

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**КАХХАРОВ АЛИШЕР ЖАМОЛИДДИНОВИЧ**

**СУТИ БЕЗИ САРАТОНИ ТАШХИСНИ ҚЎЙИШ ВА ДАВОЛАШНИНГ  
КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК  
ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Каххаров Алишер Жамолиддинович**

Сут беи саратони ташхисни кўйиш ва  
даволашнинг клиник-морфологик ва  
молекуляр-генет жихатлари..... 3

**Каххаров Алишер Жамолиддинович**

Клинко-морфологические и молеклярно-генетические  
аспекты диагностики и лечения рака молочной  
железы..... 23

**Kahharov Alisher Jamoliddinovich**

Breast cancer diagnostics and treatment  
clinic-pathological and molecular-genetic  
issues..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 45

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**КАХХАРОВ АЛИШЕР ЖАМОЛИДДИНОВИЧ**

**СУТИ БЕЗИ САРАТОНИ ТАШХИСНИ ҚЎЙИШ ВА ДАВОЛАШНИНГ  
КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК  
ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

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

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Атаханова Нигора Эргашевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Алимходжаева Лола Тельмановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Мавлян-Ходжаев Равшан Шухратович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Йонсей университети Северанс госпитали**  
**Жанубий Корея**

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

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

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**М. Н. Тилляшайхов**

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

**А. А. Адилходжаев**

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

**М. Х. Ходжибеков**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

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

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

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

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

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

диспасеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини кўллаб-куваатлаш ва касалликларни профилактика қилиш<sup>1</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аёлларда орасида сут беши саратонини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали ўсма касалликларидан ногиронлик ҳамда ўлим кўрсаткичини камайтириш имқони беради.

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

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги вақтларда онкологик касалликларни, шу жумладан сут беши ҳавfli ўсмасини даволашни юқори таассуротли натижаларига эришилди. Ҳеч бир ҳавfli ўсмани жойлашган ўрни, сут беши ҳавfli ўсмаси каби даволашнинг бунда кўп вариантларига эга эмас, Масалан: 2013 йилда В.П.Летягин таъкидлаганидек, ўхшаш босқичли СБЎни даволаш учун даволашга 60 000 дан ортиқ ёндошув нюанслари мавжуд.

Беморларни даволаш стратегияси, касалликнинг башоратлашни ўзига хосликлари асосида қурилади. Онкологиянинг нисбатан янги йўналиши бўлиб, онкология жараёнини касалликни кечини индивидуал башоратлаш ҳисобланади. Мазкур муаммони ривожланишига кўплаб маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар олиб борган ишлар сабаб бўлади [R.Fletcher 2017, G.Agrino 2015]. Бироқ, кўп сонли тадқиқотчилар олиб борган ишларни мураккаб математик усулларни қўллаши билан боғлиқлиги сабабли, улар клиник амалиётда кенг қўлланилмаслигига сабаб бўлди. Аниқ

---

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

башоратни тузиш учун барча башорат омилларини алоҳида эмас, балки биргаликда кўриб чиқиш зарурдир. Кўплаб тадқиқотчилар нуктаи назаридан идеал бўлиб, башоратли ва предиктив омиллар ҳисобланади, уларни парафин блокларни иммуногистохимёвий тадқиқ қилиш асосида аниқлаш мумкин, чунки уларни клиник амалиётга осон жорий этиш мумкин.

Ҳозирги кунда Ўзбекистонда сут бези онкологик касалликларининг консерватив, эпидемиологик ва жаррохлик усулида даволаш борасида катор ишлар бажарилган, буларга: лимфокинларнинг сут бези саратонини ривожланишидаги ўрнини асосланган (Л.Т.Алимходжаева, 2008); сут бези саратонини эпидемиологик тарқалишни асослаган (Г.Ф.Мирюсупова, 2018); ўсма ҳужайраларини молекуляр-генетик башорат қилиш омилларини p53 индуктор апоптози ва Ki-67 маркер пролиферацияси исботланган Д.М.Низамов (2012); каби тадқиқотлар олиб борилган, бироқ, сут бези саратонини башоратлашда клиник морфологик ва молекуляр генетик усуллар орқали стратегик ташхислаш ва даволаш воситаларнинг самарадорлиги исботланмаган.

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

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

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

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

персоналлаштирилган тиббиётга сут бези саратони беморлари учун имкониятни таъминлаб бериш мақсадида гистохимёвий таҳлил учун гистологик материалларни тайёрлашни билвосита оптималлаштиришда сут бези ҳавfli ўсмаси ташхисини яхшилаш;

сут бези ҳавfli ўсмаси даволаш натижаларига таъсир этувчи клиник-морфологик ва молекуляр-генетик омилларни баҳолаш;

даволашнинг узоқ натижаларига ўсма ҳажмини сут бези ҳажми нисбатига таъсирини башоратли аҳамиятини баҳолаш;

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

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2011-2013 йилларда бўлган муддатда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий

тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида T2N0M0, сут беши ҳавфли ўсмаси касаллиги билан хасталанган ва комплекс даволаш олган 95 нафар бемор аёллар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида антропометрик маълумотлар, маммография маълумотлари, УТТ, гистологик текширишлар (ҳавфли ўсма дифференцировка даражасини, лимфоваскуляр инвазияни, ҳавфли ўсма лимфоцитлар билан инфильтрациясини, ҳавфли ўсма стромасига паренхиманинг нисбатини ўрганиш), ИГХ текширишлар (эстрогенлар, прогестерон, HER, 2neu, Ki67, EGFR, CK 5/6) материаллари олинган.

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

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

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

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

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

сут беши саратонини башоратида касаллик оқибатида сут беши ва ўсма ҳажмининг нисбатини башорати ва танланган даволаш стратегияси асосида фойдаланилган мезон маълумотларининг ўртача нисбати асосида даволаш тактикаси тавсия қилинган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

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

клиник, антропометрик, маммографик, УУТ, морфологик ва ИГХ белгиларини аниқлаш усуллари қамровчи ишлаб чиқилган башорат шкаласи касаллик якунини аниқ башоратлашни белгиланган;

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

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи антропометрик, нур, патогистологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, сут беши саратони ташхисни қўйиш ва даволашнинг клиник морфологик ва молекуляр-генетик жиҳатлари бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, ҳулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.



**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган хулосалар ва натижалар сут беги ҳавфли ўсмасида индивидуал башоратлаш муаммосини ўрганишда, катта ҳажмли гистологик маълумотларни бир вақтнинг ўзиде кенг қамровли текширишлар ўтказишга имкон берувчи, СБЎ якунига турли омилларнинг ўзаро таъсирининг мураккаблиги исботлаш, СБЎни даволашда дифференциал ёндошувни таъминлашга имкон берувчи, ҳавф тоифаларига боғлиқ ҳолда СБЎ беморларини юритиш стратегияси ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

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

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сут беги саратони ташхисни қўйиш ва даволашнинг клиник морфологик ва молекуляр генетик жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сут беги саратонини клиник-морфологик ва молекуляр-генетик тадқиқотларни хужайра матрицалари технологияси» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 05 мартдаги 8н-р/80-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сут беги саратони билан ҳасталанган беморларда ўсман гистологик материални тайёрлашда тўқима матрицаси ишлаб чиқилиб, касалликни башоратлашда инобатга олинмаган антропометрик, нурли, клиник-морфологик ҳамда молекуляр-генетик аспектларининг аҳамияти, мультиградацион ҳавф даражаси инобатга олган ҳолда беморларни даволаш стратегияси танланган ҳамда морфологик кўрсаткичлари асосида аниқ ташхислаш, молекуляр-генетик кўрсаткичлар асосида хужайраларни асослаш имконини берган.

Сут беги саратони ташхисни қўйиш ва даволашнинг клиник морфологик ва молекуляр-генетик жиҳатларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилояти филиали бўлимлари амалий фаолиятига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 апрелдаги 8н-з/46-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сут беги саратони ташхислашда хужайра матрицаси технологиясини яратиш сут беги ҳавфли ўсмаси якунига таъсир этувчи 17 та энг аҳамиятли ижобий ва 20 та салбий клиник-морфологик, молекуляр-генетик омиллар корреляцион муносабатлар характерини ҳисобга олувчи башоратлаш шкаласини қўллаш орқали даволаш якунини 77,3% эҳтимоликда олдиндан баҳолаш, беморларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам доираси

кенгайтириш, касалликнинг даврий асоратларни камайтириш стратегияси яратиш ҳамда беморлар ҳаёт тарзини сифатини ошириш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, шундан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Сут беши саратонини ташхислаш ва даволашнинг замонавий ёндашуви**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлиliga боғишланган бўлиб, у тўртта кичик бўлимдан ташкил топган. Мазкур бўлимларда СБЎни эпидемиологияси, ташхиси, даволаши ва башорат қилиш муаммолари тўғрисидаги дунё адабиётларини маълумотларининг таҳлили амалга оширилган. Адабиётлар таҳлилида СБЎнинг башоратига оид кўплаб ноаниқлик аспектларига диққат қаратилган. Биргаликдаги барча башорат омилларини ҳисобга олган ҳолда СБЎда аниқ башоратни тузишни излашда илмий изланишларни такомиллаштиришнинг мақсадга мувофиқлиги тўғрисида ҳисоботлар берилган. Бўлимни таҳлил қилинган материалларни умумлаштирилганлиги тўғрисидаги хулоса қисми яқунлаган. Диссертациянинг «**Сут беши саратони клиник-морфологик ва молекуляр-генетик ташхислаш ва замонавий даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида барча текширилган беморларнинг умумий тавсифи бўйича маълумотлар, шунингдек қўлланилган тадқиқот усуллари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Касаллик якунига таъсир этувчи башорат белгиларини аниқлаш учун, тадқиқот учун умумий белгиларга эга бўлган СБЎли беморларнинг маълумотларини ретроспектив таҳлили ўтказилди, ҳолат-назорат (case control study). 2011 йилдан 2013 йилгача

