

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЛМУРАДОВА ДИЛБАР МУРАДОВНА

**УЧ ҚАРРА САЛБИЙ СУТ БЕЗИ САРАТОННИ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ –2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Алмурадова Дилбар Мурадовна

Уч карра салбий сут беги саратони ташхислаш ва
даволашда замонавий ёндашув..... 3

Алмурадова Дилбар Мурадовна

Современные подходы к диагностике и лечению
трижды негативного рака молочной железы..... 25

Almuradova Dilbar Muradovna

Modern approaches to diagnosis and the treatment
of tripe negative breast cancer..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 48

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЛМУРАДОВА ДИЛБАР МУРАДОВНА

**УЧ ҚАРРА САЛБИЙ СУТ БЕЗИ САРАТОННИ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ –2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib653 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва “ZiyoNet” ахборот–таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Атаханова Нигора Эргашевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Алимходжаева Лола Тельмановна
тиббиёт фанлари доктори

Пулатов Дониёр Анварович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлиги “Н.Н.Блохин номидаги онкология Миллий тиббий тадқиқот маркази” ФДБМ (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04.12.2018.Tib.77.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (...рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383-уй. Тел.: (+99871) 246-05-13; факс: (+99871) 246-15-96.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ да тарқатилди.

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

М. Н. Тилляшайхов

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

А. А. Адилходжаев

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

М. Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда атроф-муҳит омилларнинг ифлосланиши, репродуктив сурункали касалликларни ўз вақтида даволамаслик, дори воситаларини нотўғри қабул қилиш ҳолатлари кўкрак сут беzi саратонини ривожланишига шароит яратади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...сут беzi саратони (СБС) дунёда аёллар орасида хавфли ўсма касалликлари орасида биринчи ўринни эгаллайди ва юқори ўлим кўрсаткичига эга. Статистик маълумотлар асосида йилига 1,67 млн.дан зиёд аёллар саратон ташхиси билан бирламчи аниқланиб рўйхатга олинади ва ундан 571000 аёл СБС билан ҳаётдан кўз юмади...»¹. Қатор муаллифларнинг келтирган илмий натижаларида «...уч карра салбий сут беzi саратони (УКССБС) сут беzi барча ўсма касалликлари орасида 8-20% ни ташкил қилиши ва кўпинча аёлларда менопауза бошлангунча, эрта менархе, биринчи ҳомиладорлик эрта ёшда кузатилган, кўкрак орқали озиклантириши қисқа давом этган ва тана вазни индекси юқори бўлган аёлларда учраши...»². Нотўғри ташхислаш ва даволаниш натижасида касалликнинг кўп рецидив бериши ва уни баргараф этиш соҳа олимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда сут беzi саратонини ташхислаш ва даволашни яхшилашга янгича тизмига ёндошувнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, персоналлаштирилган тиббиётга сут беzi саратони беморлари учун имкониятни таъминлаб бериш мақсадида уч карра салбий сут беzi саратонида ўсманинг гистологик тузилмаси, ўсиш шаклига мос равишда сут беzi саратони клиник-морфологик ўзига хослигини касаллик кечиши ва прогнозига таъсирини асослаш каби тадқиқотлар амалий аҳамият касб этмоқда. Стандарт антрациклин, платин ва таксан сақловчи режимлар билан неоадьювант поликимётерапия ҳамда адьювант поликимётерапияни уч карра салбий сут беzi саратонидаги самарадорлигини таққослаш, ҳамда УКССБС хужайраларида андроген рецепторларни иммуногистокимёвий усуллар билан аниқлаш ва касалликни башоратлашда уларнинг ўрнини баҳолашдан иборат. Уч карра салбий сут беzi саратонини ташхислаш ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш, беморларининг рецидивсиз ҳамда умумий яшовчанлигини ўрганиш ва уларнинг аҳамиятини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аёлларда кўкрак беzi хавфли ўсма касалликларини камайтириш, ҳамда тўғри ташхислаш ва самарали даволаш мақсадида Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича

¹ЖССТининг 2017 йилдаги йиллик ҳисобот материаллари

²Жукова Л.Г.Современные возможности метастатического рака молочной железы с тройным негативным феноменом //Материалы Большой конференции RUSSCO «РМЖ», Москва.- 2014.-С.235-241.

комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5590-сонли Фармонида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори техноологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қуваатлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли онкологик касалликларини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ўсма касалликларни камайтириш имконини беради.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий тадқиқотларда УКССБС муаммоси ўрганилганда аёлларда бошқа фенотипдаги сут бези ўсмаларга нисбатан ушбу фенотипга мансуб беморларнинг тузалиб кетиш эҳтимоллигини камлиги, касаллик якунининг нохушлиги каби тенденциялардан далолат берган (С.А.Parise, 2017). Бу борада муаллифларининг берган маълумотлари бўйича УКССБС бошқа типдаги ўсмаларига нисбатан 3,19 йил метастазлар берувчи УКССБС беморлари яшовчанлиги медианаси 1,71 йилни ташкил этган (О.М.Baser, 2016). УКССБС да эндокрин даволаш ва анти-HER-терапия учун нишон йўқлиги ёки ўсмага қарши самара ҳажми етарли бўлмаган миқдорда намоён бўлгани учун ушбу гуруҳ беморлари ягона даволаш варианты кимётерапия даволаш

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

усули бўлиб, прогноз учун унинг қулай ва самарадорлиги юқори бўлган режимини танлаш ўта муҳим ҳисобланади (F.A.Andre, 2017). Клиник режада AR - таргент даволаш усули бўйича ишланмалар катта қизиқиш уйғотмоқда, бу эса AR ни СБС турли субтипларида, айниқса, УКССБС да ўрганиш кейинчалик давом эттирилишини таъкидлайди (K.M.Namara, 2016). СБС даволаш схемалари хавфли жараён босқичи ва тарқалганлиги, генотипик ва иммуногистокимёвий текширувлар, лаборатор таҳлиллар натижалари, фон касалликларининг мавжудлиги билан белгиланади (И.В. Широкова, 2016).

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда хавфсиз ва хавфли ўсма касалликларини консерватив ва жаррохлик усулларда даволаш тизимида қатор ишлар олиб бажарилган, яъни сут беzi саратонини даволашда хавфли ўсма ҳужайраларини молекуляр–генетик башорат қилиш омиллари (Д.М. Низамов, 2012); маҳаллий тарқалган сут беzi саратонини даволаш йўллари яхшилашга асосланган (Л.Т. Алимходжаева, 2011); сут беzi саратони тарқалиши бўйича эпидемиологик ўзига хослиги таҳлил қилинган (Г.Ф. Мирюсупова, 2018); сут беzi саратони ташхисни қўйиш ва даволашнинг хавф омиллари (А.Ж. Кахаров, 2019) каби тадқиқотлар олиб борилган, бироқ уч карра салбий сут беzi саратони касаллигини ташхислаш ва даволаш тизими ўрганилмаган.

Шундай қилиб, УКССБС ни ташхислаш ва даволашга мўлжалланган махсус кўрсатмаларни сақловчи ягона стандарт ва қўлланмалар етарли эмас. Ушбу масалаларни, жумладан, уч карра салбий сут беzi саратони билан ҳасталанган беморларнинг рецидивсиз ва умумий яшовчанлигини баҳолаш тактикасини оптималлаштириш ва шунга мос равишда даволаш ҳамда профилактика ва реабилитация чоралари комплексини яхшилаш йўли билан амалга ошириш долзарб масалалардан бири бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасининг №066.01.03002 «Онкологик касалликларнинг ташхисоти ва даволаш замонавий усуллари» (2011-2017) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади уч карра салбий сут беzi саратони билан ҳасталанган беморларнинг ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

уч карра салбий сут беzi саратони морфологик ўзига хослигини, касаллик кечиши ва прогнозига таъсирини даволаш натижалари асосида баҳолаш;

уч карра салбий сут беzi саратонида стандарт антрациклин, платин ва таксан сақловчи режимлар билан ўтказилган неоадьювант ҳамда адьювант поликимётерапияни даво самарадорлигини таққослаш асосида баҳолаш;

уч карра салбий сут беzi саратони ҳужайраларида андроген рецепторни

иммуногистохимёвий усуллари билан хасталикни ташхислаш ва башоратлашдаги ўрнини баҳолаш;

уч карра салбий сут беши саратони билан хасталанган беморларни ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш;

уч карра салбий сут беши саратони беморларини даволаш натижалари асосида рецидивсиз ҳамда узокдаги натижаларини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2011-2017 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган Онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали онкомаммология ва кимё терапия бўлимларида даволанган 126 нафар уч карра салбий сут беши саратони (T₁₋₄N₀₋₃M₀) беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида гистологик препаратлар, маммография маълумотлари, ИГК текширишлар (эстероген, прогестерон, HER 2neu, Ki67, андроген рецептор) материаллари, беморлар касаллик тарихи ва амбулатор карталаридан олинган нусхаларнинг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни ҳал этиш ва тадқиқот мақсадига эришиш учун патоморфологик, иммуногистохимёвий ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

уч карра салбий сут беши саратонининг медулляр ва апокрин гистологик подтиплари паст пролифератив активликка эга бўлганлиги сабабли бошқа подтипларга нисбатан яхши прогнозга, хавфлилик даражаси юқори бўлган метапластик подтипи эса жуда ёмон прогнозга эга эканлиги исботланган;

уч карра салбий сут беши саратонида умумий ва рецидивсиз яшовчанликни яхшилаш мақсадида цитотоксик неоадювант поликимётерапияни касалликнинг клиник босқичидан қатъий назар радикал операциядан олдин ўтказилиши зарурлиги исботланган;

уч карра салбий сут беши саратонини даволашни неоадювант поликимётерапиянинг таксан ва платин комбинацияларида бошлаш ва радикал операциядан сўнг даволаш патаморфозига қарамасдан капецитабин препаратини қўшиш орқали даво тактикаси такомиллаштирилган;

уч каррали салбий сут беши саратонини башоратлашда инобатга олинмаган андроген рецептор экспрессиясининг мавжудлиги ва унинг даражаси билан ўсма ўлчами, периферик лимфа тугунлар ва Ki67 каби прогностик факторлар орасида тўғри пропорционал корреляция борлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат.

иммуногистохимёвий ташхисотдан, AP (андроген рецептор) статусни аниқлашни ўз ичига олган УКСБС беморларни ташхислаш алгоритми такомиллаштирилган;

уч каррали салбий сут беши саратони беморларида касаллик якунини башоратлашда андроген рецепторларни аниқлаш аҳамиятини статистик-

математик таҳлили асосида башоратлаш модели тавсия қилинган;

уч карра салбий сут беши саратонини даволашнинг оптимал дифференциаллашган неоадъювант ва адъювант поликимётерапия схемалари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир–бирини тўлдирувчи клиник, морфологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, уч карра салбий сут беши саратони ташхислаш ва даволашда янги ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани ва натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамиятини ўтказилган текширувлар асосида уч карра салбий сут беши саратонини ташхислаш ва даволаш замонавий стратегияси ушбу гуруҳ беморлари учун дифференциал ёндашув ва керакли даво усулини танлаш хусусиятларини ўрганишга муҳим ҳисса қўшувчи назарий аҳамиятга эга. Бунда ташхислаш ва керакли даволашни танлашда касалликни ва унинг якунини прогнозлашда AR статусини ҳамда УКССБС гистологик типларини ўрганиш бўйича комплекс ёндашув ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти уч карра салбий сут беши саратонини даволашда клиник амалиётга НАКТ (неоадъювант поликимётерапия), АКТ (адъювант поликимётерапия) нинг оптимал режимларини клиник амалиётга жорий қилиниши даволаш самарадорлигини ошириш, беморларнинг умумий ва рецидивсиз яшовчанлигини яхшилаш, тавсия этилган алгоритмни қўллаш, УКССБС беморларида AR-статусни аниқлаш ва прогнозлаш, кейинги кузатув ва даволаш тактикасини танлаш, СБС агрессив шаклларини олдини олиш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Уч карра салбий сут беши саратонини ташхислаш ва даволашда замонавий ёндашувини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Уч карра салбий сут беши саратонини ташхислаш ва даволаш алгоритми» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 апрелдаги 8н-д/92-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма уч карра салбий сут беши саратони даволаш-ташхисот тактикасини оптималлаштириш, ташхислаш, асоратларсиз давр ҳамда беморлар умр кўриш давомийлигини ошириш имконини берган;

уч карра салбий сут беши саратони даволаш ва ташхислашга замонавий ёндашувлар сифатини яхшилашнинг самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан,

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиали кимё терапия ва сут беzi жаррохлик бўлимларининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 июндаги 8 н-д/103-сон маълумотномаси). Тадқиқот давомида олинган илмий натижалар сут беzi саратонинг энг хавфли тури хисобланган уч карра салбий фенотиби билан хасталанган беморларда даволашнинг биринчи босқичини неоадьювант кимётерапия муолажасини таксан ва платин препаратлари комбинацияси билан ўтказиш ёрдамида беморларнинг рецидивсиз яшаш кўрсаткичини 79,5% гача ва умумий умр кўриш давомийлиги 81% гача ошишига ва бу ўз навбатида беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, беморларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам доирасини кенгайтириш, касалликнинг даврий асоратларини камайитириш ҳамда беморлар ҳаёт тарзи сифатини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Уч карра салбий сут беzi ўсмаларини ташхислаш ва даволашнинг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида уч карра салбий сут беzi саратони муаммоси, эпидемиологияси, ташхисоти, даволаш ва прогнози бўйича охириги йиллар манбалари шарҳи келтирилган. Уч карра салбий сут беzi саратони кўп аспекти ноаниқлигига урғу берилган. Ушбу соҳада замонавий илмий қарашларни эътиборга олиб илмий

изланишларни ўтказилиши мақсадга мувофиқлиги хулоса қилинган. Боб ўтказилган таҳлилни умумлаштириб резюме билан хотима қилинган.

