

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ДЖУМАНИЯЗОВА ГУЛНОЗА МАДРАХИМОВНА

**СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ КАМ УЧРАЙДИГАН ГИСТОЛОГИК
ШАКЛЛАРИНИ ДАВОЛАШГА ПЕРСОНАЛЛАШГАН ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Джуманиязова Гулноза Мадрахимовна

Сут беи саратонининг кам учрайдиган гистологик

шакллари даволашга персоналлашган ёндашув.....3

Джуманиязова Гулноза Мадрахимовна

Персонализированный подход к лечению редких

гистологических форм рака молочной железы.....31

Djumaniyazova Gulnoza Madraximovna

Personalized approach to the treatment of rare

histological forms of breast cancer.....59

Список опубликованных работ

Нашр қилинган ишлар рўйхати

List of published works.....64

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ДЖУМАНИЯЗОВА ГУЛНОЗА МАДРАХИМОВНА

**СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ КАМ УЧРАЙДИГАН ГИСТОЛОГИК
ШАКЛЛАРИНИ ДАВОЛАШГА ПЕРСОНАЛЛАШГАН ЁНДАШУВ**

14.00.14 – Онкология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.4.PhD/Tib3170 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-сайтида (www.cancercenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Каххаров Алишер Жамолиддинович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Алимходжаева Лола Тельмановна
тиббиёт фанлари доктори

Абдрахманова Алия Жаналыковна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Техас Университетининг MD Anderson номли онкологик маркази (АҚШ)

Диссертация ҳимояси 2025 й. «_____» _____ да соат _____да Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий даражалар бериш бўйича DSc.04/30.12.2019Tib.77.01 рақамли Илмий Кенгаш йиғилишида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13; e-mail: info@cancercenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____-сон билан рўйхатдан ўтказилган). манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 383. Тел/факс: (+99871) 246-05-13.

Диссертация автореферати тарқатилди «_____» _____ 2025 йилда.
(2025 йил “___” _____даги _____-сонли юбориш протоколи реестри).

М.Н.Тилляшайхов

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш раис
тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А.Адилходжаев

Илмий даражалар бериш бўйича илмий Кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

М.Х.Ходжибеков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сут бези саратони (СБС) энг кўп ўрганилган онкологик касалликлардан бири бўлишига қарамасдан, унинг камдан-кам учрайдиган гистологик шакллари, «.....жумладан, медуляр, крибриформ, тубуляр ва метастатик саратон шакллари ҳали ҳам етарли даражада ўрганилмаган.....»¹. Уларнинг ноёб биологик ўзига хосликлари ва клиник хусусиятлари кўпинча кенг тарқалган шакллардан фарқ қилади, бу эса уларни чуқурроқ ўрганишни талаб этади. Сут бези саратонининг кенг тарқалган турларига асосланган анъанавий даволаш усуллари ҳар доим ҳам самарали ҳисобланмайди, бу эса қайталаниш ва асоратлар хавфи ортишига олиб келади. Тадқиқотнинг долзарблиги беморларнинг ҳаёт сифати ва яшовчанлик даражасини яхшилаши мумкин бўлган саратоннинг кам учрайдиган турлари учун аниқ ташхислаш мезонлари ва персоналлашган даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш зарурати билан боғлиқ². Олинган маълумотлар онкологияда индивидуал ёндашувни қўллаб-қувватловчи янги даволаш протоколларини яратишга ёрдам беради. Шундай қилиб, ушбу йўналишдаги ишлар сут бези саратонининг кам учрайдиган шакллари ўрганиш ва даволашга муҳим ҳисса қўшмоқда ва бевосита замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жахонда СБС кам учрайдиган шакллари ташхислаш ва даволаш соҳасида бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, улар қуйидагилардан иборат: кам учрайдиган гистологик шакллар билан боғлиқ бўлган ҳолатларни аниқлаш учун беморларнинг ёшини, морфологик ва патологик хусусиятларини ўрганиш, терапевтик стратегияларга таъсирини аниқлаш мақсадида гормонал рецепторлар (ER, PR) экспрессияси ва HER2neu ҳолатини аниқлаш учун иммуногистокимёвий таҳлиллар ўтказиш, турли гистологик субтиплар мавжуд беморларни даволаш натижалари тўғрисидаги маълумотлардан фойдаланган ҳолда жарроҳлик турини ва унинг қайталаниш хавфига таъсирини баҳолаш, саратоннинг гистологик тури, гормонал рецепторлари ҳолати ва пролиферация даражасини ҳисобга олган ҳолда беморларнинг индивидуал хусусиятларига йўналтирилган сут бези саратони кам учрайдиган шакллари даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш долзарб муаммо ҳисобланади ва алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, хавфли ўсмалар билан касалланиш кўрсаткичини пасайтириш мақсадида қуйидаги вазифалар белгиланган: аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги,

1 Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? Mol Oncol. 2010;4:192–208.

2 Thennavan A, Beca F, Xia Y, Recio SG, Allison K, Collins LC, Tse GM, Chen YY, Schnitt SJ, Hoadley KA, Beck A, Perou CM. Molecular analysis of TCGA breast cancer histologic types. Cell Genom. 2021 Dec 8;1(3):100067.

сифати ва улардан фойдаланиш қулайлигини ошириш, ташхис қўйиш ва даволаш стандартлари, диспансер ва патронаж хизматларининг самарали моделларини ишлаб чиқиш, соғлом турмушни қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш. Бу борада «.....аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш.....»³ борасида вазифалар белгиланди. Ушбу вазифалардан келиб чиқиб, сут беши саратони билан оғриган беморлар учун клиник ва морфологик жиҳатларни ўрганиш ва терапевтик ва профилактика чораларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «тиббий профилактика самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сут беши саратонининг камёб гистологик шакллари ўрганиш муаммоси жуда катта бўшлиқ бўлиб қолмоқда, бу эса ушбу тадқиқотни янада долзарб эканлигини билдиради (Weigelt B. 2020). Сут беши саратонининг кенг тарқалган шакллари борасида умумий тушунча ва даволаш чоралари сезиларли даражада ривожланган бўлса-да, медуляр, крибриформ, тубуляр ва метапластик саратон каби камёб гистологик турлари илмий адабиётларда камроқ эътиборга олинган (Lakhani S. 2012). Улар ҳақида маълумотларнинг чекланганлиги ташхис қўйишда қийинчиликларга ва стандарт даволаш чоралари самара бермаслигига олиб келади.

Бугунги кунга келиб, сут беши саратонининг кам учрайдиган шакллари ҳақидаги мавжуд маълумотларнинг аксарияти кичик ретроспектив тадқиқотларга асосланган бўлиб, улар кўпинча клиник амалиёт учун муҳим аҳамиятга эга эмас. Кўплаб жиҳатлари, жумладан, уларнинг молекуляр-генетик профили, биологик табиати ва турли хил даволаш усулларига муносабати ноаниқ бўлиб қолмоқда (Lehmann B. 2021). Бу эса шифокорларни асосланган клиник қарорлар қабул қилиш ва оптимал даволаш стратегиясини танлаш учун зарур бўлган маълумотлар билан етарли даражада таъминланмаслигига олиб келади.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон Фармони.

Ушбу омилларни ҳисобга олганда, мазкур тадқиқот ўзига хос долзарб ўрин тутади. Сут бези саратонининг камёб гистологик турларини чуқур таҳлил қилиш мавжуд билим бўшлиқларини тўлдиришга, ташхис қўйишни яхшилаш ва индивидуал даволаш учун асос бўлиши мумкин бўлган амалий маълумотларни тақдим этишга қаратилган. Ушбу тадқиқот натижалари нафақат мавжуд маълумотлар базасини бойитибгина қолмай, балки кейинги тадқиқотлар ва персоналлашган терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш учун бошланғич нуқта бўлиши мумкин, бу эса камёб шакллар билан оғриган беморларда касаллик оқибатларини яхшилаш учун айниқса муҳимдир (Thenpavan A. 2021).

Бугунги кунга қадар Ўзбекистонда сут бези хавфли ўсмаларининг эпидемиологияси, диагностикаси ва даволаш йўналишлари бўйича илмий-тадқиқот ишлари олиб борилди, жумладан: маҳаллий тарқалган сут бези саратонини даволашнинг такомиллашган йўллари (Л.Т.Алимходжаева 2011); Ўзбекистонда сут бези саратонининг эпидемиологик хусусиятлари (Г.Ф.Мирюсупова 2018); сут бези саратонини ташхислаш, даволаш ва башоратлашда ўсма микромуҳитининг аҳамияти (А.Ж. Каххаров 2023), аммо сут бези саратони камёб гистологик шакллариининг клиник кечиши ва даволаш ёндашувидаги ўзига хосликлари ўрганилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академияси №066.01.03002 «Онкологик касалликлар диагностикаси ва даволашнинг замонавий усуллари» (2018-2022 йй) мавзуси доирасида бажарилган илмий тадқиқот режасига киритилган.

Тадқиқотнинг мақсади: сут бези саратонининг кам учрайдиган гистологик шакллариини даволашдаги индивидуал ёндашувни ишлаб чиқиш дан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

кам учрайдиган гистологик шакллар билан боғлиқ бўлган ҳолатларни аниқлаш учун беморларнинг ёшини, клиник, радиологик ва патоморфологик хусусиятларини ўрганиш;

СБСнинг кам учрайдиган гистологик шакллариининг молекуляр-биологик хусусиятларини аниқлаш мақсадида гормонал рецепторлар (ER, PR) экспрессиясини ва HER2neu статусини аниқлаш учун иммуногистохимёвий таҳлил ўтказиш;

СБСнинг гистологик субтипларига қараб қайталаниш частотасини ўрганиш;

гистологик, молекуляр-биологик хусусиятларга шунингдек, қўлланилган даволаш усулларига қараб, СБСнинг инвазив сут йўли ва кам учрайдиган гистологик субтиплари ўртасидаги рецидивсиз ва умумий яшовчанликнинг қиёсий таҳлили;

сут бези саратонининг кам учрайдиган шакллариини гистологик тури, гормонал рецепторлар ҳолати ва пролиферация даражасини ҳисобга олган

ҳолда беморларнинг индивидуал хусусиятларига йўналтирилган даволаш алгоритмини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти: Диссертация ишида 2011 йилдан 2022 йилгача Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент шаҳар филиалида (РИОваРИАТМ ТШФ) даволанган сут бези саратони ташхиси қўйилган 101 бемор иштирок этди.

Тадқиқотнинг предмети: радиологик, УТТ, патоморфологик ва молекуляр-биологик тадқиқотлар маълумотларини аниқлашдан ташкил топган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида радиологик, гистопатологик, ИГК ва статистик текшириш усуллари фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

юқори пролифератив фаоллик, якқол лимфацитар инфильтрация ҳамда агрессив кам дифференциаллашган ўсиш модели ҳисобига медуляр ва метапластик саратонининг эрта метастазланишига олиб келувчи инвазив сут йўли саратонига нисбатан маҳаллий лимфа тугунларининг зарарланиш даражаси юқори эканлиги исботланган;

сут бези саратони башоратлашда ўсманинг юқори пролифератив фаоллигини кўрсаткичи метапластик саратон учун 22 ни ташкил қилиш ва папиляр саратонда яхшироқ прогнозни намоён қилиши учун 15 ўртача, ўсманинг тури ва Ki-67 нинг қийматига боғлиқлик эканлиги аниқланган;

крибриформ саратон уч карра манфий сут бези саратон билан кечадиган турининг юқори фоизини ташкил қилиши ва унинг рецепторлар экспрессияси йўқлиги ҳисобига қайталаниш даражаси пастлиги исботланган;

сут бези метапластик саратонида пролиферациянинг юқори даражаси ва агрессив ИГК субтиплари мавжудлиги сабабли қайталанишини олдини олиш учун тез-тез мониторинг ўтказиш зарурлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Тадқиқот натижалари сут бези саратони камёб турларининг ультратовуш текшируви ва гистологик хусусиятлари ҳақида батафсилроқ маълумот беради, бу эса шифокорларга аниқроқ қиёсий ташхислаш ва адекват даволаш тактикасини танлашда сезиларли даражада зарурлиги аниқланган.

Ўсманинг молекуляр ва гистологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган даволаш алгоритми ҳар бир бемор учун терапевтик режани оптималлаштириш имконини беради. Натижада, даволаш самарадорлигини ошириш ва қайталаниш хавфини камайтириш мумкин, бу эса саратоннинг камёб шакллари даволашда аниқланган.

Турли хил гистологик турдаги ўсмаларнинг жойлашув ҳолатларини ўрганишни сут безининг специфик соҳаларидаги ўсмаларни кўпроқ мақсадли скрининги ва эрта аниқланишида қўллаш мумкин, бу эса даволанишни ўз вақтида бошлаш ва прогнозни яхшилашни аниқланган.