бўлган муддатда Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида, T2N0M0, сут беги ҳавфли ўсмаси касаллиги билан оғриб, комплекс даволаш олган 95 нафар бемор аёлларнинг архив материалларининг таҳлили бизнинг тадқиқотларимизнинг асосини ташкил этди. Беморлар икки гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ (асосий)-32 нафар беморни ташкил этиб, уларда кузатувнинг турли муддатлари давомида олиб борилган биргаликдаги ва комплекс даволаш (3 ойдан 60 ойгача)дан сўнг касалликнинг жадал суратда тезлашиши юзага келган.назорат гуруҳини 63 нафар бемор ташкил этиб, уларда кузатувнинг мазкур муддатларида касалликнинг ривожланиши қайд этилмади. Олиб борилган тадқиқотга 26–78 ёшгача бўлган турли ёш гуруҳидаги беморлар киритилди. Ёш бўйича беморлар тақсимооти бир хилди бўлди. Бемор аёлларнинг минструал фаолиятига мос ҳолда предменопауза ҳолатидаги аёллар 27 (28%), переменапауза ҳолатидаги аёллар–30 (32%), постменопауза ҳолатидаги аёллар–38 (40%) ни ташкил этди.

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

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

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

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

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

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

Анатомик ўлчовлар учун параметрларни пальпация усули ва УТТ ёрдамида олинди. Одатда тазомер ёрдамида сут беги асосининг ўлчамлари аниқланди, кейинчалик эса сут беги асосидан сўргич соҳасида кесишувчи чизикларни ўлчаш амалга оширилди. Асос радиуси аниқланди ва сут беги ҳажмини аниқлаш учун мос бўлган формулалар қўлланилди. Бемор аёлнинг

семизлига мос холда тўғрилашлар амалга оширилди.

Маммография бўйича аниқлаш мақсадида кранио-каудаль проекция қўлланилди. Хажми аниқлашнинг ушбу услуби шунга асосланганки, сут беги конус шаклидадир, шунинг учун мазкур шаклнинг хажмини ҳисоблаш формуласи қўлланилади, яъни  $V = \frac{1}{3}\pi R^2 H$ . Сут безининг баландлиги (H) аниқлаш чизиғи сўрғичдан сут беги асосигача перпендикуляр ҳолатда ўтказилган. Сут безининг радиуси сут беги асоси узунлигининг ярмига тенг.

Хажми аниқлаш учун қуйидаги формулалар қўлланилди: конуссимон формула учун конус хажмини аниқлаш, яъни асос майдонининг учдан бир қисмининг баландликка нисбати.

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

Шунингдек, мастэктомиа ўтказилган аёлларда сут безлари олиб ташлангандан сўнг уларни торозида тортиш амалга оширилди. Сут безининг хажми  $V = m/p$  формуласига мос холда ҳисобланди, бу ерда m—оғирлик, p—сут беги тўқимасининг зичлиги. Parmar et. al., маълумотларига мос холда аёллардаги сут безининг зичлиги уларнинг менопаузал статусига боғлиқ бўлади ва бу кўрсаткич пременопаузада  $-1,07$  г/млни, постменопауза вақтида эса  $1,06$  г/млни ташкил этади.

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

Мазкур усулга мос холда иммуногистокимёвий тадқиқотлар ОАЖ Mediofarm «PREMIUM DIAGNOSTICS» ташхислаш клиникаси базасида олиб борилди. Архив материалларининг иммуногистокимёвий тадқиқотлари Тошкент шаҳар Учтепа тумани Уйғур қўчаси 618–А уйида жойлашган ОАЖ «Premium Diagnostics» лаборатория шароитларида олиб борилди; лицензия №1260-00, серия №005951. №Тв/Х 00058/03/15, қайд гувоҳномаси мавжуд, қайд санаси 13.03.15, қайд гувоҳномасининг муддати 13.03.2020й; Dako Denmark A/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK–2600 Glostrup Denmark ишлаб чиқарувчи.

Даволаш натижасини баҳолашни касаллик якунига таъсир этувчи белгиларнинг башоратли аҳамиятини статистик таҳлил қилишдан бошладик, унинг асосини эса бирга келувчи уч типдаги жадваллар ташкил этди: алоҳида башоратли омилни намоён бўлиш даражасидан ўтказилган даволашга салбий жавоб ва касаллик ривожланишининг боғлиқлиги асосланган.

Бир неча омилларни намоён бўлиш даражасини бирга келишидан беморлардаги касалликни ривожланишидаги боғлиқлиги.

Далилларга асосланган статистик асосини – умумий омилларни ажратиш учун – касаллик якунига таъсир этувчи ҳар бир белгини ўртача оғирлигини аниқлаш билан омиллар таҳлили; Кэндалл усули бўйича нопараметрик корреляцион таҳлил (рангли) кўрсаткичлари ўртасидаги алоқани аниқлаш учун (Rk); Фишернинг бурчак хосиласи мезони (Ф\*), Пирсоннинг мослик

мезони ( $x^2$ ), нисбий ҳавф мезони (RR ва  $1/RR$ ).

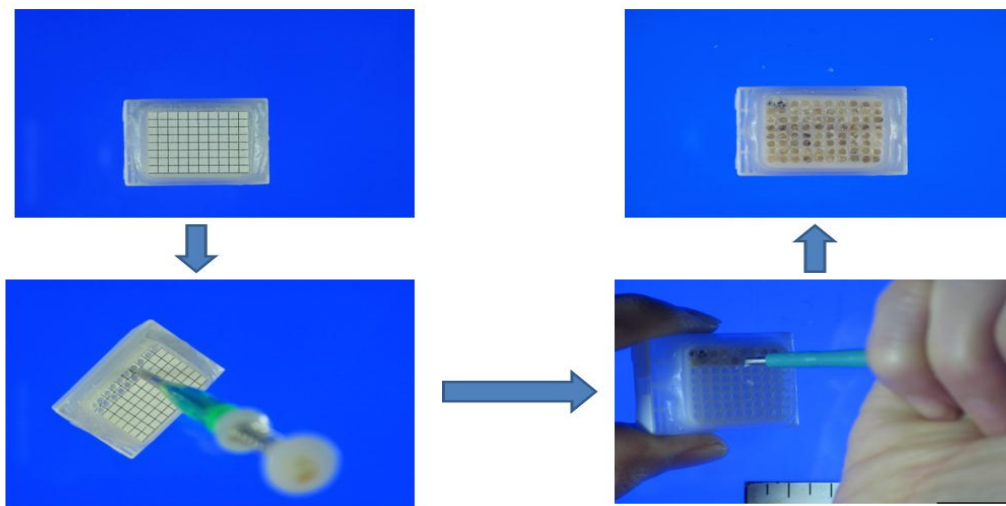
Фарқларни аниқлаш учун статистик ишончликнинг тўртта асосий даражаси қабул қилинди: юқори- $p < 0,001$ , ўрта  $p < 0,01$ , паст (чегара даражасида)  $p < 0,05$ , аҳамиятсиз (ишносиз)  $-p > 0,05$ . Фарқлар ишончилигининг асосий верификаторлари бўлиб Фишернинг кўп функционалли (универсал) усул натижалари хизмат қилади.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш учун SPSS дастури қўлланилди.

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

Тўқима матрицасини тайёрлаш учун РИОРИАМ Тошкент шаҳар филиали шароитида 2011 йилдан 2013 йилгача T2 N0M0 сут беги ҳавфли ўсмаси билан оғриган 95 нафар беморларнинг гистологик блоклари қўлланилди.

## Тўқима матрицасини тайёрлаш жараёни



СБЎнинг молекуляр–генетик кўринишини ИГХ усули ёрдамида аниқланди, бунда протеинлар экспрессияси даражаси асосида эстрогенорецептор статус (албатта позитив хужайралар фоизини кўрсатган холда), прогестеронорецептор статус (албатта позитив хужайралар% кўрсатган холда), HER2/ статус. Люминал фарқ А (ER+ва/ёки PR+, HER2), люминал Б (ER+ ва/ёки PR-, HER2-, CK5/6+ва /ёки EGFR+), HER2/ER, типости (HER2+, ER-, PR-) тавсифланмаган (барча маркерларга нисбатан

негатив).

Беморларнинг парафинли блоклари тўқима матричасини яратиш мақсадида блок–донорлар сифатида қўлланилди.

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

Агароз гелнинг энг оптимал концентрацияси бўлиб, 2%ли, қалинлиги 2 ммли гел ҳисобланади. Шундан сўнг олинган гелъ пласстмасса матоли стандарт кассетага жойлаштирилди. Сўнгра гелъ 10%ли формалинда фиксациялаш, турли градуслардаги (30, 50, 70, 80, 95 ва 100%) спиртда дегидротация, ксилол билан тозалаш ва парафин билан тўйинтириш амалиётларига учратилди.

