

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР**

**На правах рукописи  
УДК: 616.3-006.6+615.2.03**

**ЮСУПОВА Наргиза Бахрамовна**

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ЭНДОАРТЕРИАЛЬНАЯ  
РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В  
СОЧЕТАНИИ С МЕТРОНИДАЗОЛОМ ПРИ  
НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА**

**14.00.14 – Онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Ташкент – 2008**

**Работа выполнена в Республиканском онкологическом научном центре МЗ РУз (директор – профессор НАВРУЗОВ С. Н.) и в Ташкентской медицинской академии (ректор – академик КАРИМОВ Ш. И.)**

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Джураев Миржалол Дехканович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Фазылов Акрам Акмалович**

доктор медицинских наук  
**Абдихакимов Абдулла Нусратуллаевич**

**Ведущая организация:** Самаркандский государственный медицинский институт

**Защита состоится « \_\_\_\_\_ » « \_\_\_\_\_ » 2008 года в « \_\_\_\_\_ » часов на заседании Специализированного Совета ДК 087.82.01 при Республиканском Онкологическом Научном Центре МЗ РУз по адресу: 100174, Ташкент, ул. Фароби, 383.**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканском Онкологическом Научном Центре МЗ РУз.**

**Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2008 г.**

**Ученый секретарь  
Специализированного совета,  
кандидат медицинских наук**

**О. Н. АБДУРАХИМОВ**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность темы:** Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, он остаётся одной из самых распространенных форм злокачественных опухолей человека (Аруин Л. И., 1999; Двойрин В. В. и соавт., 1997; Dalton R. R., 1999; Faivre J. et al., 2003). Ежегодно в мире раком желудка заболевают более 1 млн человек. Заболеваемость раком желудка неоднородна и значительно различается в разных странах и регионах мира, что говорит о влиянии климатогеографических, бытовых, пищевых и других факторов на его возникновение. Максимальный уровень заболеваемости раком желудка в мире отмечен у мужчин Японии (114,7 на 100 000 населения), а минимальный - у белых женщин США (3,1 на 100 000). Высокая заболеваемость раком желудка зарегистрирована в Китае, Белоруссии, России, Эстонии, Латвии, Новой Зеландии (Мамонтов А. С. и соавт., 2004). По данным В. И. Чиссова в Российской Федерации рак желудка в структуре онкопатологии составляет -12,3% и среди смертей от злокачественных заболеваний - 16,3%. Ежегодно заболевают 46 тысяч человек, а одногодичная летальность составляет 56%.

По данным РОНЦ МЗ РУз в 2006 г. первично зарегистрировано 1762 больных раком желудка. В структуре онкопатологии рак желудка составляет 6,6%, занимая 1 место среди мужчин и 3 место среди женщин.

Мировой опыт работы в области желудочной хирургии показывает, что лишь 30% больным можно выполнять операции радикального характера, для остальных 70% больных основным методом лечения является химиолучевая и симптоматическая терапия.

Одной из актуальных проблем в лечении рака желудка являются метастазы в печень. По данным многочисленных авторов до 60% случаев при T3 и T4 встречаются метастазирование в печени, которое минимализирует эффект проводимого лечения (Ганцев Ш. Х., 2004; Гарин А. М и соавт., 1995; Holscher A. H. et al., 1999). По данным М. Д Джураева (2003) средняя продолжительность жизни больных после тотальной гастрэктомии при наличии метастазов в печени составила от 3,5 до 5,2 месяцев, а после традиционной системной химиотерапии 4,5 месяцев (Гаспарян С. А и соавт., 1979; Джураев М. Д и соавт., 1997). Кроме того, в современной практике широко известны и отрицательные стороны химиотерапии, связанные с распространением действия химиоагента не только на опухолевые, но и на здоровые ткани, и в первую очередь на костный мозг и кишечник, клетки, которых обладают высокой пролиферативной способностью. Для устранения нежелательных побочных эффектов и осложнений, как ранних (тошнота, рвота, энтерит, цистит, флебит), так и поздних (лейкопения, тромбоцитопения, алоpecia, токсические действия на внутренние органы), разрабатываются новые подходы к методам введения препаратов в организм. Одним из них является длительная эндоартериальная регионарная химиотерапия в сочетании с метронида-

золом, при котором лекарственный агент попадает, прежде всего, в артерию, кровоснабжающую опухоль. Медленный ток крови в капиллярном русле способствует высокой адсорбции лекарственного вещества клетками и тканями, при этом в поражённом органе создаётся высокая концентрация вводимого агента (Ярмоненко С. П. и соавт., 1990).

При проведении длительной эндоартериальной регионарной химиотерапии химиопрепарат попадает непосредственно в зону опухолевого роста и тем самым вызывает выраженный местный противоопухолевой эффект и минимальный уровень побочных явлений.

Подавляющее большинство наблюдений указывает на неадекватность кислородного статуса, если не опухоли в целом, то, по крайней мере, отдельных их участков. Здесь за счёт контролируемого деления клеток участки паренхимы, разделяющие капилляры, становятся настолько большими, что приток кислорода перестаёт покрывать энергетические потребности клеток, а препарат метронидазол обладает повышенной оксигенностью, в связи, с чем мы можем достигнуть гибели опухолевой ткани (Джураев М. Д. и соавт., 2000).

**Степень изученности проблемы:** методика введения, режим длительной эндоартериальной регионарной химиотерапии, а также её непосредственная и отдалённая эффективность при нерезектабельном раке желудка до настоящего времени ещё полностью не изучены. В связи с чем, работы направленные на изучение эффективности длительной эндоартериальной регионарной химиотерапии и её целесообразности применения, а также разработки показаний и противопоказаний в лечении нерезектабельного рака желудка остаются весьма актуальными в практике клинической онкологии

**Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.** Диссертационная работа выполнена в рамках научной исследовательской работы РОНЦ МЗ РУз (номер государственной регистрации №П-14.225).

**Цель исследования:**

Повысить эффективность лечения нерезектабельного рака желудка путём внедрения в практику методики длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии с применением модификатора метронидазола.

**Задачи исследования.**

1. Внедрить в клиническую практику методику длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии с применением модификатора метронидазола путём катетеризации чревного ствола при нерезектабельном раке желудка.

2. Изучить непосредственные и отдалённые результаты длительной эндоартериальной регионарной химиотерапии и системной химиотерапии с использованием метронидазола по установленным критериям и критериям ВОЗ.

3. Разработать показания и противопоказания к проведению длительной эндоартериальной регионарной химиотерапии при нерезектабельном раке желудка.

4. Определить роль и прогностическое значение онкомаркёра РЭА в оценке эффективности лечения нерезектабельного рака желудка.