Рецепторлар ҳолати ва саратоннинг гистологик тури ўртасидаги боғлиқлик ҳақидаги маълумотлар таргет ва гормон терапия тўғрисида қарор

қабул қилиш, самаралироқ даволаш стратегиялари билан таъминлаш ва тегишли дориларни танлашни соддалаштириш учун муҳим маълумотларни аниқлайди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги методологик ёндашув ва объектив клиник-функционал, радиологик, морфологик, молекуляр-биологик ва статистик тадқиқот усулларининг натижалари билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, мазкур тадқиқот сут беzi саратонининг медуляр, крибриформ, тубуляр ва метапластик каби камёб гистологик турлари ҳақидаги тушунчани сезиларли даражада кенгайтиради. Ушбу ўсмаларнинг ультратовуш хусусиятлари батафсил таҳлил қилинди, бу мавжуд билимларни янада бойитиш ва ушбу соҳада кейинги тадқиқотларни ўтказиш учун асос яратади, шунингдек, олинган натижалар прогнозлаш ва терапевтик режалаштиришда рецепторлар ҳолати (ER, PR, HER2neu) муҳим эканлигини таъкидлайди ва молекуляр субтиплар ва гистологик хусусиятлар ўртасидаги ўрнатилган алоқалар ўсмаларнинг биологик табиатини ўрганиш учун янги истиқболларни очади ундан ташқари ушбу тадқиқот сут беzi саратони камёб шакллариининг патогенези ва ривожланишига қаратилган келгусидаги илмий ишлар учун асос бўлиб хизмат қилади ҳамда тадқиқотчилар ва клиницистлар томонидан фойдаланиладиган билимлар базасига ўз ҳиссасини қўшади.

Амалий аҳамияти шундаки, тадқиқот натижалари, биринчи навбатда, сут беzi саратонига ташхис қўйиш ва даволашни такомиллаштиришда сезиларли амалий қўлланмаларга эга, радиологик, гистологик ва ИГК текширувлардаги батафсил хусусиятлар шифокорларга касалликнинг камёб шакллариини аниқроқ ташхислашда ёрдам беради, бу эса оптимал даволаш тактикасини танлашни осонлаштиради ва ўсмаларнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган даволаш алгоритми терапевтик ёндашувларни индивидуаллаштириш, уларнинг самарадорлигини ошириш ва қайталаниш эҳтимолини камайтириш имконини беради, ундан ташқари ушбу маълумотлар, айниқса, кўп тармоқли жамоада иштирок этувчи тиббий онкологлар, жарроҳлар ва рентгенологлар учун фойдали ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилинганлиги. Сут беzi саратонининг кам учрайдиган гистологик шакллариини даволашга персоналлашган ёндавуш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: юқори пролифератив фаоллик, яққол лимфацитар инфильтрация ҳамда агрессив кам дифференциаллашган ўсиш модели ҳисобига медуляр ва метапластик саратонининг эрта метастазланишига олиб келувчи инвазив сут йўли саратонига нисбатан маҳаллий лимфа тугунларининг зарарланиш даражаси юқори эканлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилоят филиалининг 2024 йил 13 апрелдаги 46-I-сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят

филиалининг 2024 йил 22 апрелдаги 26-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Сут беи саратонини янада самарали ташхислаш ва даволаш натижасида касалланиш ва ўлим кўрсаткичини пасайтириш аҳоли ўртасида ногиронлик даражасини камайитириш сингари муҳим ижтимоий аҳамиятга эга ҳисобланади. *Иқтисодий самарадорлиги:* Шунингдек, у соғлиқни сақлаш тизимида молиявий юкламани камайитириши, касалликларнинг оғир шакллари узоқ муддатли даволаш харажатларини 9,0% камайитириши мумкин. *Хулоса:* Тадқиқот маълумотларига асосланган тавсияларни муваффаиятли амалга ошириш мамлакатда аҳоли саломатлигини умумий даражасини яхшилашга ёрдам беради;

иккинчи илмий янгилик: сут беи саратони башоратлашда ўсманинг юқори пролифератив фаоллигини кўрсаткичи метапластик саратон учун 22 ни ташкил қилиш ва папиляр саратонда яхшироқ прогнозни намоён қилиши учун 15 ўртача ўсманинг тури ва Ki-67 нинг қийматида боғлиқлик эканлиги аниқланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилоят филиалининг 2024 йил 13 апрелдаги 46-I-сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят филиалининг 2024 йил 22 апрелдаги 26-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* олинган маълумотлар беморларнинг клиник натижалари ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган индивидуал терапевтик ёндашувларни яратишга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлик:* давлат бюджети маблағларини 9,5 фоизга тежашга эришилди. *Хулоса:* ўсманинг тури Ki-67 даражасини ҳисобга олган ҳолда прогностик моделларни такомиллаштириш беморларнинг умр кўриш давомийлигини ошириш ва касалхонада қолиш вақтини 2-3 кунга қисқартиради.

учинчи илмий янгилик: крибриформ саратон уч карра манфий сут беи саратон билан кечадиган турининг юқори фоизини ташкил қилиши ва унинг рецепторлар экспрессияси йўқлиги ҳисобига қайталаниш даражаси пастлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилоят филиалининг 2024 йил 13 апрелдаги 46-I-сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят филиалининг 2024 йил 22 апрелдаги 26-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот клиницистларга даволаш қарорларини қабул қилиш учун янги воситаларни тақдим этади, шу жумладан ўсманинг молекуляр биологик рецепторлари ҳолатини баҳолаш, бу кимётерапия, гормон терапия ва таргет терапия усуллари танлашда фойдали бўлиши мумкин. *Иқтисодий самарадорлик:*

давлат бюджети маблағларини 7,0 фоизга тежашга эришилди. *Хулоса:* тадқиқот терапияни режалаштиришда рецепторлар экспрессияси ҳолатини баҳолашнинг муҳимлигини таъкидлайди, бу даволаш натижаларини яхшилаш ва яшовчанлик самарадорлигини оширишга имкон беради, бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайти ҳамда касалхонада қолиш вақтини 2-3 кунга қисқартириш орқали ҳар бир бемор учун бюджет маблағларининг 16,0 фоизини тежайди;

тўртинчи илмий янгилик: сут бези метапластик саратонида пролиферациянинг юқори даражаси ва агрессив ИГК субтиплари мавжудлиги сабабли қайталанишини олдини олиш учун тез-тез мониторинг ўтказиш зарурлиги исботланганлиги. Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Хоразм вилоят филиалининг 2024 йил 13 апрелдаги 46-I-сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилоят филиалининг 2024 йил 22 апрелдаги 26-сонли буйруғи билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ушбу тадқиқот беморларнинг ҳаёт сифатини янада аниқ ва самарали терапевтик стратегиялар орқали яхшилайти, бу эса ножўя таъсирларни камайтиришга ва беморлар психологик ҳолатини яхшилашга олиб келади. *Иқтисодий самарадорлик:* янги усулнинг жорий этилиши аниқроқ прогнозлаш ҳисобига даволаш харажатларини камайтириш ва беморларнинг айрим кичик гуруҳлари учун самарасиз ёки кераксиз (ортиқча) бўлиши мумкин бўлган ортиқча муолажалар ва даволаш усуллариини камайтириш имконини беради. *Хулоса:* янги усулни жорий этиш, беморларнинг самарасиз ёки кераксиз (ортиқча) бўлиши мумкин бўлган ортиқча муолажалар ва даволаш усуллариини аниқроқ башорат қилиш ва камайтириш орқали даволаш харажатларини 15,5 фоизга камайтириш имконини беради;

Г.М. Джуманиязованинг «Сут бези саратонининг кам учрайдиган гистологик шакллариини даволашга персоналлашган ёндашув» мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгилик бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Тошкент тиббиёт академиясиининг 2024 йилдаги 6-декабрдаги 09/22677-сон хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган.

Илмий натижаларнинг апробацияси. Ушбу тадқиқотнинг натижалари 6 илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан, 5 халқаро ва 1 республика конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг нашр этилганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 14 та илмий мақола чоп этилган бўлиб, шундан: 3 та журнал мақолалари, шу жумладан диссертацияларининг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган 2 та Республика ва 1 та хорижий журналларда, 1 та услубий тавсиянома, 10 та тезислар нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилик ва амалий натижалар келтирилган, олинган маълумотларнинг илмий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши очиб берилган.

Диссертациясининг **«Сут беи саратонининг кам учрайдиган гистологик шакллари мавжуд беморларни даволаш ва ташхислашдаги ёндашув тенденциялари ва хусусиятлари (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида СБС кам учрайдиган гистологик шакллариининг ҳозирги эпидемиологик ҳолати, замонавий диагностика ва даволаш турлари тўғрисида илмий маълумотлар чуқур таҳлил қилинган, уларни умумлаштириш ва тизимлаштириш амалга оширилган. Ушбу муаммога бағишланган маҳаллий ва хорижий адабиётлар ўрганилган, СБС кам учрайдиган гистологик шакллариини даволаш турлари ва уларнинг касалликларга таъсирини ўрганиш муаммосининг ҳозирги ҳолати кўриб чиқилган, кейинги ечимларни талаб қиладиган долзарб масалалар шакллантирилган. Адабиётларни таҳлил қилиш натижасида илмий тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари аниқланган.

Диссертациянинг **«Клиник материалнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва фойдаланилган тадқиқот усуллариининг умумий тавсифи берилган. СБС кам учрайдиган гистологик шакллари билан оғриган беморларни турли клиник ва гистологик хусусиятларини ва уларнинг тана вазн индекси, хайз кўриш функцияси ва бошқа клиник морфологик ва молекуляр-биологик омиллар билан боғлиқлигини ўрганиш учун биз Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали маммология бўлимида даволанган 101 бемордан иборат гуруҳ шакллантирдик. Беморларнинг ўртача ёши 53 ёшдан 65 ёшгача ташкил қилди. Тадқиқот иштирокчилари клиник натижалар асосида икки прогностик гуруҳга ажратилди. I гуруҳ асосий гуруҳ унга СБС нинг кам учрайдиган гистологик турлари бор 75 нафар беморлар, II гуруҳ назорат гуруҳи бўлиб инвазив сут йўли саратони ташхиси қўйилган 26 нафар беморлар танлаб олинди.

Намуна ҳажми махсус формулалар орқали аниқланганда, беморлар сони 26 нафар ва ундан юқори бўлганда ишончлилиқ даражаси тўғри

бўлиши аниқланди.

Диссертация ишимизда сут бези саратонининг куйидаги гистологик вариантлари: инвазив сут йули саратони 26 (25,7%), крибриформ 23 (22,8%), медуляр 9 (8,9%), метапластик 9 (8,9%), папиляр 1 (1,0%) шиллиқ саратони 23 (22,8%), тубуляр 10 (9,9%) танлаб олинган.

Сут безида ҳавфли ўсманинг жойлашган жойини аниқлаш учун тадқиқот доирасида сут безини УТТ ва маммография текшируви ўтказилди. Диагностик УТТ конвекс ва чизикли датчиклар билан жихозланган эксперт класс ультратовуш аппарати Mindray DC-40 ёрдамида 7,5-12 МГц да амалга оширилди. Энг асосий УТТ характеристикалари ўсманинг структураси гетероген 24 (23,8%), гомоген 77 (76,2%) ҳолатда, ўсманинг эхогенлиги сезирарли 1 (1,0%), юқори 7 (6,9%), паст 50 (49,5%), ўртача 43 (42,6%) ҳолатда, орқа сояланишнинг мавжудлиги 49 (48,5%) аниқланиб, 52 (51,5%) ҳолатда сояланиш аниқланмади. Маҳаллий лимфа тугунларининг зарарланиши 41 (40,6%), ҳолатда аниқланиб, 60 (59,4%) ҳолатда зарарланиш кайд этилмади. Гиперэхоген халқа 32 (37,7%) ҳолларда аниқланиб, қолган 69 (68,3%) ҳолатда аниқланмади.

Маммография текшируви иккита асосий проекцияда олинди: 1-тўғридан-тўғри, 2-медиолатерал. Маммография текшируви орқали 16 та беморда микрокальцификациялар борлиги аниқланди ва 85 нафар беморда бу ҳолат аниқланмади.

Беморларни баҳолаш ва ўсма жараёнининг босқичига қараб тақсимлашда Саратон касаллигини ўрганиш бўйича Америка Саратонга қарши жамиятининг (American Joint Committee of Cancer – AJCC 2018 йил 8-нашри) стратификацияси қўлланилди. 1-жадвалда TNM таснифига кўра, Т ва N мезонлари бўйича сут бези саратони таснифининг қисқача мазмуни келтирилган. 6 та беморда (5,9%) ўсма 2 см ўлчамда бўлиб, 95% ишончлилик интервали (95% CI) 2,2% дан 12,5% гача бўлган, бу намунадаги бундай ўсмаларни аниқлаш даражаси пастлигини кўрсатади. Энг кенг тарқалган тоифадаги 62 бемор (61,4%) T2 сифатида таснифланган, бу ерда ўсма 2 см дан катта, лекин 5 см дан кам, кенг 95% CI 51,2% дан 70,9% гача. Бу шуни кўрсатадики, эрта аниқланган сут бези саратони ҳолатларининг аксарияти ушбу тоифага киради. 11 беморда (10,9%) ўсмалар > 5 см, 95% CI 5,6% дан 18,7% гача. Бу касалликнинг янада агрессив намоён бўлишини кўрсатади. 22 беморда (21,8%) кўкрак қафаси деворига ёки териға ўсма инвазия қилган бўлиб, 95% CI 14,2% дан 31,1% гача бўлган.