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

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

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

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

Гематоксилин эозин ва иммуногистокимёвий реагентлар билан бўяшдан мақсад микротом кесмалар қалинлиги 4 микронни ташкил этади.

Соғлиқни сақлаш тизимининг самарадорлигини оширишни бош механизми бўлиб, тиббиёт фанлари ва амалиётининг барча соҳаларидаги барча мавжуд бўлган моддий, ишлаб чиқариш, молиявий ресурсларни

қўллаш сифатини яхшилаш ҳисобига жадаллаштириш ҳисобланади.

Ҳар доим самарадорликни оширишда фойдали самарани намоён бўлишини таннарх ёк табиий кўрсаткичларда бўлишидан қатъий назар бу ҳар бир сўм харажати ортида катта қийматдаги натижа туришини билдиради.

КБЎ замонавий морфологик диагностикасида тўқима матрицасини қўллаш заруриятини иқтисодий асослаш учун хорижда ва Ўзбекистоннинг кўплаб ташхислаш марказларида пулли хизматларни кўзда тутиш амалга оширилмоқда, бунда КБЎ маркерларини ИГХ текширувлари бажарилмоқда. Прайс–варақалар маълумотлари бўйича оддий ёндошувни қўллаш билан КБЎ тўқима таҳлилида ИГХ учун ва тўқима матрицасини қўллашда шунга ўхшаш сарф харажатлар ҳисоблаб топилди.

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

Битта тўқима матрицасини бўйаш учун ҳам, стандарт усул бўйича битта гистологик материални бўйашга сарфланадиган харажат сарфланади.

Бир нафар бемор учун ИГХ текширишлар таннархи стандарт текширишларда 4 500 000 сўмни ташкил этса, 95 нафар бемор учун тўқима матрицасини қўллаганда эса сарфланадиган харажат 4500000 сўмни ташкил этади. Тўқима матрицасини жорий этиш самарадорлиги пул бирлигида ўлчанганда қуйидаги кўринишда бўлади. Агарда битта ИГХ позициясини бўйашнинг таннархи 750 000 сўмга айланишини ҳисобга олсак, ҳар бир бемор учун текшириш таҳлили 4500 000 сўмга айланади.

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

Шундай қилиб, бизлар томонимиздан таклиф этилган тўқима матрица технологияси тадқиқотларни олиб бориш вақтини, шунингдек жуда қиммат турувчи тадқиқот усулларини қўллаш билан боғлиқ бўлган молиявий харажатларни сезиларли қисқартиришга имкон беради, бунда олиб борилган тадқиқот сифати ва натижаларида ҳеч қандай пасайиш кузатилмайди, бу эса ушбу усулни морфология соҳасидаги кундалик илмий ва амалий фаолиятда, патология ва онкологияда қўллаш имконини беради. Бу сут беши ҳавфли ўсмаси билан оғриган барча беморларни ИГХ текширишлар учун тўлиқ камраб олишнинг янги имкониятларини очиб беради.

Сарф харажатлар самарадорлиги таҳлилида мазкур усул жуда оз миқдордаги сарф харажат ҳисобига амалга оширилади, аммо шу билан бирга

стандарт тадқиқот усуллари каби самарадорликка эгадир.

Диссертациянинг «Сут беи ҳавфли ўсмаси якунига таъсир этувчи клиник-морфологик ва молекуляр-генетик омиллар натижалари» деб номланувчи тўртинчи бобида касаллик якунига таъсир этувчи асосий клиник, морфологик ва молекуляр-генетик омиллар таҳлил қилинган, уларнинг солиштирма оғирлиги аниқланган. Омилли таҳлил билан асосий танлаб олиш тавсифи 1–жадвалда келтирилган бўлиб, бунда юқори омилли юклама қайд этилган, у 77,3% ни ташкил этилди.

1-жадвал

$\chi^2$ –ҳавфли ўсмани маммографик кўринишига боғлиқ холда беморларни тақсимлаш ва сут беи ҳавфли ўсмасини генерализацияси

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

Маммография икки стандарт (кранио-каудал ва медио-латерал) проекцияларда, сут безлари компрессияси билан олиб борилди. Маммографик текширишларда энг нохуш белгилар бўлиб, микрокальцинатлар ( $p<0,01$ ), ўсманинг юлдузсимон шакли ( $p<0,01$ ) мавжудлиги бўлиб, улар юқори омил таъсирига эгадирлар. Кальцийфикатларнинг мавжуд бўлмаслиги каби маммографик белгилар ( $p<0,01$ ) касалликнинг ижобий якуни кузатилган беморларда аниқланди ва улар ишончли тақсимланишга  $\chi^2$  эга бўлди. Сут безининг ҳавфли ўсмасига шубҳа қилинган беморларни мажбурий текшириш комплексига УТТ текширишлар киритилади (2–жадвал). Ультратовушли текширишлар стандарт усулга мос холда олиб борилди. УТТ текширишда касаллиги нохуш якунли бўлган беморларда асосий улушли иштирокда гетерогенлик ( $RR=-10,688$ ,  $p<0,05$ ), орқадаги қора доғлар ( $RR=-6,354$ ,  $p<0,05$ ), гиперэхоген халқа ( $RR=-7,389$ ,  $p<0,05$ ) кузатилди. Белгилар маълумотларини статистик қайта ишлашда, эркинликнинг учинчи даражасида корреляция коэффиценти 0,9678ни ташкил этди, бу юқори ишончли натижа бўлиб ҳисобланади ( $r=0,01$ ). Салбий якун билан боғлиқ бўлган энг аҳамиятли УТ белги бўлиб қорайиш бўлиб ҳисобланади. Комплекс даволашнинг энг яхши натижалари менопауза даври бошланган аёлларда аниқланган бўлса (44,4%), энг ёмон



натижалар пременопауза давридаги аёлларда (53,1%) қайд этилди. Касаллик жадалашишига постменопаузалар таъсири ишончли бўлмади ( $\chi^2=0,004$ ;  $p>0,05$ ). Шунингдек индивидуал башорат нуқтаи назаридан ўсманинг қуйидаги морфологик тавсифлари, яъни лимфоваскуляр инвазия, ҳавфли ўсмани экстенсив проток ўсиши, ҳавфли ўсма паренхима стромасини ҳавфли ўсма лимфоцитор инфильтрациясига нисбати сезиларли даражада кизиқарлидир. Ушбу тавсифлар ҳавфли ўсманинг ўзаро таъсирини ва организмнинг биологик кучларини акс эттиради (2–жадвал)

2–жадвал

Беморларни клиник-морфологиктаъсирга боғлиқ холда тақсимоти ва ҳавфли ўсма жараёнининг эҳтимоллигига боғлиқ холда корреляцияси

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

2–жадвалдан кўришиб турибдики, органнинг лимфатик ва веноз томирларида ҳавфли ўсма инвазиясини мавжудлиги, ҳавфли ўсмани оқим ичи экстенсив ўсиши, юқори эҳтимоллик билан ҳавфли ўсмани эрта ривожланишига сабаб бўлувчи белгилар бўлиб ҳисобланади ( $RR=-19,771$ ,  $p<0,001$ ). Яна бир нохуш белги бўлиб, ўсма стромасини паренхимага нисбати бўлиб ҳисобланади ( $RR=-17,693$ ,  $p<0,001$ ). Ҳавфли ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияси аксинча, юқори ишончли ижобий белги бўлиб ҳисобланади ва мазкур белги СБЎнинг узоқ давом этган ремиссияси кузатилган беморларда учрайди ( $RR=16454$ ,  $p<0,001$ ).

Ретроспектив таҳлилда ҳавфли ўсманинг мультифокал ўсиши ва

интрадуктал ҳавfli ўсма компоненти, лимфоваскуляр тизимлар тумароз тўқимасининг инвазиясини ҳавfli ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрациясининг мавжуд эмаслиги ва тақчил строма билан ўзаро алоқаси тўғрисидаги маълумотлар билан ўзаро алоқаси ўрганилди. Барча мазкур белгилар-юқори ишончли нохуш гистологик белгилар ҳисобланади.

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

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

3–жадвал

Ҳавfli ўсма жараёнини генераллашган эҳтимоллиги билан иммуногистокимёвий статус таъсирининг таҳлили

Иммуногистокимёвий статус	$\chi^2/p$
Люминал А	2,8; $p<0,05$
Люминал В	9,4 $p<0,001$
HER2 neu негатив люминал В тури	0,92; $p<0,05$
HER2 neu позитив люминал В тури	8,1; $p<0,001$
HER2neu позитив	1,9; $p<0,05$
учламчи негатив	7,4; $p<0,001$

Уч маротаба салбий ИГХ: гормонал салбий ҳавfli ўсма, HER neu экспрессияси ва пролифациянинг юқори индекси, шунингдек уч маротаба негатив беморлардаги цитокреатин экспрессиясининг 5/6 бўлиши ўта ҳавfli белгилар бўлиб ҳисобланиб, у ўта ҳавfli ўсмани ривожланиш ҳавфини даволаш жараёнида ва даволашдан сўнг 50%гача оширади.

HER 2 neu трансмембран протеинининг экспрессияси салбий башорат билан бирга намоён бўлади. ИГХ тадқиқотда аниқланган гормонал позитив ҳавfli ўсмалар, EGFR, HER neu экспрессиясининг мавжуд эмаслиги, шунингдек паст пролифация индекси каби белгиларни намоён бўлиши касалликнинг ижобий якунидан гувоҳлик беради.