Диссертациянинг «Уч карра салбий сут беши саратони клиник-морфологик ташхислаш ва замонавий даволаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган беморларнинг умумий тавсифи бўйича маълумотлар, шунингдек, тадқиқотда қўлланиладиган усуллар ҳақида маълумот тақдим этилган.

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали онкомамология ва кимё терапия бўлимида УКССБС ташхиси билан стационар ва амбулатор даволанган 126 нафар бемор ўрганилди. Касаллик тарихи ва амбулатор карталар маълумотлариинструментал ва лаборатор текширув усуллари натижалари ретроспектив таҳлил қилинди.

Бирламчи ҳужжатлардан материаллар йиғилганда анамнестик, клиник, патоморфологик ва ИГК маълумотлари бемор ёши, касаллик босқичи, ўтказилган кимё терапиянинг адъювант ва ноадъювант схемалари, жаррохлик даволаш ҳажми, клиник ва патоморфологик ўзгаришларнинг объектив маълумотлари, ўсманинг гистологик ва ИГК тавсифини ўрганишга асосланди.

Ўтказилган текширувлар бўйича барча беморларда СБС ташхиси операция вақтида ёки бирламчи ўсмани трепан-биопсияси вақтида олинган гистологик препаратлар маълумотлари асосида тасдиқланган. Беморларни тадқиқотга киритилиши мажбурий мезони УКССБС ни ИГК тасдиқлаш бўлиб, ЭР (эстроген) ва ПР (прогестерон) ҳамда Her2/neu оксили амплификацияси бўлмаган аёллар аниқ ва тўғри маълумотлар олиш мақсадида тадқиқотга киритилган.

Замонавий текширув усулларида фойдаланиб, УКССБС беморларида ўтказилган даволашдан кейин Г.А. Лавникова (1976й) бўйича даволаш патоморфозини баҳолаш ёрдамида ўсма материални морфологик ўрганилган.

Беморлар T₁₋₄N₀₋₃M₀ босқичида, 35-54 ёшда, ўртача ёши - 30-50 ёш - 59,1% ива 50-60 ёш 23,8%, мос равишда тақсимланган.

Касалликни даволаш усулларида мос равишда қуйидаги гуруҳларга бўлинди:

1 гуруҳ – 47 нафар бемор, НПКТ ва радикал операция ва нур терапия стандарт услубда;

2 гуруҳ – 43 нафар бемор, радикал операция с АПХТ ва нур терапия стандарт услубда;

3 гуруҳ – 34 нафар бемор, НПКТ ва радикал операция ва нур терапия стандарт услубда, сўнг монокимиотерапия капецитабин билан.

Беморлар T₁₋₄N₀₋₃M₀ босқичида, 35-54 ёшда, ўртача ёши - 30-50 ёш - 59,1% ива 50-60 ёш 23,8%, мос равишда тақсимланган.

Бундан ташқари 42,9% бемор перименопаузада, 3 ва кўп ҳомиладорлик – 47,6%, мутация BRCA – 14,0%, йўқлиги -14,3%, мос, 72,2% аниқланмаган.

Ўсманинг морфологик типлари бўйича энг кўп инвазив сут йўли саратони (66,7%), энг кам апокрин (5,6%) ва метапластик (1,6%) типлари

учраган, бунда инвазив бўлакчали саратон (11,1%) ва медулляр саратон (15,1%) ҳам кузатилган. Юқорида кўрсатилгандек, хавфлилик даражаси бўйича 2- ва 3-даражали беморлар мос равишда 66,7% ва 33,3% ни ташкил қилган. Эстроген, прогестерон рецепторлари ва HER-2/neu гени экспрессияси барча беморларда манфий бўлган, бу эса текширувга киритилган беморларнинг ҳаммасида УКССБС ташхисини тасдиқлади.

Ўсманинг морфологик типлари бўйича энг кўп инвазив сут йўли саратони (66,7%), энг кам апокрин (5,6%) ва метапластик (1,6%) типлари учраган, бунда инвазив бўлакчали саратон (11,1%) ва медулляр саратон (15,1%) ҳам кузатилган. HER-2/neu гени экспрессияси барча беморларда манфий бўлган, бу эса текширувга киритилган беморларнинг ҳаммасида УКССБС ташхисини тасдиқлади.

Клиник текширувлар вақтида маммограммаларда одатда турли шаклдаги, четлари нотекис бўлган тугунлар визуализация қилинган. Микрокальцинатлар нисбатан кам - 8% гача ҳолатларда учраган. Текширув гуруҳида маммограммаларни ўрганганда УТТ да ўсмалар юқори васкуляризацияли гипоэхоген структуралар кўринишида бўлган, турли ўлчамдаги кисталар мавжудлиги, олдинги контурда «йўллар», алоҳида ҳолатларда сўрғичга «йўл» кўринишида бўлган.

Ташхисни бирламчи верификация қилишда (46,0%) трепан-биопсия усули ва кейинчалик ўсмани гистологик текширув ўтказилган, 38,0% ҳолатларда СБС ташхиси биринчи пункция натижалари асосида қўйилган. Ташхис ER, PR, HER-2/neu экспрессияси мавжуд бўлмаганда тасдиқланди.

Ўсма локализацияси бўйича 56,3% ҳолларда чап, в 41,3% – ўнг сут безида жойлашган. Метахрон икки томонлама - 2 нафар беморда (1,6%), синхрон (0,8%) – 1 нафар беморда кузатилди.

Ўсма локализация бўйича ташқи квадрантлар чегарасида 53 нафарида, ички квадрантларда 11 нафарида, марказий бўлакларда 18 нафар беморда жойлашгани аниқланган. Бунда 12 нафар беморда ўсманинг мультицентрик ўсиш шакли кузатилган, 23 нафар беморда касаллик инфилтратив-шишили шакл клиник симптомлари билан, 5нафар беморда ўсма некроз емирилиши билан кечган.

Барча беморларга ултратовуш текшируви, маммография, морфологик ва иммуногистохимёвий (ИГК) тадқиқотлар каби комплекс диагностика усуллари ўтказилди. Уч карра салбий сут бези саратони билан оғриган беморларни даволашда АРнинг аҳамиятини ва уларнинг ролини аниқлаш учун ИГК усули орқали экспрессия даражасини аниқланди. Иммуногистохимёвий текширув Mediofarm МЧЖ "PREMIUM DIAGNOSTICS" диагностик клиникасида амалга оширилди. Даволаш натижаларини баҳолаш касалликнинг натижаларига таъсир этадиган белгиларнинг прогностик қийматини статистик таҳлил қилиш билан бошланди. Корреляция ва регрессион анализ усуллари кўллаш орқали регрессия тенгламаси тузилди ва АР ҳолатига қараб ҳар бир кўрсаткич учун корреляция коэффициентлари ҳисобланди.

Диссертациянинг «Уч карра салбий сут беши саратони билан оғриган беморларни комплекс даволаш натижаларининг таҳлили» деб номланган учинчи бобида беморларнинг текшириш гуруҳлари бўйича ва ўтказилган текшириш усуллари бўйича маълумотлари таҳлил қилинган.

Беморларда (n=124) турли ҳажмда жаррохлик амалиёти: радикал резекция (РР) - 28 нафарда (22,5%); радикал мастэктомия (РМЭ) - 78 нафарда (62,3%), тери сақланган ёки тери ости мастэктомия, экспандер билан қайта тиклаб ва кейинчалик экспандерни имплантга алмаштириш – 4 нафар беморда (3,2%), оддий мастэктомия - 3 нафарда (2,4%) бажарилган, оғир ёндош касаллиги бўлган 2 нафар (1,6%) беморга истисно тариқасида амалиёт ўтказилмаган.

Барча беморлар олинган кимётерапия схемалари бўйича уч гуруҳга бўлиб ўрганилди. НПКТ дан фойдаланилган схемалари бўйича ўсма ва лимфа тугунларида ўрганилган тўлиқ даволаш патоморфозига эришиш частотасининг таҳлилида ТС (паклитаксел+цисплатин ёки карбоплатин) ва ДС (доцетаксел+цисплатин ёки карбоплатин) схемаси самарадор бўлгани аниқланди, бунда ўсмада патоморфоз 63%, ўсма ва лимфа тугунларида патоморфоз 55,6% га эришилган. Текширув натижаларида ТС (ДС) схемаси самарадор бўлгани аниқланди, бунда ўсмада патоморфоз 63%, ўсма ва лимфа тугунларида патоморфоз 55,6% га эришилган.

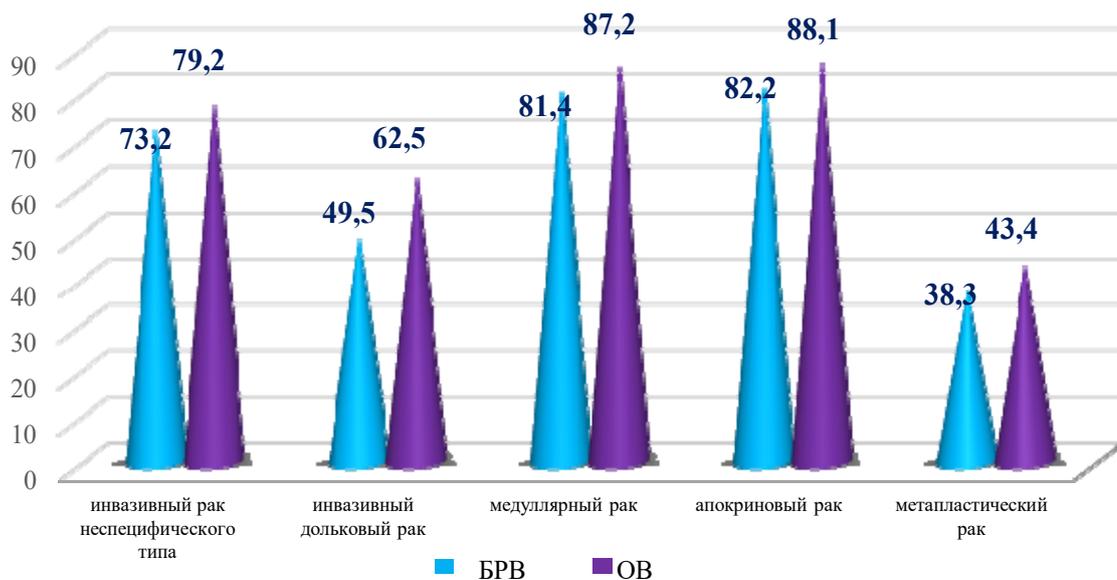
НАКТ самарадорлигини баҳолаш натижалари кўрсатишича, 22 (46,8%) нафар беморда ўтказилган кимётерапия (КТ) фонида ўсманинг тўлиқ регресси (даволаш патоморфози IV даража), 12 (25,5%) – нафарда қисман регрессия (патоморфоз III даража); 9 (19,1%) – нафарда стабилизация (патоморфоз II даража); 4 (8,5%) – нафарда касаллик авж олиши (патоморфоз I даража) кузатилган (расм 1).



1-расм. Текширилган гуруҳларда патоморфоз даражаси бўйича НПКТ нинг самарадорлигини баҳолаш

УКССБС гистологик подтипларига боғлиқ ҳолда 5 йиллик рецидивсиз яшовчанлик (РЯ) кўрсаткичи инвазив носпецифик саратонда $73,2 \pm 3,7\%$ ва

медулляр вариантга $80,2 \pm 2,7\%$ нисбатан инвазив бўлакчали саратон $47,6 \pm 6,4\%$ ни ташкил қилган, ($p < 0,05$). 5 йиллик УЯ (умумий яшовчанлик) кўрсаткичи олинган таҳлилларда инвазив носпецифик типда $79,8 \pm 3,9\%$, инвазив бўлакчали типда - $52,5 \pm 17,6\%$ ($p < 0,05$) натижа олинган. Уч карра салбий сут беи саратонининг бошқа гистологик подтипларига нисбатан метапластик подтип энг нохуш прогнозга эга эканлиги аниқланди, бунда 3 йиллик рецидивсиз яшовчанлик кўрсаткичи $43,4 \pm 3,2\%$, УЯ $38,2 \pm 3,9\%$ ташкил қилган бўлса, 5-йиллик УЯ ушбу подтипда ҳеч бир беморда аниқланмади, расм 2.



Расм 2. Гистологик типларга боғлиқ ҳолда беморларнинг яшовчанлик кўрсаткичлари

Ўтказилган тадқиқот гуруҳларида эришилган қисман ва тўлиқ даволаш самарадорлиги қўлланилган НПКТ схемалари асосида қуйидаги натижалар билан баҳоланди (жадвал 1).

1-жадвал
НПХТнинг даволаш самарадорлиги (даво патоформози) ни баҳолаш

Даволаш патоморфози	FAC/AC/EC n=16		ТС или DC 3- ҳар 3 ҳафта ёки ҳар ҳафтада n=16		AC→T n=15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тўлиқ регресс, n=22	3	18,7	15	93,7	4	26,6
Қисман регресс, n=12	4	25,0	1	6,2	7	46,6
Қисман регресс/ стабилизация, n=9	6	37,5	-	-	3	20
Самарасиз, n=4	3	18,7	-	-	1	6,7

Ушбу жадвалдан кўриниб турибдики, неоадьювант полихимиотерапияни ТС (паклитаксел+цисплатин ёки карбоплатин) схемаси асосида қабул қилган беморларда, тўлиқ патоморфологик регресс (93,7%) кўрсаткичи, ФАС (18,7%) ёки АС→Т (26,6%) комбинацияли схемаларда олган беморларга нисбатан юқори кўрсаткичларга эга эканлигини яққол кўриш мумкин, ($p<0,05$).

Тадқиқотларимизда ТР (паклитаксел+цисплатин) ёки ДР (доцетаксел+цисплатин) препаратлари билан НПКТ олган беморлар кичик гуруҳларда тўлиқ даволаш патоморфози аниқланганда беморлар яшовчанлиги яхшиланиши билан ассоциацияланган. 5 йиллик РЯ (рецидивсиз яшовчанлик) кўрсаткичи тўлиқ патоморфозга эришган беморларда $81,8\pm 6,0\%$ ($p<0,05$) ни ташкил қилди.

