прогностические факторы в совокупности. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и использованных методов исследования»** Для изучения причины факторов, повлекших генерализацию неопластического процесса, особенностей клинического течения заболевания у больных ПКР, провели ретроспективный анализ 150 больных с $T_{1-4}N_{0-1}M_0$, ранее подвергавшихся оперативному лечению в условиях ТГФ РСНПМЦОиР с 2011 по 2019 годы.

Разделение пациентов на группы было следующим: в первую группу вошли 70 больных ПКР после радикального лечения в течение динамического наблюдения у которых наблюдалось прогрессирование онкологического процесса, во вторую группу - 80 больных ПКР у которых в течение 5 лет не развилось рецидива и отдаленных метастазов.

По возрастному признаку в исследовании возраст варьировал от 31 до 83 лет. Средний возраст больных составил $57 \pm 10,5$ года. Распределение между группам по половому и возрастному принципу было равномерным. Всем пациенты при поступлении были подвергнуты стандартному комплексному обследованию при ПКР, включающим как общеклинические, так и специальные методы исследования. Всем пациентам на основании послеоперационного патологического материала были установлены степень распространения онкологического процесса, гистологическая структура опухоли и другие важные ее патогистологические параметры, а также статус лимфатических узлов.

Критериями включения в исследования служили:

Гистологически подтвержденный первичный почечно-клеточный рак почки

Отсутствие метастазов в отдаленных органах

Проведенное оперативное вмешательство

Критериями исключения из исследования являлись:

Первично-множественные опухоли

Двухсторонний рак почки

Отказ от проведения оперативного вмешательства

Наличие отдаленных метастазов

Распространенным местным симптомом было наличие пальпируемого образования (41% случаев). Также встречались такие симптомы как боли в поясничной области (47,3%), а также гематурия (26%). Общая слабость (78,7%) и потеря аппетита (70,7%) являлись общими симптомами, которые чаще встречались у пациентов, включенных в исследование. Опухоль практически в равных степенях поражала как правую (56%), так и левую почки (44%). Из пальпаторных данных исследовались такие характеристики опухоли, как консистенция и ее подвижность. Из 71 пациентов с пальпируемым образованием, по консистенции в 48 (67,6%) случаях опухоль была плотной консистенции, в 23 (32,4%) случаях мягкой. По параметру подвижности в случаях 26 (17,3%) умеренно-подвижной, 32 (21,3%) малоподвижной в случаях, неподвижной в 13 (8,6%) случаях, опухоль не пальпировалась 79 (52,6%) случаях. Период от начала появления симптомов до обращения в стационар составил от 1 до 12 месяцев. Большинство больных, входящих в исследование были I и II (38% и 26,7% соответственно), при этом пациенты с III стадией заболевания составили 18,7%, а с IV стадией в 16,7% случаях. Подавляющее большинство пациентов имели светлоклеточный рак (85,3%), наиболее редко встречающимся гистологическим типом ПКР явился онкоцитарный рак почки (0,67%). Комплексное исследование больных ПКР включало в себя

лабораторно-инструментальные исследования (общий и биохимический анализы крови, коагулограмму), УЗИ, экскреторную урографию, МСКТ и МРТ исследования, гистологическое исследование послеоперационного материала. С целью оптимизации подготовки гистологического материала использовалась методика тканевой матрицы, предложенная S.J.Choietal., для которой было использовано 150 гистологических блоков (блоки-доноры) больных ПКР, вошедших в наше исследование, внедренных на 2 тканевые матрицы. Технология изготовления тканевой матрицы включала в себя следующие этапы: тщательная организация исследования, подготовка блока-реципиента и блоков-доноров, планирование и создание матричной карты, забор из блока-донора и вживление в блок реципиент гистологического материала. Были использованы следующие антитела для ИГХ окраски: PD-1/PD-L1, mTOR, VEGF-A и KIT, индекс пролиферации. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) операционного материала проводилось на серийных парафиновых срезах в лаборатории ООО "Premium Diagnostics" по адресу – г. Ташкент Учтепинский район, ул.Уйгура 618А; лицензия № 1260-00 серия А № 005951. Неотъемлемым методом лечения ПКР является хирургическое вмешательство в объеме резекции почки или нефрэктомии. Радикальная нефрэктомия является золотым стандартом для лечения почечно-клеточных карцином, в случаях если проведение резекции почки невозможно. Радикальная нефрэктомия включает в себя удаление почки вместе с жировой капсулой, фасцией Герота и регионарными лимфатическими узлами. Трансперитонеальный доступ является оптимальным при радикальной нефрэктомии, который позволяет адекватно контролировать почечные сосуды. В случае обнаружения венозного опухолевого тромбоза производилось его удаление. Лимфатическая диссекция при левостороннем расположении опухоли состояла из удаления парааортальных и аортокавальных групп лимфатических узлов, при правосторонних опухолях удалялись интрааортокавальные, ретрокавальные, латерокавальные, аортокавальные и прекавальные группы лимфатические узлы.