Ҳавfli ўсма хужайралари пролифациясининг юқори индексида EGFR ва цитокреатин 5/6 экспрессиясининг статистик аҳамиятли кўтарилиши аниқланди. Шу билан бир вақтда, ижобий гормонал статусли ҳавfli

ўсмаларда цитокреатин 5/6ни ( $p=0,004$ ) ва EGFRни ( $p=0,019$ )га статистик аҳамиятли пасайиши маълум бўлди.

4–жадвал

Йўлдош касалликларга боғлиқ холда беморларни даволаш  
натижаларининг таҳлили ва башорати

Ёндош касалликлар	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	Жами	RR/ таҳлика даражаси
Жигар касалликлари	11 (34,4%)	14 (22,2%)	25 (26,3%)	RR=0,785
ЮҚТТ касалликлар	3 (9,4%)	5 (7,9%)	8 (8,4%)	RR=0,600
САТ касалликлари	7 (21,9%)	9 (14,3%)	16 (16,8%)	RR=0,777
Камқонлик	14 (43,6%)	17 (26,9%)	31 (32,6%)	RR=0,823
Эндокрин касалликлари	8 (25%)	12 (19,0%)	20 (21,1%)	RR=0,666
<b><math>p&lt;0,05</math></b>				

4–жадвалдан кўриниб турибдики, нисбий ҳавф мезонлари бўйича беморлардаги барча сурункали йўлдош касалликлар организмнинг иммун-биологик кучини йўққа чиқаради ва ҳавфли ўсманинг генераллашган жараёнига ишончли таъсир кўрсатади. Касаллик якунига энг кучли салбий таъсир кўрсатувчи йўлдош касалликларга камқонлик, эндокрин патологиялар, жигар ва буйракнинг сурункали касалликлари, юрак касалликлари киради, улар баъзида кимё-нурли усулда даволашнинг мос схемаларини қўллашни чегаралайди.

Башоратлашда ҳавфли ўсма хажмини сут беши хажмига нисбат кўрсаткичларини таъсирини ўрганиш учун бизлар томонимиздан сут беши ҳавфли ўсмаси T2N0M0 билан оғриган 49 нафар бемор текширилди. Барча беморлар ҳавфли ўсманинг босқичи, клиник ва морфологик ўзига хосликларига боғлиқ холда халқаро тавсияларга мос келувчи комплекс даволаш қабул қилганлар. Биз беморлардаги ҳавфли ўсма хажмини сут беши хажмига нисбатини ва уни умумий ҳамда рецидивсиз яшовчанликка таъсирини ўргандик. Сут безининг хажми (СБХ) 200 см<sup>3</sup> гача (ўртача 172 см<sup>3</sup>) 4 нафар беморда аниқланди (8,2%), 300 см<sup>3</sup> (232,7 см<sup>3</sup>) 14 (28,6%) нафар беморда аниқланди, 400 см<sup>3</sup> гача (349,6 см<sup>3</sup>) 5 нафар беморда (10,2%) аниқланди, 500 см<sup>3</sup> гача (459,2 см<sup>3</sup>) 6 нафар беморда (12,2%) аниқланди, 600 см<sup>3</sup> гача (569,3 см<sup>3</sup>) 3 нафар беморда (6,1%) аниқланди, 1000 см<sup>3</sup> гача (856,9 см<sup>3</sup>) ва ундан юқори 17 нафар беморда (34,7%) аниқланди. Сут безларининг ўртача хажми маммографик текширишларда 410,4 см<sup>3</sup>, қўл усулида

текширилганда 420,4 см<sup>3</sup>, тортиш усулида текширилганда эса 410,7 см<sup>3</sup>ни ташкил этди. T2да хавфли ўсма хажми 32 см<sup>3</sup> дан 125 см<sup>3</sup>гача ўзгариб турди, унинг ўртача хажми эса 85 см<sup>3</sup>ни ташкил этди. 50 см<sup>3</sup> хажмдаги хавфли ўсма 10 нафар беморда, 100 см<sup>3</sup> гача бўлгани 22 нафар беморда, 100 см<sup>3</sup>дан юқори бўлгани эса 17 нафар беморда аниқланди. Биз учун хавфли ўсма хажмини сут беги хажмига нисбатини (ЎХ/СБХ) КБЎ ривожланиш характериға таъсирини билиш муҳим аҳамиятға эға бўлди. Рецидивланиш жараёни муддатларида хавфли ўсма хажмини ва сут беги хажмиға нисбатининг таъсири жадвалда кўрсатилгандек куйидаги ҳолатда бўлди: 1/3 гача бўлса, 25 ой, нисбати 1/4 гача бўлса 31,5 ой ва 1 дан 5 гача нисбатда бўлса 55,3 ойни ташкил этди (r=0,001). Қулайлик туғдириш мақсадида, юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, бизлар хавфли ўсма хажмини сут беги хажмиға нисбатига боғлиқ ҳолда барча беморларни уч гуруҳға бўлдиқ ва ушбу маълумотларни T2ға тўлдирувчи сифатида белгилаб қўйдик. Биринчи гуруҳға (T2<sub>1</sub>) хавфли ўсма хажмини сут хажмиға нисбати 1/1 дан 1/3 гача бўлган беморлар киритилди, иккинчи гуруҳға (T2<sub>2</sub>) 1/3 ва 1/4, учинчи гуруҳға эса (T2<sub>3</sub>) 1/4 дан кўп беморлар киритилди. Келтирилган маълумотларға боғлиқ ҳолда даволаш натижалари барча беморларда ўрганиб борилди. 13 нафар беморда ривожланиш қайд этилди (рецидив, метастаз) ва унинг характери ўрганилди.

Беш йиллик рецидивсиз яшовчанликкузатув гуруҳида 72,3%ни ташкил этди. Бунда сут безининг хажми 200 см<sup>3</sup>гача бўлган беморлар гуруҳида яшовчанлик 33,3%ни (қўпол кўрсаткич), 300 см<sup>3</sup> гача бўлган гуруҳда - 57,1%ни, 400 см<sup>3</sup> гача бўлган гуруҳда 75%ни, 500 см<sup>3</sup> гача бўлган гуруҳда - 66,7%ни, 600 см<sup>3</sup> гача бўлган гуруҳда -66,7% ва сут безининг хажми 600 см<sup>3</sup>дан кўп бўлган беморлар гуруҳида -94,1%ни ташкил этди (r=0,001).

5–жадвал

Хавфли ўсма хажмини сут беги хажмиға нисбатига боғлиқ ҳолда беморларнинг тақсимои

Беморлар гуруҳи	Беморлар сони (%)	5–йиллик умр давомийлиги
биринчи гуруҳ (T2 <sub>1</sub> )	9 (18,4%)	3 (33,3%)
Иккинчи гуруҳ (T2 <sub>2</sub> )	7 (14,3%)	4 (57,1%)
Учинчи гуруҳ (T2 <sub>3</sub> )	33 (67,3%)	27 (81,1%)
жами	47 (100%)	34 (72,3%)

Тақдим этилган маълумотларға боғлиқ ҳолда даволашнинг бутун курси тугагандан сўнг касаллик якуни кузатилди. Бунда беш йиллик рецидивсиз яшовчанлик 72.3%ни ташкил этди (34 нафар бемор). 5- жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, биринчи гуруҳ

беморларидаги яшовчанлик 33,3%ни, иккинчи гуруҳда 57,1%ни ташкил этган бўлса, энг яхши натижа ЎХ/КХ га нисбати  $\frac{1}{4}$  81,1% дан ортиқ бўлган гуруҳда кузатилди ( $p=0,249$ ). ( $\chi^2=2,53$  эркинликнинг учинчи даражаси  $p<0,05$ ).

Хавфли ўсма хажмини сут беги хажмига нисбати СБЎдаволаш якунига статистик ишончли таъсирга эга бўлади. СБЎ таснифини янада тўлдириш учун бизлар томонимиздан аниқланган мезонларни аниқлаш мақсадида янада чуқурроқ текширишлар ўтказиш зарур.

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

Радикал мастэктомия 80 нафар беморда (84,2%) бажарилди, улардан 33 (34,7%) ҳолатда тезкор гистологик тадқиқотлар билан биргаликда секторал резекция воситасидаташхис верификациясидан сўнг иккинчи босқичда ўтказилди. 5 (5,3%) ҳолатда жарроҳлик амалиёти секторал резекция хажми билан чегараланди, 10 (10,5%) ҳолатда эса беморларда сут безининг радикал резекцияси бажарилди. 69 нафар беморларда жарроҳлик амалиётидан кейинги давр ас СБС асоратларсиз ўтди. 16 ҳолатда узоқ давом этувчи лимфорея кузатилди, 3 ҳолатда эса лимфоцеле аниқланди, бу эса кўшимча дренажлаш ёки пункцион усулда тозалашни талаб этди. 7 нафар беморда қисман чокларнинг битмаслиги қайд этилди. 7 тадан 5 ҳолатда консерватив даволаш фонида яраларни мустақил битиши қайд этилди, 2 ҳолатда эса яллиғланиш жараёни пасайгандан беморларга иккиламчи чокдар кўйилди. Фарқлар даволашнинг жарроҳлик усули олиб борилган беморлардаги жарроҳлик амалиётидан кейинги яраларни битиш кўрсаткичларида кузатилди. Асосий гуруҳ беморларида (9,4%) жароҳатларнинг иккиламчи битиши назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ (6,3%) кузатилди, бу эса мазкур асоратни касалликнинг ноқулай якунига таъсир этувчи белги сифатида қарашга сабаб бўлади ( $Rt=0,425$ ;  $p<0,001$ ); бунда мазкур белгининг алоҳида кўриб чиқилиши СБЎнинг якунига жуда оз даражадаги ишончли таъсирга эга бўлди ( $p<0,05$ ). Кимётерапевтик даволаш келгусида периферик кон таркибини назорат қилиш билан бирга кўп компонентли кузатув терапияси фонида махсус схема бўйича олиб борилди. Касаллик якуни нуқтаи назаридан нафақат поликимётерапия схемаси, балки тавсия этилаётган даволаш курсининг миқдори ҳам муҳим аҳамиятга эга бўлади (6-жадвал).