N мезони метастазларнинг мавжудлигига қараб маҳаллий лимфа тугунларининг ҳолатини кўрсатади. 19 беморда (18,8%) маҳаллий лимфа тугунларида метастазлар йўқ, 95% CI 11,7% дан 27,8% гача. Бу ҳозирги вақтда саратон тарқалишининг нисбатан паст даражасини кўрсатади. 75 бемор (74,3%) 1-3 маҳаллий лимфа тугунларида метастазлар бўлиб, 95% CI 64,6% дан 82,4% гача. Ушбу тоифа намунанинг асосий қисмини ташкил этди ва шу билан ушбу гуруҳдаги лимфа тугунларининг ҳолатини баҳолашнинг юқори долзарблигини кўрсатди. 6 беморда (5,9%) 4-9 та маҳаллий лимфа

тугунларида метастазлар мавжуд бўлиб, 95% CI 2,2% дан 12,5% гача, бу ушбу намунада нисбатан кам учрайдиган ҳолатдир. 1 беморда (1,0%) 10 ёки ундан ортиқ маҳаллий лимфа тугунларида метастазлар мавжуд бўлиб, 95% CI 0,0% дан 5,4% гача. Бу ушбу тоифага кирадиган касалликнинг жуда юқори даражадаги инвазивлиги ва агрессивлигини кўрсатади. (1-жадвалга қаранг)

1-жадвал

Тадқиқот иштирокчилари орасида Т ва N мезони таҳлили

Кўрсаткичлар	Категориялар	Абс.	%	95% ДИ
Т мезони	Т 1	6	5,9	2,2 – 12,5
	Т 2	62	61,4	51,2 – 70,9
	Т 3	11	10,9	5,6 – 18,7
	Т 4	22	21,8	14,2 – 31,1
N мезони	N 0	19	18,8	11,7 – 27,8
	N 1	75	74,3	64,6 – 82,4
	N 2	6	5,9	2,2 – 12,5
	N 3	1	1,0	0,0 – 5,4

Ўсма тўқима рецептор экспрессияси аниқлаш мақсадида иммуногистокимёвий текшириш ўтказилди. Мазкур усулга мос ҳолда иммуногистокимёвий тадқиқотлар МЧЖ Medoifarm «PREMIUM DIAGNOSTICS» ташхислаш клиникаси базасида олиб борилди. Архив материалларининг иммуногистокимёвий тадқиқотлари Тошкент шаҳар Учтепа тумани, Уйғур кўчаси 618-А уйида жойлашган, МЧЖ «Premium Diagnostics» лаборатория шароитларида олиб борилди.

Текширув натижаларига кўра иммуногистокимёвий субтиплар: HER2neu мусбат ҳолати 30 (29,7%), люминал В тип 20 (19,8%), люминал А тип 19 (18,8%), УКМСБС 32 (31,7%) натижалари олинди. (2-жадвалга қаранг)

2-жадвал

Ўсма жараёнининг тўқима тузилишини иммуногистокимёвий текшириш натижалари

Кўрсаткичлар	Категориялар	Абс.	%	95% ДИ
ИГК субтипи	HER2neu	30	29,7	21,0 – 39,6
	люминал В тип	20	19,8	12,5 – 28,9
	люминал А тип	19	18,8	11,7 – 27,8
	УКМСБС	32	31,7	22,8 – 41,7
ER рецептори	манфий ҳолат	62	61,4	51,2 – 70,9
	мусбат ҳолат	39	38,6	29,1 – 48,8
PR рецептори	манфий ҳолат	62	61,4	51,2 – 70,9
	мусбат ҳолат	39	38,6	29,1 – 48,8
HER2neu ҳолати	манфий ҳолат	71	70,3	60,4 – 79,0
	мусбат ҳолат	30	29,7	21,0 – 39,6
Пролиферация даражаси	пролиферация даражаси юқори	23	22,8	15,0 – 32,2
	пролиферация даражаси паст	23	22,8	15,0 – 32,2
	пролиферация даражаси ўртача	55	54,5	44,2 – 64,4

Ki-67 индекси юқори даражаси 23 (22,8%) ҳолатда, паст даражаси 23 (22,8%) ҳолатда ва ўртача пролиферация даражаси 55 (54,5%) ҳолатларда аниқланди.

Диссертациянинг «Сут беzi саратонининг кам учрайдиган гистологик турларининг клиник-диагностик хусусиятларининг таҳлили» деб номланган учинчи бобида диссертация ишининг клиник-диагностик хусусиятларни таҳлил қилишда гистологик турлар ва турли клиник ва диагностик параметрлар (ёш, тана массаси индекси, ўсма локализацияси, ультратовуш характеристикалари ва бошқалар) ўртасидаги боғлиқликларнинг батафсил таҳлили ўтказилган.

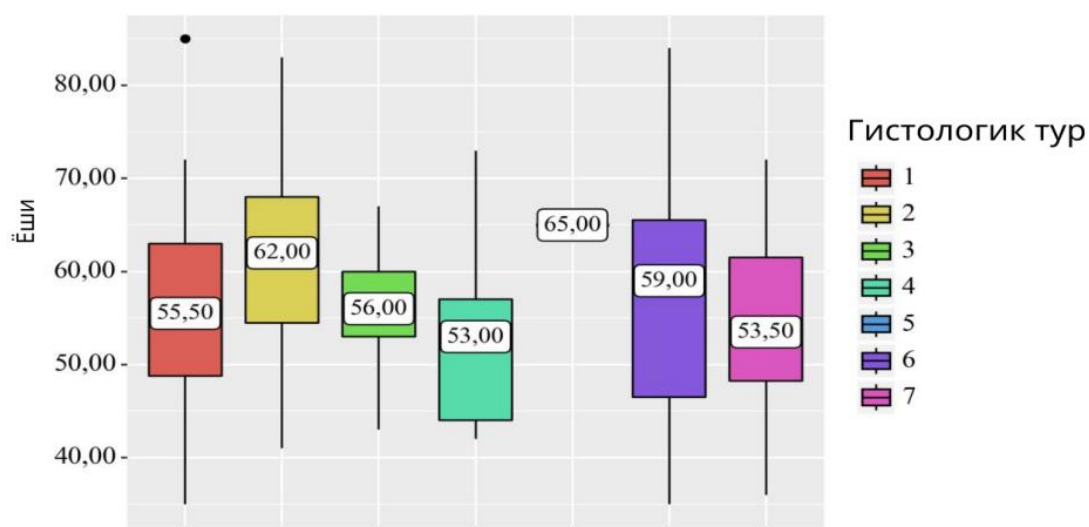
Ушбу бобда сут беzi саратонининг гистологик турига кўра беморлар ёши таҳлил қилинди. (1-расмга қаранг)

Таҳлил қилиш учун биз параметрли бўлмаган статистик усул - Краскал-Уоллис тестидан фойдаландик, бу бизга бир нечта мустақил намуналар орасидаги фарқларни баҳолаш имконини беради.

Таҳлиллар натижасида сут беzi саратонининг турли гистологик турлари билан оғриган беморларнинг ўртача (M) ёши 53 ёшдан 65 ёшгача бўлган. Энг юқори ўртача ёш папиляр саратон билан оғриган беморларда (65 ёш) кузатилган, аммо шуни таъкидлаш керакки, ушбу турдаги намуна фақат битта ҳолатдан иборат. Энг паст ўртача ёш метастатик саратон билан оғриган беморларда (53 ёш) кузатилди.

Гистологик турлар орасида ёш кўрсаткичларидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатмади ($p=0,535$). Ушбу p қиймати тадқиқот асосида беморнинг ёши ушбу намунадаги гистологик саратон турларининг тарқалишига сезиларли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатади.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқотга кўра бемор ёшини СБСнинг турли гистологик турлари орасида сезиларли даражада фарқ қилувчи омил сифатида кўриб чиқиш мумкин эмас деган хулосага келиш мумкин.



1-расм. Гистологик турларга қараб ёш таҳлили (1-инвазив сут йўли саратони, 2-крибриформ саратон, 3-медуляр саратон, 4-метастатик саратон, 5-папиляр саратон, 6-шиллик саратон, 7-тубуляр саратон)

Ушбу тадқиқотда сут беzi саратонининг турли гистологик турлари мавжуд беморларда кўп ўчоқли ва бир ўчоқли шакллар тақсимланиш тенденциясини аниқлаш учун ўсмаларнинг ўсиш шакли таҳлил қилинди. Натижалар саратон турлари ўртасида ўсиш шакллари фарқланишини кўрсатди. (3-жадвалга қаранг)

3-жадвал

Сут беzi саратонининг турли гистологик турлари орасида ўсманинг ўсиш шакли таҳлили

Кўрсаткичлар	Категориялар	Ўсиш шакли		χ^2	df	P
		Кўп ўчоқли	Бир ўчоқли			
Гистологик тури:	инвазив сут йўли саратони	8 (30,8)	18 (69,2)	6,466	6	0,373
	крибриформ саратон	6 (26,1)	17 (73,9)			
	медуляр саратон	2 (22,2)	7 (77,8)			
	метапластик саратон	6 (66,7)	3 (33,3)			
	папиляр саратон	0 (0,0)	1 (100,0)			
	шиллик саратони	9 (39,1)	14 (60,9)			
	тубуляр саратон	4 (40,0)	6 (60,0)			

Юқорида келтирилган жадвалдан шундай хулоса қилиш мумкинки инвазив сут йўли саратони билан касалланган беморлар орасида ўсмаларнинг 30,8% кўп ўчоқли, 69,2% эса бир ўчоқли эканлиги кузатилди. Бу шуни англатадики, ушбу гуруҳда бир ўчоқли шакл устунлик қилади.

Крибриформ саратон гуруҳида ўсмаларнинг 26,1% кўп ўчоқли шаклга эга бўлса, бир ўчоқли 73,9%. Худди шундай, медуляр саратонда кўп ўчоқли ўсмалар 22,2% ни ташкил қилади, бу ҳам бир ўчоқли шаклларнинг (77,8%) устунлигини кўрсатади.

Метапластик саратон кўп ўчоқли шаклнинг энг юқори частотасини кўрсатди 66,7%, ўсмаларнинг 33,3% эса бир ўчоқли шаклга эга. Бу метапластик саратоннинг кўп ўчоқли ривожланишга мойиллигини кўрсатиши мумкин.

Папиляр саратон мавжуд беморда ягона ҳолат бир ўчоқли шаклни кўрсатди. Шиллик саратони гуруҳида 39,1% кўп ўчоқли шаклга эга, 60,9% эса бир ўчоқлидир.

Тубуляр саратонда ўсмаларнинг 40% кўп ўчоқли, 60% эса бир ўчоқлидир. Умуман олганда, тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, сут беzi саратонининг кўпгина гистологик турлари асосан бир ўчоқли ўсиш

шаклига эга, аммо метастазик саратон бошқа турлардан кўп ўчоқли ўсмаларнинг устунлиги билан ажралиб туради. Ушбу маълумотлар ўсмаларнинг биологиясини тушуниш, шунингдек, сут бези саратонининг турли гистологик субтиплари мавжуд беморларда келгуси индивидуал даволаш ва оқибатларни прогноз қилиш учун муҳим бўлиши мумкин.

Ушбу тадқиқотда турли хил гистологик турдаги СБС мавжуд беморларда маҳаллий лимфа тугунларининг зарарланиши таҳлил қилинди. Ушбу таҳлилнинг мақсади саратон тури ва касалликнинг босқичини баҳолашда ва натижани башорат қилишда муҳим роль ўйнайдиган лимфа тугунларининг зарарланиши мавжудлиги ўртасидаги муносабатни ўрганиш эди. (4-жадвалга қаранг)

4-жадвал

Маҳаллий лимфа тугунларининг зарарланиш таҳлили натижалари

Кўрсаткичлар	Категориялар	Маҳаллий лимфа тугунларининг зарарланиши		χ^2	Df	P
		Мавжуд	Мавжуд эмас			
Гистологик тури:	инвазив сут йўли саратони	8 (30,8)	18 (69,2)	5,66	6	0,462
	крибриформ саратон	11 (47,8)	12 (52,2)			
	медуляр саратон	4 (44,4)	5 (55,6)			
	метастазик саратон	5 (55,6)	4 (44,4)			
	папиляр саратон	0 (0,0)	1 (100,0)			
	шиллик саратони	7 (30,4)	16 (69,6)			
	тубуляр саратон	6 (60,0)	4 (40,0)			

Таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, инвазив сут йўли саратони мавжуд беморларнинг 30,8 фоизда маҳаллий лимфа тугунлари зарарланиши кузатилган, 69,2% да эса кузатилмаган. Бу шуни кўрсатадики, ушбу саратон турига чалинган беморларнинг учдан бирдан камроғида лимфа тугунларининг зарарланиши мавжуд. Крибриформ саратон учун беморларнинг 47,8% да лимфа тугунларининг зарарланиши кузатилган, бу инвазив сут йўли саратони билан солиштирганда лимфа тугунларининг зарарланиши юқорилигини кўрсатади. Медуляр саратон гуруҳида ўсмаларнинг 44,4% лимфа тугуни зарарланишини кўрсатди, бу ушбу турда ҳам зарарланиш эҳтимоли мавжудлигини тасдиқлайди.