5. Изучить патоморфоз биопсийного материала из желудка в сравнительном аспекте после длительной эндоартериальной регионарной химиотерапии и системной химиотерапии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Метод эндоартериальной химиотерапии отличается от традиционных способов высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Включение в комплекс лечения химического модификатора метронидазола в гипоксических условиях обеспечивает быстрое образование кислорода, что является одним из основных условий эффективности химиотерапии.

2. Применения ДЭРХ снижает уровень онкомаркера РЭА в крови приближаясь к норме, что не наблюдается при системной химиотерапии.

3. Лечебный патоморфоз III-IV степени наблюдали после ДЭРХ и патоморфоз I-II степени после традиционной системной химиотерапии.

#### **Научная новизна.**

Впервые использован метод длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии с применением химического модификатора при нерезектабельном раке желудка. Разработаны оптимальные схемы и сроки введения длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии. Впервые путём сравнительного анализа с традиционными методами лечения достоверно доказана эффективность длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии при нерезектабельном раке желудка. Разработаны показания и противопоказания к проведению предлагаемой методики. Изучены роль и прогностическое значение онкомаркёра РЭА в оценке эффективности длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии и системной химиотерапии с использованием модификатора метронидазола при нерезектабельном раке желудка. Изучена степень лечебного патоморфоза в зависимости от методов лечения.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования:**

В результате проведенных исследований предложен в практику клинической онкологии высокоэффективный метод длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии с использованием модификатора метронидазола, который в отличие от традиционных методов лечения достоверно увеличивает продолжительность и качество жизни больных. Предложен оптимальный срок и режим введения полихимиотерапии в сочетании с метронидазолом.

Установлена, что определение уровня онкомаркёра РЭА будет иметь прогностическое значение при лечении нерезектабельного рака желудка.

Путем морфологического исследования доказана, что при применении ДЭРХ более у 63% больных наступает III-IV степень патоморфоза.

**Реализация результатов.** Результаты проведенных исследований по методу длительной эндоартериальной химиотерапии применяются в отделении абдоминальной хирургии РОНЦ МЗ РУз. Материалы диссертационной работы применяются в учебном процессе на кафедре онкологии и лучевой диагностики ТМА при подготовке клинических ординаторов, магистров, а также в повышении квалификации врачей, проходящих усовершенствование на базе РОНЦ МЗ РУз.

**Апробация работы:** Результаты доложены и обсуждены на: конференции молодых ученых онкологов и радиологов Узбекистана (Фергана, 2006), IV съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Баку, 2006), региональной научно-практической конференции гастроэнтерологов Узбекистана (Ташкент, 2006), 8 Славяно-Балтийском научном форуме (СПб, 2006), XIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007), конференции молодых ученых ТМА (Ташкент, 2007), 9 Славяно-Балтийском научном форуме (СПб, 2007), кафедре онкологии и лучевой диагностики ТМА (Ташкент, 2007), кафедре общей хирургии, госпитальной и факультетской хирургии ТМА (Ташкент, 2007), конференции Европейского Союза медиков онкологов (Лугано, 2007), научном семинаре РОНЦ МЗ РУз (Ташкент, 2007).

**Опубликованность результатов:**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 журнальные статьи, 6 тезисов докладов и 1 информационного письма.

**Структура и объем диссертации:**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 179 источников, из них 83 работы авторов стран СНГ и 96 авторов дальнего зарубежья. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 34 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Для выполнения поставленных задач исследования проведены 95 больным с нерезектабельным раком желудка (НРЖ), находившихся в абдоминальном отделении РОНЦ МЗ РУз с 2002 по 2006 годы.

С целью получения адекватной оценки результатов лечения все больные были разделены на 2 группы в зависимости от метода лечения. 1 группу - основную составили 50 (52,6%) больных, которые получали лечение ДЭРХ с применением химиомодификатора Метронидазола, в свою очередь, эта группа была разделена на 2 подгруппы; 1а – 22 (44,0%) больные без метастазов в печени и 1б – 28 (56,0%) с метастазами в печень.

Всем больным из основной группы ДЭРХ проводился 1 раз, в последующем 22 больных получили 1 курс и 28 больных 2 курса системной химиотерапии с интервалом 1,0-1,5 месяца в условиях РОНЦ или по месту жительства.

Во 2 группу - контрольную вошли 45 (47,4%) больных, получавших системную химиотерапию с Метронидазолом, которая также была подразделена на 2 подгруппы: 2а – 24 (53,3%) больных без метастазов в печени и 1б – 21 (46,7%) с метастазами в печени. Из них 23 больных получили 1 курс и 22 больных 2 курса системной химиотерапии в условиях РОНЦ или по месту жительства.

Из 95 больных мужчин – 68 (71,6%), женщин – 27 (28,4%). Возраст больных колебался от 32 до 75 лет.

Анализ возрастных особенностей РЖ показывает, что в основном он встречается после 40 лет и с возрастом нарастает, а у лиц свыше 71 года снижается. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 61-70 лет. Соотношение мужчин и женщин примерно 2,5:1.

При распределении больных по степени распространенности мы использовали международную классификацию (1998). По данной классификации в наших наблюдениях T4N2M1 имело место у 28 (29,4%) больных, T4N1M1 у 24 (25,3%), T4NxM1 у 12 (12,6%), T4N2M0 у 31 (32,7%) больных.

Анализ морфологической верификации показал, что рак желудка была диагностирован у всех 95 больных.

Частота встречаемости жалоб в обеих группах приблизительно одинакова, это связано с тем, что при отборе больных руководствовались принципом сопоставимости групп, так как он позволяет дать объективную оценку проведенным методам лечения.

Специфическая раковая иммунодепрессия отчетливо прослеживается в обеих группах, так как опухоль также использует свои механизмы подавления иммунной системы для уменьшения естественной противоопухолевой резистентности организма. Количество лимфоцитов снижается в пределах от 56,7 до 49,7, причем снижение более выражено в подгруппах, где у больных есть метастазы в печени.

Для комплексного обследования пациентов использовали: рентгеноскопия ЖКТ, эзофагогастроскопия, доплерография, компьютерная томография, ангиография, биохимические исследования крови, общие анализы крови, определение опухолевых маркеров РЭА и АФП, иммунологические, ультразвуковые, морфологические исследования, а для анализа полученных результатов исследований использованы методы медицинской статистики.

Для объективной оценки результатов лечения целесообразно сравнить их в подгруппах 1а и 2а, а также 1б и 2б, так как больные в этих подгруппах имели перед лечением одинаковые стартовые возможности.