2-жадвал

СБС инфилтратив-шишли шаклида НПКТ қўлланилганда даволаш самарадорлигини баҳолаш

Даволаш патоморфози	доцетаксел + цисплатин ҳар 3 ҳафтада. (n=13)		паклитаксел + карбоплатин ҳар 3 ҳафта ёки ҳар ҳафтада (n=12)	
	абс.	%	абс.	%
Тўлиқ регресс, n=15	10	76,9	5	41,7
Қисман регресс, n=7	3	23,1	4	33,3
Қисман регресс/ стабилизация, n=2	-	-	2	16,6
Самарасиз, n=1	-	-	1	8,3

НПКТ нинг инфилтратив-шишли шаклда ишлатиладиган схемалари кам самарадорликка эга эканини кўрсатди, аммо доцетакселни цисплатин билан комбинацияси қўлланилганда, КТ га жавоб реакцияси частотасини оширди, паклитаксел ва карбоплатин ишлатилган гуруҳга нисбатан тўлиқ регресс анча юқори (78,6%) натижага эга бўлди (2-жадвал). Таксанларни қўллаш НПКТ ва АПКТ да ҳам устунлик қилганлиги олинган натижалар асосида ўз исботини топди (3-жадвал).

3-жадвал

Бирламчи операбел беморларда АПКТ ва НПКТ ўтказишга боғлиқ 5-йиллик рецидивсиз ва умумий яшовчанлик кўрсаткичи

Кимётерапия варианти	5-йиллик I-IIa дар. (%)		5-йиллик IIb-IIIa дар. (%)	
	Рецидивсиз яшовчанлик	Умумий яшовчанлик	Рецидивсиз яшовчанлик	Умумий яшов- чанлик
НПКТ	$79,6\pm 9,6$	$81,2\pm 6,8$	$73,5\pm 2,6$	$79,1\pm 2,9$
АПКТ	$72,3\pm 4,9$	$76,8\pm 3,3$	$62,6\pm 4,1$	$71,2\pm 2,3$

Шундай қилиб, олинган натижалар УКССБС беморларнинг бошланғич босқичларда АПКТ ва НПКТ эквивалентлигидан дарак беради, бунда тарқок, аммо операбел ўсмаларда НПКТ ни эҳтиётлик билан ишлатиш зарур. 5 йиллик УЯ таққосланадиган гуруҳларда НПКТ ўтказилган аёлларга нисбатан яхши натижа берган ($p < 0,05$).

Олинган натижалар бир томондан платина сақловчи режимларнинг юқори фаоллигини тасдиқлайди, аммо препарат-партнерни танлаш муҳимлигини унутмаслик керак, бу эса платина сақловчи препаратларни клиник амалиётга кенг жорий қилиш учун қўшимча тадқиқотларни талаб қилади.

Клиник босқичларга боғлиқ ҳолда яшовчанлик таҳлили кўрсатишича, ўтказилган даволаш натижалари жараённинг тарқалганлигига қараб бирламчи босқичлар (I-IIa) да беморлар яшовчанлиги қониқарли бўлиб, СБСнинг бошқа подтипларига нисбатан солиштирганда УЯ ва РЯ кўрсаткичларининг сезиларли пасайиши маҳалий тарқалган жараёнларда кузатилди ($p < 0,05$).

Олинган маълумотлар бўйича стандарт комплекс терапиядан кейин Капецитабин билан монотерапия ўтказилганда касалликни авж олишгача бўлган яшовчанликнинг вақт медианаси (фақат КТ га нисбатан) 36,7 дан 27,2 ойгача ошганлигини куйидаги жадвал орқали кўриш мумкин ($p < 0,05$). 5 йиллик умумий яшовчанлик назорат гуруҳи (81,2%) га нисбатан капецитабин олган беморлар гуруҳида (84,6%) статистик аҳамияти катта ҳисобланди ($p < 0,01$) (жад. 4).

Жадвал 4

Комплекс даводан кейинги капецитабин комбинацияси самарадорлиги

Мақсад	Капецитабин билан комплекс даволаш 6 курсгача (n = 36)	Капецитабинсиз комплекс даволаш (n = 47)	P
Бевосита самарадорлик, %	39,5	29,6	<0,001
Авж олишгача бўлган вақт медианаси, ой	36,7±3,9	27,2±4,3	<0,05
5 йиллик яшовчанлик, %	84,6	81,2	<0,01
Умумий яшовчанлик медианаси, ой	49,7±3,4	41,4±1,7	<0,001

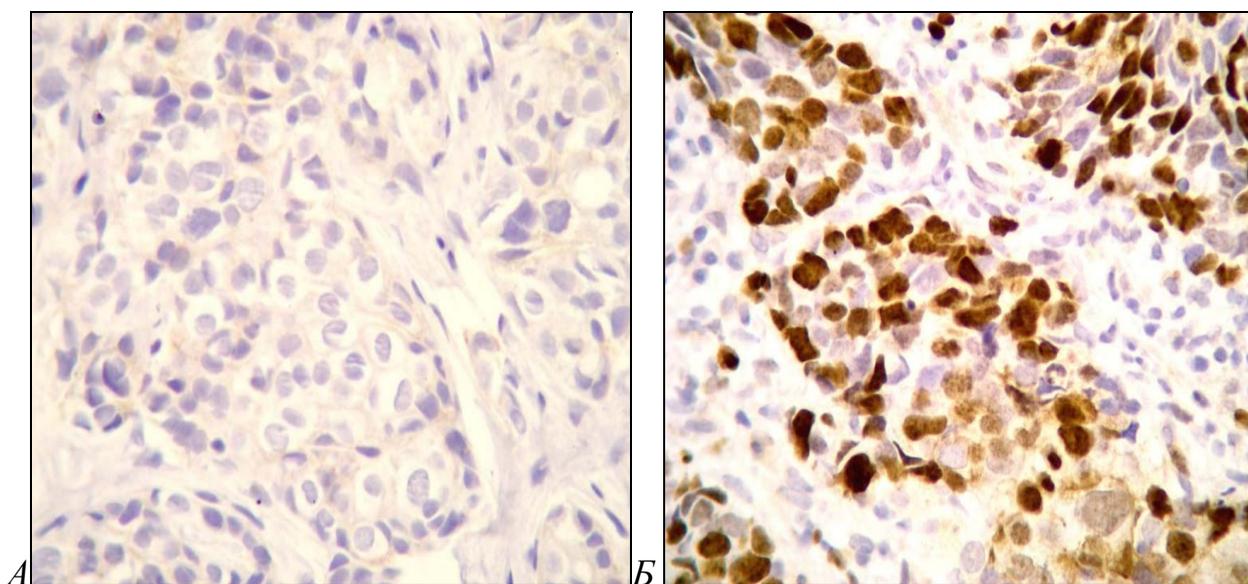
Замонавий технологияларни илгари суриш шифокорларга бемор билан ишлаш учун вақтини кўпроқ сарфлашига, мулоқотни яхшилаш ва кимётерапия схемаларини моделлаштириши бўйича конструктив қарорлар қабул қилишга ёрдам беради, кимётерапиянинг самарадор тавсия қилинган схемаларини ишлатишни таъминлайди.

Диссертациянинг «Уч карра салбий сут беги саратонида андроген рецепторларни ўрганиш» деб номланган тўртинчи боби УКССБСда андроген рецепторларни экспрессиясини аниқлаш ва уларнинг касаллик

башоратидаги аҳамиятига бағишланган.

СБС беморларида ўсмада андроген рецепторлари даражасини аниқлаш касаллик прогнозини ўрганишда ва сут бези саратони эндокрин терапиясида, айниқса, базалсимон молекуляр типда янги қўшимча типларини топишда долзарб ва истикболли йўналиш ҳисобланади.

ИГК текширув верификацияланган УКСБС беморларидан олинган ўсма биоптатларида ўтказилди. Андроген рецепторлар (AR) экспрессиясини баҳолаш ДАКОНерсер Test™ мезони бўйича амалга оширилди, фақат мембрана реакцияси эътиборга олинди. Иммуногистохимёвий реакция бажарилиши сифат назорати учун НерсерTest мезони бўйича андрогенлар экспрессияси даражасини баҳолашдан олдин шу кесманинг ўзида сут бези нормал сут йўллари таҳлил қилинди. Уларда реакция бўлмаганда иммуногистохимёвий текширув натижалари ишончли деб баҳоланди.



Расм 3. Сут бези тўқимасида AR (А) манфий ва AR (Б) мусбат экспрессияси. Каттал. х200

AR экспрессияси йўқолиши касаллик эрта бошланиши, ядро ва манфий ER, PR ҳамда СБ ўсмаларида HER2 экспрессияси кўрсаткичларининг юқори даражаси билан ассоциацияланади (3-расм).

Текширилаётган гуруҳларда беморлар тақсимооти қуйидагича бўлди: 61 (48,4%) нафарда AR (+) мусбат экспрессия; 65 (51,6%) нафарда эса AR (-) манфий. AR (-) статусли УКСБС беморлари ичида 35-44 ёшдаги аёллар (41,5%) аксариятни ташкил этди, AR (+) статусда эса асосан 45-64 ёш (39,3%) даги аёлларда кузатилди. Беморлар ўртача ёши AR (+) статусдаги аёлларда $60,0 \pm 13$ ёш, AR (-) аёлларда эса $57,1 \pm 12$ ёшни ташкил қилди. AR даражалари билан беморлар ёши орасида корреляцион боғлиқлик аниқланмади ($r=0,01$; $p>0,05$).

AR га боғлиқ ўсма жараёни босқичлари бўйича беморларнинг тарқалиши кўрсатишича, AR (+) статусда беморларнинг аксарияти II-III босқичда бўлган, яъни мос равишда – 29,2% ва 20,0%. AR (-) статусда

беморларнинг кўп қисми – 34,4% ШВ босқичда ($r=0,13$; $p>0,05$) бўлган.

Ҳайз циклига боғлиқ равишда АР борлиги ёки йўқлиги ўтказилган таҳлилларда АР (-) да 35,4% беморда ҳайз, 32,3% ида перименопауза кузатилган; АР (+) статусда беморларнинг аксарияти - 47,5% менопауза даврида бўлган ($r=0,03$; $p>0,05$).

Гистологик хавфлилик даражаси эса АР (-) беморларда АР (+) ўсмали беморларга нисбатан анча юқори бўлган. УКССБС гистологик шаклларига боғлиқ АР (-) ва АР (+) да беморларнинг асосий қисмида инвазив сут йўли саратони мос равишда 66,2% ва 67,2% ҳолларда учраган. АР (-) да асосан бўлакча саратони (16,9%) кузатилган, АР (+) да эса медуляр саратон (18,0%) устунлик қилган ($r=-0,09$; $p>0,05$). АР статусга боғлиқ ҳолда УКССБС хавфлилик даражасини баҳолаш натижари кўрсатишича, АР (-) да G-3 - 78,5%, АР(+) да эса G-2 – 70,5% ($r=0,13$; $p>0,05$) кузатилди. Кўп ҳолларда АР намоён бўлиши 3 баллик системада баҳоланганда 3 баллга (38,1%) тўғри келди.

УКССБС верификацияланган беморларда АР статуснинг аҳамиятини ўрганиш имкониятлари учун математик модель яратилган. Бунда мустақил белгилар сифатида қуйидаги параметрлар ўрганилган: ёш, ҳайз функцияси, анамнез давомийлиги, клиник босқич, ўсма ўлчами, маҳаллий л/т катталашуви, Ki-67 статус, гистологик шакллари, ўтказилган жаррохлик, дори терапия, НПКТ схемаларининг модификацияси. Прогностик моделни яратиш мақсадида аниқланадиган аҳамиятли омиллар асосида аниқланган қонуниятлар ва ўзаро боғлиқликлар йиғиндиси таҳлил қилинди. Уларни ажратишда аҳамиятли омиллар сони 6 та бўлди.

Уларнинг асосида сўровнома тузилган, у ёки бу белгининг тарқалиши баллик шкалада баҳоланган. Танлашнинг аҳамиятли мезонлари прогнознинг шкала миқдорларини балларда ҳисоблаш бўйича ўтказилди.

Шундай қилиб, маълумотларнинг якуний интерпретациясини балларни ҳисоблаш орқали олиш мумкин. Йиғилган балларга қараб прогнозни аниқлаш мумкин:

1. Агар баллар йиғиндиси 32 дан 40 гача бўлса, УКССБС беморлари учун- яхши прогноз.

2. Агар баллар йиғиндиси 41 дан 66 гача бўлса, УКССБС беморлари учун- ёмон прогноз.

3. Агар баллар йиғиндиси 67 дан ошса, УКССБС беморлари учун – жуда ёмон прогноз.

Ўсма тўқимасида АР мавжудлиги прогностик роль ўйнайди, СБС патогенезида аҳамиятини кўрсатади, бу эса кейинчалик УКССБС беморлари орасида индивидуал даволаниш ҳамда ўсмага қарши андроген терапияни ўтказиш мақсадида беморларнинг қўшимча гуруҳини ажратишга ёрдам беради. Регрессион- корреляцион таҳлил ёрдамида УКССБС беморларида АР экспрессияси прогностик аҳамиятини баҳолаш бўйича тенглама тузилган, унинг ёрдамида прогноз қилиш ва асосий параметрлар аҳамиятини аниқлаш мумкин (жадвал 4).