Оценка тяжести сопутствующих заболеваний проводилась посредством 27 ступенчатой шкалы «Оценки коморбидности взрослых-27» (Adult Comorbidity Evaluation-27, ACE-27), используемый у онкологических пациентов. В соответствии с классификацией отдельных заболеваний, общий балл коморбидности классифицируется как нет коморбидности, легкая, умеренная или тяжелая коморбидность. Расчет балла проводился автоматически посредством online-калькулятора.

С целью оценки токсических эффектов использовалась классификация ECOG Common Toxicity Criteria (2-издание 1999). Оценка общего состояния пациентов проводилась на основании шкал Карновского и ECOG. С целью статистического анализа данных использовалась программа IBMSPSS 18. Первоначальным этапом статистической обработки данных являлось выявление прогностического значения на исход неопластического процесса, изучаемых признаков посредством создания таблиц

сопряженности. Методами статистического анализа используемые в исследовании явились: для выявления общих факторов прогноза- факторный анализ с вычислением удельного веса признака в отдельности, и его влияние на исход, для определения наличия или отсутствия связи между факторами прогноза использовался непараметрический корреляционный анализ согласно методу Кэнделла; с целью определения различий между признаками- критерий углового преобразования Фишера, критерий относительного риска, критерий согласия Пирсона (χ^2). Достоверность статистических различий была охарактеризована как высокая при значении $p < 0,001$, средняя при $p < 0,01$, предельная при $p < 0,05$, недостоверная - $p > 0,05$.

Анализ безрецидивной и общей выживаемости проводился посредством методики Каплан-Майера. С целью создания прогностической номограммы использовался метод максимального правдоподобия. Сущность метода заключается в определении вероятности появления каждого признака в каждой из исследуемых групп. Расчет показателей вероятности проводится по формуле, в которой m -число наблюдений признака в исследуемой группе, N - общее количество наблюдений. Согласно формуле отношения правдоподобия рассчитывается удельный вес предполагаемого прогностического признака и представлен формулой $\ln(P1/P2)$, где $P1$ - вероятность появления изучаемого признака в группе с плохим исходом, $P2$ - вероятность появления изучаемого признака в группе с благоприятным исходом. Величина итогового индекса прогноза (Z), которая определяет индивидуальный прогноз, определяется путем суммации весовых коэффициентов всех изученных признаков, согласно которой при значении $Z \geq 0$ наблюдение относится к прогностически благоприятной группе, $Z < 0$ к группе плохого прогноза.

В третьей главе **«Системный анализ клинико-морфологических параметров прогноза ПКР»** в этой главе, нами был проведен всесторонний анализ и определение удельного веса клинико-морфологических параметров, которые влияют на прогноз ПКР. На течение и исход онкологического процесса влияют множество параметров, связанных как с биологическими свойствами опухоли, так и особенностями организма. При анализе влияния имеющихся симптомов на прогноз заболевания, было выявлено, что наиболее неблагоприятными среди них являлись общие симптомы, такие как общая слабость и потеря аппетита, которые возможно связаны с биологической активностью опухоли, и чаще наблюдались в группе неблагоприятного прогноза (87,1%, 97,1% и 56,25 и 62,25% соответственно; $p < 0,001$). Также имелась прямая корреляционная связь между симптомами общей интоксикации, распространенностью процесса и степенью некроза опухоли ($p < 0,001$). Другие симптомы как наличие пальпируемого образования и гематурия встречались реже общей симптоматики, при этом наблюдалось статистически значимое различие в распространенности между группами (58,6%, 35,7% и 35,7% и 17,5% соответственно; $p < 0,001$). Продолжительность анамнеза заболевания также оказывало влияние на исход заболевания.