1а подгруппа больных НРЖ, получившая ДЭРХ с модификатором были в возрасте от 32 до 72 лет. Мужчин – 15 (68,2%), женщин – 7 (31,8%). При

поступлении у 10 (45,4%) из 22 больных общее состояние оценено как тяжелое, у 8 (36,3%) средней тяжести и у 4 (18,2%) относительно удовлетворительное.

При комплексном исследовании тотальное поражение желудка злокачественной опухолью было установлено у 8 больных, антрального отдела - у 1, проксимального отдела – у 3, поражение проксимального отдела с переходом на нижнюю треть пищевода - у 10 больных.

Из 22 больных у 3 отмечалось прорастание опухоли в поджелудочную железу и забрюшинное пространство, у 5 больных – в ворота печени. Комбинированное поражение встречалось у 21 больного.

12 больных были в стадии  $T_4N_2M_0$  и 5 больных в стадии  $T_4N_xM_0$ .

Признаки выраженной интоксикации, которые проявлялись в виде тошноты, рвоты, слабости, отсутствии аппетита, запоры, диареи, общего недомогания, потеря веса и др. присутствовали у 20 (90,9%) больных.

Болевой синдром присутствовал у всех 22 (100%) больных, из них нестерпимые боли у 11 больных, по шкале вербальных оценок оценивался в 4 балла, сильные боли у 6 больных оценивался в 3 балла и умеренные боли у 6 больных оценивался в 2 балла.

По состоянию гематологических и иммунологических показателей выраженная анемия, лейкопения, повышение уровня билирубина, печеночных ферментов и других азотистых соединений были отмечены у 54,5% больных, умеренно выраженные у 27,3%, относительно нормальные у 18,2% больных.

Диагноз морфологически верифицирован у всех 22 больных, из них у 72,7% больных выявлена аденокарцинома, железисто- плоскоклеточный рак - у 9%, недифференцированный рак - у 18,2% больных.

Уровень онкомаркера РЭА составил 10,6 нг/мл.

Для проведения длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии эндоартериальный катетер устанавливался в чревной ствол по методике Сельдингера и длительно в течение 120 часов непрерывно вводились 5 -Фторурацил РД=1г, СОД=5г+ Доксорубин СОД=60-80мг/м<sup>2</sup> в/а. Метронидазол РД=100мл, СОД=500мл, в/в ежедневно. Для предотвращения возникновения тромбоза катетера, под контролем времени свёртывания, вводили подкожно Гепарин 5000 ЕД 4 раза в сутки. После окончания ДЭРХ накладывали давящую повязку, с забинтованными эластическими бинтами на нижние конечности.

Во 2а подгруппе больным проведена системная химиотерапия в сочетании с Метронидазолом. Больные были в возрасте от 38 до 76 лет. Мужчин – 16 (66,7%), женщин – 8 (33,3%). При поступлении у 10 (41,6%) больных из 24 состояние оценено как тяжелое, а у 14 (58,3%) средней тяжести. Явления выраженной интоксикации, которые проявлялись в виде характерных симптомокомплексов, были у 18 (75%) больных. Болевой синдром присутствовал у 21 (87,5%) больных, из них нестерпимые боли у 12 больных, по шкале вер-



бальных оценок оценивался в 4 балла, сильные боли у 6 больных оценивался в 3 балла и умеренные боли у 3 больных оценивался в 2 балла.

Тотальное поражение желудка было установлено у 7 больных, антрального отдела - у 2, проксимального отдела – у 2, поражение проксимального отдела с переходом на нижнюю треть пищевода - у 4 больных.

Из 24 больных у 2 отмечалось прорастание опухоли в поджелудочную железу и забрюшинное пространство, у 3 больных – в ворота печени. Комбинированное поражение встречалось у 20 больного.

15 больных были в стадии  $T_4N_2M_0$  и 9 больных в стадии  $T_4N_xM_0$ .

Выраженная анемия, лейкопения, повышение уровня билирубина, печеночных ферментов и других азотистых соединений были отмечены у 62,5% больных, умеренно выраженная у 16,7% и относительно нормальные показатели у 8,3% больных.

Диагноз морфологически верифицирован у всех 24 больных, из них у 62,5% больных выявлена аденокарцинома, железисто- плоскоклеточный рак - 12,5% и недифференцированный рак у 12,5% больных.

Уровень онкомаркера РЭА составил 12,8 нг/мл

Химиотерапия проводилась внутривенно препаратами 5-Фторурацил по 1 г. №5, ОД 5 г. и Доксорубин ОД 60-80мг/м<sup>2</sup> №2, по схеме в зависимости от массы тела пациента, на фоне модификатора Метронидазол по 100мл №5, ОД=500мл в/в. Курс лечения в среднем составлял 7-8 дней. Лечение проводилось с соблюдением всех правил системной химиотерапии. Осложнений связанных с проведением процедуры не отмечалось.

Непосредственные результаты ДЭРХ и системной химиотерапии 1а и 2а подгрупп изучались спустя 3 недели после лечения по следующим критериям: частоте общетоксических симптомов, степени интенсивности болевого синдрома по шкале вербальных оценок(ШВО), динамики гематологических и иммунологических показателей, изменению уровня РЭА, оценке состояния первичного очага и степени распространенности, оценке качества жизни по шкале Карновского и изучению отдалённых результатов лечения.

В наших исследованиях мы для изучения эффективности ДЭРХ изучили степень морфологических изменений в опухоли. Для этого мы проводили традиционную световую микроскопию исследование опухолевой ткани.

К одним из важных критериев изучение эффективности химиотерапии относится морфологическая оценка степени и характера патоморфоза опухоли. Мы в наших исследованиях воспользовались классификацией Лавниковой Г. А. (1976), разработанная с учетом степени патоморфологической регрессии опухоли, которая определялась по уровню клеточных потерь.

Провели морфологическое исследование гистологических препаратов опухолевых образцов 30 больным из основной группы и 25 больным из контрольной группы до проведения соответствующего лечения, и после лечения на 12-14 дни.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Воздействие противоопухолевых препаратов за счет медленного дозированного эндоартериального введения в 1а подгруппе не только не вызывало усиления общих симптомов заболевания, а привело в отдельных случаях к их уменьшению и состояние больных улучшилось. Во 2а подгруппе наблюдалась противоположная картина: все симптомы обострились, и их встречаемость резко возросла почти в 2 раза (головные боли, головокружение, плохой сон, рвота, тошнота).

После проведения ДЭРХ на фоне модификатора мы изучали также степень токсичности по критерии CTC-NCIC. В 1а подгруппе основные токсические проявления укладывались в I-II степень. Данные осложнения нами были ликвидированы консервативными методами. Полный курс лечения получили все наблюдаемые больные.