УКССБС беморларида АР статусга боғлиқ корреляция коэффициентлари

N		126	126	126	126		
Тау-б Кендал-ла	ИГК да АР статус (Y)	корреляция коэффициенти	1,000	0,007	0,005	-0,055	
		Микдор	-	0,928	0,954	0,493	
	ёш X1	корреляция коэффициенти	0,007	1,000	-0,232**	-0,036	
		Микдор	0,928	-	0,005	0,644	
	Анамнез давомийлиги X3	корреляция коэффициенти	0,005	-0,232**	1,000	0,080	
		Микдор	0,954	0,005	-	0,335	
	Ўсма ўлчами, X5	корреляция коэффициенти	-0,055	-0,036	0,080	1,000	
		Микдор	0,493	0,6440	0,335	-	
	катталашган маҳаллий л/т локализацияси, X6	корреляция коэффициенти	0,073	0,062	-0,032	0,171*	
		Микдор	0,357	0,432	0,695	0,031	
	Ро Спирмана	Кі-67 статус, X7	корреляция коэффициенти	-0,031	0,181*	0,022	-0,014
			Микдор	0,706	0,026	0,798	0,862
ИГК текширувда АР статуси (Y)		корреляция коэффициенти	1,000	0,006	0,005	-0,060	
		Микдор	-	0,945	0,956	0,508	
ёш, X1		корреляция коэффициенти	0,006	1,000	-0,253**	-0,041	
		Микдор	0,945	-	0,004	0,645	
Анамнез давомийлиги, X3		корреляция коэффициенти	0,005	-0,253**	1,000	0,086	
		Микдор	0,956	0,004	-	0,339	
Ўсма ўлчами, X5		корреляция коэффициенти	-0,060	-0,041	0,086	1,000	
		Микдор	0,508	0,645	0,339	-	
катталашган маҳаллий л/т локализацияси, X6		корреляция коэффициенти	0,080	0,070	-0,035	0,192*	
		Микдор	0,375	0,433	0,695	0,031	
Кі 67 статус, X7		корреляция коэффициенти	-0,034	0,200*	0,023	-0,015	
		Микдор	0,708	0,025	0,798	0,864	

Изох: **Корреляция аҳамияти 0,01 га тенг

*Корреляция аҳамияти 0,05 га тенг

Шундай қилиб, корреляцион боғланишни аниқлаш ва статистик ҳисоблаш кўрсатишича, УКССБС беморларида AR статус экспрессияси мавжудлиги ва даражаси орасида тўғри пропорционал корреляция бор, бу эса касаллик якунини белгиловчи прогностик омил ҳисобланади.

Регрессион таҳлил ёрдамида регрессия тенгламаси ҳисобланган:

$$Y=3,23+0,007X_1+0,048X_2+0,071X_3-0,153X_4+0,075X_5-0,026X_6$$

Бунда: Y –регрессия даражаси миқдори;

3,23 регрессия коэффициенти миқдори;

X₁ – ёш (1 - 20-39 ёш; 2 - 40-49 ёш; 3 - 50-59 ёш; 4 – 60 ёшдан катта);

X₂ – шифокорга биринчи мурожаат қилгунга қадар анамнези давомийлиги (1 - 6 ойгача.; 2 - 7-10 ой; 3 - 13-18 ой; 4 - 18 ойдан кўп)

X₃ – клиник босқич (касалхонага биринчи келганда) (1 – I; 2 – II; 3 – III; 4 – IV)

X₄ – бирламчи ўсма ўлчами (1 - 2-4см; 2 - 5-7см; 3 – 7-9см; 4 - 10-12см;)

X₅ – катталашган маҳаллий л/т локализацияси (1 - қўлтиқ ости ёки/ва ўмров ости соҳада; 2 - ўмров усти ёки/ва курак ости соҳада; 3 - маҳаллий икки ёки кўп л/т катталашуви; 4 – л/у визуализация қилинмайди)

X₆ – ИГК текширувда Ki-67 статуси ўсманинг пролиферация белгилари (1 - 20% гача; 2 - 20-50%; 3 - 50-80%; 4 - 80-100%).

Айтиш жоиз-ки, $p < 0,5$ бўлганда - прогноз ноҳуш, $p > 0,5$ – яхши прогноз эҳтимолли, бунда $X^2 = 639,3$.

AR экспрессияси информатив прогностик биомаркер бўлиб, УКССБС беморларида касаллик якунини белгилайди, бу эса унинг молекуляр асосини тўлиқ ўрганиш имконини беради. Олинган натижалар беморлар ёши ҳамда ўсманинг AR (+) ёки AR (-) статуси мавжудлиги билан манфий боғланишга эга Ki-67 экспрессияси даражаси орасида корреляцион боғланиш борлигига ишора қилади. Ишлаб чиқилган ва башорат мезонларини жамлаган математик моделлардан фойдаланиш УКССБС беморларида касаллик якунини етарлича сезувчанлик ва махсуслик билан прогнозлаш имконини беради.

Ўсма тўқимасида AR мавжудлиги прогностик роль ўйнайди, СБС патогенезида аҳамиятини кўрсатади, бу эса кейинчалик УКССБС беморлари орасида индивидуал даволаниш ҳамда ўсмага қарши андроген терапияни ўтказиш мақсадида беморларнинг қўшимча гуруҳини ажратишга ёрдам беради.

Касаллик якунини прогнозлаш бўйича ва беморларни стратификация қилиш бўйича дастур таъминотини жорий қилиш меҳнат самарадорлигини оширишга, бошланғич маълумотларни излаш ва тушуниш учун кетадиган вақт ва сарфларни қисқаришига олиб келади ва иш жараёнини энгиллаштиради ва мутаносиблайди.

Бу тадқиқотда кўрсатилишича, УКССБС ҳужайралари андроген рецепторлари ИГК – экспрессияси ушбу тип учун андроген рецепторлари мавжудлиги ёки йўқлигига қараб таргет терапия ишлаб чиқиш учун истиқболларни очади.

Балларни ҳисоблашни осонлаштириши учун ва беморни кузатув тактикаси алгоритмини танлаш мақсадида ЭХМ учун дастур яратилган: «Уч карра салбий сут беzi саратони билан хасталанган беморларда иммуногистокимёвий текширув асосида андроген рецепторларига боғлиқ яшовчанликни прогнозлаш учун дастур» (DGU 06188 26.03.2019 й.).

Диссертациянинг «Уч карра салбий сут беzi саратони ташхислаш ва даволаш алгоритми» деб номланган бешинчи боби УКСБС ташхисини қўйиш ва кейинчалик даволаш тактикасини аниқлаш учун зарур бўлган алгоритм тузишга бағишланган. Тадқиқотда олинган натижалар касалликнинг клиник-морфологик белгилари ва қўлланилган даволаш схемаларини эътиборга олиб, УКСБС беморларини даволаш алгоритми яратишга имкон берди. (777-сонли «Уч карра салбий сут беzi саратонини даволаш алгоритми» мавзусидаги рационализаторлик гувоҳномаси).

Ўтказилган тадқиқот натижалари асосида УКСБС ташхислаш ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилди, унга терапия схемалари билан мувофиқликда амал қилиш цитотоксик терапия кўрсаткичларининг самарадорлиги, жумладан, РЯ (рецидивсиз яшаш кўрсаткичи) ва УЯ (умумий яшовчанлик кўрсаткичи) ни ишончли оширди.

Ташхислаш алгоритми касалликларнинг кейинги босқичларини аниқлаш, унинг асоратлари ва оқибатларини башорат қилиш, тактик даволаш имконини берувчи хулосалар билан яқунланиши керак

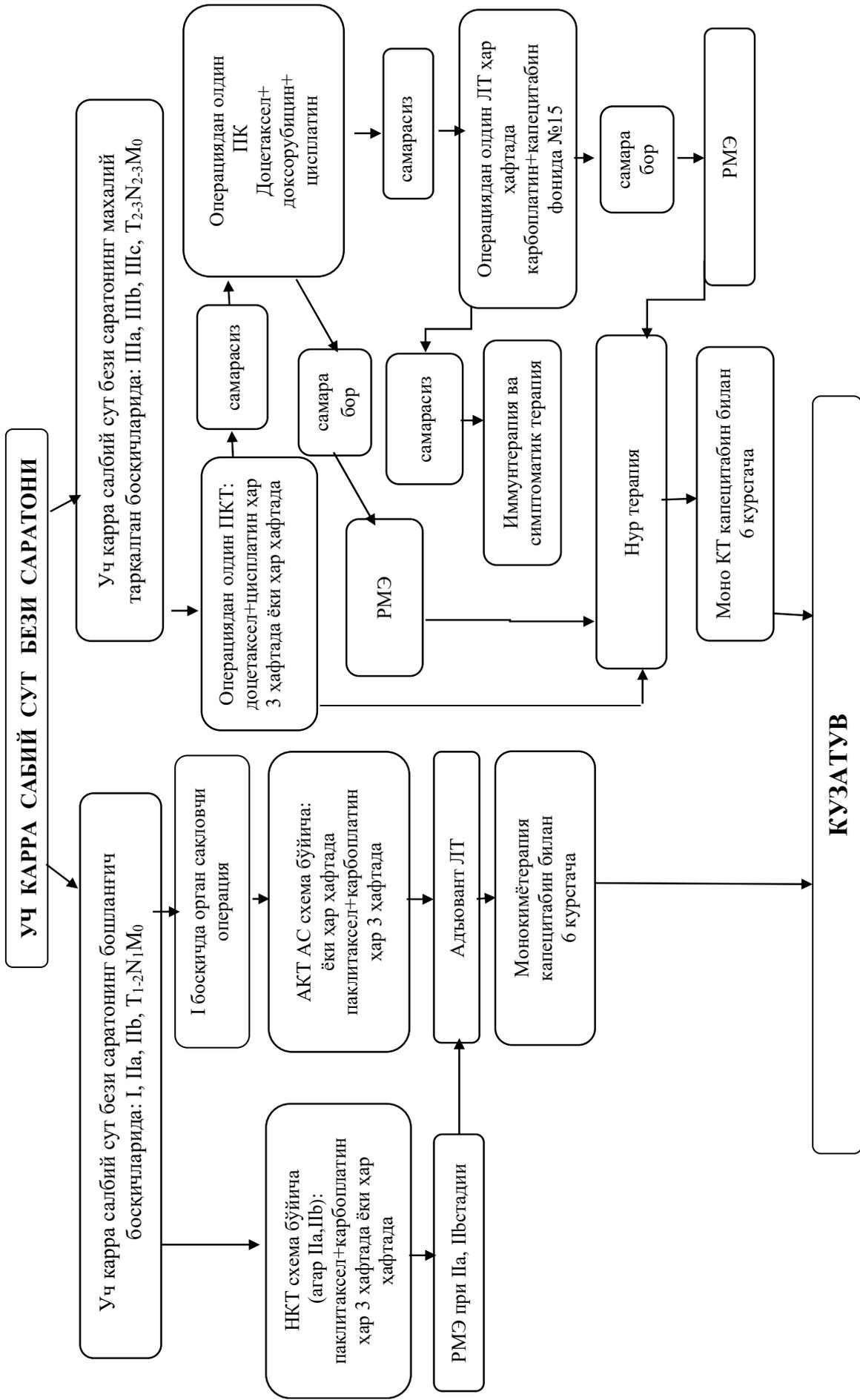
Яратилган даволаш алгоритми СБС морфологик типларига мос равишда НПКТ ва АПКТ схемаларини қўллаш натижаларини тўлиқ намоён қилади ва ишончли натижани кўрсатади. Текширув натижаларида ТС (DC) схемаси самарадор бўлгани аниқланди, бунда ўсмада патоморфоз 63%, ўсма ва лимфа тугунида патоморфоз 55,6% га эришилган.

Неoadъювант поликимётерапияни FAC/AC ва AC→T кимётерапия схемаларида у энг кам – 14,7%, FAC/AC схемасида ўсмада 44,7%, AC→T схемасида ўсма ва лимфа тугунида 40,8% ни ташкил қилган. ТС схемасида НПКТ олган беморларда тўлиқ патоморфологик регресс FAC (18,7%) ёки AC→T (26,6%) схемаларига нисбатан анча юқори (93,7%) бўлган.

Инфилтратив-шишли шаклда неoadъювант поликимётерапия схемаларини самарадорлигини натижаларини кўрсатишича, доцетаксел ва цисплатин қўлланганда тўлиқ патоморфологик регресс анча юқори (78,6%) ва кимётерапияга жавоб реакция частотаси ошган, аммо паклитаксел ва карбоплатин олган беморларда бу кўрсаткичлар бўйича кам самарадорликка эришилган. НАКТ самарадорлигини баҳолашдан ташқари, беморларда унинг ёмон таъсирларининг таҳлили ўтказилган.

Шундай қилиб, УКСБС да комплекс дори терапияси НПКТ дан бошланиши керак, кейинчалик жараён босқичидан қатъи назар жаррохлик ва нур компонентларини қўшилади.

Тавсия қилинган комплекс даводан кейин ўсманинг даволаш патоморфозидан қатъи назар капецитабин билан монокимё терапия давом эттирилиши керак.



Расм 4 . Уч карра салбий сут беzi саратонини даволаш алгоритми.

Шундай қилиб, тадқиқотда олинган натижалар касаллик клиник-морфологик белгиларини ва этиборга олиб УКССБС беморларини даволаш алгоритми яратиш имконини берди. Юқоридаги тадқиқотлар асосида УКССБС ташхисот ва даволаш алгоритми ишлаб чиқилди, унга амал қилиш цитотоксик терапиянинг самарадорлик кўрсаткичларини ҳамда беморларнинг УЯ ва РЯ кўрсаткичларини ишончли оширади.

Яратилган даволаш алгоритми НПКТ ва АПКТ схемалари текширув натижаларини акс эттиради, улар СБС ўрганилган ва аниқланган морфологик типларига мос равишда юқори самарадор ва аҳамиятли натижаларни кўрсатади.

ХУЛОСАЛАР

«Уч қарра салбий сут беzi саратонини ташхислаш ва даволашда замонавий ёндашув» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тадқиқотда иштирок этган УКССБС беморлари ўртача ёши $49 \pm 8,5$ ни ташкил этди, бунда ўсманинг гистопатологик хавфлилик даражасининг учинчи босқичи кузатилди. Янада агрессив гистологик шакли нохуш прогнозга эга бўлган метастаз саратон ҳисобланди, бунда 3 йиллик РЯ $43,4 + 3,2\%$ ва УЯ $38,2 + 3,9\%$ ни ташкил қилган бўлса, медулляр ва апокрин подтиплари эса анча яхши прогнозга эга бўлди ($p < 0,05$).