Таблица 1

Характеристика опухолевого процесса

Факторы	Всего (n=150)	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=80)		χ^2	P
		Абс	%	Абс	%		
Классификация по TNM первичной опухоли:							
T1a	24	5	71,4	19	23,75	7,661	<0,01
T1b	36	10	14,3	26	32,5	6,79	<0,01
T2a	38	16	22,9	22	27,5	0,425	>0,05
T2b	9	6	8,6	3	3,75	1,539	>0,05
T3a	27	21	30	6	7,5	12,805	<0,001
T3b	10	8	11,4	2	2,5	4,783	<0,01
T3c	3	2	2,9	1	1,25	0,492	>0,05
T4	3	2	2,9	1	1,25	0,492	>0,05
Статус лимфатических узлов:							
N0	128	55	78,6	73	91,25	4,795	<0,05
N1	22	15	21,4	7	8,75	4,795	<0,05
Гистологическая структура:							
светлоклеточный	128	65	92,85	63	78,75	5,936	<0,05
папиллярный (хромофильный)	10	1	1,43	9	11,25	5,788	<0,05
хромофобный	5	0	0	5	6,25	4,526	<0,05
Онкоцитарный	1	1	1,43	0	0	1,151	>0,05
Саркоматозный	6	3	4,3	3	3,75	0,028	>0,05
Степень дифференцировки:							
G I	30	12	17,1	18	22,5	0,67	>0,05
G II	52	15	21,5	37	46,2	10,16	<0,01
G III	39	24	34,3	15	18,8	4,68	<0,05
G IV	29	19	27,1	10	12,5	5,133	<0,05
Лимфоваскулярная инвазия							
Есть	49	34	48,6	15	18,75	15,09	<0,001
Нет	101	36	51,4	65	81,25	15,09	<0,001
Инфильтрация опухоли лимфоцитами							
Есть	47	18	22,5	29	41,4	6,217	<0,01
Нет	103	41	58,6	62	77,5	6,217	<0,01
Соотношение паренхимы к строме опухоли							
Выраженная строма	44	29	36,25	15	21,4	3,956	<0,05
Скудная строма	106	55	78,6	51	63,75	3,956	<0,05

У пациентов с коротким анамнестическим периодом и быстрым развитием клинической симптоматики течение заболевания было более агрессивным, что возможно было связано с быстрым ростом опухоли, в то время как длительная продолжительность анамнеза говорит о более благоприятном прогнозе. В результате корреляционного анализа выявлено, что общая взаимосвязь тяжести сопутствующей патологии и выживаемости значительна. Также у пациентов с отсутствием или наличием сопутствующей патологии легкой степени тяжести течение и исход онкологического процесса более благоприятны ($\chi^2=4,398$, $p<0,05$ и $\chi^2=6,567$, $p<0,01$ соответственно). Согласно нашему исследованию тромбоцитоз негативно влиял на показатели безрецидивной и общей выживаемости и чаще был связан с развитием рецидивов и метастазов, что могло быть обусловлено повышенной паранеопластической активностью опухолей. У пациентов I группы сдвиг количества тромбоцитов в сторону увеличения наблюдался в 30% случаях, в то время как во II группе всего в 13,75%. Известно, что тромбоциты имеют протективное воздействие на опухолевые клетки вышедшие в кровеносное русло, путем вступления с ними во взаимосвязь, а также стимулирующим эффектом на злокачественные клетки, посредством выделения факторов роста VEGF, PDGF, тромбоспондина и др. Статистический анализ показал, что тромбоцитоз является независимым неблагоприятным фактором прогноза при ПКР. Также имелась прямая корреляционная связь между симптомами общей интоксикации, распространенностью процесса и степенью некроза опухоли ($p<0,001$). Другие симптомы как наличие пальпируемого образования и гематурия встречались реже общей симптоматики, при этом наблюдалось статистически значимое различие в распространенности между группами (58,6%, 35,7% и 35,7% и 17,5% соответственно; $p<0,001$).