Во 2а подгруппе основные токсические проявления укладывались в II-III степень. Данные осложнения нами тоже были ликвидированы консервативными методами. Всем больным с целью снятия интоксикации проводились дезинтоксикационные, кардиотропные и гепатотропные терапии. Тем не менее, из-за выраженности побочного эффекта 4 больным сроком на 2-3 дня были сделаны вынужденные перерывы.

Другим не менее важным критерием является оценка динамики болевого синдрома до и после лечения. В 1а подгруппе у всех 22 больных отмечался болевой синдром различной интенсивности.

Согласно ШВО у наших пациентов после проведения ДЭРХ на фоне модификатора, интенсивность болевого синдрома практически у 17 (77,3%) больных полностью прекратились, у 5 (22,7%) больных значительно уменьшились. Без эффекта и нарастание болевого синдрома не наблюдалось ни у одного больного. А в контрольной группе полное прекращение болевого синдрома наблюдалось у 2 (4,2%) больных, уменьшение у 4 (16,7%) больных, без эффекта у 11 (45,8%) и нарастание болей у 7 (29,2%) больных.

Третьим критерием оценки непосредственного эффекта лечения является влияние метода лечения на картину периферической крови.

В обсуждаемой группе выраженная анемия, лейкопения и умеренно выраженные изменения в биохимических анализах были отмечены у 16 больных из 22 (из них у 9 выраженная и у 7 умеренно выраженная).

Интерпретация полученных данных до и после лечения свидетельствует о том, что в целом длительная эндоартериальная химиотерапия практически не влияет на показатели эритро- и лейкопоза, чем при системной полихимиотерапии. Уровень гемоглобина после лечения в 1а подгруппе оставался без изменений на уровне до 94,2 г/л, а в 2а понизился до 81,0 г/л ( $P < 0,001$ ). СОЭ после лечения увеличился в обеих подгруппах. Показатели имели достоверные сдвиги в 1а подгруппе, причем в положительную сторону, остальные показатели в динамике не перетерпели изменений, что свидетельствует о том, что методика ДЭРХ не угнетает функции кроветворения.

Анализ иммунологических показателей свидетельствует о том, что и после проведения ДЭРХ практически Т и В-клеточные иммунные системы оставались стабильными, не отмечено активизации и Т-супрессоров. Но совсем иная картина наблюдается в 2а подгруппе, все показатели иммунитета продолжали снижаться, что свидетельствует о продолжающемся процессе иммунной депрессии, т.е. происходит угнетение Т-клеточного звена.

Исследование онкомаркера РЭА после лечения показал, что его уровень значительно снизился в 1а подгруппе и составил 3,1 нг/мл, а после системной ПХТ сохранился также как до лечения (табл. 1).

Проведенные контрольные исследования (рентгеноскопия ЖКТ, ЭФГДС, УЗИ, КТ) в 1а подгруппе показали, что в целом полный эффект не наступил ни у кого, частичный клинический эффект отмечен у 17 (77,3%) больных, без эффекта у 5 (22,7%). Прогрессирование не отмечено ни у одного больного (рис. 1). СПЖ в 1а подгруппе больных составила  $12,2 \pm 0,3$  месяца.

Во 2а подгруппе полный клинический эффект не наступил ни у кого, частичный клинический эффект зарегистрирован у 10 (41,6%) больных, без эффекта у 7 (29,2%) и у 7 (29,2%) больных отмечено прогрессирование процесса. СПЖ у этой категории больных получивших системную химиотерапию  $8,3 \pm 0,5$  мес.

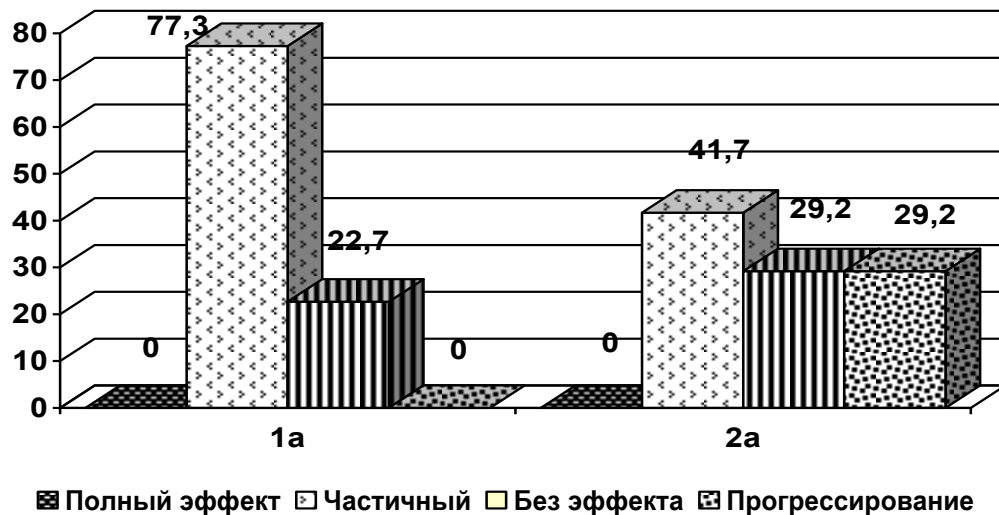


Рис. 1. Исходы лечения в 1а и 2а подгруппе

Качество жизни больных по шкале Карновского до ДЭРХ в 1а подгруппе составила 60%, а после лечения 80%, то есть наблюдалось улучшение качества жизни больных на 20%, а во 2а подгруппе качество жизни больных по шкале Карновского до лечения составила 60% и после лечения 60%, то есть улучшение качества жизни больных не наблюдалось.

Критических осложнений связанных с проведением процедуры не наблюдалось. У 2 больных после удаления катетера наблюдалась подкожная гематома, которые устранялись консервативными методами.



Вызывает особый интерес тот факт, что в наших наблюдениях количество проведенных курсов полихимиотерапии после ДЭРХ не повлияла на среднюю продолжительность жизни: в 1а подгруппе мы проводили 10 больным – 1 курс ПХТ, 12 – 2 курса, и СПЖ соответственно составило  $12,2 \pm 0,1$  и  $12,5 \pm 0,6$ , что свидетельствует о недостоверности различий между ними ( $P > 0,05$ ).