2. НПКТ дан кейин тўлиқ патоморфологик регресс тақсан қатори препаратларини даволашга қўшилган беморлар гуруҳи бўлди ($43,4\%$). Кимё даволашда ТС схемаси ўтказилганда тўлиқ морфологик регресс - $61,8\%$, FАC ёки АС→Т схемасида - $19,1\%$ ни ташкил қилди ($p < 0,01$). Инфилтратив – шишли шаклда энг яхши натижалар кимё терапиянинг доцетаксел ва цисплатинли схемасида - $78,6\%$ самарадорликка эришилди.

3. УКССБСда АR (+) экспрессияси прогностик аҳамияти ўсма ўлчамининг кичрайиши, АR (-) статусга нисбатан дифференцировка юқори даражаси билан тавсифланди. Математик прогнозлаш асосида модель яратилди, НПКТ самарадорлигини ҳамда АR статусли УКССБС беморларида касаллик якунини баҳолашда бу моделдан фойдаланиш имкониятларини кўрсатди ($p \leq 0,05$).

4. Ўтказилган тадқиқот ва олинган натижалар асосида УКССБС ташхислаш ва даволаш алгоритми такомиллаштирилди, бу ўз навбатида цитотоксик полихимиятерапиянинг самарадорлик кўрсаткичларини ҳамда беморлар РЯ ва УЯ кўрсаткичларини янада ишончли оширди.

5. УКССБС бўйича комплекс даво олган беморларда беш йиллик РЯ бирламчи операбел шаклларда $75,8\%$, УЯ $81,2\%$, маҳаллий-тарқоқ шаклларида РЯ $63,3\%$, УЯ $73,9\%$ ни ташкил қилди ($p < 0,05$). Комплекс даводан сўнг капецитабин олган беморлар гуруҳида қолган биринчи ва

иккинчи гуруҳларга нисбатан беш йиллик РЯ 77,5%, УЯ - 84,6% кўрсаткичларга эга булди, ($p < 0,001$).

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЛМУРАДОВА ДИЛБАР МУРАДОВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.2.PhD/Tib653

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и на информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Атаханова Нигора Эргашевна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Алимходжаева Лола Тельмановна Доктор медицинских наук Пулатов Дониёр Анварович Доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина” Министерства Здравоохранения (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Научного Совета DSc.04.12.2018.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул.Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz).

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, Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Загрязнение окружающей среды, несвоевременное лечение хронических заболеваний, неправильное применение лекарственных средств создает условия для развития рака молочной железы (РМЖ). По данным Всемирной организации здравоохранения, «...во всем мире рак молочной железы занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин и характеризуется высокой смертностью. По статистике, в мире ежегодно диагностируется около 1,67 млн новых случаев, более 571 тыс. женщин погибают от РМЖ...»¹. По данным литературы, «...трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 8-20% всех опухолей молочной железы, чаще встречается у женщин до наступления менопаузы, с ранним менархе, при первой беременности в более раннем возрасте, с коротким периодом грудного вскармливания и повышенным индексом массы тела...»². Частое рецидивирование заболевания в результате неадекватной диагностики и лечения, а также поиск методов его профилактики являются одной из актуальных проблем, стоящих перед медиками.

В мире проводятся научные исследования, цель которых – повышение эффективности системы диагностики и улучшение лечения рака молочной железы (МЖ). При персонализированной медицине большое практическое значение приобретают исследования гистологической структуры, клинкоморфологических особенностей, которые зависят от формы роста при трижды негативном раке молочной железы и оценка влияния этих факторов на течение заболевания и его исход. Важное значение имеет сравнение эффективности неоадьювантной (НПХТ) и адьювантной полихимиотерапии (АПХТ) ТНРМЖ и стандартных антрациклин-, платин- и таксансодержащих режимов, а также определение рецепторов андрогенов в клетках ТНРМЖ с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов и значения их в прогнозировании заболевания. Особое значение имеет разработка алгоритмов диагностики и лечения и изучение безрецидивной выживаемости и отдаленных результатов у больных ТНРМЖ.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, снижения заболеваемости злокачественными онкологическими заболеваниями молочной железы в соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан УП №5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» определены задачи по «...повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды

¹ По данным ежегодных учетных материалов ВОЗ 2017 года.

² Жукова Л.Г. Современные возможности метастатического рака молочной железы с тройным негативным феноменом // Материалы Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» - Москва, 2014.-С.235-241.

здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»³. Решение этих задач будет способствовать снижению заболеваемости за счет повышения уровня современной медицинской помощи населению и использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 4 апреля 2017 года, №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Результаты современных исследований, посвященных изучению проблемы ТНРМЖ, свидетельствуют о низких шансах пациенток на выздоровление, а также о тенденции к неблагоприятному исходу заболевания в большей степени при ТНРМЖ, в сравнении с пациентками, у которых выявляются другие подтипы опухоли (С.А.Parise, 2017). По разным данным, медиана выживаемости больных с метастатическим ТНРМЖ составила 1,71 года по сравнению с 3,19 годами для остальных подтипов (О.М.Baser 2016). Учитывая отсутствие мишени для анти-HER-терапии и эндокринотерапии при ТНРМЖ или при недостаточном объеме противоопухолевой воздействия единственным вариантом лечения является химиотерапия (ХТ), и в этом случае большое значение имеет выбор высокоэффективного режима химиотерапии для пациентов (F.A.Andre, 2016). В клиническом плане наибольший интерес представляют разработки антиандрогенной таргетной терапии, что подчёркивает необходимость дальнейшего изучения AR при различных биологических подтипах РМЖ, особенно при ТНРМЖ (К.М.Namara, 2016). Схемы лечения РМЖ определяются в зависимости от этапа и распространенности злокачественного процесса, генотипических и иммуногистохимических особенностей, результатов лабораторных анализов, наличия фоновых заболеваний (И.В.Широкова, 2016).

³ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

В настоящее время в Узбекистане проводятся исследования, посвященные консервативному и хирургическому лечению доброкачественных и злокачественных опухолей, были доказаны факторы молекулярно-генетического прогнозирования клеток злокачественных опухолей, такие как индуктор апоптоза p53, индуктор апоптоза Bcl 2 и пролиферация маркера Ki-67 (Д.М.Низамов, 2012); обоснованы пути улучшения лечения местнораспространенного рака молочной железы (Л.Т.Алимходжаева, 2011); проанализированы эпидемиологические особенности распространения рака молочной железы (Г.Ф. Мирюсупова, 2018); предложены методы диагностики и факторы риска развития рака молочной железы (А.Ж. Каххаров, 2019), но система диагностики и лечения трижды негативного рака молочной железы до сих пор не разработана.

Таким образом, не существует единого стандарта терапии и мониторинга ТНРМЖ. Реализация этих задач, в том числе оптимизация тактики оценки показателей общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных и соответственно, путём улучшения последующего лечения разработки комплекса мероприятий по профилактике заболевания и реабилитации, остается одним из актуальных направлений онкологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена в рамках научно-исследовательского плана №066.01.03002 Ташкентской медицинской академии «Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний» (2011-2018).

Целью исследования является совершенствование диагностики и лечения больных трижды негативным раком молочной железы.

Задачи исследования:

оценить влияние морфологических особенностей с учётом результатов лечения трижды негативного рака молочной железы на течение и прогноз заболевания;

провести сравнительную оценку эффективности неoadъювантной полихимиотерапии и адъювантной полихимиотерапии трижды негативного рака молочной железы и стандартных антрациклин-, платин- и таксансодержащих режимов;

выявить наличие андроген рецептора (AR) в клетках трижды негативного рака молочной железы методами иммуногистохимии и оценить его роль в диагностике и прогнозировании заболевания;

усовершенствовать систему диагностики и лечения больных с трижды негативным раком молочной железы;

оценить безрецидивную выживаемость и отдаленные результаты лечения больных с трижды негативным раком молочной железы.

Объектом исследования явились 126 пациенток с ТНРМЖ (T₁₋₄N₀₋₃M₀), получавших в 2011-2018 гг. комплексное лечение в отделении онкомаммологии и химиотерапии Ташкентского городского филиала

РСНПМЦОиР.

Предметом исследования являются гистологические препараты, данные маммографии, материалы ИГХ исследований (эстроген, прогестерон, HER 2neu, Ki67, рецептор андрогена), выписки из истории болезни и амбулаторные карты больных.

Методы исследования. Для решения поставленных задач и достижения цели исследования использованы патоморфологические, иммуногистохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано наличие неблагоприятного прогноза метапластического подтипа с высоким уровнем злокачественности, наличие благоприятного прогноза медулярного и апокринного гистологических подтипов трижды негативного рака молочной железы из-за низкой пролиферативной активности по сравнению с другими подтипами;

доказана необходимость проведения перед радикальной операцией цитотоксической неoadъювантной полихимиотерапии независимо от стадии заболевания с целью улучшения общей и безрецидивной выживаемости при трижды негативном раке молочной железы;

усовершенствована тактика лечения трижды негативного рака молочной железы, начиная с неoadъювантной полихимиотерапии в комбинацией с таксаном и платиной, а также при добавлении капецитабина независимо от лечебного патоморфоза после радикальной операции;

обосновано наличие прямой пропорциональной корреляции между прогностическими факторами, такими как размер опухоли, периферические лимфатические узлы (л/у) и Ki67, наличие и степень экспрессии рецептора андрогена, которые не учитываются при прогнозировании трижды негативного рака молочной железы.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

усовершенствован алгоритм диагностики ТНРМЖ, включающий обязательное определение AR статуса с использованием ИГХ-диагностики;

предложена прогностическая модель на основе использования статистико-математического анализа значимости определения андроген рецепторов при прогнозировании исхода заболевания у больных ТНРМЖ;

усовершенствованы схемы оптимальной и дифференцированной неoadъювантной и адъювантной схем ПХТ при лечении ТНРМЖ.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным числом больных, обработкой полученных данных с использованием современных, взаимодополняющих клинических, морфологических, молекулярно-генетических и статистических методов, а также порядком разработки новых подходов к диагностике и лечению трижды негативного рака молочной железы. Полученные данные были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключение и результаты подтверждены полномоч-

ными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость определяется тем, что на основании проведенных исследований сформулирована современная стратегия диагностики и лечения ТНРМЖ с дифференцированным подходом и подбором терапии для больных. Для диагностики и выбора метода терапии был разработан комплексный подход с помощью изучения AR статуса, а также гистологических подтипов ТНРМЖ, играющих важную роль в прогнозировании исхода заболевания.

Практической значимостью результатов исследования является внедрение в клиническую практику оптимальных режимов неoadъювантной полихимиотерапии и адъювантной полихимиотерапии при ТНРМЖ. Повышение эффективности лечения способствовало уменьшению количества осложнений, улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости больных, а использование предложенного алгоритма позволило прогнозировать AR-статус, а также предотвратить развитие агрессивных форм РМЖ.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по разработке новых подходов к диагностике и лечению трижды негативного рака молочной железы:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм диагностики и лечения трижды негативного рака молочной железы» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/92 от 24 апреля 2019 г). Методические рекомендации позволили оптимизировать лечебно-диагностическую тактику, усовершенствовать меры по оценке эффективности диагностики и лечения ТНРМЖ, что привело к увеличению безрецидивного периода и общей выживаемости;

научные данные по усовершенствованию диагностики и лечения больных с ТНРМЖ внедрены в практическое здравоохранение, в частности используются в работе Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (Заключение Министерства здравоохранения 8н-д/103 от 12 июня 2019 г.). Полученные результаты показали, что у пациенток с трижды негативным фенотипом – наиболее агрессивным подтипом РМЖ, на первом этапе лечения неoadъювантная полихимиотерапия в комбинации с таксан- и платиновыми рядами способствовала увеличению безрецидивной выживаемости до 79,5%, а общей продолжительности жизни – до 81%, что, в свою очередь, дало возможности расширить спектр медицинской помощи, снизить заболеваемость, а также улучшить качество жизни пациенток с трижды негативным раком молочной железы.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 3-х международных и 2-х республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работы, из них 9 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 4 – в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие работы важным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, а также раскрывается научная новизна, приводятся практические результаты исследования, обосновывается достоверность результатов, указывается их теоретическое и практическое значение, даются сведения о внедрении результатов практическую деятельность, а также информация об опубликованных трудах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд на проблему диагностики и лечения трижды негативного рака молочной железы»** проведен анализ современной литературы, опубликованной в последние 10 лет, по данной патологии, а также данных об эпидемиологии, диагностике, лечении и прогнозе ТНРМЖ. В обзоре литературы сделан акцент на недостаточную изученность многих аспектов проблемы ТНРМЖ. Сделано заключение о целесообразности проведения научных изысканий в этой области с учетом современных научных взглядов. Глава завершается резюме, в котором обобщен проведенный анализ.

Вторая глава диссертации **«Клинико-морфологические материалы и методы диагностики и лечения трижды негативного рака молочной железы»** посвящена материалам и методам исследования. В ней приводится характеристика обследованных больных, а также даются сведения об использованных методах. Для выявления прогностических признаков, влияющих на исход заболевания, проведен ретроспективный и проспективный анализ данных больных РМЖ.

В работе использованы данные 126 больных с верифицированным диагнозом ТН РМЖ, получавших стационарное и амбулаторное лечение в отделении онкомамологии и химиотерапии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР. Проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт с оценкой результатов инструментальных и лабораторных методов.

При сборе материала из первичной документации учитывались анамнестические, клинические, патоморфологические и данные ИГХ, возраст пациенток, стадия заболевания, проведенная адъювантная и неоадъювантная химиотерапия, объем хирургического лечения, результаты проведенного лечения с изучением объективных данных клинического и патоморфологического регресса, гистологические и ИГХ-характеристики опухолей.