Согласно нашему исследованию к неблагоприятным прогностическим параметрам ПКР связанным относятся распространенность онкологического процесса, наличие тяжелой сопутствующей патологии, такие гистологические характеристики как светлоклеточный и онкоцитарный гистотип ПКР, степень дифференцировки GIII-GIV, наличие некроза, лимфоваскулярной инвазии, выраженная строма, а также отсутствие лимфоцитарной инфильтрации опухоли. Положительным влиянием на прогноз обладают такие характеристики как отсутствие сопутствующих заболеваний, хромофобный ПКР, высокая степень дифференцировки GI-GII, отсутствие некроза, лимфоваскулярной инвазии, скудная строма и наличие инфильтрации опухоли лимфоцитами.

В четвертой главе «**Роль молекулярно-биологических маркеров в прогнозировании ПКР**» Анализ имеющихся литературных источников показал, что большинство исследований посвящено изучению молекулярно-биологических маркеров и их влияния на прогноз при ПКР, когда уже процесс носит метастатический характер, в то время как роль биомаркеров при первичном ПКР недостаточно изучена. В связи с чем, нами проведен анализ прогностического значения некоторых перспективных биомаркеров,

таких как PD-1, PD-L1, VEGF-A, КИТ и mTOR, изучены частота экспрессии данных рецепторов, влияние их на безрецидивную и общую выживаемости в зависимости от их наличия, а также корреляционные связи с другими клинико-морфологическими параметрами ПКР и их влияние на течение, ответ на лечение и исход заболевания.

Таблица 2

Прогностически значимые молекулярно-биологические параметры и их факторная нагрузка

Параметр	Всего (n=150)		Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=80)		χ^2	P
	Абс	%	абс	%	абс	%		
PD-1 положит.	40	26,7	28	40	12	15	11,932	<0,001
PD-1 отриц.	110	73,3	42	60	68	85	11,932	<0,001
PD-L1 положит.	20	13,3	14	20	6	7,5	5,048	<0,05
PD-L1 отриц.	130	86,7	56	80	74	92,5	5,048	<0,05
VEGF-A положит	84	56	54	77,1	30	37,5	23,811	<0,001
VEGF-A отриц.	66	44	16	22,9	50	62,5	23,811	<0,001
mTOR положит.	10	6,7	9	12,9	1	1,25	8,08	<0,01
mTOR отриц.	140	9,3	61	87,1	79	98,75	8,08	<0,01
КИТ положит.	6	4	1	1,4	5	6,25	2,26	>0,05
КИТ отриц.	144	96	69	98,6	75	93,75	2,26	>0,05
Индекс пролиферации Ki67								
Низкий	114	76	42	60	72	90	18,421	<0,001
Высокий	36	24	28	40	8	10	18,421	<0,001

Анализ частоты экспрессии настоящих маркеров среди обеих групп пациентов ПКР составил PD-1- 26,7%, PD-L1-13,5%, VEGF-A-56%, mTOR- 6,7%, КИТ- 2,26%.

При более детальном изучении распределения экспрессии вышеперечисленных биомаркеров было выявлено, что в группе пациентов ПКР с неблагоприятным прогнозом экспрессия рецепторов статистическизначительно достоверноотличались по сравнению с группой благоприятного прогноза. Экспрессия рецепторов равным образом была

связана с распространенностью опухолевого процесса, а также степенью дифференцировки и наличием саркоматозного компонента у пациентов ПКР.

Проведенный комплексный анализ влияния экспрессии рецепторов, показал их важное значение и статистически достоверное влияние на исход заболевания с высоким удельным весом.

В пятой главе **«Результаты лечения, выявление предикторов прогноза и разработка интегральной прогностической номограммы для больных первичным ПКР»** проведен анализ результатов лечения больных ПКР и выявлены прогностические факторы, связанные с особенностями хирургического лечения, а также разработана прогностическая номограмма.