В отличие от пациентов 1а и 2а подгрупп у пациентов 1б и 2б подгрупп помимо местного распространения опухоли имелись и метастазы в печени. Во многих клиниках стран СНГ и зарубежных стран эти категории больных считаются запущенными, инкурабельными и им рекомендуется в основном симптоматическая терапия. Но, благодаря разработке методики эндоартериальной химиотерапии у нас появилась реальная возможность проводить наблюдение за пациентами и объективно оценить полученные результаты. Учитывая, что у этой группы больных могут быть во всей паренхиме метастазы печени, для равномерного распределения вводимых химиопрепаратов, мы катетеризировали чревной ствол и устанавливали катетер в устье чревного ствола, так как подключение к системе всех заинтересованных висцеральных ветвей, селезеночных, левой желудочной и общей печеночной артерии обеспечивает равномерное распределение и омывание химиопрепаратами всей пораженной региональной зоны.

Данному лечению в 1б подгруппе подверглись 28 больных НРЖ с метастазами в печени. Больные были в возрасте от 36 до 75 лет. Мужчин – 19 (67,9%), женщин – 9 (32,1%). При поступлении тяжелое состояние оценено у 16 (57,1%) больных, средней тяжести у 10 (35,7%) больных, относительно удовлетворительное состояние - 4 (4,3%).

При комплексном обследовании тотальное поражение желудка было установлено у 11 больных, рак проксимального отдела – у 5 больных, проксимальный отдел с переходом на н/3 пищевода у 3 больных, рак тела и антрального отдела у 8 больных, антрального с переходом на тело у 4 больных.

У 4 больных установлено прорастание рака желудка в поджелудочную железу и забрюшинное пространство, у 6 больных прорастание в ворота печени, у 18 больных комбинированное поражение. Метастазы рака желудка в печени были обнаружены у всех исследованных 28 больных, из них: одиночные у 6 (21,4%), а множественные у 22 (78,6%) больных. Поражение одной доли у 8 (28,5%) больных, двух долей у 20 (71,4%) больных. По данным ультрасонографии и КТ размеры метастатических узлов были в диаметре от 1,0 до 4,0 см.

11 больных были в стадии  $T_4N_2M_1$ , 8 больных в стадии  $T_4N_1M_1$  и 9 больных в стадии  $T_4N_xM_1$ . Признаки выраженной опухолевой интоксикации зафиксированы при поступлении у 24 (89,2%) больных. Нестерпимые боли беспокоили у 13 (46,4%) больных, сильные боли у 7 (25%), умеренные боли у 5 (17,8%) и у 3 (10,8%) больных слабые боли.

Выраженная анемия, лейкопения, нарушения в системе биохимических и иммунологических показателей были зафиксированы у 15 (53,5%) больных, умеренные нарушения у 11 (39,2%) и относительно нормальные у 2 (7,14%) больных.

Диагноз морфологически верифицирован у всех 28 больных, из них у 67,3% больных выявлена аденокарцинома, железисто- плоскоклеточный рак у 14,2%, недифференцированный рак у 17,8% больных.

Уровень онкомаркера РЭА составил в среднем 8 нг/мл.

Состояние больных по шкале Карновского в среднем оценивалось 60%.

Оценка эффективности ДЭРХ в этой 16 подгруппе больных проводилась по тем же критериям, что и в предыдущих подгруппах.

Во 26 подгруппе 21 больной с НРЖ с метастазами в печени получил традиционную системную химиотерапию. Больные были в возрасте от 38 до 70 лет. Мужчин – 15 (71,4%), женщин – 6 (28,6%). При поступлении из 21 у 9 (42,8%) состояние считалось тяжелым и у оставшихся 12 (57,2%) больных средней тяжести. Метастазы в печень обнаружены у всех 21 больных, из них одиночные у 6 (28,6%) больных, множественные у 15 (71,4%) больных. Поражение одной доли у 8 (38,1%) больных, а двух долей у 13 (61,9%) больных. 10 больных были в стадии  $T_4N_2M_1$ , 6 больных в стадии  $T_4N_1M_1$  и 5 больных в стадии  $T_4N_xM_1$

Симптомокомплексы, свидетельствующие о наличии опухолевой интоксикации, проявлялись у всех 21 (100%) больного. Болевой синдром на момент лечения беспокоил всех 21 больных, из них нестерпимые боли у 10 (47,7%) больных, сильные боли у 6 (28,6%), умеренные боли у 4 (19,1%) и слабые у 1 (4,8%) больных. Выраженная анемия, лейкопения, отрицательные сдвиги в биохимических показателях, снижение иммунологического статуса были отмечены в целом у 14 (66,6%) больных, умеренное нарушение у 5 (23,8%) и относительно нормальные у 2 (9,5%) больных.

Диагноз морфологически был верифицирован у всех 21 больных, из них у 66,7% больных выявлена аденокарцинома, железисто- плоскоклеточный рак у 19,1% и недифференцированный рак у 14,2% больных.

Уровень онкомаркера РЭА составил в среднем 7 нг/мл.

Состояние больных по шкале Карновского в среднем оценивалось 60%.

Химиотерапия проводилась внутривенно препаратами 5-Фторурацил по 1 г. №5, ОД 5 г. и Доксорубин ОД 60-80 мг/м<sup>2</sup> №2, по схеме в зависимости от массы тела пациента. На фоне модификатора Метронидазол по 100 мг/м<sup>2</sup> №5, ОД=500мл в/в. Курс лечения в среднем составлял 7-8 дней. Лечение проводилось с соблюдением всех правил системной химиотерапии. Осложнений связанных с проведением процедуры не отмечалось.

Признаки общей интоксикации до лечения присутствовали в целом у 26 (92,8%) больных этой группы. Встречаемость общих симптомов заболевания после проведения ДЭРХ достоверно уменьшилась, а после проведения СХТ наоборот возросла.

Основные токсические проявления в 1б подгруппе укладывались в I- II степень. Данные осложнения нами были ликвидированы консервативными методами. Полный курс лечения получили все наблюдаемые больные, а во 2б подгруппе укладывались в III-IV степень, при котором 4 больным мы вынуждены были сделать перерыв в лечении на 2-3 дня, вследствие развившейся у них выраженной тошноты и рвоты, выраженной анемии, лейкопении и лимфоцитопении.

В исследуемой 1б подгруппе болевой синдром присутствовал у всех 28 (100%) больных. Согласно ШВО после проведения ДЭРХ на фоне модификатора, интенсивность болевого синдрома практически у 21 (75%) больных полностью прекратились, значительно уменьшились у 5 (17,8%) больных и у 2 (7,1%) больных эффекта не наблюдалось, а во 2б подгруппе после проведения системной ПХТ на фоне модификатора, боли полностью прекратились у 3 (14,2%) больных, у 6 (28,6%) больных отмечалось уменьшение болей, у 4 (19,1%) больных практически противоболевой эффект не наблюдался, а у остальных 8 (38,1%) больных наблюдалось нарастание болей.