У всех пациенток диагноз РМЖ подтверждён гистологическим исследованием препаратов, полученных во время операции или при трепанобиопсии первичной опухоли. Обязательным критерием для включения больных в исследование было ИГХ подтверждение ТНРМЖ. С целью получения точных и корректных данных в исследования включались только те пациентки, у которых полностью отсутствовали рецепторы эстрогенов и рецепторы прогестерона, а также амплификация белка Her2/neu. Лекарственный патоморфоз в ткани МЖ и л/у изучен по Г.А. Лавниковой (1976 г).

В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на 3 группы:

в 1-ю группу включены 47 (37,9%) больных, получивших НПХТ с выполнением радикальной операции и лучевую терапию (ЛТ) по стандартной методике;

в 2-ю группу составили 43 (34,7%) больных, которым проводилась радикальная операция с АПХТ и ЛТ по стандартной методике;

в 3-ю группу вошли 34 (27,4%) пациентки, получавшие НПХТ с выполнением радикальной операции и ЛТ по стандартной методике+монокимиотерапия капецитабином.

Больные были в стадиях T₁₋₄N₀₋₃M₀, в возрасте 25-65 лет, в том числе пациентки в возраст составил 45-54 и 55-65 лет составляли соответственно 59,1 и 23,8%. 42,9% женщин были в перименопаузе, 3 и более беременностей было у 47,6% обследованных, мутация BRCA выявлена у 14,0%, отсутствие ее – у 14,3%, у 72,2% пациенток это исследование не проводилось.

Что касается экспрессии ER, PR и HER-2/neu, то у всех больных она была отрицательной, что подтверждало диагноз ТНРМЖ.

Верификация с помощью трепан- биопсией проведена у 46,0% пациенток, в 38,0% использовалась пункция молочной железы. Диагноз ТНРМЖ был подтвержден ИГХ исследованием при отсутствии экспрессии ER, PR, HER-2/neu. У 56,3% обследованных опухоль локализовалась в левой МЖ, у 41,3% – в правой. Метахронное двустороннее поражение имело место у 2 (1,6%) женщин, синхронное (0,8%) – у 1.

На границе наружных квадрантов опухоль локализовалась у 53, внутренних квадрантов – у 16, в центральных отделах – у 18. При этом у 12 больных отмечалась мультицентричная форма роста опухоли, у 23 болезнь проявлялась клиническими симптомами отечно-инфильтративной формы.

Наиболее часто встречался инвазивный протоковый рак – у 66,7%, апокриновый и метапластический типы выявлены соответственно у 5,6 и 1,6% обследованных, инвазивный дольковый и медуллярный рак – у 11,1 и 15,1%.

Для определения значимости AR и их роли в исходах лечения больных с ТНРМЖ было проведено ИГХ исследование с определением уровня его экспрессии. Иммуногистохимическое исследование проводилось согласно данной методике на базе диагностической клиники Mediofarm ООО "Premium Diagnostics". Оценку результатов лечения начинали со статистического анализа прогностического значения признаков, влияющих на исход за-

болевания. С использованием методов корреляционно-регрессионного анализа составляли уравнение регрессии с последующим вычислением коэффициентов корреляции по каждому признаку в зависимости от AR-статуса.

В третьей главе диссертации «**Анализ результатов комплексного лечения больных трижды негативным раком молочной железы**» представлены данные по группам исследования с подробными характеристиками больных и использованных методов исследования.

Оперативные вмешательства (n=124) в объеме радикальной резекции выполнены 28 (22,5%) больным, радикальной мастэктомии – 78 (62,3%); кожносохранная или подкожная операция с реконструкцией экспандером и последующей заменой на имплант произведена у 4 (3,2%) пациенток, простая мастэктомия – у 3 (2,4%), за исключением 2 (1,6%) больных, из-за тяжелых сопутствующих заболеваний операция не проводилась.

Все больные в зависимости от схемы ХТ были разделены на 3 группы. Лечебный патоморфоз оценивали как в опухоли, так и в лимфатических узлах. Как показали результаты анализа, наиболее эффективной оказалась схема ТС (DC), при которой полный лечебный патоморфоз в опухоли был достигнут у 63% пациенток, при этом и в опухоли, и в лимфатических узлах – у 55,6%.

При использовании схем НПХТ FAC/AC и AC→T лечебный патоморфоз в опухоли и в лимфатических узлах отмечался в одинаковой частоте – в 14,7% случаев, при использовании схемы FAC/AC в опухоли показатель был выше – 44,7%, чем в опухоли и лимфатических узлах при схеме AC→T – 40,8%. Оценка эффективности НПХТ показала, что у 22 (46,8%) пациенток на фоне проведенной ХТ достигнут полный регресс опухоли (лечебный патоморфоз IV степени); у 12 (25,5%) отмечалась частичная регрессия (патоморфоз III степени); у 9 (19,1%) – стабилизация (патоморфоз II степени); у 4 (8,5%) – прогрессирование заболевания (патоморфоз I степени) (рис. 1).



Рис. 1. Показатель эффективности НПХТ в группах больных в зависимости от степени патоморфоза.

Изучение выживаемости больных в зависимости от гистологического типа ТНРМЖ показало, что пятилетняя БРВ при инвазивном дольковом раке составила $49,5 \pm 6,4\%$, при неспецифическом – $79,8 \pm 3,7\%$, при медуллярном и апокриновом вариантах – $81,4 \pm 3,6$ и $82,2 \pm 2,7$ ($p < 0,05$).

Анализ пятилетней ОВ показал, что при инвазивном неспецифическом типе она составляет $79,2 \pm 3,9\%$, при инвазивном дольковом – $62,5 \pm 17,6\%$ ($p < 0,05$). При более агрессивной гистологической форме метапластического подтипа отмечается неблагоприятный прогноз, при этом трехлетняя БРВ составила $43,4 \pm 3,2\%$, ОВ $38,2 \pm 3,9\%$, случаев пятилетней ОВ не было (рис. 2).

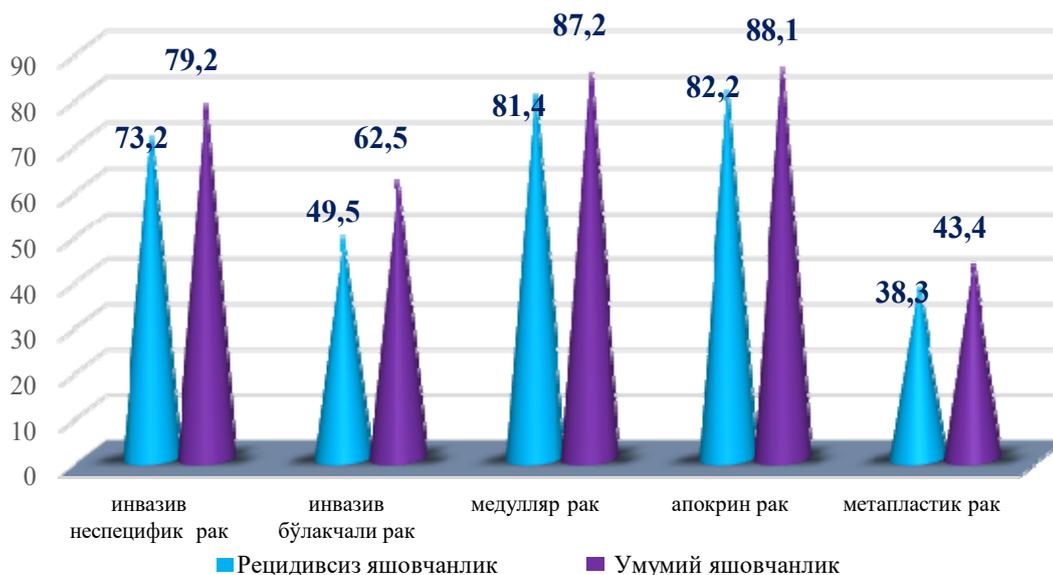


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от гистологического подтипа ТНРМЖ (%).

При оценке частоты и полноты достигнутого лечебного эффекта в зависимости от использованных режимов НПХТ были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

Оценка достигнутого лечебного патоморфоза при узловой форме ТНРМЖ без вторичного отека после НПХТ

Лечебный патоморфоз	FAC/AC/EC n=16		ТС или DC 3-неделю или еженедельно n=16		AC→T n=15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный регресс, n=22	3	18,7	15	93,7	4	26,6
Частичный регресс, n=12	4	25,0	1	6,2	7	46,6
Частичный регресс/ стабилизация, n=9	6	37,5	-	-	3	20,0
Без эффекта, n=4	3	18,7	-	-	1	6,7

Как видно из таблицы 1, у больных, получавших НПХТ по схеме ТС, частота достижения полного патоморфологического регресса была значительно выше (93,7%), чем у больных, леченных по схеме FАС (18,7%) или АС→Т (26,6%) ($p<0,001$). Используемые схемы НПХТ при отечно-инфильтративной форме показали низкую эффективность, но применение доцетаксела с цисплатином повышало частоту ответа на ХТ, и полный регресс было значительно выше (76,9%), чем у получавших паклитаксел и карбоплатином.

Таблица 2

Эффективность лечения при оценке патоморфоза при наличии вторичного отека после неoadьювантного режима ПХТ

Лечебный патоморфоз	доцетаксел +цисплатин каждые 3-нед. (n=13)		паклитаксел +карбоплатин каждые 3 нед. или еженедельно (n=12)	
	абс.	%	абс.	%
Полный регресс	10	76,9	5	41,7
Частичный регресс	3	23,1	4	33,3
Частичный регресс/стабилизация	-	-	2	16,6
Без эффекта	-	-	1	8,3

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сопоставимости эффекта АПХТ и НПХТ у больных с операбельными стадиями ТНРМЖ и необходимостью их осторожного использования при НПХТ у больных с более распространенными, но при этом исходно операбельными опухолями (табл. 3). Пятилетняя ОВ в сравниваемых группах оказалась ожидаемо лучше у пациенток, которым была проведена НПХТ (табл. 3).

Таблица 3

Пятилетняя БРВ и ОВ первично-операбельных больных в зависимости от проведения АПХТ и НПХТ, %

Варианты химиотерапии	При I-IIa ст. (%)		При IIb-IIIa ст. (%)	
	БРВ	ОВ	БРВ	ОВ
НПХТ	79,6±9,6	81,2±6,8	76,5±7,6	79,1±2,9
АПХТ	72,3±4,9	77,2±3,3	62,6±4,1	71,2±2,3

Однако с учетом данных о неодинаковой выживаемости больных, получавших различные платиносодержащие режимы с одинаково высокой частотой достижения полного лечебного патоморфоза, и более высокой, чем в группе АС выживаемостью больных из группы АС/Т, становится очевидным, что полный лечебный патоморфоз не всегда коррелирует с улучшением отдаленных результатов лечения. В связи этим к принятию решения об адаптации новых режимов АПХТ и НПХТ на основании увеличения частоты достижения полного лечебного патоморфоза необходимо проводить с осторож-

ностью. Режим АПХТ не оказал существенного влияния ни на БРВ, ни на ОВ ($p < 0,05$).

С целью выявления оптимального времени использования лекарственной терапии было проведено сопоставление результатов АПХТ и НПХТ у пациенток с ранними (I-IIa) и условно-операбельными (IIb-IIIa) стадиями заболевания. Как видно из полученных данных, добавление капецитабина после использования системной ХТ приводит к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (по сравнению только лишь с ХТ) с 36,7 до 27,9 месяца ($p < 0,001$) (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность комбинации капецитабина с химиотерапией $n=124$

Цели	комплексное лечение с капецитабином до 6 курсов (n = 34)	комплексное лечение без капецитабина (n = 47)	P
Непосредственная эффективность, %	39,5	29,6	<0,001
Медиана времени до прогрессирования, мес	36,7±3,9	27,2±4,3	<0,05
5-годичная выживаемость, %	84,6	81,2	<0,01
Медиана общей выживаемости, мес	49,7±3,4	41,4±1,7	<0,001

Пятилетняя ОВ была статистически значимо выше в группе больных, получавших капецитабин, – 81,6%, в контрольной группой – 76,5% ($p < 0,001$). При анализе безопасности новых, не характерных для использованных препаратов, нежелательных явлений не отмечалось. Добавление капецитабина после проведенных схем химиотерапии у больных ТНРМЖ привело к значимому увеличению БРВ и ОВ. Результаты подтвердили, что эффективность применения комбинации капецитабина после системной полихимиотерапии у больных ТНРМЖ оказалась значимо выше, чем при применении только системной ХТ.

Для рационализации терапии ТНРМЖ, безусловно, необходимо обобщение большого материала с тщательным анализом всех клинико-морфологических параметров, с учётом показателей выживаемости и используемых вариантов схем ХТ.

В четвертой главе «Изучение рецепторов андрогена при ТН РМЖ» представлены исследования по изучению рецепторов андрогенов и их значимости при ТН РМЖ.

Определение уровня андрогенных рецепторов в опухоли у пациентов с РМЖ является очень актуальным и перспективным направлением в изучении прогноза болезни и нахождении новых дополнительных подходов к эндо-

кринной терапии, особенно с базальноподобным молекулярным подтипом.

Оценка экспрессии андрогенов осуществлялась согласно критериям ДАКОНерсер Test™. Для определения значимости AR и их роли при лечении больных с ТН РМЖ было проведено ИГХ исследование с определением уровня его экспрессии. ИГХ исследования проведены в опухолевых биоптатах, полученных у больных с верифицированным ТН РМЖ.