Метастазик саратонда 55,6% ни ташкил этди, бу лимфа тугунларининг сезиларли даражада зарарланишини кўрсатади. Папиляр саратонда ҳеч қандай зарарланиш бўлмаган битта ҳолат қайд этилган. Шиллик саратони гуруҳида беморларнинг 30,4% инвазив сут йўли саратони даражасига ўхшаш зарарланишга эга эди. Ниҳоят, тубуляр саратоннинг 60% да лимфа тугунлари

зарарланишининг энг юқори частотаси кузатилди, бу ушбу субтипда лимфа тугунларининг зарарланиш хавфи юқори эканлигини кўрсатади.

Хулоса қилиб айтганда, таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, маҳаллий лимфа тугунларининг зарарланиши сут беи саратонининг гистологик турига қараб ўзгаради. Крибриформ, медуляр ва метапластик саратонлар инвазив сут йўли саратонлари билан солиштирилганда юқори даражадаги зарарланишни намоён қилади. Ушбу маълумотлар клиник амалиёт учун муҳим бўлиши мумкин, чунки лимфа тугунларининг зарарланиши даволаш тактикасига таъсир қилувчи ва натижаларни башорат қилувчи жиддий прогностик омил ҳисобланади.

Диссертациянинг **«Кам учрайдиган гистологик шакллarning гистологик ва молекуляр биологик хусусиятларини таҳлил қилиш ва даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш»** деб номланган тўртинчи бобида СБСнинг гистологик турига кўра Т мезони таҳлили ўтказилди.

Ушбу тадқиқотда сут беи саратонининг гистологик турига кўра Т мезони таҳлил қилинди. Ушбу таҳлилнинг мақсади турли хил саратон субтиплари ўсма ўлчами ва жойлашувини аниқлаш учун қўлланиладиган Т мезонига кўра таснифга қандай таъсир қилишини ўрганиш эди.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, инвазив сут йўли саратони мавжуд беморларда Т1 босқич ҳолатлари йўқ. Ўсмаларнинг 80,8% Т2 босқичда, 7,7% Т3 ва 11,5% Т4 босқичида бўлган.

Шунингдек, крибриформ саратон гуруҳида Т1 ҳолатлари қайд этилмаган; Ўсмаларнинг 65,2% Т2, 13% Т3 ва 21,7% Т4 босқичига тўғри келди. Т2 ва Т4 босқичларининг частотаси, шунингдек, саратоннинг ушбу турида чекланган тарқалишнинг умумий намунасини кўрсатди.

Медуляр саратонда барча босқич ҳолатлари қайд этилган: 11,1% Т1, 44,4% Т2, 11,1% Т3 ва 33,3% Т4 бўлиб, бу кўпроқ турли хил босқичлар тақсимотини кўрсатади.

Метапластик саратон Т1 босқичида 11,1%, Т2да 33,3%, Т3да 22,2% ва Т4да 33,3% ни кўрсатди, бу ҳам ушбу гуруҳдаги ўсма босқичларида баъзи ўзгарувчанликларни кўрсатади. Папиляр саратонда Т4 босқичидаги фақат битта ҳолат қайд этилган бўлиб, бошқа босқичлар кузатилмади.

Шиллиқ саратони гуруҳида ўсмаларнинг 8,7% Т1, 56,5% Т2, 8,7% Т3 ва 26,1% Т4 бўлиб, Т2 босқичининг устунлигини тасдиқлайди. Тубуляр саратон қуйидаги ҳолатни кўрсатди: Т1 20%, Т2 60%, Т3 10% ва Т4 10%, бу эрта босқичдаги ўсмаларнинг сезиларли даражада мавжудлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, сут беи саратонининг турли гистологик турлари орасида Т мезони тақсимоти фарқ қилади. Инвазив сут йўли, крибриформ ва шиллиқ саратони аксарият ҳолатларда Т2 ва Т4 босқичларида тўпланган, медуляр ва метапластик саратонлар эса кенгрок микёсдаги босқичларни кўрсатади. Ушбу маълумотлар клиник амалиёт учун муҳим аҳамиятга эга, чунки ўсма босқичини тушуниш сут беи саратони билан оғриган беморларда оптимал даволаш стратегиясини танлаш ва оқибатларни башорат қилиш учун жуда муҳимдир.

СБСнинг гистологик турига қараб N мезонининг таҳлили ўтказилди. Ушбу тадқиқотда СБС гистологик турига қараб N мезонини таҳлил қилинди. Ушбу мезон ўсманинг тарқалиш даражасини баҳолашга, шунингдек унинг табиати ва даволаш стратегиясини танлашга имкон беради.

Таҳлил натижалари саратоннинг турли гистологик турлари орасида N мезонига кўра тақсимланишни кўрсатади. Инвазив сут йўли саратони билан оғриган гуруҳда беморларнинг 30,8% N0 босқичида, 61,5% N1 босқичида 7,7% N2 босқичида бўлган. Ҳеч бир беморда N3 босқичи кузатилмади.

Крибриформ саратон гуруҳида ўсмаларнинг 17,4% N0, 78,3% N1 ва 4,3% N2 эди. Бу битта лимфа тугунлари зарарланган беморларнинг жуда юқори фоизини кўрсатади. Медуляр саратонда 22,2% N0 босқич ва 77,8% N1 босқич бўлиб, лимфа тугунлари сезиларли даражада катталашмаган бирламчи зарарланишлар устунлигини кўрсатади.

Метапластик саратонда 100% N1 босқичи кузатилди, бу ушбу гуруҳдаги лимфа тугунларининг зарарланиш эҳтимоллиги юқори эканлигини кўрсатади. Папиляр саратонда N1 босқичидаги фақат битта ҳолат кузатилди, бошқа босқичларда қайд этилган ҳолатлар йўқ. Шиллик саратони мавжуд беморлар орасида 13,0% N0 босқич, 73,9% N1 босқич, 8,7% N2 ва 4,3% N3 босқич мавжуд бўлиб, бу ушбу гуруҳда босқичларнинг хилма-хиллигини намоён қилади.

Ниҳоят, тубуляр саратон гуруҳида 20% N0, 70% N1 ва 10% N2 бор бўлиб, бу ушбу субтипда лимфа тугунларининг зарарланиши нисбатан паст даражада эканлигини тасдиқлайди.

Хулоса қилиб айтидиган бўлсак, таҳлил натижалари шунини кўрсатадики, сут беши саратони гистологик турларининг кўпчилигида яқка лимфа тугунларининг зарарланиши (N1) юқори бўлиб, N3 босқичи эса ўрганилаётган турларнинг бирортасида кузатилмади. Бу намунанинг асосан маҳаллий лимфа тугунлари билан чегараланган ўсмалар намоён бўлганлигини кўрсатади, бу эса даволаш ва башорат қилишдаги клиник ёндашувни эътиборга олишда муҳим ҳисобланади. Ушбу муносабатларни тушуниш даволаш усуллари танлашга ва қайталаниш хавфини баҳолашга ёрдам беради.

Ушбу тадқиқотда ўсманинг гистологик турига кўра сут беши саратони ИГК субтипи таҳлили ўтказилди. Ушбу таҳлилнинг асосий мақсади ИГК субтиплари ва саратоннинг турли гистологик субтиплари ўртасидаги муносабатларни аниқлаш эди, бу прогнозни аниқлаш ва даволаш стратегиясини ишлаб чиқишга ёрдам беради.

Натижалар шунини кўрсатадики, инвазив сут йўли саратони мавжуд беморларнинг 23,1% да HER2neu субтипи, 30,8% да люминал В тип, 23,1% да люминал А тури ва 23,1% УКМСБСга эга эди. Бу ушбу гуруҳдаги ИГК субтиплари етарлича мувозанатли тақсимланганлигини кўрсатади.

Крибриформ саратон гуруҳида беморларнинг 26,1% HER2neu, 8,7% люминал В тип, 21,7% люминал А тури ва 43,5% УКМСБС бор эди. УКМСБСнинг юқори фоизи ушбу субтипнинг агрессив эканлигини кўрсатади.

Медуляр саратони натижаларида HER2neu субтипи 66,7% ни кўрсатди, люминал В турдаги ҳолатлар мавжуд эмас, люминал А тури 11,1% ва УКМСБС 22,2%. Бу саратоннинг ушбу турида HER2neuning устунлигини кўрсатиши мумкин ва медуляр саратон ушбу хусусиятлари асосида даволаниш имкониятига эгадир.

Метапластик саратонда HER2neu субтипи 22,2%, люминал В субтипи 22,2% ва УКМСБС 55,6% ни кўрсатди, бу эса агрессивлик билан боғлиқ сезиларли микдорни намоён қилади.

Папиляр саратон биргина ҳолатда (100%) люминал В типини кўрсатди, бу кичик намуна ҳажмини ҳисобга олган ҳолда ушбу гуруҳдаги бошқа субтипларни таҳлил қилишни инкор этади.

Шиллиқ саратони HER2neu субтипида 26,1%, люминал В типиди 17,4%, люминал А типиди 21,7% ва УКМСБСда 34,8% ни кўрсатади. Бу шунингдек, ушбу туптип орасида турли характерли хусусиятлар мавжудлигини кўрсатди.

Ниҳоят, тубуляр саратонда HER2neu субтип 40%, люминал В типиди 30%, люминал А типиди 20% ва УКМСБС 10% ни кўрсатди.

Умуман олганда, таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, сут беши саратонининг ИГК субтиплари турли гистологик турларга кўра фарқланади. Субтипларни тақсимланиш хусусиятлари, масалан, крибриформ ва метапластик саратонлар орасида УКМСБСнинг юқори частотаси, бу ҳолатларда даволанишга янада агрессив ёндашув зарурлигини кўрсатиши мумкин. Гистологик ва ИГК субтиплар ўртасидаги боғлиқликни тушуниш сут беши саратони билан оғриган беморларда энг тўғри даволаш усуллари танлашга ва оқибатларни башорат қилишга ёрдам беради.

HER2neu ҳолатини таҳлил қилиш сут беши саратонининг гистологик турига қараб ўтказилди. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, инвазив сут йўли саратони мавжуд беморлар орасида 76,9% манфий HER2neu ҳолатига эга, 23,1% эса мусбат ҳолатни кўрсатди. Бу шуни кўрсатадики, ушбу саратон турига эга бўлган беморларнинг аксарияти HER2neuni ортикча экспрессия қилмайди.

Крибриформ саратон гуруҳида беморларнинг 73,9% манфий ҳолатга эга, 26,1% эса мусбат ҳолатга эга эди. Бу ҳам манфий ҳолатга эга бўлган юқори фоизни кўрсатади, аммо мусбат ва манфий ҳолат ўртасидаги фарқ инвазив сут йўли саратонига қараганда каттароқдир.

Медуляр саратони 33,3% манфий ва 66,7% мусбат кўрсатди, бу юқори HER2neu даражасини кўрсатади ва ушбу гуруҳда янада агрессив касалликни намоён қилиши мумкин.

Метапластик саратон 77,8% манфий ҳолатга ва 22,2% мусбат ҳолатга эга бўлиб, бу яна манфий ҳолатнинг устунлигини кўрсатади, аммо медуляр саратонга қараганда мусбат ҳолатлар камроқ аҳамиятга эга.

Папиляр саратон касаллигида HER2neu мусбатлигини (100%) кўрсатадиган фақат битта ҳолат мавжуд бўлиб, бу гуруҳни камёб қилади, аммо кичик намуна ҳажми туфайли кенг қамровли хулосалар чиқаришга имкон бермайди.

Шиллиқ саратони гуруҳи 73,9% манфий ҳолатга, 26,1% эса мусбат ҳолатга

эга бўлиб, бу крибриформ саратон натижаларини акс эттиради.

СБСнинг гистологик турига қараб қайталаниш жараёнини таҳлил қилдик. Ушбу тадқиқот ўсманнинг гистологик турига қараб СБС қайталаниш жараёнини таҳлил қилди. Ушбу таҳлилнинг мақсади касалликнинг прогнозини баҳолашга ва даволаш усуллари ишлаб чиқишга ёрдам берадиган турли хил саратон субтипларида қайталаниш қанчалик тез-тез содир бўлишини аниқлаш эди.

Таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, инвазив сут йўли саратони билан оғриган беморлар орасида 26,9% ҳолларда қайталаниш билан бирга бўлган, 73,1% ҳолларда эса такрорий қайталаниш кузатилмаган. Бу шуни кўрсатадики, ушбу кичик турдаги беморларнинг сезиларли қисми саратон касаллигининг қайталанишига эга, аммо аксарият ҳолларда касалликнинг қайталаниши кузатилмаган. (5-жадвалга қаранг)

5-жадвал

СБСнинг гистологик турига қараб қайталаниш жараёнини таҳлили

Кўрсаткичлар	Категориялар	Қайталаниш жараёни		χ^2	Df	P
		Мавжуд	Мавжуд эмас			
Гистологик тури:	инвазив сут йўли саратони	7 (26,9)	19 (73,1)	5,605	6	0,469
	крибриформ саратон	3 (13,0)	20 (87,0)			
	медуляр саратон	2 (22,2)	7 (77,8)			
	метапластик саратон	4 (44,4)	5 (55,6)			
	папиляр саратон	0 (0,0)	1 (100,0)			
	шиллик саратони	3 (13,0)	20 (87,0)			
	тубуляр саратон	2 (20,0)	8 (80,0)			

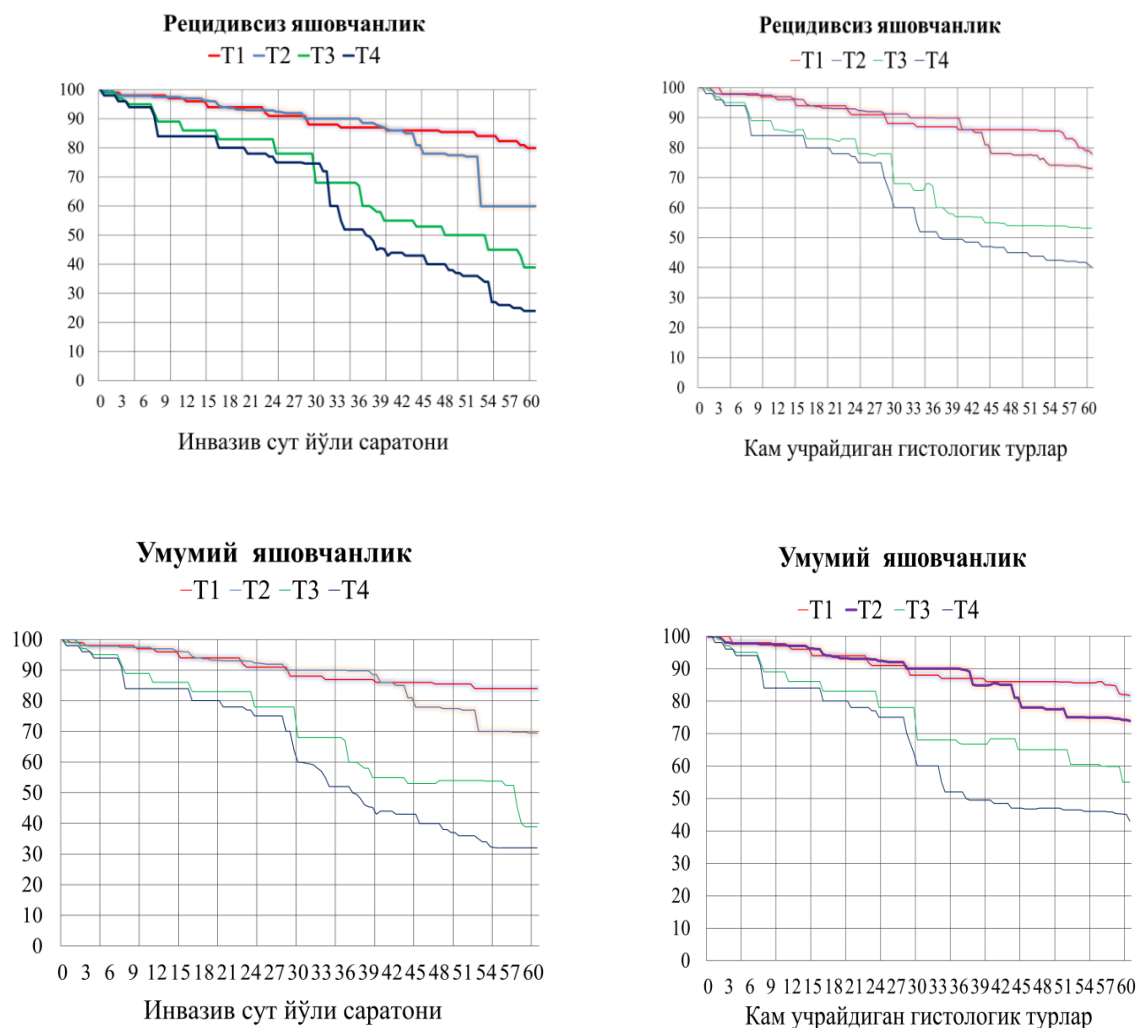
Крибриформ саратон гуруҳида беморларнинг 13,0% да қайталанишнинг мавжудлиги қайд этилган, бу ушбу гуруҳда нисбатан паст қайталаниш кўрсаткичларини кўрсатади—87,0% қайталаниш бўлмаган. Медуляр саратонида 22,2% ҳолларда ҳам қайталаниш кузатилган, беморларнинг 77,8% эса қайталанишни бошдан кечирмаган.

Метапластик саратон юқори қайталаниш тезлигини кўрсатди, 44,4% ҳолларда қайталанишни бошдан кечирган, бу унинг агрессив табиатини кўрсатади. Папиляр саратонда қайталаниш содир бўлмаган фақат битта ҳолат мавжуд эди.

Шиллик саратони 13,0% қайталаниш билан, крибриформ саратонга ўхшаш ва 87,0% ни қайталанишсиз кўрсатди. Ниҳоят, тубуляр саратон гуруҳида беморларнинг 20,0% қайталанишни бошдан кечирган, 80,0% эса буни бошдан кечирмаган.

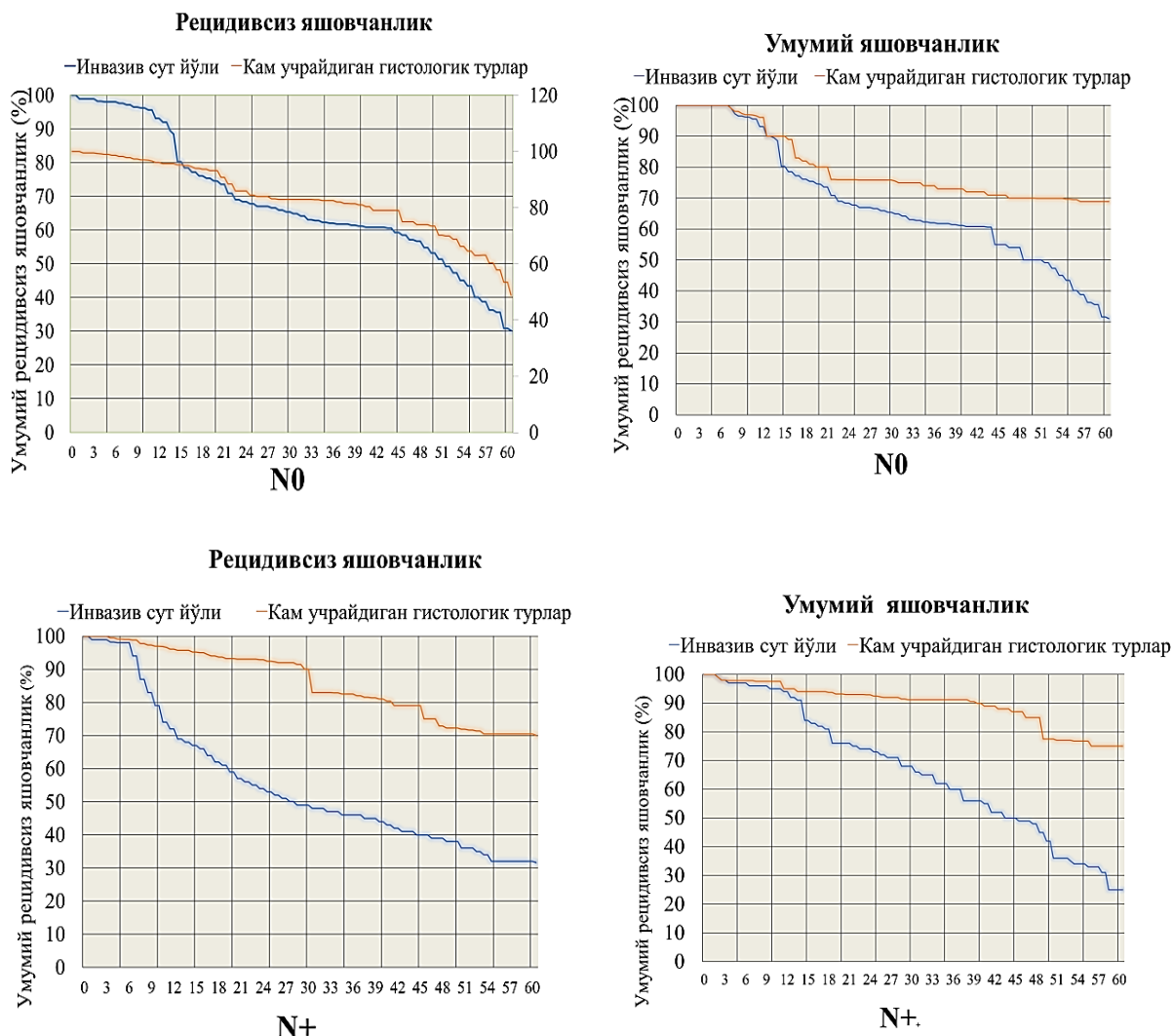
Хулоса қилиб айтганда, таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, сут беи саратонининг гистологик турига қараб қайталаниш даражаси ўзгаради. Қайталанишнинг энг юқори кўрсаткичлари метапластик саратон учун қайд этилган, крибриформ ва шиллиқ саратонлари эса минимал даражага яқин қийматларни кўрсатди. Ушбу маълумотлар беморларни даволаш ва мониторинг қилиш тўғрисидаги қарорларга муҳим таъсир кўрсатиши мумкин, чунки такрорланиш эҳтимоли ҳақидаги маълумотлар кузатув ва даволаш стратегияларини аниқлашга ёрдам беради.

Т мезони бўйича яшовчанлик таҳлил қилинди. Кутилганидек, Т мезони яшовчанликка кучли таъсир кўрсатди. Барча гистологик турларда юқорироқ Т босқичи тирик қолишнинг пасайиши билан боғлиқ эди ($p < 0,001$). Бироқ, Т босқичи ҳар бир кам учрайдиган турлар ичида ва инвазив сут йўли саратони ўртасида рецидивсиз ва умумий яшовчанлик кўрсаткичларида сезиларли фарқлар кузатилди. Бу кам учрайдиган турлар инвазив сут йўли саратонига нисбатан Т мезонидан қатъий назар яшовчанликнинг юқори бўлишини кўрсатади. (2-расмга қаранг)



2- расм. Т мезони бўйича 5-йиллик рецидивсиз ва умумий яшовчанлик таҳлили

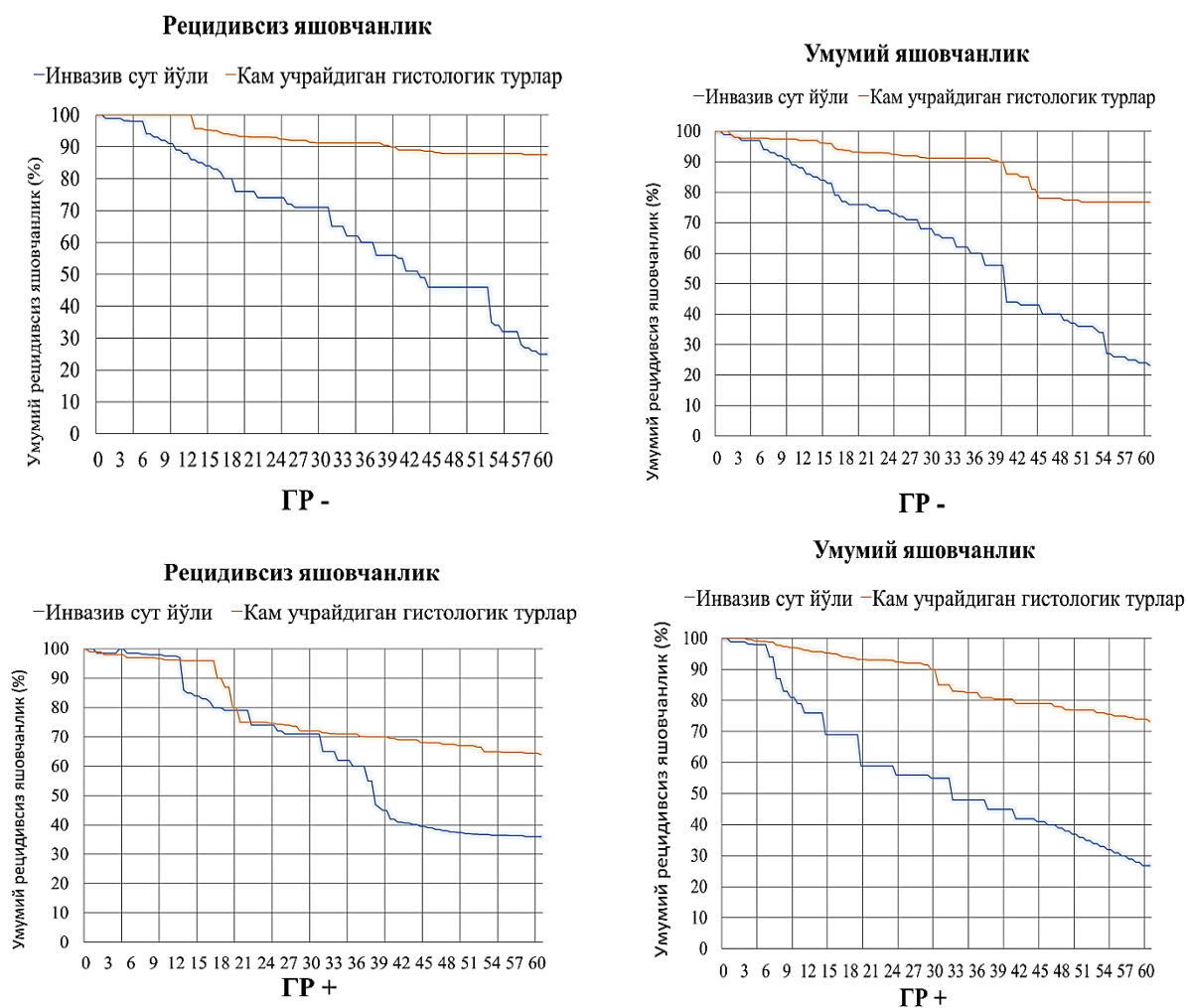
Каплан-Майер қирралари (3-расга қаранг) лимфа тугунлари ҳолатининг тирик қолишга таъсирини кўрсатади. Лимфа тугунларида зарарланиш бўлмаган беморларда (N0) рецидивсиз яшовчанлик кам учрайдиган гистологик турларга эга беморларда инвазив сут йўли саратонига нисбатан анча яхши бўлган. Бироқ, лимфа тугунлари зарарланганда (N+), бу фарқ камроқ кўзга ташланган, лекин статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган.