Поликимётерапияни ўтказишда энг яхши натижалар олти курсни қўллагандан сўнг қайд этилди. ПКТнинг олти курси асосий гуруҳнинг 8 (25%) нафар беморида ва назорат гуруҳининг 50 (79,4%) беморлида ( $u=-2,326$ ;  $p<0,050$ ;  $T=-2,311$ ;  $p<0,050$ ) ўтказилди. Кимётерапия курси миқдорини келгусидан оширилиши жараёни генерализация фоизини камайтирмади ва касаллик башоратини ишончли ёмонлаштирди.

Кимиёвий даволаш усулда даволаш курси миқдорига боғлиқ холда беморлар тақсимооти ва касаллик якуни

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

Касаллик якуни ижобий бўлган беморларда ўртача 6 курс даволаш терапияси ўтказилди (10,217;  $p < 0,01$ ), буни мазкур гуруҳ беморларида иммун-гистокимёвий ва молекуляр –генетик профил бўйича ўтказилган 6 курс ПКТни жуда яхши ижобий натижалар бергани билан тушунтириш мумкин. Нохуш якун кузатилаётган беморларда эса ҳаттоки 8 курс даволаш ҳам ўзининг самарасиз эканлигини кўрсатди (-14,965;  $p < 0,001$ ). Мос бўлган гармонотерапия курсини ўтказиш кўпроқ назорат гуруҳида кузатилди, бу ерда рецидивлар ва метастазлар аниқланмади. Бу эса ушбу омилни касалликни ривожланишидан ҳимоя сифатида киритишга имкон беради ( $R_t = 1,330$ ;  $p < 0,001$ ). Омил юкламаси ва танлаб олишни клиник-морфологик тавсифига таъсирини таҳлил қилиш асосида бизлар томонимиздан ҳавфли ўсма жараёни генерализация эҳтимоллиги ва касаллик якуни билан қуйидаги қонуниятли алоқалари ажратиб олинди. +35,5 дан +64,95 гача бўлган баллар йиғиндиси ҳавф тоифаси бўйича энг ижобий ҳисобланса, -75,95дан то -454 гача бўлган баллар йиғиндиси ҳавф даражаси бўйича энг нохуш ҳисобланади. Оралиқ фарқ ушбу рақамлар ўртасида туради ва қуйидаги белгилар билан тавсифланади: лимфотугунларни шикастланмаслиги ва жуда бўлмагандла қуйидаги белгилардан бирининг мавжудлиги:  $pT > 2$  см, Grade 2-3, томирларни перитуморал инвазиясининг юзага келиши, гиперэкспрессия ёки HER 2/neu амплификациясининг мавжудлиги,  $< 35$  ёш; лимфотугунларининг шикастланиши (1-3 йил) ва гиперэкспрессия ёки HER 2/neu амплификациясининг мавжуд эмаслиги, ҳавфли ўсмани лимфоцитлар билан инфильтрацияси (айниқса уч марта негативли беморларда), органга нисбатан ҳавфли ўсманинг хажмий нисбати 1/3-4.

Адыювант тизимли даволаш турини ҳавф тоифасига мос холда белгиланди. Олиб борилган тадқиқотлар асосида шикастланиш белгилари ҳавф даражаси бўйича учта тоифага тақсимланди: қу HER 2/neu амплификациясининг мавжудлигиийи ҳавф тоифаси, ўрта ва юқори ҳавф тоифаси.

Ҳавф даражаси аниқлангандан сўнг беморларга даволаш стратегияси

тавсия этилди (7–жадвал).

7–жадвал

### Хавф даражаси кўра беморларни даволаш стратегияси

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

Балларни ҳисоблашни осонлаштириш мақсадида, шунингдек беморларни юритиш тактикаси алгоритмини ҳисоблашда ЭХМ учун «Хавф тоифасига боғлиқ холда сут беги хавфли ўсмаси билан оғриган беморлари учун даволаш стратегиясини танлаб олиш дастури» дастури ишлаб чиқилди ( 27.02.2019 й буюртма рақами DGU 20190224) .

### ХУЛОСАЛАР

«Сут беги саратони ташхисни қўйиш ва даволашнинг клиник морфологик ва молкуляр генетик жиҳатларини» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сут беги хавфли ўсмасини иммуногистохимёвий таҳлили учун ишлаб чиқилган тўқима матрицаси ҳосил қилиш бўйича қулай бўлиб ҳисобланади

ва соғлиқни сақлаш амалиётида кенг миқёсда қўлланилиши мумкин, шунингдек, юқори иқтисодий самарадорликка эгадир ( $K_{эв}=95-108$ ).

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

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

4. Сут беши саратонининг даволашда қўлланилган воситаларнинг салбий оқибати натижасида юзага келган яраларнинг иккиламчи битиши кимёвий даво тизимини кечиктириб бошлаш сабабли (4 ҳафтадан кейин), кимёвий даволаш курсларни камайтириш ва оширишнинг асосланмаганлиги (энг камида 4 ва энг кўпи билан 8 та даволаш курси), гормонал даволаш тизимининг нотўғри тавсия қилиш ва олиб бориш ( $P<0,05-0,001$ ) орқали юзага келади. Бунинг учун жаррохлик амалиётидан кейинги даврининг яхши ва самарали тартибда олиб борилиши, кимёвий даволаш тизимини эрта бошлаш (4 ҳафтагача), кимёвий даволаш курснинг мослигини таъминлаш (6 та даволаш курси) сут безлари саратонини даволаш натижаларига ижобий таъсир қилади ( $P<0,05-0,01$ ).

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



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

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КАХХАРОВ АЛИШЕР ЖАМОЛИДДИНОВИЧ**

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

**14.00.14 – Онкология**

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

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.3.PhD/Tib353**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

**Научный руководитель:** Атаханова Нигора Эргашевна  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Алимходжаева Лола Тельмановна  
Доктор медицинских наук

Мавлян-Ходжаев Равшан Шухратович  
Доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** Йонсей университет, Северанс госпиталь  
Южная Корея

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

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

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

**М.Н. Тилляшайхов**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

**А.А.Адилходжаев**

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

**М.Х.Ходжибеков**

Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению учёных степеней  
доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Рак молочной железы является самым распространённым злокачественным новообразованием среди женщин по всему миру. По данным ежегодно в мире выявляется около 1,38 миллионов или каждый час 158 новых случаев рака молочной железы, при этом наблюдается неуклонный рост заболеваемости и смертности от данного вида заболевания<sup>1</sup>. Согласно GLOBACAN 2018, смертность от рака молочной железы варьирует в зависимости от уровня дохода страны, в странах с высоким уровнем дохода уровень смертности составляет 24%, тогда как в странах с низким и средним уровнем дохода- 48%, 38% соответственно. При этом около 1,5 млн. смертей от рака молочной железы, возможно, было бы предотвращено<sup>2</sup>.

В мире проводится ряд научных исследований в области клинкоморфологических и молекулярно-генетических аспектов диагностики и лечения рака молочной железы. К ним относятся: с целью обеспечения доступности пациенток к персонализированной медицине оптимизация подготовки гистологического материала к иммуногистохимическому исследованию, улучшение диагностики РМЖ, обоснование клинкоморфологических и молекулярно-генетических факторов, влияющих на исход РМЖ. Доказательство влияния соотношения объема опухоли к объему молочной железы на исход лечения заболевания. На основании проведенного системного анализа разработка прогностической шкалы и степени риска, разработка и внедрение наиболее эффективной стратегии лечения.

В нашей стране с целью развития медицинской системы до мирового уровня поставлены следующие задачи: с целью уменьшения заболеваемости злокачественными опухолями повысить её эффективность, качество и доступность, разработать стандарты диагностики и лечения, эффективных моделей диспансерной и патронажной службы, поддержка здорового брака и профилактика заболеваний. Эти задачи позволят внедрить в практику современных методов диагностики и лечения рака молочной железы, подымет на новый уровень качество медицинской помощи, позволит уменьшить инвалидность и смертность от этого заболевания.

Данная научно-исследовательская работа в определённой степени служит выполнению задач, согласно Указам Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

---

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

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

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

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

**Степень изученности проблемы.** За последнее время достигнуты впечатляющие результаты лечения онкологических больных, в том числе рака молочной железы. Ни одна из локализаций не имеет такого количества вариантов лечения, как рак молочной железы, например, Летягин В.П. 2013 отметил, что для лечения РМЖ схожей стадией, около 60 тыс. нюансов в подходах к лечению.

Стратегия лечения больных строится на прогностических особенностях заболевания. Сравнительно новым направлением онкологии является индивидуальное прогнозирование течения заболевания онкологического процесса. Развитию данной проблемы способствовали работы многих отечественных и зарубежных исследователей [R.Fletcher 2017, G.Aprino 2015]. Для построения точного прогноза необходимо рассматривать все прогностические факторы в совокупности, а не в отдельности. Идеальными с точки зрения множества исследователей являются прогностические и предиктивные факторы, которые можно определить на основании иммуногистохимического исследования парафиновых блоков, так как легко внедряемы в клиническую практику.