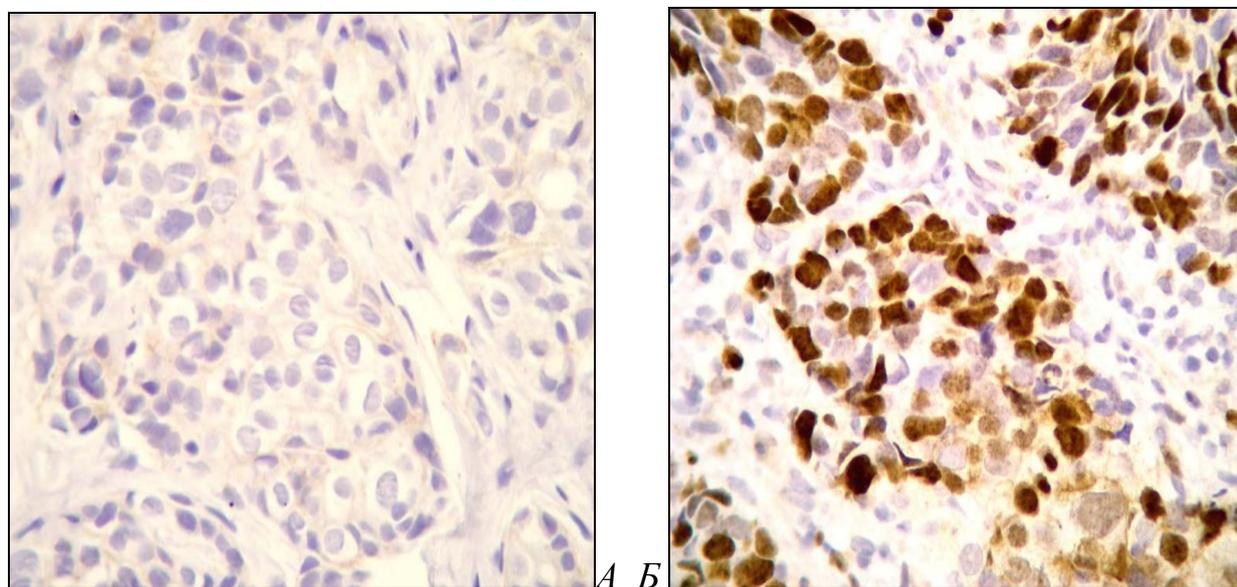


Рис 4. AR (А) отрицательная и AR (Б) положительная экспрессия в ткани молочной железы. Размер x200

Экспрессия AR является информативным биомаркером для определения выживаемости больных РМЖ, что требует его подробного изучения. Потеря экспрессии AR ассоциируется с ранним началом, высоким уровнем ядерного и отрицательного ER, PR, в том числе показателем экспрессии HER2 в опухолях МЖ (рис.4).

У больных в исследуемых группах распределение пациентов было следующим: у 61 (48,4%) - была обнаружена положительная экспрессия AR (+), у 65 (51,6%) –AR (-) отрицательная. Среди больных с AR (-) статусом преобладали пациентки в возрасте 35-44 лет (41,5%), а при AR (+) статусе – 45-64 лет (39,3%). Средний возраст пациенток с AR (+) статусом был выше, чем у больных с AR (-) статусом – соответственно $60,0 \pm 13$ и $57,1 \pm 12$ лет.

Между уровнями AR и возрастом больных корреляционных связей не выявлено ($r=0,01$; $p>0,05$). Анализ наличия или отсутствия AR в зависимости от менструального статуса показал, что большинство больных при AR (-) менструировали (35,4%) либо находились в перименопаузе (32,3%), что не было отмечено при AR (+) статусе, при котором большая часть больных находилась в менопаузе (47,5%) ($r=0,03$; $p>0,05$).

Распределение больных согласно стадиям опухолевого процесса в зависимости от AR показало, что при AR (+) основная масса больных была во IIb-IIIa стадии – соответственно и составил 29,2 и 20 %. При AR (-) наибольшее число больных имело IIIb стадию (34,4%) ($r=0,13$; $p>0,05$).

При отсутствии выраженности AR у всех пациенток верифицирована неспецифическая форма РМЖ II или III степени. Согласно гистологическим формам РМЖ при AR (-), так же как и при AR (+), наибольшее число больных имели инвазивно-протоковый рак – соответственно 66,2 и 67,2%. При AR (-) значительным преимуществом обладал дольковый рак, который встречался в 16,9% случаев, а при AR (+) – медуллярный рак, наблюдаемый у 18,0% обследованных.

Оценка степени РМЖ показала, что при AR (-) наибольшее число больных имели G-3 – 78,5%, а при AR (+) – G-2 – 70,5% ($r=0,13$; $p>0,05$) стадии заболевания. По результатам ИГХ изучения AR статуса у больных с ТНРМЖ создана математическая модель для определения его значимости при прогнозировании исхода заболевания.

Наличие AR в опухолевой ткани играет важную прогностическую роль, а также имеет большое значение в патогенезе РМЖ. Это позволяет выделить дополнительную группу больных ТНРМЖ для подбора индивидуальной терапии с включением в схемы лечения андрогенных противоопухолевых препаратов.

В качестве независимых признаков изучены следующие параметры: возраст, менструальная функция, длительность анамнеза, клинические стадии, размер опухоли, локализация увеличенных регионарных л/у, статус Ki-67, гистологические формы, проведенное хирургическое, лекарственное лечение, различные модификации схем НПХТ.

На их основе был создан вопросник, на основании которого выраженность того или иного признака оценивалась в баллах. Создание значимых критериев отбора произведено по расчётам значений шкал прогноза, градации которого также выражены в баллах. Окончательную интерпретацию данных можно получить, подсчитав сумму полученных баллов. В зависимости от набранных баллов по их числу можно определить прогноз:

1. Если сумма баллов составляет от 32 до 40, можно сказать, что у больных ТНРМЖ имеется благоприятный прогноз.

2. Если сумма баллов составляет от 41 до 66, можно сказать, что у больных ТНРМЖ плохой прогноз.

3. Если сумма баллов составляет более 67, можно сказать, что у больных ТНРМЖ очень плохой прогноз.

Внедрение программного обеспечения по проведению прогноза исхода заболевания, а также стратификации пациенток способствует повышению эффективности труда, сокращению времени и затрат на поиск и осмысление необходимых исходных данных, что облегчает рабочий процесс.

С целью создания прогностической модели были проанализированы совокупности выявленных закономерностей и взаимосвязей, полученных на основе определенных значимых факторов. Оказалось, что значимых факторов было 6. При этом использован корреляционный анализ, выявляющий взаимосвязи между признаками на основе вычисления коэффициента корреляции (таб 4).

Таблица 4

Коэффициенты корреляции в зависимости от AP-статуса у больных с
ТН РМЖ

N		126	126	126	126		
Тау-в Кендал-ла	статус AR при ИГХ (Y)	Коэффициент корреляции	1,000	0,007	0,005	-0,055	
		Значение	-	0,928	0,954	0,493	
	возраст X1	коэффициент корреляции	0,007	1,000	-0,232**	-0,036	
		Значение	0,928	-	0,005	0,644	
	продолжительность анамнеза X3	коэффициент корреляции	0,005	- 0,232**	1,000	0,080	
		Значение	0,954	0,005	-	0,335	
	размер опухоли, X5	коэффициент корреляции	-0,055	-0,036	0,080	1,000	
		Значение	0,493	0,6440	0,335	-	
	локализация увеличенных регионарных л/у, X6	коэффициент корреляции	0,073	0,062	-0,032	0,171*	
		Значение	0,357	0,432	0,695	0,031	
	Ро Спирмана	статус Ki-67, X7	коэффициент корреляции	-0,031	0,181*	0,022	-0,014
			Значение	0,706	0,026	0,798	0,862
статус AR при ИГХ (Y)		коэффициент корреляции	1,000	0,006	0,005	-0,060	
		Значение	-	0,945	0,956	0,508	
возраст, X1		коэффициент корреляции	0,006	1,000	-0,253**	-0,041	
		Значение	0,945	-	0,004	0,645	
продолжительность анамнеза X3		коэффициент корреляции	0,005	-0,253**	1,000	0,086	
		Значение	0,956	0,004	-	0,339	
размер опухоли, X5		коэффициент корреляции	-0,060	-0,041	0,086	1,000	
		Значение	0,508	0,645	0,339	-	
локализация увеличенных регионарных л/у, X6		коэффициент корреляции	0,080	0,070	-0,035	0,192*	
		Значение	0,375	0,433	0,695	0,031	
статус Ki 67, X7		коэффициент корреляции	-0,034	0,200*	0,023	-0,015	
		Значение	0,708	0,025	0,798	0,864	

Примечание: **Корреляция значима на уровне 0,01

*Корреляция значима на уровне 0,05

С помощью регрессионно-корреляционного анализа проведена оценка прогностической ценности экспрессии AR у пациенток с РМЖ с последующим расчётом уравнения, позволяющего определить прогноз и значимость основных параметров.

В таблице 4 приведён порядок вычисления вышеуказанных переменных с определением значимости каждого из выделенных признаков.

С помощью регрессионного анализа вычислено уравнение регрессии, имеющее следующий вид:

$$Y=3,23+0,007X_1+0,048X_2+0,071X_3-0,153X_4+0,075X_5-0,026X_6$$

где Y – значение уровня регрессии;

3,23 - значение коэффициента регрессии свободного члена;

X₁ – возраст (1 - 20-39 лет; 2 - 40-49 лет; 3 - 50-59 лет; 4 – более 60 лет);

X₂ – продолжительность анамнеза до первого обращения к врачу (1 - до 6 мес.; 2 - 7-10 мес.; 3 - 13-18 мес.; 4 - более 18 мес.)

X₃ – клинические стадии при поступлении (1 – I; 2 – II; 3 – III; 4 – IV)

X₄ – размер первичной опухоли (1 - 2-4см; 2 - 5-7см; 3 – 7-9см; 4 - 10-12см;)

X₅ – локализация увеличенных регионарных л/у (1 - в подмышечной или/и подключичной области; 2 - надключичной или/и подлопаточной области; 3 - увеличение двух или более разных групп регионарных л/у; 4 – л/у не визуализируются;)

X₆ – статус Ki-67 признаки пролиферация опухоли при ИГХ (1 - до 20%; 2 - 20-50%; 3 - 50-80%; 4 - 80-100%;).

Следует отметить, что при значении $p < 0,5$ - прогноз неблагоприятный, а при $p > 0,5$ - прогноз вероятный, при этом $X^2 = 639,3$.

Экспрессия AR является информативным прогностическим биомаркером, определяющим исход заболевания больных с ТНРМЖ, что даёт основания для более полного изучения его молекулярной основы. Полученные данные указывают на наличие корреляционной связи в зависимости от возраста больных, а также уровня экспрессии Ki-67, который имеет отрицательную зависимость с ответом на наличие AR (+) или AR (-) статуса опухоли.

Использование разработанных математических моделей, в которые вошли наиболее важные предсказательные критерии, позволяют с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать исход заболевания в зависимости от AR-статуса у больных ТНРМЖ (чувствительность 63,7%, специфичность 72,6%).

Наличие и выявление при ИГХ-экспрессии рецепторов андрогенов (AR) клетками ТН РМЖ, открывает перспективы разработки таргетной терапии для данного типа с учётом наличия или отсутствия рецепторов андрогенов. Таким образом, статистический подсчет и определение корреляционной зависимости показало, что у больных с ТНРМЖ имеется прямо пропорциональная корреляция с наличием и уровнем экспрессии AR-статуса, что может служить определяющим исход заболевания прогностическим фактором.

С целью упрощения подсчета баллов, а также выбора алгоритма такти-

ки ведения пациента была разработана программа для ЭВМ: «Программа для прогнозирования выживаемости больных с ТНРМЖ в зависимости от андрогенных рецепторов на основании ИГХ» (№ заявки DGU 06188 от 21.02.2019 г.).

Пятая глава диссертации **«Разработка современного алгоритма диагностики и лечения больных ТНРМЖ»** посвящена построению алгоритма, необходимого для постановки диагноза ТН РМЖ с последующим определением тактики лечения.

На основании проведенных исследований был разработан алгоритм диагностики и лечения ТНРМЖ, соблюдение которого достоверно увеличивает показатели эффективности цитотоксической терапии, в том числе БРВ и ОВ больных, что согласуется с используемыми схемами терапии (свидетельство на рационализаторское предложение №747 от 23.05.2018 «Алгоритм лечения трижды негативного рака молочной железы») (рис. 4).

В диагностический алгоритм, по крайней мере на первых его этапах, должны включаться: только те методы исследования, которые позволяют при наименьших затратах времени и сил получить достоверную и наиболее значимую диагностическую информацию.

Наиболее эффективной была схема ТС (ДС) при которой в опухоли патоморфоз был достигнут у 63%, а в опухоли и л/у – 55,6%. У больных, получавших НПХТ по схеме ТС, частота достижения полного патоморфологического регресса была значительно выше (93,7%), чем у больных, леченных по схеме FАС (18,7%) или АС→Т (26,6%).

Используемые схемы НПХТ при отечно-инфильтративной форме показали низкую эффективность, но применение доцетаксела с цисплатином способствовало повышению частоты ответа на ХТ, при этом полный патоморфологический регресс было значительно выше (78,6%), чем у больных, получавших лечение паклитакселом и карбоплатином. Добавление капецитабина после проведенных схем химиотерапии у больных с ТНРМЖ привело к значимому увеличению частоты БРВ и ОВ.

Результаты подтвердили, что эффективность комбинации капецитабина после системной полихимиотерапии у больных ТНРМЖ оказалась значимо выше по сравнению только с комплексной терапии.

Благодаря современным технологиям врачи могут больше времени уделять пациентам, налаживать контакт и принимать конструктивные решения по моделированию схем ХТ, а также использовать эффективные рекомендуемые схемы ХТ.

Таким образом, полученные результаты исследования позволили создать алгоритм лечения больных ТН РМЖ с учётом всех клинико-морфологических признаков заболевания и эффективности использованных схем терапии (рис. 4).