3-расм. N мезони бўйича 5-йиллик рецидивсиз ва умумий яшовчанлик тахлили

Худди шунингдек, умумий ва рецидивсиз яшовчанлик СБС кам учрайдиган турлар учун статистик жиҳатдан аҳамиятли афзалликни кўрсатди.

Бу шундан далолат берадики, ҳар қанча кам учрайдиган гистологик турлар касалликнинг дастлабки босқичларида яшовчанлик анча юқори кўрсаткичларни берса ҳам, лекин лимфа тугунларининг зарарланиши бу юқоридаги кўрсаткичларни камайтириши мумкин.

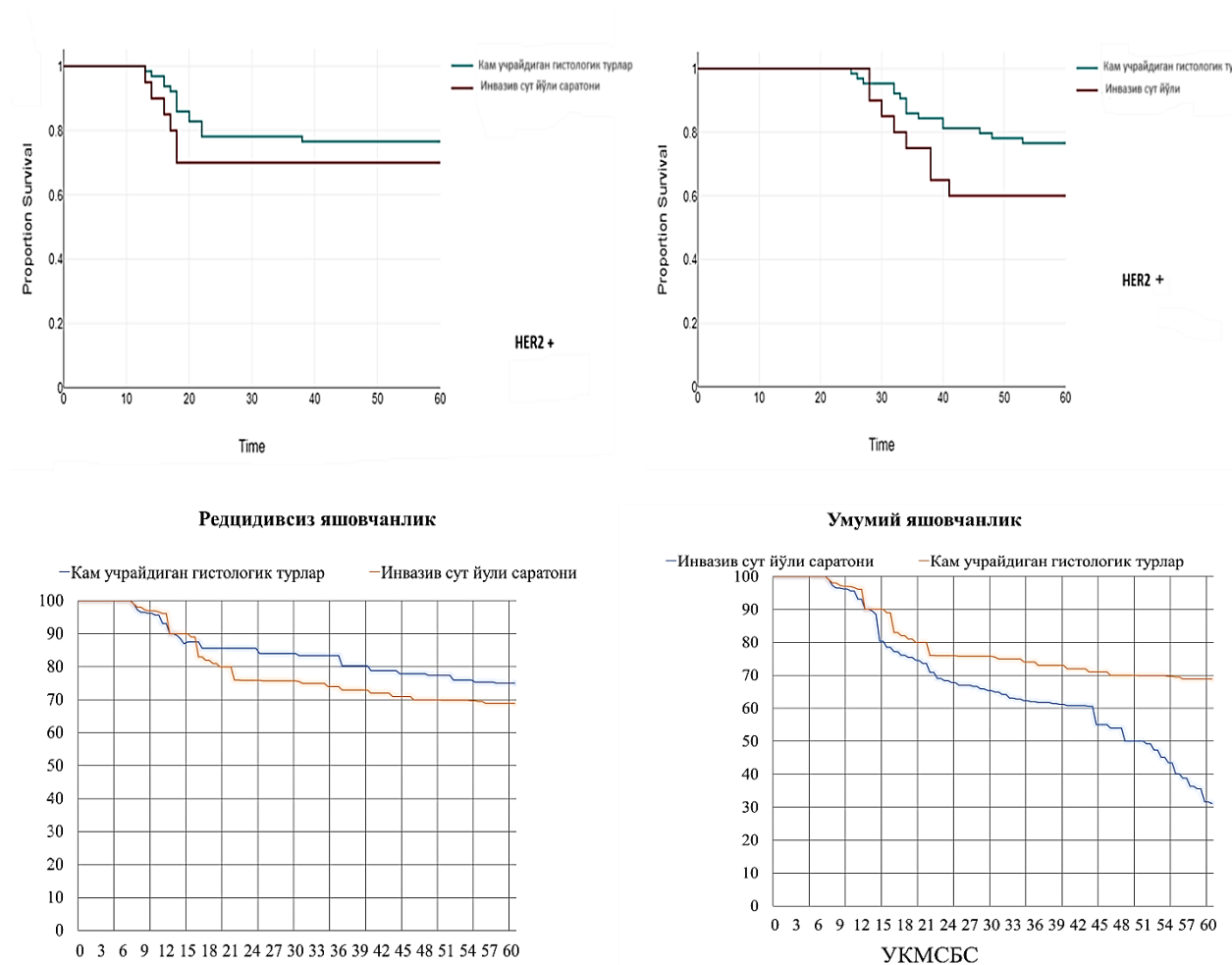


4-расм. Гормонал рецепторлар экспрессияси бўйича 5-йиллик рецидивсиз ва умумий яшовчанлик тахлили

Гормонал рецепторлар экспрессиясининг яшовчанликка таъсири бу жадвалда яққол кўзга ташланади. ER/PR ижобий ўсмаларга эга беморлар ҳам инвазив сут йўли саратони, ҳам кам учрайдиган турлар билан рецидивсиз ва умумий яшовчанлик кўрсаткичларида ER/PR салбий ўсмаларга эга беморларга нисбатан яхшироқ натижаларни кўрсатди. Қизиқарли жиҳати шундаки, ER/PR ижобий гуруҳида яшовчанлик, ER/PR салбий гуруҳидан кўра кам учрайдиган турларда аниқроқ кўринган, бу гормонал рецепторлар экспрессияси ва гистологик турлар ўртасида натижага таъсир қилувчи ўзаро алоқани кўрсатади. Шу билан бирга, кам учрайдиган турларга эга беморларда инвазив инвазив сут йўли саратонига нисбатан яхшироқ яшовчанлик кўрсаткичлари кузатилган. (4-расмга қаранг)

HER2neu статуси рецидивсиз ва умумий яшовчанликка катта таъсир кўрсатди. HER2neu салбий ўсмаларга эга беморлар HER2neu ижобий ўсмаларга эга беморларга нисбатан, улар инвазив сут йўли саратонига ёки кам учрайдиган гистологик турга эга бўлишларидан қатъий назар, рецидивсиз яшовчанлик яхшироқ натижаларини кўрсатди. Бу умумий

яшовчанликдаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эди. HER2neu статусининг таъсири ҳар икки ўсма гуруҳида бир хил кўринган, бу ушбу молекуляр рецепторнинг натижага доимий кучли таъсирини кўрсатади. (5-расмга қаранг)



5-расм. HER2neu мусбат ва УКМСБСда 5-йиллик рецидивсиз ва умумий яшовчанлик таҳлили

Шу билан бирга, СБСнинг кам учрайдиган гистологик турларига қараб анализ қилинганда, ушбу жадвалда ҳар бир гистологик тур учун турли даволаш стратегиялари бўйича беш йиллик яшовчанлик кўрсаткичлари келтирилган. Биз кўплаб кам учрайдиган турлар учун юқорироқ яшовчанлик кўрсаткичларини кузатдик, аммо медуляр ва метапластик сут беzi саратони ҳолатида умумий ва рецидивсиз яшовчанлик инвазив сут йўли саратони билан солиштирганда сезиларли даражада паст бўлган. Умуман олганда, натижалар шуни кўрсатдики, ҳатто баъзи кам учрайдиган гистологик шаклларда, масалан, крибриформ ёки шиллиқ, уч марта салбий ИГК статусида ҳам гормонал терапияни эмпирик қўллаш СБС беморларининг яшовчанлик натижаларини яхшилаган. (6-жадвалга қаранг)

**СБС гистологик турларни даволаш услига караб 5-йиллик рецидивсиз
яшовчанлик кўрсаткичлари**

	Метапласт ик саратон		Медуляр саратон		Папиляр саратон		Крибрифор м саратон		Шиллик саратон		Тубуляр саратон		Инвазив сут йўли саратони	
	5- йил лик	95 % ДИ	5- йил- лик	95% ДИ	5- йил лик	95% ДИ	5- йил лик	95% ДИ	5- йил- лик	95% ДИ	5- йил лик	95% ДИ	5- йил- лик	95% ДИ
Гормон терапия	-	-	50,0	5,8 – 84,5	90,8	63,2 – 99,1	85,7	53,9 – 96,2	87,5	58,6 – 96,7	96,9	69,1 – 99,0	74,0	31,5 – 93,1
Таргет терапия	44,9	15,2 – 77,5	60,0	31,8 – 79,7	-	-	82,6	60,1 – 93,1	92,9	59,1 – 99,0	92,6	56,1 – 93,1	72,5	30,8 – 78,7
Кимё терапия	45,0	12,2 – 68,5	55,1	20,2 – 78,5	-	-	84,9	60,4 – 95,1	85,7	53,9 – 96,2	93,8	63,2 – 99,1	74,3	46,6 – 84,2
Жаррох- лик даво	47,8	14,1 – 81,0	52,0	17,8 – 80,1	93,8	63,2 – 99,1	90,	64,1 – 96,0	78,6	47,2 – 92,5	93,5	58,6 – 96,7	71,5	58,6 – 96,7

Худди шундай, 5-йиллик умумий яшовчанлик гистологик тур ва даволаш ёндашувига караб ўзгариб туради. Мақсадли терапиядан фойдаланиш стратегияси мақсадли рецепторлар экспрессиясига эга бўлган субтипларда даволаш натижаларини сезиларли даражада яхшилади. Бу маълумотлар гистологик субтипга асосланган индивидуал даволаш режаларининг зарурлигини янада тасдиқлайди.

**СБС гистологик турларни даволаш услига караб 5-йиллик умумий
яшовчанлик кўрсаткичлари**

	Метапласти к саратон		Медуляр саратон		Папиляр саратон		Крибриформ саратон		Шиллик саратон		Тубуляр саратон		Инвазив сут йўли саратони	
	5- йил лик	95% ДИ	5- йил лик	95% ДИ	5- йил лик	95 % ДИ	5- йилл ик	95% ДИ	5- йилл ик	95% ДИ	5- йил лик	95% ДИ	5- йил лик	95% ДИ
Гормон терапия	-	-	60,0	5,8 – 84,5	93,8	63,2 – 99,1	90,7	53,9 – 96,2	88,5	58,6 – 96,7	98,0	69,1 – 99,0	72,0	31,5 – 93,1
Таргет терапия	54,9	15,2 – 77,5	62,0	31,8 – 79,7	-	-	82,6	60,1 – 93,1	92,9	59,1 – 99,0	92,6	56,1 – 93,1	73,5	30,8 – 78,7
Кимё терапия	55,0	12,2 – 68,5	63,1	20,2 – 78,5	-	-	94,9	60,4 – 95,1	87,7	53,9 – 96,2	96,8	63,2 – 99,1	75,3	46,6 – 84,2
Жаррох- лик даво	57,8	14,1 – 81,0	62,0	17,8 – 80,1	93,8	63,2 – 99,1	90,5	64,1 – 96,0	88,6	47,2 – 92,5	93,5	58,6 – 96,7	78,5	58,6 – 96,7

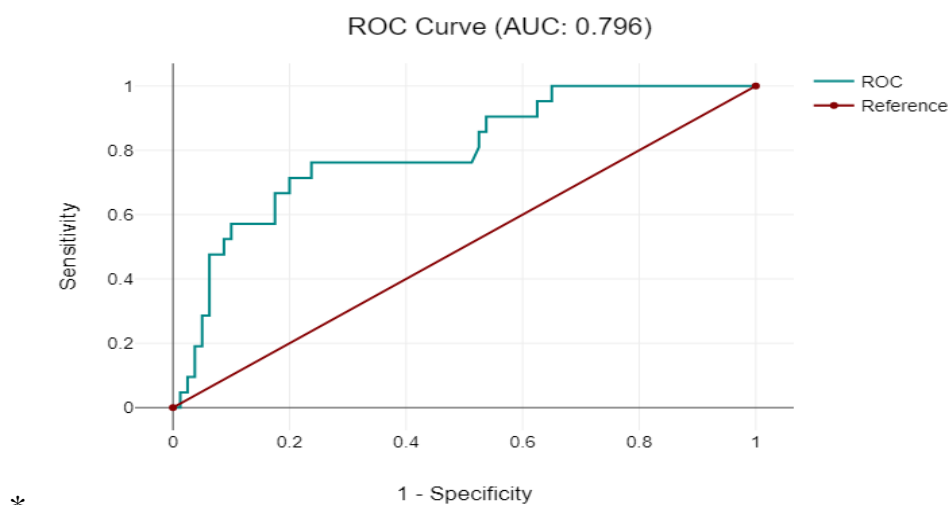
Сут беги саратонини замонавий даволаш нафақат стандарт протоколларни қўллашни, балки ҳар бир беморнинг индивидуал

хусусиятларини чуқур тушунишни ҳам талаб қилади. Терапияда персоналлашган ёндашувдан фойдаланиш камёб биологик ва клиник кўрсаткичларни, масалан, ўсманинг молекуляр субтиплари, гормонал рецепторлари, дифференциалланиш даражаси ва бошқа муҳим омилларни ҳисобга олишга имкон беради. (7-жадвалга қаранг)

Олдинги бўлимларда муҳокама қилинган регрессия натижаларига асосланиб, ўсманинг маълум молекуляр ва гистологик хусусиятлари терапевтик стратегияни танлашга сезиларли таъсир кўрсатиши аниқ. Беморларнинг индивидуал саломатлик хусусиятлари ва имтиёзлари билан бир қаторда ушбу омилларни тушуниш замонавий тиббиёт стандартлари ва онкология соҳасидаги сўнгги ютуқларга жавоб берадиган мослаштирилган даволаш стратегияларини яратишга имкон беради.