В 1б подгруппе после ДЭРХ уровень гемоглобина оставалось почти без изменения, а во 2б подгруппе после СХТ - уменьшился на 19,8%, явления анемии, лейкопении, изменения биохимических параметров были зафиксированы у 52,3% больных. Благодаря проведению гемостимулирующей, гепато и кардиотерапии, гемо и плазмотрансфузионной терапии всем больным удалось завершить курс химиотерапии по схеме в указанный срок.

Приведенные факты еще раз подтверждают, что ДЭРХ не угнетает гемо- и лейкопоз и не приводит к подавлению иммунной системы (табл. 2).

Исследование онкомаркера РЭА после ДЭРХ показало, что его уровень значительно снизился и составил 8,2 нг/мл. Проведенная системная химиотерапия не только не привела к снижению уровня онкомаркера РЭА, а наоборот появилась тенденция к увеличению, составила 14 нг/мл.

Проведенные контрольные исследования в 1б наблюдениях показали, что в целом полный эффект не наступил ни у кого, частичный клинический эффект отмечен у 20 (64,3%) больных, без эффекта у 8 (35,7%). Прогрессирование не отмечено ни у кого.

После системной химиотерапии у больных 2б подгруппы, полный эффект не наступил ни у кого, частичный клинический эффект был отмечен у 8 (38,1%) больных, без эффекта у 6 (28,6%) больных и прогрессирование у 7 (33,3%) больных (рис. 2).

Качество жизни больных по шкале Карновского в 1б подгруппе до лечения составило 60%, после лечения - 70%, то есть наблюдалось улучшение качества жизни больных на 10% а у 2б подгруппы больных до лечения составила 60% и после лечения 60%, то есть оставалось без изменения.

У 3 больных после удаления катетера при проведении ДЭРХ наблюдалась подкожная гематома, которые легко были устранены консервативными методами. Особых осложнений связанных с проведением процедуры ДЭРХ





не наблюдались.

Среднее значение СПЖ в 1б подгруппе больных составила  $8,0 \pm 0,5$  мес. 12 больным 1б группы проводили 1 курс ПХТ, 16 – 2 курса ПХТ, СПЖ у 12 составило –  $8,1 \pm 0,5$  мес и у 16 –  $7,9 \pm 0,5$  мес соответственно. Мы подтверждаем, наш вывод, что СПЖ после ДЭРХ не зависит от количества проведенных ПХТ.

А во 2б подгруппе СПЖ составила  $4,5 \pm 0,4$ .

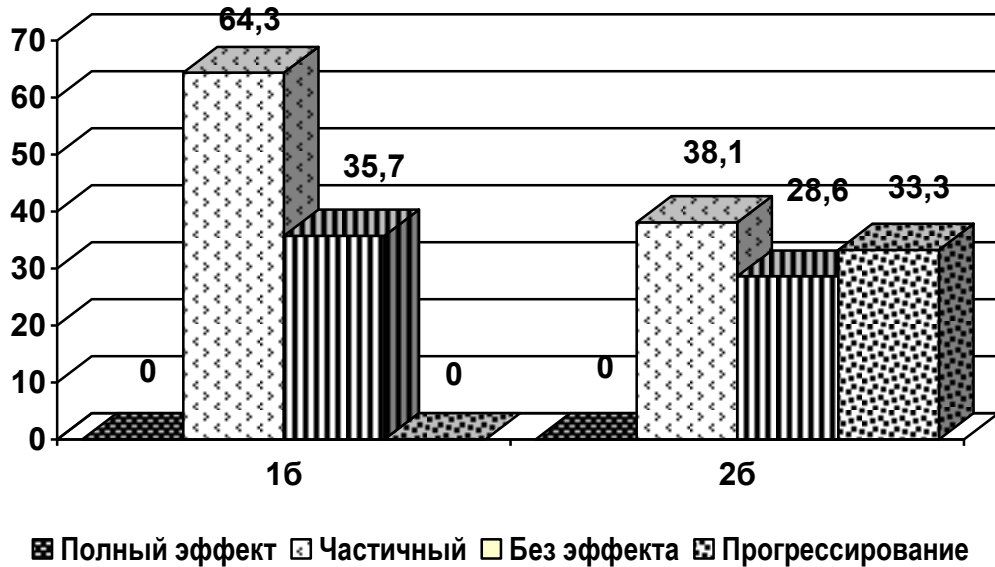


Рис. 2. Исходы лечения у больных с метастазами в печень

Качество жизни больных по шкале Карновского в 1б подгруппе до лечения составило 60%, после лечения - 70%, то есть наблюдалось улучшение качества жизни больных на 10% а у 2б подгруппы больных до лечения составила 60% и после лечения 60%, то есть оставалось без изменения.

У 3 больных после удаления катетера при проведении ДЭРХ наблюдалась подкожная гематома, которые легко были устранены консервативными методами. Особых осложнений связанных с проведением процедуры ДЭРХ не наблюдались.

Среднее значение СПЖ в 1б подгруппе больных составила  $8,0 \pm 0,5$  мес. 12 больным 1б группы проводили 1 курс ПХТ, 16 – 2 курса ПХТ, СПЖ у 12 составило –  $8,1 \pm 0,5$  мес и у 16 –  $7,9 \pm 0,5$  мес соответственно. Мы подтверждаем, наш вывод, что СПЖ после ДЭРХ не зависит от количества проведенных ПХТ.

А во 2б подгруппе СПЖ составила  $4,5 \pm 0,4$ .

На основании наблюдений нами разработаны показания и противопоказания для ДЭРХ. Он показан при нерезектабельном раке желудка. Противопоказанием к проведению ДЭРХ является диссеминация по органам брюшной полости, экстрапеченочные отдаленные метастазы, гиперкоагуляция, вы-

раженные атеросклеротические процессы сосудов и тяжелые сопутствующие патологии.

При изучении частоты патоморфологических ответов были получены следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3

Лечебный патоморфоз после ДЭРХ и системной ПХТ

Степень патоморфологического ответа	После ДЭРХ (n=30)		После системной ПХТ, (n=25)	
	абс	%	абс	%
I степень	3	10,0±5,5*	9	36,0±9,6
II степень	8	26,7±8,1	12	48,0±10,0
III степень	14	46,7±9,1*	4	16,0±7,3
IV степень	5	16,7±5,5*	0	0

Примечание: \* - достоверно относительно данных после системной ПХТ (P<0,05)

Полное исчезновение паренхиматозных элементов при микроскопическом исследовании, наблюдали у 16,7% больных из основной группы. У 46,7% больных непосредственно после ДЭРХ было обнаружено умеренное уменьшение количества опухолевых клеток, что соответствовало III степени лечебного патоморфоза, а в контрольной группе лишь у 16% больных. II степень выявлена у 26,7% больных из основной группы, а в контрольной группе у 48% больных в опухолевом материале основная масса паренхиматозных элементов была сохранена. I степень наблюдалась только в контрольной группе у 36% больных, тогда как в основной группе - соответствующей картины не выявлено.