На сегодняшний день в Узбекистане в области консервативного, хирургического лечения и эпидемиологии РМЖ были выполнены научно-исследовательские работы, такие как: изучение лимфокинов при раке молочной железы (Л.Т. Алимходжаева 2008); эпидемиологические особенности РМЖ в Узбекистане (Г.Ф.Мирюсупова 2018); прогностические молекулярно-генетические факторы в опухолевых клетках такие как индуктор апоптоза p53 и ki67 (Низамов Д.М. 2012), однако не были изучены клиничко-морфологические и молекулярно-генетические аспекты стратегии диагностики и лечения рака молочной железы.

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

**Цель исследования** улучшение результатов лечения больных раком молочной железы посредством разработки персонализированного подхода к диагностике и лечению, с учетом мультиградационных прогностических факторов.

**Задачи исследования.**

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

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

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

провести ретроспективный анализ результатов лечения пациенток РМЖ в зависимости от частоты встречаемости изученных показателей на основании проведенного системного анализа разработать прогностическую шкалу и предложить наиболее эффективную стратегию ведения пациенток в зависимости от уровня риска.

**Объектом исследования.** 95 пациенток раком молочной железы T2N0M0, получавших комплексное лечение с 2011 по 2013 годы в условиях Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР.

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

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

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

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

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

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

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

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

разработан способ изготовления тканевой матрицы, позволяющий определить ИГХ тип опухолей молочных желез, обладающий высокой диагностической точностью и экономическим эффектом.

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

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

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

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

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

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

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

научные сведения по совершенствованию диагностики и лечения рака молочной железы, внедрены в практику здравоохранения, в частности, Республиканского специализированного научно-практического медицинского

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

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

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них: 5 журнальных статей, в том числе, 3 Республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD диссертаций.

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

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Современные подходы к диагностике и лечению рака молочной железы**» посвящена обзор литературы, состоящего из пяти подглав, в котором проанализированы данные мировой литературы о состоянии проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и прогноза РМЖ. В обзоре литературы сделан акцент о неопределенности многих аспектов прогноза РМЖ. Делается заключение о целесообразности совершенствования научных изысканий в поиске построения точного прогноза при РМЖ, учитывающем все прогностические факторы в совокупности. Главу завершают выводы, которые обобщают проанализированный материал.

Вторая глава диссертации «**Клинико-морфологические и молекулярно-генетические материалы и методы диагностики и лечения рака молочной железы**» приведены данные по общей характеристике об-

следованных больных, а также сведения об использованных методах исследования. Для выявления прогностических признаков, влияющих на исход заболевания, нами проведен ретроспективный анализ данных, больных РМЖ имеющих общий признак для исследования случай – контроль (case control study). 95 пациенток раком молочной железы T2N0M0, получавших комплексное лечение с 2011 по 2013 годы в условиях Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР, легли в основу нашего исследования. Больные были разделены на две группы: первая группа (основная) – 32 пациенток, у которых после комбинированного и комплексного лечения в течение различных сроков наблюдения (с 3 до 60 месяцев) возникло прогрессирование заболевания. Контрольную группу составили 63 пациенток, у которых в эти сроки наблюдения прогрессирование заболевания не были обнаружены. В исследование вошли пациенты различных возрастных групп от 26 до 78 лет. Распределение больных по возрасту было равномерным. Согласно менструальной функции пациентки в предменопаузе составили 27 (28%), в перименопаузе – 30 (32%), в постменопаузе – 38 (40%).

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

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

В большинстве случаев (92,6%) наблюдался унифокальный рост опухоли. У 5 (5,3%) больных был отмечен мультифокальный рост опухоли, в 2-х (2,1%) случаях мультицентричный характер роста (табл.2.3.). Продолжительность анамнеза больных составила от 2 до 9 месяцев. В программу исследования входило также изучение общих и специфических признаков РМЖ, анамнестических данных, информация о перенесенных и сопутствующих заболеваниях. Также нами было изучено влияние соотношения объема опухоли к молочной железе больных на общую и безрецидивную выживаемость. Объем опухоли измеряли с помощью УЗИ и маммографического исследований, объем молочной железы по данным анатомических измерений и после мастэктомии методом взвешивания. Для определения объема молочной железы условно разделили следующие формы молочной железы: конусообразная, полусферическая, грушевидная. Параметры для анатомического измерения получали пальпаторно и с помощью УЗИ. Обычно с помощью тазомера определяли размер основания молочной железы, в последующем с основания молочной железы измеряли линии, перекрещивающиеся в области сосков. Определяли радиус основания и применяли соответствующие формулы для определения объема молочной железы. С целью определения объема по маммографии использовали кранио-каудальную проекцию. Данный метод



определения объема основан на концепции, что молочная железа имеет форму конуса, поэтому используется формула расчета объема этой фигуры, т.е.  $V = \frac{1}{3}\pi R^2 H$ . Высота молочной железы (H) линия проведенная перпендикулярно от соска до основания молочной железы. Радиус молочной железы половина длины основания молочной железы. Для определения объема использовали следующие формулы: для конусообразной формула определения объема конуса, т.е. одна треть произведения площади основания на высоту. Для полусферической формы молочной железы использовали формулу определения объема шара и разделяли ее на два, для грушевидной формы использовали формулу определения объема шара. Также у женщин после мастэктомии удаленная молочная железа была взвешена при помощи электронных весов. Объем молочной железы высчитывался согласно формуле  $V = m/\rho$ , где m-масса,  $\rho$ -плотность ткани молочной железы. Согласно Parmar et al., плотность молочной железы у женщин зависит от их менопаузального статуса и составляет у женщин в пременопаузе- 1.07 г/мл, в то время как в постменопаузе 1.06 г/мл.

Всем больным был проведен комплекс диагностических исследований включающих в себя УЗИ, маммографию, морфологическое и иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование проводилось согласно данной методике на базе диагностической клиники Mediofarm ООО "PREMIUM DIAGNOSTICS". Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) архивного материала проводилось в условиях лаборатории ООО «Premium Diagnostics» по адресу – г.Ташкент Учтепинский район, ул.Уйгура 618А; лицензия № 1260-00 серия А № 005951. Имеется регистрационное удостоверение № Тв/Х 00058/03/15, дата регистрации 13.03.2015 со сроком регистрационного удостоверения 13.03.2020 г.: производитель Dako Denmark A/S, Dania Dakoproduktionsvej 42, DK-2600 Glostrup Denmark. Оценку результатов лечения начинали со статистического анализа прогностического значения признаков, влияющих на исход заболевания, основу которого составили три основных типа таблиц сопряженности: Зависимость прогрессии заболевания и отрицательный ответ на проведенное лечение от степеней выраженности отдельного прогностического фактора. Зависимость распределения степеней выраженности какого-либо признака от степеней выраженности другого признака. Зависимость прогрессии заболевания у больных от сочетания степеней выраженности нескольких факторов. Основу доказательной статистики составили: для выделения общих факторов - факторный анализ с определением удельного веса каждого признака влияющий на исход заболевания; для определения связи между показателями непараметрический (ранговый) корреляционный анализ по методу Кэндалла (Rk); для определения различий - критерий углового преобразования Фишера ( $\Phi^*$ ), критерий соответствия (согласия) Пирсона ( $\chi^2$ ), критерий относительного риска (RR и 1/RR). Для определения различия были приняты четыре основных уровня статистической достоверности: высокий -  $p < 0,001$ , средний  $p < 0,01$ , низкий (предельный)  $p < 0,05$ , незначимый (недостоверный) -  $p > 0,05$ . Основными верификаторами достоверности разли-

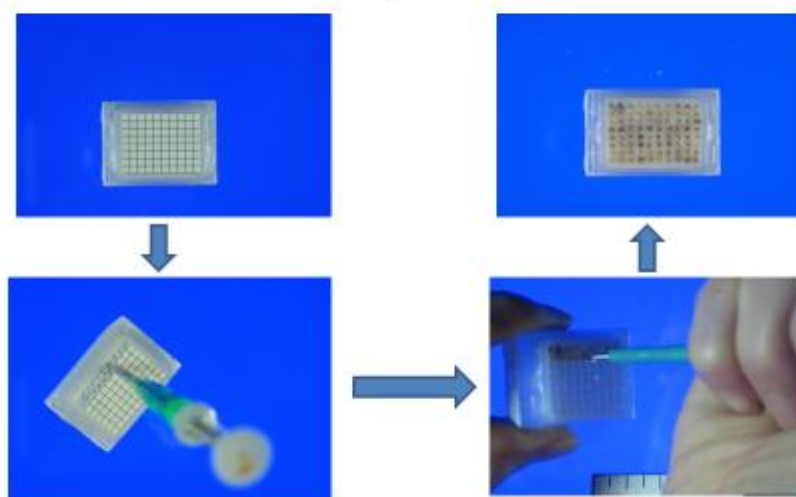
чия будут служить результаты многофункциональных (универсальных) методов – Фишера. Для статистической обработки использовалась программа SPSS 18 IBM.