Ушбу кичик бўлимда биз индивидуал даволаш режасини ишлаб чиқишнинг асосий жиҳатларини, шу жумладан клиник текширув давомида тўпланган маълумотларни таҳлил қилишни, шунингдек, сут беzi саратони касалликларини даволашда энг яхши натижаларга эришиш учун мультидисциплинар жамоа билан ҳамкорлик қилиш стратегияларини кўриб чиқамиз. Бизнинг моделимиз турли хил биологик ва клиник омилларнинг сут беzi саратони натижасига таъсирини баҳолайди. Жадвал шуни кўрсатадики, муҳим омиллар ўсманинг гистологик тури, ИГК ҳолати ва пролиферация даражаси бўлиб, натижа эҳтимолига сезиларли таъсир кўрсатади. Қолган кўрсаткичлар ушбу моделда статистик аҳамиятга эга эмас. (8-жадвалга қаранг)

Бизнинг прогноз модели учун ROC қирраси остидаги майдон (AUC) яхши даволаш натижаларини прогноз қилиш имконияти борлигини кўрсатади. Кўп омили регрессия таҳлилида статистик жиҳатдан муҳим прогноз факторлари (рецепторлар ҳолати, Ki-67 индекси, босқич ва аниқ гистологик субтиплар) натижага таъсир кўрсатгани аниқланди. Бу параметрларнинг бемор учун хавфини баҳолаш ва даволашни танлашда муҳим эканини кўрсатади. (6-расмга қаранг)



6-расм. ROC-қирраси ва кўп омили регрессия таҳлили

Турли хил биологик ва клиник омилларнинг сут бези саратони натижасига таъсирини баҳолаш

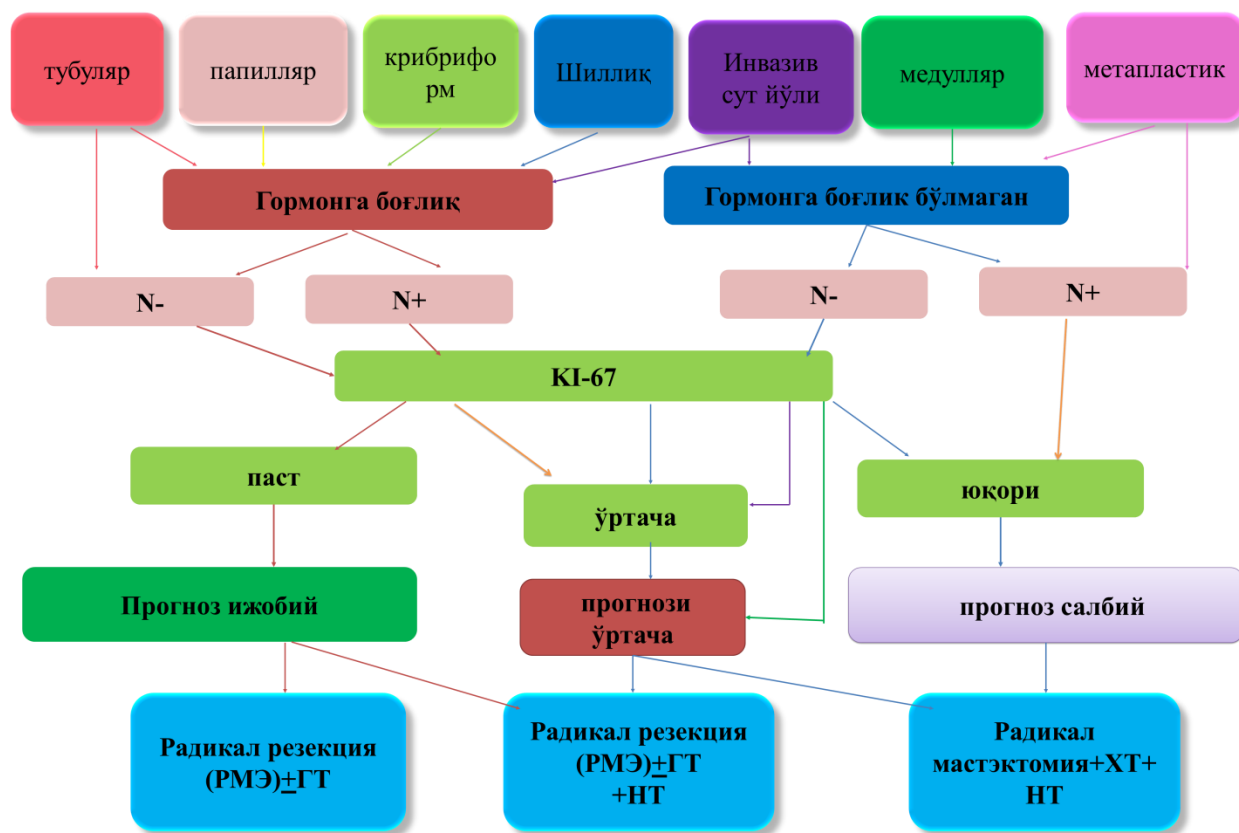
Субтиплар	Coefficient B	Standard error	z	P	Odds Ratio	95% conf. interval
Constant	-2.68	1.88	1.42	.155	0.07	0 - 2.75
УКМСБС субтипи	1.35	1.64	0.83	.409	3.87	0.16 - 96.14
HER2neu субтипи	0.33	1.5	0.22	.828	1.38	0.07 - 26.19
Люминал В тури	0.93	1.52	0.61	.542	2.53	0.13 - 50.1
ER рецептор манфий ҳолат	2.9	1.26	2.3	.021	18.17	1.54 - 214.91
PR рецептор манфий ҳолат	0.76	1.34	0.57	.571	2.13	0.15 - 29.45
HER2neu мусбат ҳолат	1.26	1.34	0.94	.349	3.53	0.25 - 49.2
Ki-67 қиймати	-0.65	0.75	0.88	.38	0.52	0.12 - 2.24
Пролиферация даражаси	-1.29	1.41	0.92	.357	0.27	0.02 - 4.31
Тубуляр саратон	-16.85	8602.15	0	.998	0	0 – Infinity
Метапластик саратон	0	0.02	0.17	.867	1	0.97 - 1.04
Медуляр саратон	0.07	1.05	0.07	.947	1.07	0.14 - 8.43
Шиллиқ саратон	-0.16	1.08	0.15	.884	0.85	0.1 - 7.11
Папиляр саратон	-0.37	1.21	0.31	.759	0.69	0.06 - 7.35
Крибриформ саратон	-1.3	0.88	1.47	.14	0.27	0.05 - 1.54
Хирургик аралашув тури (PMЭ)	-18.34	8602.15	0	.998	0	

Сут бези саратонининг камёб шакллари даволаш алгоритми

Сут бези саратонини даволаш айниқса медуляр, крибриформ, тубуляр, шиллиқ ва метапластик саратон каби камёб шакллар ҳақида гап кетганда улар кўп қиррали ва мураккаб жараёндир. Касалликнинг бу шакллари морфологик, клиник ва молекуляр хусусиятлари билан сезиларли даражада фаркланади, бу эса даволанишга индивидуал ёндашувларни талаб қилади. Эрта ташхис қўйиш ва ихтисослаштирилган даволанишнинг аҳамиятини ортиқча баҳолаб бўлмайди, чунки нафақат терапия самарадорлиги, балки беморларнинг ҳаёт сифати ҳам стратегияни тўғри танлашга боғлиқ.

Ушбу кичик бўлимда камёб сут бези саратонининг турли босқичлари ва шакллари қамраб олувчи даволаш алгоритми келтирилган. Жарроҳлик, кимётерапия ва гормонал муолажалар тафсилотлари, шунингдек касалликларни даволашда мультидисциплинар ёндашувнинг аҳамияти киради. Қайталаниш

хавфини баҳолаш ва беморларнинг аҳволини кейинги мониторинги мумкин бўлган асоратларни эрта аниқлаш ва даволашни коррекция қилишда асосий роль ўйнайди. (7-расмга қаранг).



7-расм. СБС кам учрайдиган гистологик турларини даволаш алгоритми

ХУЛОСА

«Сут беи саратонининг кам учрайдиган гистологик шакллари даволашга персоналлашган ёндавуш» мавзусида тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Сут беи саратонининг турли гистологик турлари орасида ёш ($p=0,535$) ва ТВИ тоифалари ($p=0,842$) ва бошқа клиник хусусиятлар тақсимланишида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатди. Шу билан бирга, медуляр ва метапластик саратон маҳаллий лимфа тугунларининг юқори даражадаги зарарланишини намоён этади, бу уларнинг юқори пролифератив фаоллиги ва агрессив табиати билан боғлиқ. Ушбу хусусиятлар мавжуд бўлган метастазларни даволаш учун синчковлик билан мониторинг қилишни ва интенсив терапевтик ёндашувларни талаб қилади ($p<0,05$).

2. Тадқиқот давомида турли гистологик турлар ўртасида ИГК субтипларининг тақсимланишида сезиларли фарқлар аниқланди, УКМСБС метапластик ва крибриформ гистологик турлар орасида 55,6% ни ташкил

этди, шу билан бирга медуляр СБСда HER2neu юқори частотаси, шунингдек, ижобий гормонал экспрессиянинг паст частотаси аниқланди ($p<0,05$).

3. Аниқландики, крибриформ ва шиллиқ саратонида сезиларли даражада паст рецидив холати аниқланиб бу 13% холатга туғри келди ва касалликнинг ижобий кечиши билан тавсифланади, инвазив сут йўли саратон билан эса 26,9% ҳолларда рецидивлар кузатилади, бу эса метапластик (44,4%) ва медуляр (38,9%) саратонидан ташқари СБСнинг кам учрайдиган гистологик шакллариининг ижобий кечишига олиб келди ($p<0,05$).

4. Умуман олганда, сут беи саратонининг кам учрайдиган гистологик шакллари, масалан, крибриформ (5 йиллик УЯ - 90%, 5 йиллик РЯ - 87%), Папиляр (5 йиллик УЯ - 94%, 5 йиллик РЯ- 90%), тубуляр (5 йиллик УЯ - 98%, 5 йиллик РЯ - 94%) ва шиллиқ (5 йиллик УЯ - 89%, 5 йиллик РЯ - 83%) шакллари, молекуляр-биологик субтиплардаги фарқларга қарамай, инвазив сут йўли саратони билан таққослаганда УЯ (75%) ва рецидивсиз яшаш (73 %) юқори даражаларни кўрсатади. Бироқ, шуни таъкидлаш керакки, медуляр (5 йиллик УЯ - 63%, 5 йиллик РЯ - 57%) ва метапластик саратон (5 йиллик УЯ - 57%, 5 йиллик РЯ - 45%) кўпроқ агрессив кечади ва кўпроқ интенсив мониторинг ва даволашни талаб қилади ($p<0,05$).

5. Сут беи саратони прогнозини тузишда ва даволаш тактикасини танлашда нафақат ўсманнинг молекуляр-биологик хусусиятларини, балки гистологик хусусиятларини, айниқса, кам учрайдиган гистологик шакллариини ҳисобга олиш муҳимдир ($p<0,05$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04.12.2019.Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ДЖУМАНИЯЗОВА ГУЛНОЗА МАДРАХИМОВНА

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РЕДКИХ
ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.00.14 – Онкология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за № B2022.4.PhD/Tib3170.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.cancercenter.uz) и информационно-образовательном портале Ziyonet (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Каххаров Алишер Жамолитдинович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Алимходжаева Лола Тельмановна
доктор медицинских наук

Абдрахманова Алия Жаналыковна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Онкологический центр MD Anderson
Университета Техаса (США)**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04.12.2019.Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (зарегистрирован под номером _____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фароби, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 г.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2025 г.)