Изучение патоморфологического регресса опухоли 30 больным из основной группы с нерезектабельным раком желудка подтвердила эффективность ДЭРХ. Тогда как в сравнительной группе наблюдался патоморфологический рост опухоли.

Изучение лечебного патоморфоза после проведенного курса ДЭРХ является показателем эффективности проводимой терапии, что в свою очередь позволяет прогнозировать дальнейшее течение процесса.

Морфологические изменения, которые имеются в опухолевой ткани желудка после проведения ДЭРХ, свидетельствует о необходимости применения данной методики в лечении больных с нерезектабельным раком желудка.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ по всем подгруппам показал, что метод ДЭРХ, который составлял основу лечения в основной группе, имеет достоверное преимущество по всем объективным и субъективным критериям. Метод отличается от системной химиотерапии низкой токсичностью, легкой переносимостью и высокой эффективностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Внедрена в клиническую практику методика длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии при нерезектабельном раке желудка путём катетеризации чревного ствола. Разработан режим введения химиотерапии на фоне введения Метронидазола.

2. Непосредственные результаты длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии в сочетании с Метронидазолом достоверно отличается от результатов системной химиотерапии низкой токсичностью, высокой обезболивающей эффективностью и улучшением качества жизни больных.

3. Методика длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии при нерезектабельном раке желудка без метастазов в печени в клинической практике обеспечивает наступления частичного клинического эффекта у 77,3% и продление средней продолжительности жизни до  $12,2 \pm 0,3$  мес., а при системной химиотерапии этот показатель составил 41,6% и  $8,3 \pm 0,5$  мес. соответственно ( $P < 0,05$ )

4. Применение ДЭРХ при нерезектабельном раке желудка с метастазами в печень обеспечивает наступление клинического эффекта у 64,3% и продление средней продолжительности жизни до  $8,0 \pm 0,5$  мес. При системной химиотерапии показатель не превышает 38,1% и  $4,5 \pm 0,4$  мес ( $P < 0,05$ ).

5. Показанием к проведению ДЭРХ является нерезектабельный рак желудка. Противопоказанием к проведению ДЭРХ является диссеминация по органам брюшной полости, экстрапеченочные отдаленные метастазы, гиперкоагуляция, выраженные атеросклеротические процессы сосудов и тяжелые сопутствующие патологии.

6. Динамика изменения содержания онкомаркёра РЭА в периферической крови показало, что после применения ДЭРХ его уровень достоверно снижается ( $3,2$  нг/мг), в то время после системной химиотерапии уровень РЭА практически не меняется, а в ряде случаев наблюдается тенденция к нарастанию.

7. Изучение лечебного патоморфоза в сравнительных группах показало, что после ДЭРХ I и II степень патоморфоза наступила у 36,7% больных, а после системной полихимиотерапии этот показатель составил 84% ( $P < 0,05$ ).

А лечебный патоморфоз III и IV степени после ДЭРХ составила в 63,4% случаев, а после системной полихимиотерапии всего 16% ( $P < 0,05$ ).

### Практические рекомендации

1. При нерезектабельном раке желудка и наличии её метастазов в печени, в случае отсутствия указанных противопоказаний выбором является длительная эндоартериальная регионарная химиотерапия на фоне метронидазола, которая обеспечивает в наибольшей степени объективный и субъективный эффект, увеличивает продолжительность и качества жизни больных.

2. Проведение ДЭРХ на фоне в/в введения метронидазола за счет образования интраадикалов в гипоксических условиях опухолевой сферы улучшает эффективность химиотерапии.

3. Контроль динамики изменения онкомаркера РЭА можно использовать как важный прогностический фактор в качестве оценки эффективности проведенного лечения нерезектабельного рака желудка.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Джураев М. Д., Юсупова Н. Б. Результаты длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии в сочетании с метронидазолом в лечении нерезектабельного рака желудка с метастазами в печень // *Ummiyi amaliyot do'xtiri axborotnomasi*. – Самарканд, 2006. – №3-4. – С.31-34.

2. Юсупова Н. Б., Джураев М. Д. Современное состояние диагностики и лечения рака желудка (Обзор литературы) // *Бюлл. Ассоциации врачей Узбекистана*. – 2007. – №1. – С. 99-101.

3. Джураев М. Д., Юсупова Н. Б. Роль длительной внутриартериальной химиотерапии в сочетании с метронидазолом при нерезектабельном раке желудка // *4 съезд онкологов и радиологов СНГ. Тез. докл.* – Баку, 2006. – С. 293.

4. Джураев М. Д., Юсупова Н. Б., Эгамбердиев Д. М. Длительная внутриартериальная химиотерапия в лечении нерезектабельного рака желудка // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Матер. 9 международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2007»*. – СПб., 2007. – №1-2. – С. М-37.

5. Регионарная химиоинфузия в чревный ствол в сочетании с метронидазолом в лечении нерезектабельного рака желудка /М. Д. Джураев, Н. Б. Юсупова, Д. М. Эгамбердиев и др. // *14 Всероссийский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. Тез. докл. – М., 2007. – С. 609.

6. Джураев М. Д., Юсупова Н. Б. Регионарная химиоинфузия при лечении нерезектабельного рака желудка // *Научно-практ. конф. «Дни молодых ученых»*. Тез. докл. – Ташкент, 2007. – С. 193-194.

7. Юсупова Н. Б., Джураев М. Д. Методика эндоваскулярной регионарной химиотерапии при нерезектабельном раке желудка // *Научно-практ. конф. «Дни молодых ученых»*. Тез. докл. – Ташкент, 2007. – С. 194-195.

8. Endoarterial chemotherapy for metastatic gastric cancer /N. Yusupova, M. Djuraev, D. Egamberdiev // *Ann. of Oncology*. – Switzerland, 2007. – Vol.18, Suppl.9. – P. 199.

9. Джураев М. Д., Юсупова Н. Б., Юсупбеков А.А. Применение длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии в комбинированном лечении нерезектабельного рака желудка с метастазами в печень: информационное письмо. №0080. – Ташкент, 2007. – 4 с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Н. Б. Юсупованинг  
14.00.14 – Онкология ихтисослиги бўйича «Норезектабел ошқозон саратони-  
да давомий эндоартериал регионар кимёвий даволашни метронидазол билан  
биргаликда қўллаш» мавзусидаги диссертациясининг

### **РЕЗЮМЕСИ**

**Таянч сузлар:** норезектабел ошқозон саратони, давомий эндоартериал регионар кимиётерапия, патоморфоз, метронидазол.

**Тадқиқот объектлари:** норезектабел ошқозон саратонили 95 бемор.

**Ишнинг мақсади:** Норезектабел ошқозон саратонини даволаш самарадорлигини оширувчи давомий эндоартериал регионар поликимиётерапияни (ДЭРК) метронидазол билан биргаликда олиб бориш.