В третьей главе диссертации «**Оптимизация метода подготовки материалов для иммуногистохимического анализа**» была предложена методика, позволяющая самостоятельно с минимальными затратами изготовить тканевую матрицу высокого качества и разрешения (свидетельство на рационализаторское предложение №770 от 14.01.2019 «Способ изготовления тканевой матрицы для клиничко-морфологических и молекулярно-генетических исследований рака молочной железы»).

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

Молекулярно – генетическую картину РМЖ определяли с помощью ИГХ метода на основе уровней экспрессии протеинов, эстрогенорецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток), прогестеронрецепторный статус (с обязательным указанием процента позитивных клеток), HER2/neu статус. Различали люминальный А (ER+ и/или PR+, HER2-), люминальный Б (ER+ и/или PR+, HER2+), с характеристиками базальных/миоэпителиальных клеток (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+и/или EGFR+), HER2+/ER- подтип (HER2+, ER-, PR-), неклассифицированный (негативный в отношении всех маркеров). Парафиновые блоки больных были использованы в качестве блоков-доноров с целью создания тканевой матрицы.

## Процесс изготовления тканевой матрицы



Процесс изготовления тканевой матрицы включает в себя: планирование исследования, изготовление блока реципиента, подготовка донорских блоков (гистологических блоков пациентов включенных в исследование), создание карты тканевой матрицы, забор и вживление интересующих областей

гистологических блоков (материал подвергнутый забору должен содержать в себе опухолевую ткань) в блок реципиент. Для изготовления блока реципиента был использован агар агар растворенный в дисцилированной воде (0.5-5%) с последующей заливкой в форму для парафиновых блоков и медленно охлажден. Наиболее оптимальной концентрацией агарозного геля является 2% с толщиной 2 мм. После чего полученный гель был помещен на стандартную платмассовую тканевую кассету. В дальнейшем гель был подвергнут процедуре фиксации 10% формалином, дегидратации спиртом различной крепости (30%,50%,70%,80%,95%,100%), очистки ксилолом и пропитан парафином.

После подготовки агарозно-парафинового блока его поверхность была обработана микротомом. С целью разметки будущих отверстий на поверхность блока была наклеена сетчатая бумага. Самодельной биопсической ручкой с диаметром 2 мм для забора гистологического материала были сделаны отверстия тканевой матрицы. С помощью изготовленной из модифицированной иглы 11 G для костномозговой биопсии и металлического чернильного катриджа шариковой ручки с внутренним диаметром 2мм, биопсией ручки были сделаны отверстия в блоке реципиенте. Тканевая матрица содержала 108 отверстий (12x9). В последующем с помощью той же ручки производился забор гистологического материала из донорского блока с последующей имплантацией в блок реципиент. Место имплантации определяется согласно заранее подготовленной карте. С целью ориентации тканевой матрицы в 2-х или 4-х углах производится разметка тканью других органов. После окончания имплантации гистологического материала в блок реципиент, тканевую матрицу необходимо подвергнуть термическому воздействию в термостате с целью слияния донорского материала с блоком реципиентом, что позволяет предотвратить утерю или смещение донорского гистологического материала при последующей работе с ним. В дальнейшем производится заморозка готовой тканевой матрицы с последующем проведением срезов с помощью микротомом. Толщина микротомных срезов с целью окраски гематоксилин эозином и иммуногистохимическими реагентами составляет 4 микрона. Главным механизмом повышения эффективности системы здравоохранения является ее интенсификация за счет улучшения использования всех имеющихся ресурсов — материальных, трудовых, финансовых — во всех областях медицинской науки и практики. Независимо от того, в натуральных или в стоимостных показателях выражен полезный эффект, повышение эффективности всегда означает, что на каждый сум затрат получен результат большей стоимости. Для экономического обоснования необходимости применения тканевой матрицы в современной морфологической диагностике РМЖ проведено рассмотрение цены услуг во многих диагностических центрах Узбекистана и зарубежом на ИГХ исследование маркеров РМЖ. По данным прайс-листов, сделан расчет расходов на ИГХ анализ ткани РМЖ с применением обычных подходов и расчет подобных затрат при применении тканевой матрицы. Нами предложенная методика позволяет с высокой точностью, а также минимизацией стоимости и временными затратами

единовременно произвести анализ большого объема данных. Гистологический материал в виде микроблоков можно подвергнуть исследованию с помощью различных методик, таких как ИГХ, реакции *in situ* гибридизации и др. Тканевая матрица позволяет осуществлять научные исследования с целью изучения новых биомаркеров, а также осуществлять прогностическое моделирование исходов болезни. В тканевую матрицу размерами 25x35x5 мм можно поместить от 50 до 400 и более гистологий. Окрашивание одной тканевой матрицы обходится столько же, сколько окрашивание одного гистологического материала по стандартной методике. Стоимость ИГХ исследований у 1 больной при стандартном обследовании составляет 4 500 000 сумов, при использовании тканевой матрицы у 95 больных это исследование также составило 4 500 000 сумов. Эффект от реализации тканевой матрицы измерениями в денежных единицах выглядит следующим образом. Если учесть, что себестоимость окрашивание одной позиции ИГХ анализа обходится 750000 сумов, исследование анализов каждого больного обходилась бы 4500000. Кэф тканевой матрицы составил по 47 368 сумов, т.е. отмечалось 95 кратное удешевление методики. Кратность эффективности зависит от количества проб одновременного размещения в тканевую матрицу (до 108).

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

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

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

Маммография проводилась в двух стандартных (кранио-каудальной и медио-латеральной) проекциях с компрессией молочных желез. Неблагоприятными признаками при маммографических исследованиях являлись наличие микрокальцинатов ( $p < 0,01$ ), звездчатая форма опухоли ( $p < 0,01$ ) которые имели высокое факторное воздействие. Такие маммографические признаки как отсутствие кальцификатов ( $p < 0,01$ ), у больных с благоприятным исходом заболевания и имели достоверный  $\chi^2$  распределение (см.табл 1).

Таблица 1.

$\chi^2$  - распределение больных в зависимости от маммографической картины опухоли и вероятности генерализации рака молочной железы.

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

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

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

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

Эти характеристики отражают взаимодействия опухоли и биологических сил организма (табл.3).

Таблица 2

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

Гистологическая характеристика	Основная группа	Контрольная группа	$\chi^2$	P
--------------------------------	-----------------	--------------------	----------	---

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

Из приведенной в табл. 2 данных видно, что, наличие инвазии опухоли в лимфатические и венозные сосуды органа, экстенсивный внутрипротоковый рост опухоли с высокой вероятностью являлись признаками, способствующими ранней прогрессии опухоли (RR= -19,771,  $p < 0,001$ ). Еще одним неблагоприятным признаком является соотношение стромы к паренхиме опухоли (RR= -17,693,  $p < 0,001$ ). Инфильтрация опухоли лимфоцитами наоборот является высокодостоверным благоприятным признаком и чаще встречалась у больных с длительной ремиссией РМЖ (RR= 16,454,  $p < 0,001$ ).

При ретроспективном анализе имелась корреляционная связь между такими данными как мультифокальный рост опухоли и выраженный интрадуктальный опухолевый компонент, инвазия туморозной тканью лимфоваскулярной системы, со скудной стромой и отсутствием инфильтрации опухоли лимфоцитами. Все эти признаки являлись высоко – достоверными неблагоприятными гистологическими симптомами.

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

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

Таблица 3.

Анализ влияния ИГХ статуса с вероятностью генерализации опухолевого процесса.

<b>ИГХ статус:</b>	<b><math>\chi^2/p</math></b>
Люминальный А	2,8; <i>p</i> <0,05
Люминальный В	9,4 <i>p</i> <0,001
HER2 neu негативный люминальный В тип	0,92; <i>p</i> <0,05
HER2 neu позитивный люминальный В тип	8,1; <i>p</i> <0,001
HER2neu позитивный	1,9; <i>p</i> <0,05
Трижды негативный	7,4; <i>p</i> <0,001

Гормонально негативные опухоли, экспрессия HER neu и высокий индекс пролиферации, экспрессия цитокератина 5/6, а также у трижды негативных пациенток являются весьма неблагоприятными признаками, повышающими риск прогрессирования опухоли в процессе и после лечения на 50%.

Экспрессия трансмембранного протеина HER 2 neu ассоциируется с плохим прогнозом. Гормонально позитивные опухоли, обнаруженные при ИГХ исследованиях, отсутствие EGFR, HER neu экспрессии, также низкий индекс пролиферации являются признаками, свидетельствующими о благоприятном исходе заболевания.

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

Как видно из табл.4 по критерию относительного риска, все сопутствующие хронические заболевания подрывают иммуно – биологические силы организма и достоверно влияют на генерализацию опухолевого процесса. Наиболее сильное неблагоприятное воздействие на исход заболевания влияют сопутствующие хронические заболевания как анемия, эндокринные патологии, хронические заболевания печени и почек, заболевания сердца, порой ограничивающие применение адекватных схем химио-лучевой терапии.

Таблица 4.

Анализ результатов лечения больных в зависимости от сопутствующих заболеваний и прогнозом.