На прогноз заболевание сильное влияние оказывает проводимое лечение. На сегодняшний день стандартом лечения ПКР является хирургического лечения, однако результаты лечения ПКР варьирует в широком диапазоне. При этом несмотря на это системное лечение дающее хорошие результаты при рецидивном и метастатическом ПКР не используется в лечении первичного ПКР, хотя может быть потенциальным вариантом профилактики возникновения рецидивов и метастазов.

В связи с чем, назрела необходимость внедрения новых подходов в персонализированном лечении и диспансерном наблюдении в зависимости от категории риска. С целью улучшения результатов лечения нами разработана прогностическая номограмма и алгоритм тактики ведения пациентов в зависимости от группы риска.

Проведенный факторный анализ позволил выделить наиболее прогностически значимые параметры прогноза ПКР. Используя метод максимального правдоподобия разработана интегральная прогностическая номограмма, позволяющая с высокой точностью определить группу риска больного ПКР. Отличием данной номограммы является то, что в нее были включены клиничко-морфологические, а также молекулярно-биологические параметры, которые не были включены в существующие на сегодня прогностические шкалы и модели.

Согласно суммарному баллу больных возможно разделить на группы риска развития рецидивов и метастазов: группа высокого риска при суммарном бале -23,1 до -10,8, среднего риска от -10,7 до +8,4 и низкого риска +8,5 до +18,0.

У пациентов с высоким риском развития рецидивов и метастазов необходимо проводить более интенсивное динамическое наблюдение и адьювантную иммунно и таргетную терапию в зависимости от вида экспрессируемых маркеров.

Критериями проведения адьювантной терапии являются:

T3, T4; Размеры опухоли более 10 см; Поражение лимфатических узлов; Наличие опухолевого тромба; Светлоклеточный ПКР с наличием гистологических характеристик, таких как низкая степень дифференцировки (GIII-GIV), наличие некроза, лимфоваскулярной инвазии, выраженной стромы опухоли, отсутствие инфильтрации лимфоцитов; онкоцитарный,

саркоматозный ПКР; Экспрессия рецепторов (VEGF-A, mTOR, PD-1, PD-L1); Высокий индекс пролиферации

Таблица 3.

Алгоритм ведения пациентов первичным ПКР в послеоперационный период в зависимости от группы риска

Стадия заболевания	Хирургическая тактика	Степень риска	Тактика ведения
Стадия I, II	Радикальная резекция/нефрэктомия	Низкий и средний риск	Наблюдение
		Высокий риск	(VEGF-A, KIT) ингибиторы ангиогенеза; ингибиторы PD-1/PD-L1; ингибиторы mTOR.
Стадия III, IV	Нефрэктомия/комбинированная операция		

Алгоритм по динамическому наблюдению представляет собой модифицированную таблицу Американской Ассоциации обучения и исследований в области урологии.

Таблица 4.

Алгоритм динамического наблюдения в зависимости от категории риска

Исследования для динамического наблюдения	Радикальная резекция или нефрэктомия
Объективный осмотр	Опрос и объективный осмотр направленный на выявление симптомов и признаков для выявления рецидива или отдаленных метастазов
Лабораторные исследования	Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, мочевая кислота, ЛДГ, щелочная фосфатаза, уровень кальция) Общий анализ крови Коагулограмма Общий анализ мочи
Сканирование костей скелета	При повышенном уровне щелочной фосфатазы, наличии клинических симптомов, таких как боли в костях и/или наличие костных образований при лучевых методах визуализации
Обследование головного мозга	Наличие неврологической симптоматики (КТ или МРТ)

	Низкий риск	Средний и высокий риск
Обследование брюшной полости	КТ или МРТ каждые 3-6 месяца в течение года, затем если по данным лучевых методов нет изменений, то 1 раз в год	КТ или МРТ каждые 3-6 месяцев в течение года, затем каждые 6 месяцев в течение 3-х лет, в дальнейшем 1 раз в год до 5 лет Использование исследований при появлении симптомов
Обследование грудной клетки	Рентгенография органов грудной клетки 1 раз в год в течение 3 лет, по истечению 3-х летнего срока при появлении симптомов	КТ через 3-х месяцев после операции, затем рентгенография органов грудной клетки или КТ каждые 6 месяцев в течение 3-х лет, затем 1 раз в год до 5 летнего срока