**Тадқиқот усули:** клиник, рентгенологик, доплерография, компьютер томография, диагностик лапароскопия, ультратовуш текшируви, эзофагогастроудоденоскопия, иммунорадиометрик, морфологик.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги:** норезектабел ошқозон саратонида ДЭРК билан бирга кимиёвий модификаторни қўллаш усули тадбиқ этилди. Давомий эндоартериал регионар поликимиётерапияни оптимал режаси ва юбориш муддатлари ишлаб чиқилди. Илк маротаба ошқозон саратонида традицион услубдан фарқли ўлароқ давомий эндоартериал регионар кимиётерапия самарадорлиги исботлаб берилди. Тадбиқ этилаётган услубни қўллашга бўлган кўрсатма ва зид кўрсатмалари ишлаб чиқилди. Норезектабел ошқозон саратонини ДЭРК ва тизимли кимиётерапияни модификатор метранидазол билан бирга даволашда ва истикболлашда РЭА онкомаркёрининг тутган ўрни кўриб ўтилди. Даволаш патоморфозининг даволаш усулларига боғлиқлиги ўрганилди.

**Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги:** традицион усуллардан фарқли ўлароқ бемор умрини узайтирувчи ва хаётини яхшиловчи клиник онкология амалиётига даволашнинг юқори самарали давомий эндоартериал регионар поликимиётерапияни метранидазол билан бирга қўллаш усули тадбиқ этилди. Кимиётерапия ўтказиш оптимал муддатлари ва режаси ишлаб чиқилди. Норезектабел ошқозон саратонини даволашни истикболлашда РЭА онкомаркёрини миқдорини аниқлаш катта ахамиятга эга эканлиги аниқланди.

**Тадқиқот натижаларининг амалиётда қўлланилиши:** давомий эндоартериал регионар поликимиётерапияни қўллаш бўйича олинган текширув натижалари ЎзР ССВ РОИМ абдоминал хирургия бўлими амалиётида қўлланилмоқда. Диссертация материаллари ТТА онкология ва нур диагностикаси кафедрасида клиник ординатор, магистрларни тайёрлаш ва ЎзР ССВ РОИМ қошида врачлар малакасини ошириш ўқув жараёнида қўлланилмоқда.

**Қўлланиш соҳаси:** Онкология.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Юсуповой Наргизы Бахрамовны на тему: «Длительная эндоартериальная регионарная химиотерапия в сочетании с метронидазолом при нерезектабельном раке желудка» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.14 – Онкология

**Ключевые слова:** нерезектабельный рак желудка, длительная эндоартериальная регионарная химиотерапия, патоморфоз, метронидазол.

**Объекты исследования:** 95 больных нерезектабельным раком желудка.

**Цель работы:** Повысить эффективность лечения нерезектабельного рака желудка путём внедрения в практику методики длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии с применением метронидазола.

**Метод исследования:** клинический, рентгенологический, доплерография, компьютерная томография, диагностическая лапароскопия, ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия, иммунорадиометрический, морфологический.

**Полученные результаты и их новизна:** внедрен в клиническую практику метод длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии с использованием модификатора при нерезектабельном раке желудка. Впервые путём сравнительного анализа с традиционными методами лечения достоверно доказана эффективность длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии при нерезектабельном раке желудка. Разработаны показания и противопоказания к проведению предлагаемой методики. Изучены роль и прогностическое значение онкомаркёра РЭА в оценке эффективности длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии и системной химиотерапии с использованием модификатора метронидазола при нерезектабельном раке желудка. Изучена степень лечебного патоморфоза в зависимости от методов лечения.

**Практическая значимость:** предложен в практику клинической онкологии высокоэффективный метод длительной эндоартериальной регионарной полихимиотерапии с использованием метронидазола, который в отличие от традиционных методов лечения достоверно увеличивает продолжительность и качество жизни больных. Разработаны оптимальный срок и режим химиотерапии. Определение уровня онкомаркёра РЭА будет иметь прогностическое значение при лечении нерезектабельного рака желудка.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** Результаты исследований применяются в абдоминальном отделении РОНЦ МЗ РУз, а также применяются в учебном процессе на кафедре онкологии и лучевой диагностики ТМА при подготовке клинических ординаторов, магистров, повышении квалификации врачей, проходящих усовершенствование на базе РОНЦ МЗ РУз.

**Область применения:** Онкология.

## RESUME

Dissertations of Yusupova Nargiza «**Long term endoarterial regional chemotherapy in combination with metronidazol in unresectable gastric cancer**» on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.00.14 – Oncology

**Key words:** unresectable gastric cancer, long term endoarterial regional chemotherapy, patomorphosis, modificador, metronidazol.

**Subjects of the inquiry:** 95 unresectable gastric cancer patients

**Aim of the inquiry:** to improve the treatment of unresectable gastric cancer with use of inculcating the method long term endoarterial regional polychemotherapy with using metronidazol.

**Method of inquiry:** clinical, roentgenological, dopplerography, computed tomography, explorative laparoscopy, ultrasound, gastroscopy, ummuneradiometric, morphological.

**The results achieved and their novelty:** it is inculcated to the clinical practice the technique of long term endoarterial regional polychemotherapy with using modificador in unresectable gastric cancer. It was proved the efficacy of the long term endoarterial regional chemotherapy in unresectable gastric cancer in comparison with traditional method. It was worked on indications and contra indications to the proposed treatment. It was studied the role and prognostic value of the oncomarker REA in evaluation of efficacy of the long term endoarterial regional chemotherapy and system chemotherapy with using metronidazol in unresectable gastric cancer. It was investisated the degree of the patomorphosis depending on method of treatment.

**Practical value:** it is sussested to the clinical oncology improved high effective method of long term endoarterial polychemotherapy with using modificador metronidazol, which is in comparison with traditional method reliably increase duration and quality of life. It is developed the optimal term and regimen of chemotherapy. Defenation the level of oncomarker REA will take prognostic value in the treatment of unresectable gastric cancer.

**Degree of embed and economical effectively:** the results of investigation are using in the abdominal oncology department of the National Research Center of Oncology and also using in the educational process for ordinatories and magistrs at the chair of oncology of the Tashkent Medical Academy.

**Sphere of usage:** oncology