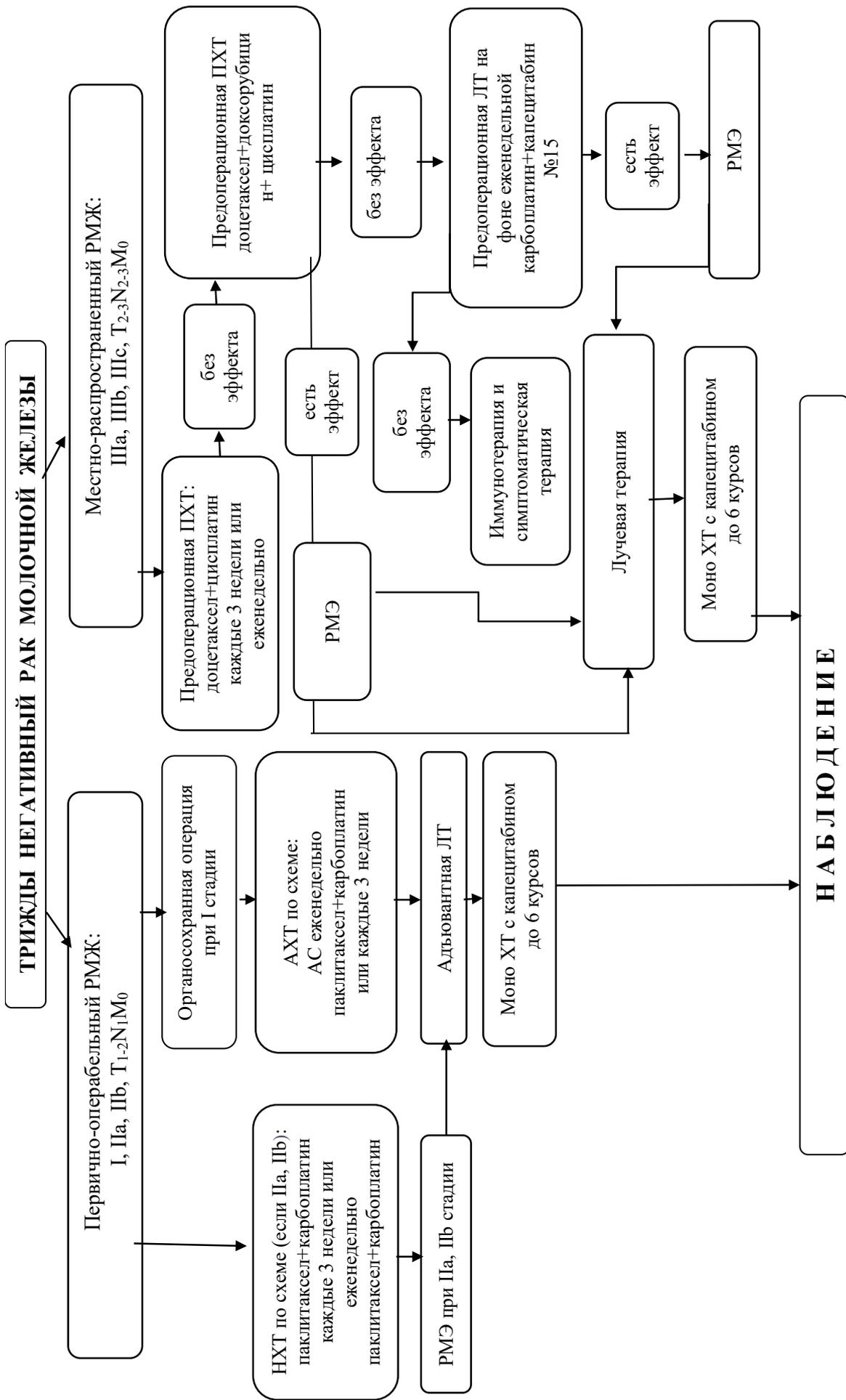


Рисунок 4. Алгоритм лечения ТН РМЖ

Созданный **алгоритм лечения** полностью отражает полученные результаты исследования схем НПХТ и АПХТ, которые показывают значимые результаты и высокую эффективность при их назначении в соответствии с изученными и определенными морфологическими подтипами РМЖ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования диссертации доктора философии на тему **«Современные подходы к диагностике и лечению трижды негативного рака молочной железы»** были получены следующие выводы:

1. У больных ТНРМЖ средний возраст составил $49,5 \pm 8,5$ года, в основном наблюдалась III степень гистопатологической дифференцировки опухоли. Более агрессивной гистологической формой является метастатический подтип, имеющий плохой прогноз, при этом трехлетняя БРВ составила $43,4 \pm 3,2\%$, ОВ $38,2 \pm 3,9\%$ ($p < 0,001$). Наиболее благоприятным прогноз был при медулярном и апокриновом подтипах.

2. Эффективность НПХТ достоверно выше в группе больных, получавших лечение препаратами таксан платинового ряда (43,4%). При проведении ХТ по схеме ТС полный морфологический регресс был достигнут у 61,8%, т. е. больше, чем в группе больных, получавших лечение по схеме FАС или АС→Т (19,1%) ($p < 0,01$). При отечно-инфильтративной форме наилучшие результаты отмечались при применении ХТ по схемам доцетаксел и цисплатин, эффективность которого составила 78,6% ($p \leq 0,05$).

3. Прогностическое значение экспрессии AR (+) при ТН РМЖ характеризовались меньшими размерами опухолей, более высокой степенью дифференцировки в сравнении с AR (-) статусом. На основе математического прогнозирования создана модель, которая позволяла прогнозировать исход заболевания ТНРМЖ у больных с AR статусом.

4. На основании полученных результатов был разработан алгоритм диагностики и лечения, который достоверно способствует увеличению эффективности цитотоксической терапии, а также высоких значений БРВ и ОВ больных ТН РМЖ.

5. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациенток, получавших комплексное лечение по поводу ТНРМЖ при первично-операбельных формах, составила 75,8%, общая выживаемость – 81,2%. При местнораспространенных формах БРВ составила 63,3%, ОВ – 73,9% ($p < 0,05$). Включение капецитабина после проведения комплексного лечения приводит к увеличению БРВ и ОВ соответственно до 77,5% и 84,6% ($p < 0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04.12.2018.Tib.77.01 AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE**
TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ALMURADOVA DILBAR MURADOVNA

**MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND THE TREATMENT
OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2019

The subject of doctoral dissertation is registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan from № B2019.2PhD/Tib653

The doctoral dissertation has been prepared at Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation has been 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 mentor: **Atakhanova Nigora Ergashena**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Alimkhodjaeva Lola Telmanovna**
Doctor of medical sciences, professor

Pulatov Doniyor Anvarovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Federal State Budget Institution of “National Medical Scientific Centre of Oncology named after N.N.Blokhin” (Russian Federation)**

The defense of the thesis will be held on « ____ » _____ 2019 at ____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04.12.2018. Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100174, Tashkent, Farobiy St., 383 Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 100174, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@ronc.uz.

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

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

M.N.Tillyashaykhov

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

A.A.Adilkhodjaev

Secretary of scientific council for award of scientific degree, Doctor of Medical Sciences, associate professor

M.Kh.Khodjibekov

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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is improved modern and optimal methods of diagnosis and treatment of patients with resectable TN of breast cancer.

The object of the research work were 126 patients taken under the control of Tashkent city oncology center from 2011-2017.

Scientific novelty of the research work is as follows:

it is proved that due to the low proliferative activity of the medullary and apocrine histological subtypes of triple negative breast cancer has a favorable prognosis than other subtypes, and the metaplastic subtype with high degrees of malignant has a poor prognosis;

it was proved that cytotoxic neo-adjuvant polychemotherapy should be preceded by radical surgery, regardless of the stage of the disease, in order to improve overall and relapse-free survival in triple negative breast cancer;

it is improved that the use of cytotoxic NAHT according to taxane schemes with platinum and after the operative period of use of the capecitabine combination, not depending on the medical pathomorphosis, are the most effective treatments for thyroid cancer in comparison with the results of the AHT;

the importance of the influence of AR status on the prognosis of TN BC disease has been revealed; there is a direct proportional correlation between the presence and expression level of the androgen receptor, which is not taken into account when predicting the prevention of risk factors, such as tumor size, peripheral lymph nodes and Ki67 in patients with TNBC.

Implementation of the research results. Based on the results obtained for improving the diagnosis and treatment of breast cancer:

approved the methodical recommendation "Algorithm for the diagnosis and treatment of triple negative breast cancer" (approved by the Ministry of Health dated 24.04.2019 №8n-p/92). Methodical recommendations allowed to optimize the treatment and diagnostic tactics, improve measures to assess the effectiveness of diagnosis and treatment of TN BC, increased the relapse-free period and overall survival.

The scientific results obtained to improve the quality of diagnosing the treatment of patients with TN breast cancer have been introduced into practical healthcare, of the Jizzakh and Syrdarya regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Ministry of Health Reference 8n-d/103 from 12.06.2019). The results of the study showed that in patients with a triple negative phenotype, the most aggressive subtypes of breast cancer, in connection with the first stage of treatment, neoadjuvant polychemotherapy with a combination of taxane and platinum series should be started to increase to 79.5% without relapsing and overall life expectancy up to 81%, which, the results of the study allowed to improve the rates of RFS and OS, as well as improve the quality of life of patients with TN BC.

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

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Кобилов О.Р, Ниязова Ш.Х, Алмурадова Д.М. Первично-множественный рак молочной железы: диагностика, лечение // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2015. – №4. – С. 78-79 (14.00.00; №13).

2. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М. Triple-negative breast cancer: epidemiology, risk factors, histological subtypes and immunohistochemical and clinicopathological features // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №6. – С.76-82 (14.00.00; №8).

3. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М. Значение андрогенов и их рецепторов при раке молочной железы // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №6. – С. 60-65 (14.00.00; №8).

4. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М. Результаты комплексного лечения операбельного формы трижды негативные рака молочной железы // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №1. – С. 48-53. (14.00.00; №17).

5. Алмурадова Д.М., Атаханова Н.Э, Triple-negative breast cancer: therapeutic strategies // International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research». – Индия, 2018. – Vol. 05, Issue 01. – P. 3416-3420. (14.00.00 (5) GIF-0,5).

6. Алмурадова Д.М., Атаханова Н.Э. Treatment of various Chemotherapy Regimens for Metastatic Breast Cancer with a Triple negative breast cancer // Бюллетень науки и практики – Москва, 2018. – №3. – С. 41-47. (14.00.00 (5) GIF-0,4).

7. Алмурадова Д.М., Атаханова Н.Э. The importance of androgen receptors as a factor of prognosis in triple negative breast cancer // European Science Review. – Vienna, 2018. – №1-2. – P. 88-91. (14.00.00; №19).

8. Алмурадова Д.М. The role of chemotherapy in Triple negative breast cancer // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – Америка, 2018. – №3. – P. 163-167. (14.00.00 (5) GIF-0,6).

9. Нарзиева Д.Ф, Абдуллаева Г.Д., Шодмонова Д.С, Алмурадова Д.М, Тўйчиева М.М. Значение морфологических признаков опухоли при выборе лечения местно-распространенного рака молочной железы // Клиническая и экспериментальная онкология. – Ташкент, 2019. – №1 (7). – С. 46-51 (14.00.00; №21).

II бўлим (II часть; II part)

10. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М., Мирахмедова С.С., Кадирова С.Ф. Especially and adjuvant chemotherapy triple negative breast cancer // Онкология

и радиология Казахстана. – Спец. выпуск. – 6-й съезд, 27-28 апрель 2017. Алматы, 2017. – С. 179.

11. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М. Молекулярно-биологические характеристики трижды негативного рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – Москва, 2018. – Т. 17, №1. – С. 23-27

12. Алмурадова Д.М., Мирахмедова С.Б. Оценка эффективности лечение трижды негативного рака молочной железы трижды негативного рака молочной железы» // Интернаука. – Москва, 2018. – №44. – С. 29-31.

13. Алмурадова Д.М. Способ прогнозирования исхода заболевания у больных трижды негативным раком молочной железы с помощью определения экспрессии андрогенных рецепторов: Свидетельство на рационализаторское предложение №746 от 21.05.2018 г.

14. Алмурадова Д.М. Алгоритм лечения трижды негативного рака молочной железы: Свидетельство на рационализаторское предложение №747 от 23.05.2018 г.

15. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М. Изучение клинического течения и генетической предрасположенности трижды негативного рака молочной железы // Актуальные проблемы профилактики, скрининга и канцер-регистра злокачественных новообразований: 15-я научно-практическая конференция. – Фергана, 9-10 ноябрь 2018 г. – Фергана, 2018. – С. 103.

16. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М. Результаты лечения полихимиотерапии неoadъювантного применения при лечении местно-распространенного трижды негативного рака молочной железы // Актуальные проблемы профилактики, скрининга и канцер-регистра злокачественных новообразований: 15-я научно-практическая конференция. – Фергана, 9-10 ноябрь 2018 г. – Фергана, 2018. – С. 109.

17. Шодмонова Д.С., Холиков Ф.Ж., Нарзиева Д.Ф., Сайфуллаева Ё.С., Абдуллаева Г.Д. Алмурадова Д.М. Влияние биологического подтипа рака молочной железы на результаты органосохраняющего лечения в Узбекистане // Белые ночи: Материалы 4-го Петербургского международного онкологического форума.– Санкт-Петербург, 5-8 июль 2018г. – С. 271.

18. Алмурадова Д.М., Курбанова С.Б., Курбанова А.Б. Оценить эффективность ПХТ (полихимиотерапии) у больных с операбельными формами рака молочной железы. // 13-я научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием, посвященная Году развития туризма и народных ремесел, 27 апрель 2019. – Душанбе, 2019. – С. 140.

19. Алмурадова Д.М., Атаханова Н.Э., Шаюсупов Н.Р., Махаров К.Т. Программа для прогнозирования выживаемости больных с трижды негативным раком молочной на основании иммуногистохимического исследования: Заявка на регистрацию программы для ЭВМ №DГУ 20190224, от 27.02.2019 г.

20. Атаханова Н.Э., Алмурадова Д.М., Шаюсупов Н.Р. Алгоритм диагностики и лечения трижды негативного рака молочной железы: Методические рекомендации. – Ташкент, 2019.

Автореферат “Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.

Бичими 60x841/16.Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи:3,75. Адади 100. Буюртма № 78.

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