Использование индивидуального подхода в лечении больных первичным ПКР позволит значительно улучшить результаты лечения. Выявление групп повышенного риска развития рецидивов и метастазов является важной проблемой современной онкологии, так как позволит не только проводить профилактику у лиц с повышенным риском заболевания, но также избежать необоснованного лечения среди лиц с благоприятным прогнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования диссертации доктора философии на тему «**Современные аспекты прогнозирования и лечения почечно-клеточного рака**» были получены следующие выводы:

1. Клинико-лабораторные и морфологические параметры могут оказывать как благоприятное, так и неблагоприятное статистически значимое влияние на прогноз ПКР ($\chi^2=4,795$, $p<0,05$). Старческий возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии, изменения показателей крови: тромбоцитоз, анемия, нарушения гемостаза отрицательно влияют на исход ПКР ($\chi^2=4,398$, $p<0,05$ и $\chi^2=6,567$, $p<0,01$).

2. Биологические характеристики опухоли как: низкая степень дифференцировки (GIII-GIV), наличие некроза опухоли, ЛВИ, выраженной стромы опухоли, ($p<0,05$ - 0,001) являются неблагоприятными, в то время как высокая степень дифференцировки (GI-GII), отсутствие некроза опухоли, ЛВИ, скудная строма, инфильтрация опухоли лимфоцитами благоприятными факторами прогноза ПКР ($p<0,05$ - 0,001). Частота экспрессии маркеров среди

пациентов ПКР составила PD-1- 26,7%, PD-L1-13,5%, VEGF-A-56%, mTOR- 6,7%, KИT- 2,26%, при этом их экспрессия негативно сказывается на прогнозе заболевания ($p < 0,05 - 0,001$).

3. При локализованном ПКР 5-летняя выживаемость по стадиям составил T1a - 95,3 %, стадия T1b - 91,4 %, стадия T2 - 81,6 %, T3a- 73%, T3b- 70, T3c- 63%, T4-57,3% . Выживаемость в I группе составило- 36% и во II группе- 91,4%. ОВ- 63,7% ($p < 0,001$).

4. Использование у пациентов ПКР высокой категории риска развития рецидивов и/или метастазов иммуно- и таргетной терапии приводит к улучшению отдаленных результатов лечения $\chi^2=4,2$; $p < 0,05$ и $\chi^2=11,336$; $p < 0,001$ соответственно).

5. Разработанный алгоритм ведения пациентов на основании прогностической номограммы позволяет улучшить показатели лечения, в то время как алгоритм динамического наблюдения дает возможность своевременно диагностировать развитие рецидивов и метастазов ПКР.

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

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

GAZIEV LAZIZ TURGUNOVICH

**MODERN ASPECTS OF PREDICTION AND TREATMENT OF RENAL
CELL CANCER**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2021

The subject of doctoral dissertation is registered the High Attestation Commission at the Cabinet of Ministries of the Republic of Uzbekistan from № B2020.2.PhD/Tib1188

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

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 «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific leader:	Tillyashayhov Mirzagaleb Nigmatovich Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Mukhammedaminov Shukhrat Karimdjanovich Doctor of medical sciences, professor Abduraxmanov Doniyor Komiljanovich Doctor of medical sciences
Leading organization:	INHA university hospital, Republic of Korea

The defense of the thesis will be held on « _____ » _____ 2021 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019. 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@cancercenter.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@cancercenter.uz.

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2021 year.
(Protocol of mailing № _____ on « _____ » _____ 2021 year)

M.A.Gafur-Ahunov
Deputy 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 scientific seminar with scientific council on awarding degree, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study was to improve treatment outcomes for patients with RCC by developing a personalized approach based on predictive risk categories.

The object of the research 150 patients with renal cell carcinoma T1-4N0-1M0 who received treatment and are under dispensary supervision from 2011 to 2019 in the conditions of the Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

Scientific novelty of the research is as follows:

Previously unaccounted for prognostic parameters that influence the outcome of RCC were identified;

The share participation of a single factor in the forecast of the RCC was determined;

The influence of molecular biological markers on the results of RCC treatment was determined;

The concept of a differentiated approach to dynamic observation and treatment of patients with RCC, depending on the risk group, was formed.