Сопутствующие заболевания	Основная группа	Контрольная группа	Итого	<b><i>RR/ степень риска</i></b>
Заболевания печени	11 (34,4%)	14 (22,2%)	25 (26,3%)	RR=0,785

Заболевания ССС	3 (9,4%)	5 (7,9%)	8 (8,4%)	RR=0,600
Заболевания МПС	7 (21,9%)	9 (14,3%)	16 (16,8%)	RR=0,777
Анемия	14 (43,6%)	17 (26,9%)	31 (32,6%)	RR=0,823
Эндокринные за- болевания	8 (25%)	12 (19,0%)	20 (21,1%)	RR=0,666
<i>p&lt;0,05</i>				

Для изучения влияния показателя соотношения объема опухоли к объему молочной железы на прогноз нами были обследованы 49 больных раком молочной железы T2N0M0. Все больные, в зависимости от стадии, клинических и морфологических особенностей опухоли, получали комплексное лечение в соответствии с международными рекомендациями. Мы изучали соотношение объема опухоли к молочной железе больных и их влияние на общую и безрецидивную выживаемость.

Объем молочной железы (ОМЖ) до 200 см<sup>3</sup> (в среднем 172 см<sup>3</sup>) наблюдался у 4 больных (8,2%), до 300 см<sup>3</sup> (232,7 см<sup>3</sup>) у 14 (28,6%) больных, до 400 см<sup>3</sup> (349,6 см<sup>3</sup>) у 5 больных (10,2%), до 500 см<sup>3</sup> (459,2 см<sup>3</sup>) у 6 больных (12,2%), до 600 см<sup>3</sup> (569,3 см<sup>3</sup>) у 3 (6,1%), до 1000 см<sup>3</sup> (856,9 см<sup>3</sup>) и более обнаружены у 17 (34,7%) больных.

Средний объем молочных желез при маммографическом исследовании составил 410,4 см<sup>3</sup>, при ручном методе 420,4 см<sup>3</sup>, при методе взвешивания составил 410,7 см<sup>3</sup>. Объем опухоли колебался от 32 см<sup>3</sup> до 125 см<sup>3</sup>, средний объем составил 85 см<sup>3</sup>. Опухоль объемом до 50 см<sup>3</sup> обнаружена у 10 больных, до 100 см<sup>3</sup> наблюдалась у 22 больных, более 100 см<sup>3</sup> у 17 больных.

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

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

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

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



Таблица 5.

Распределение больных в зависимости от соотношения объема опухоли к объему молочной железы.

Группа больных	Количество больных (%)	5-летняя выживаемость
Первая группа (T2 <sub>1</sub> )	9 (18,4%)	3 (33,3%)
Вторая группа (T2 <sub>2</sub> )	7 (14,3%)	4 (57,1%)
Третья группа (T2 <sub>3</sub> )	33 (67,3%)	27 (81,1%)
Итого	47 (100%)	34 (72,3%)

Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе наблюдения составила 72,3%. При этом в группе больных с объемом молочной железы до 200 см<sup>3</sup> выживаемость составила 33,3% (грубый показатель), в группе до 300 см<sup>3</sup>- 57,1%, до 400 см<sup>3</sup>, 75%-до 500 см<sup>3</sup>- 66,7%, до 600 см<sup>3</sup>-66,7%, и в группе больных, где объем молочной железы был более 600 см<sup>3</sup>- 94,1% ( $r=0,001$ ) (табл.4.14).

В зависимости от данных представленных в табл.5 мы проследили исход заболевания после завершения полного курса лечения. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 72,3% (34 больных). Как видно из приведенных в таблице 5 данных выживаемость в первой группе больных составила 33,3%, во второй группе 57,1%, лучшие результаты были когда соотношение Оп/Ож были более 1/4 81,1% ( $p=0,249$ ). ( $\chi^2=2,53$  третьей степени свободы  $p<0,05$ ).

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

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

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

У 69 больных послеоперационный период протекал без осложнений. В 16 случаях наблюдалась длительная лимфорея, в 3 образование лимфоцеле, что принудило к проведению дополнительного дренирования или пункцион-

ного опорожнения. У 7 больных отмечалась частичная несостоятельность шва. Из 7 в 5 случаях отмечалось самостоятельное заживление раны на фоне консервативной терапии, в 2 случаях после стихания воспалительного процесса были наложены вторичные швы.

Различия наблюдались по показателям заживления послеоперационной раны у больных, подвергшихся хирургическим методам лечения. Заживление раны вторичным натяжением у больных основной группы отмечалось (9,4%) чаще, чем в контрольной группе (6,3%), что позволяет отнести данное осложнение в качестве признака, влияющего на неблагоприятный исход заболевания ( $R_t=0,425$ ;  $p<0,001$ ;). При этом изолированное рассмотрение данного признака имело малое достоверное влияние на исход РМЖ ( $p<0,05$ ).

С точки зрения исхода заболевания большую роль играет не только схема полихимиотерапии, но время начала и количество курсов лечения (табл 6,7).

При проведении полихимиотерапии, наиболее лучшие результаты отмечены при применении шести курсов. Шесть курсов ПХТ проведены у 8 (25%) больных основной группы и у 50 (79,4%) больных контрольной группы ( $u= - 2,326$ ;  $p<0,050$ ;  $T= - 2,311$ ;  $p<0,050$ ). Дальнейшее увеличение количества курсов химиотерапии не уменьшало процент генерализации процесса и достоверно ухудшало прогноз.

У больных с благоприятным исходом заболевания в среднем было проведено 6 курсов терапии (10,217;  $p<0,01$ ), объяснение этому может быть одно, по иммуно-гистохимическому и молекулярно-генетическому профилю в данной группе больных проведение 6 курсов ПХТ дал весьма хороший результат. У больных с неблагоприятным исходом даже проведение 8 курсов лечения оказалось неэффективным (-14,965;  $p<0,001$ ).

Таблица 6.

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

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

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

Проведение адекватного курса гормонотерапии чаще встречалось в контрольной группе, где развитие рецидивов и метастазов не было выявлено.

Это позволяет ввести данный фактор защитным от прогрессирования заболевания ( $R_t=1,330$ ;  $p<0,001$ ).

На основании анализа влияния клинико – морфологических характеристик выборки и факторной нагрузки, нами были выделены следующие закономерные связи с исходом заболевания и вероятностью генерализации опухолевого процесса (табл.8).

При сумме баллов от +35.5 до +64,95 считается наиболее благоприятным по категории риска, при сумме баллов от -75,95 до -45,4 считается наиболее неблагоприятным по уровню риска.

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

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

После определения степени риска больным была определена стратегия лечения (табл.7).

С целью упрощения подсчета баллов, а также выбора алгоритма тактики ведения пациента была разработана программа для ЭВМ: «Программа для выбора стратегии лечения больных раком молочной железы в зависимости от категории риска» (номер заявки DGU 20190224 от 27.02.2019).

Таблица 7.

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

Прогностическая группа	Гормоночувствительные опухоли	Относительно гормоночувствительные опухоли	Гормоночувствительные опухоли
Благоприятная (низкий риск) +35.5 до +64,95	Гормонотерапия (далее – ГТ) или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	ГТ или наблюдение (при наличии медицинских противопоказаний к гормонотерапии)	Гормонотерапия и химиотерапия не показаны
Промежуточный риск (+35 до -45)	ГТ, или химиотерапия (далее – ХТ) → ГТ (проведение лучевой терапии (ЛТ) решается	ХТ → ГТ (проведение лучевой терапии (ЛТ) решается совмест-	ХТ + ЛТ

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

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

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

5. Применение стратегии лечения, с использованием разработанной прогностической шкалы, учитывающей характер корреляционных отношений между клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками опухоли и дающей возможность с 77,3% вероятностью предсказывать исход заболевания ( $R_t = 1,381$ ;  $p < 0,001$ ), приводит к улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения ( $p < 0,05$ )

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

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KAHHAROV ALISHER JAMOLIDDINOVICH**

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

**14.00.14 – Oncology**

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

**TASHKENT – 2019**

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

The doctoral dissertation has been prepared at Tashkent Medical Academy.

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

**Scientific leader:**

**Atakhanova Nigora Ergashena**

Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:**

**Alimkhodjaeva Lola Telmanovna**

Doctor of medical sciences

**Mavlyan-Khodjaev Ravshan Shukhratovich**

Doctor of medical sciences

**Leading organization:**

**Severance hospital, Yonsei university  
South Korea**

The defense of the thesis will be held on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 at \_\_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04.12.2018. Tib.77.01at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 100173, Tashkent, Farobiy St., 383 Tel. : (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@ronc.uz](mailto:info@ronc.uz)).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. \_\_\_\_). Address: 100173, Tashkent, st. Farobiy, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mail: [info@ronc.uz](mailto:info@ronc.uz).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 year.

(Protocol of mailing № \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 year)

**M.N.Tillyashaykhov**

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

**A.A.Adilkhodjaev**

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

**M.Kh.Khodjibekov**

Chairman of scientific seminar with scientific council on awarding degree, Doctor of Medical Sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** is to improve the results of treatment of patients with breast cancer through the development of a personalized approach to diagnosis and treatment based on the determination of multi-grade prognostic factors.

**The object of the research** were 95 patients taken under the control of Tashkent city oncology center from 2011-2013.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

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

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

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

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

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

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

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

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



**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

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

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

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

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

5. S.J.Choi, N.E.Atakhanova, N.R.Shayusupov, D.M.Ishakov, A.J.Kahharov. Breast cancer recurrence clinic-pathological risk factors// World journal of pharmaceutical and medical research. –Delhi, 2019 №5 (4)–P. 19-22 (14.00.00; №9).

**II бўлим (II часть; II part)**

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

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

8. Атаханова Н.Э., Каххаров А.Ж. Программа для выбора стратегии лечения больных раком молочной железы в зависимости от категории риска. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин за № DGU 20190224 от 27.02.2019 год. Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан.

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