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

Approved the methodological recommendation "Personalized approach in the treatment of primary renal cell carcinoma" (approved by the Ministry of Health of 08.09.2020, No. 8 n-r / 297). This methodological recommendation has improved the results of treatment of patients with RCC, depending on the group of prognostic risk. Also, dynamic control of patients with RCC was optimized, taking into account the risk group for the development of relapses and metastases.

Scientific information on improving the treatment of RCC was introduced into the practice of health care, in particular, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology and into the clinical practice of the Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (certificate of the Ministry of Health dated 09.10.2020 No. 8 n-r / 154). A prognostic nomogram was introduced to determine the risk category for RCC progression, as well as follow-up and treatment tactics among high-risk patients.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation was presented on 106 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. Тилляшайхов М.Н., Газиёв Л.Т. Венозная опухолевая инвазия при раке почки. // Бюллетень Ассоциация врачей Узбекистана, научно-практический медицинский журнал. – Ташкент, 2012, №1. – С.113-115.(14.00.00; №17)

2. Тилляшайхов М.Н., Гринберг В.В., Колесникова Е.В., Газиёв Л.Т. Результаты хирургического лечения почечно-клеточного рака с опухолевым тромбом почечной и нижней полой вены. // Бюллетень Ассоциация врачей Узбекистана, научно-практический медицинский журнал. – Ташкент, 2012, №1. – С.48-51.(14.00.00; №17).

3. Тилляшайхов М.Н., Газиёв Л.Т., Каххаров А.Ж. Results of analysis of clinical and morphological prognosis factors for renal cell cancer // World journal of pharmaceutical and medical research. Индия, 2020. №6 (3), P.132-135 (14.00.00; SJIF 5.922).

4. Тилляшайхов М.Н., Газиёв Л.Т. Targeted therapy for renal cell metastatic cancer // World journal of pharmaceutical and medical research. Индия, 2020. №6 (3), 05-07 P.5-7(14.00.00; SJIF 5.922).

5. Тилляшайхов М.Н., Тилляшайхова Р.М., Юсупов Ш.Х., Газиёв Л.Т. Renal cell cancer prognostic factors // Журнал биомедицины и практики. Ташкент, 2020. №4.- С.307-313 (14.00.00; №24)

II бўлим (II часть; II part)

8. Тилляшайхов М.Н., Газиёв Л.Т., Каххаров А.Ж. Оценка экспрессии PD-L1 у больных с почечно-клеточным раком. // Евразийский онкологический журнал. Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 23-25 апреля 2020. Казань, Россия. С-516.

9. Тилляшайхов М.Н., Газиёв Л.Т. Возможности и роль предоперационной ультразвуковой диагностики интралюминального опухолевой инвазии почечной и нижней полой вены при раке почки // Евразийский онкологический журнал. Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 23-25 апреля 2020. Казань, Россия. С-515.

10. Тилляшайхов М.Н., Газиёв Л.Т. Прогностические факторы почечно-клеточного рака. // Материалы VI Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2020». 25-28 июня Санкт-Петербург, Россия. С-204.

11. Тилляшайхов М.Н., Тилляшайхова Р.М., Юсупов Ш.Х., Газиёв Л.Т. Современные аспекты прогнозирования почечно-клеточного рака // Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Summer Debates: abstract of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference, August 17-18, 2020. Днепр, Украина. С-476.

12. Тилляшайхов М.Н., Газиёв Л.Т. Современные аспекты

прогнозирования почечно-клеточного рака // Журнал урология. Материалы XX конгресса Российского общества урологов. 26-29 ноября 2020. Москва, Россия.С-201.

13. Тилляшайхов М.Н., Газиев Л.Т., Махаров К.Т. Программа для выбора стратегии лечения пациентов почечно-клеточным раком в зависимости от категории риска: Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин за № DGU 2020 1038 от 23.06.2020 г.

14. Тилляшайхов М.Н., Имамов А.А., Газиев Л.Т.Персонализированный подход в лечении первичного почечно-клеточного рака: Методические рекомендации.-Ташкент,2020.

Автореферат “Клиник ва экспериментал онкология” журналида таҳрирдан
ўтказилган.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 5/21.

Гувоҳнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.