М.Н.Тиллашайхов

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

А.А. Адилходжаев

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

М.Х. Ходжибеков

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на то, что рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее изученных онкологических патологий, его редкие гистологические формы, «.....в том числе медулярные, крибриформные, тубулярные и метapластические формы рака, до сих пор недостаточно изучены.....»¹. Их уникальные биологические особенности и клинические особенности часто отличаются от широко распространенных форм, что требует их более глубокого изучения, а традиционные методы лечения, основанные на более распространенных формах рака молочной железы, не всегда считаются эффективными, что приводит к увеличению риска рецидивов и осложнений. Актуальность исследования обусловлена необходимостью разработки точных диагностических критериев и персонализированных стратегий лечения редких форм рака, которые могут улучшить качество жизни и выживаемость больных². Полученные данные помогут создать новые протоколы лечения, поддерживающие индивидуальный подход в онкологии. Таким образом, работы в этом направлении вносят существенный вклад в изучение и лечение редких форм рака молочной железы и остаются одной из актуальных проблем современной медицины.

В мире проводится ряд научных исследований в области диагностики и лечения редких форм РМЖ, которые включают: изучение возрастных, морфологических и патологических особенностей пациентов для выявления состояний, связанных с редкими гистологическими формами; проведение иммуногистохимических анализов для определения экспрессии гормональных рецепторов (ER, PR) и статуса HER2neu с целью определения их влияния на терапевтические стратегии; оценку типа хирургического вмешательства и его влияния на риск рецидива с использованием данных о результатах лечения пациентов с различными гистологическими подтипами. Разработка алгоритмов лечения редких форм рака молочной железы, ориентированных на индивидуальные особенности пациентов с учетом гистологического типа рака, статуса гормональных рецепторов² и степени пролиферации, является актуальной проблемой и приобретает особое значение.

В нашей стране с целью развития медицинской системы до мирового уровня, а также снижения заболеваемости злокачественными образованиями обозначены следующие задачи: повышение эффективности, качества и доступности оказываемой медицинской помощи населению. Эти задачи позволяют внедрить в практику современные методы диагностики и лечения злокачественных опухолей молочной железы, поднять на новый уровень

¹Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? Mol Oncol. 2010;4:192–208.

²Thennavan A, Beca F, Xia Y, Recio SG, Allison K, Collins LC, Tse GM, Chen YY, Schnitt SJ, Hoadley KA, Beck A, Perou CM. Molecular analysis of TCGA breast cancer histologic types. Cell Genom. 2021 Dec 8;1(3):100067.

качество медицинской помощи, уменьшить инвалидность и смертность от данного заболевания. В связи с этим, поставлены задачи по «.....по повышению качества оказания населению квалифицированных медицинских услуг.....»³. Исходя из этих задач, целесообразно проведение научно-исследовательских работ, направленных на изучение клинико-морфологических аспектов и на усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий больных с РМЖ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. Проблема изученности редких гистологических форм рака молочной железы остается критически недостаточной, что делает это исследование особенно актуальным (Weigelt B. 2020). Хотя общее понимание и терапия распространенных форм рака молочной железы значительно продвинулись, редкие гистологические типы, такие как медулярный, криброзный, тубулярный и метастатический рак, привлекли намного меньше внимания в научной литературе (Lakhani S. 2012). Ограниченность данных о них приводит к затруднениям в диагностике и недостаточной эффективности стандартных лечебных подходов.

На сегодняшний день большинство доступной информации о редких формах рака молочной железы основано на небольших ретроспективных исследованиях, которые часто не позволяют дать сколько-нибудь значительных выводов для клинической практики. Множество аспектов, таких как их молекулярно-генетический профиль, биологическое поведение и ответ на различные виды терапии, остаются неясными (Lehmann B. 2021). Это приводит к недостаточной вооруженности врачей данными, необходимыми для принятия обоснованных клинических решений и выбора оптимальных стратегий лечения.

В свете этих факторов данное исследование приобретает особую актуальность. Путем углубленного анализа редких гистологических типов рака молочной железы, оно стремится восполнить существующие пробелы в знаниях, предоставляя практические данные, которые могут служить основой

для улучшения диагностики и индивидуализации лечения. Результаты этого исследования не только обогащают существующую базу знаний, но и могут стать отправной точкой для последующих исследований и разработки персонализированных терапевтических подходов, что особенно важно для улучшения исходов для пациентов с редкими формами заболевания (Thennavan A. 2021).

На сегодняшний день в Узбекистане в области эпидемиологии, диагностики и лечения злокачественных опухолей молочных желез были выполнены научно-исследовательские работы, такие как: пути улучшения лечения местнораспространенного рака молочной железы (Л.Т. Алимходжаева 2011); эпидемиологические особенности РМЖ в Узбекистане (Г.Ф. Мирюсупова 2018); роль микроокружения опухоли в диагностике, лечении и прогнозировании рака молочной железы (А.Ж. Каххаров 2023), однако не были изучены особенности клинического течения и подходов к лечению редких гистологических форм РМЖ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №066.01.03002 «Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний» (2018-2022 гг.).

Цель исследования: Разработка индивидуального подхода к лечению редких гистологических форм рака молочной железы.

Задачи исследования:

изучение возрастных, клинических, радиологических и патоморфологических характеристик пациенток для выявления закономерностей, связанных с редкими гистологическими формами;

проведение иммуногистохимического анализа для определения особенностей экспрессии гормональных рецепторов (ER, PR) и статуса HER2neu с целью выявления молекулярно-биологических особенностей редких гистологических форм РМЖ;

изучение частоты рецидивов в зависимости от гистологических подтипов РМЖ;

сравнительный анализ безрецидивной и общей выживаемости между инвазивным молочным протоком и редкими гистологическими субтипами РМЖ в зависимости от гистологических, молекулярно-биологических особенностей, а также применяемых методов лечения;

усовершенствование ориентированных на индивидуальные характеристики пациенток алгоритмов лечения редких форм рака молочной железы с учетом гистологического типа, статуса гормональных рецепторов и уровня пролиферации.

Объектом исследования. В исследование были включены 101 пациенток с редкими гистологическими формами рака молочной железы, прошедших лечение в Ташкентского городского филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (ТГФ РСНПМЦОиР) с 2011 по 2022 г.г.

Предмет исследования составляют определение данные УЗИ, патоморфологических и молекулярно-биологических исследований.

Методы исследования. В диссертационной работе использовались лучевые, патогистологические, ИГХ и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что при медулярном и метапластическом раке высокая пролиферативная активность, выраженная лимфоцитарная инфильтрация и агрессивная малодифференцированная модель роста приводят к раннему метастазированию что выражается в более высокой частоте поражения регионарных лимфатических узлов по сравнению с инвазивным раком молочной железы;

установлено, что прогностическая ценность Ki-67 при раке молочной железы зависит от типа опухоли и значения Ki-67, при этом высокий индекс пролиферативной активности составляет 22 для метапластического рака и средний показатель 15 для папиллярного рака и указывает на лучший прогноз;

доказано, что крибриформный рак характеризуется высоким процентом трижды негативного рака молочной железы и, имеет низкую частоту рецидивов при отсутствии экспрессии рецепторов;

доказано, что в связи с высокой скоростью пролиферации и наличием агрессивных ИГХ подтипов при метапластическом раке молочной железы необходимо проводить более частый мониторинг для предотвращения рецидивов.

Практическая значимость исследования заключается в следующем:

Результаты исследования предоставляют более детальную картину ультразвуковых и гистологических характеристик редких типов рака молочной железы, что может значительно помочь врачам в более точной дифференциальной диагностике и выборе адекватной тактики лечения.

Разработанный алгоритм лечения, учитывающий молекулярные и гистологические характеристики опухолей, позволяет оптимизировать терапевтический план для каждой пациентки. Это может повысить эффективность лечения и минимизировать риск рецидива, что особенно важно при лечении редких форм рака.

Исследование паттернов локализации опухолей различных гистологических типов может быть использовано для более целенаправленного скрининга и раннего выявления опухолей в специфических зонах молочной железы, что способствует своевременному началу лечения и улучшению прогноза.

Данные о взаимосвязи между статусом рецепторов и гистологическим типом рака предоставляют важную информацию для принятия решений о назначении таргетной и гормональной терапии, обеспечивая более

эффективные стратегии лечения и упрощая выбор подходящих лекарственных препаратов.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом и результатами объективных клинико-функциональных, лучевых, морфологических, молекулярно-биологических и статистических методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что данное исследование значительно расширит понимание редких гистологических форм рака молочной железы, таких как медулярный, крибриформный, тубулярный и метастатический, подробно проанализированы ультрасонографические особенности этих опухолей, что создает основу для дальнейшего обогащения имеющихся знаний и проведения последующих исследований в данной сфере, также полученные результаты подчеркивают важность состояния рецепторов (ER, PR, HER2neu) в прогнозировании и терапевтическом планировании, а установленные связи между молекулярными подтипами и гистологическими особенностями открывают новые перспективы для изучения биологической природы опухоли, кроме этого данное исследование послужит основой для дальнейших научных работ, направленных на патогенез и развитие редких форм рака молочной железы, а также внесет свой вклад в базу знаний, используемых исследователями и клиницистами.

Практическая значимость заключается в том, что результаты исследования, в первую очередь, имеют существенное прикладное значение для совершенствования диагностики и лечения рака молочной железы, детальные характеристики радиологических, гистологических и ИГХ исследований помогают врачам более точно диагностировать редкие формы заболевания, что облегчает выбор оптимальной тактики лечения, разработанный алгоритм лечения с учетом индивидуальных особенностей опухолей позволяет индивидуализировать терапевтические подходы, повысить их эффективность и снизить вероятность рецидивов, что особенно полезно для онкологов, хирургов и рентгенологов, работающих в мультидисциплинарной команде.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по персонализированному подходу к лечению редких гистологических форм рака молочной железы:

первая научная новизна: доказано, что при медулярном и метастатическом раке высокая пролиферативная активность, выраженная лимфоцитарная инфильтрация и агрессивная малодифференцированная модель роста приводят к раннему метастазированию что выражается в более высокой частоте поражения регионарных лимфатических узлов по сравнению с инвазивным раком молочной железы. Это внедрено в практику приказом №46-І от 13 апреля 2024 года Хорезмского областного филиала и приказом №26 от 22 апреля 2024 года Джизакского областного филиала

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (заключение №10/48 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 декабря 2024 года). *Социальная эффективность*: снижение заболеваемости и смертности в результате более эффективной диагностики и лечения рака молочной железы имеет важное социальное значение, такое как снижение уровня инвалидности среди населения. *Экономическая эффективность*: Это также может снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения и уменьшить затраты на длительное лечение тяжелых форм заболеваний на 9,0%. *Заключение*: Успешная реализация рекомендаций, основанных на данных исследования, поможет улучшить общий уровень здоровья населения в стране.

вторая научная новизна: установлено, что прогностическая ценность Ki-67 при раке молочной железы зависит от типа опухоли и значения Ki-67, при этом высокий индекс пролиферативной активности составляет 22 для метастатического рака и средний показатель 15 для папиллярного рака и указывает на лучший прогноз, внедрено в практику приказом №46-I от 13 апреля 2024 года Хорезмского областного филиала и приказом №26 от 22 апреля 2024 года Джизакского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (заключение №10/48 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 декабря 2024 года). *Социальная эффективность*: полученные данные помогут создать индивидуальные терапевтические подходы, направленные на улучшение клинических результатов и качества жизни пациентов. *Экономическая эффективность*: достигнута экономия средств государственного бюджета на 9,5 процента. *Заключение*: Усовершенствование прогностических моделей с учетом уровня Ki-67 типа опухоли позволит увеличить продолжительность жизни пациентов и сократить время пребывания в стационаре на 2-3 дня.

третья научная новизна: доказано, что крибриформный рак характеризуется высоким процентом трижды негативного рака молочной железы и, имеет низкую частоту рецидивов при отсутствии экспрессии рецепторов. Это внедрено в практику приказом Хорезмского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии от 13 апреля 2024 года № 46-I и приказом Джизакского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии от 22 апреля 2024 года № 26 (заключение №10/48 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 декабря 2024 года). *Социальная эффективность*: исследование предоставляет клиницистам новые инструменты для принятия лечебных решений, включая оценку состояния молекулярно-биологических рецепторов опухоли, что может быть полезно при выборе методов химиотерапии, гормональной терапии и таргетной терапии. *Экономическая эффективность*: достигнута экономия средств государственного бюджета

на 7,0 процента. *Заключение:* исследование подчеркивает важность оценки состояния экспрессии рецепторов при планировании терапии, что позволит улучшить результаты лечения и повысить эффективность выживаемости, улучшит качество жизни пациентов и сэкономит 16,0% бюджетных средств на каждого пациента за счет сокращения времени пребывания в стационаре на 2-3 дня.

четвертая научная новизна: доказано, что в связи с высокой скоростью пролиферации и наличием агрессивных ИГХ подтипов при метастатическом раке молочной железы необходимо проводить более частый мониторинг для предотвращения рецидивов. Исследование внедрено в практику приказом Хорезмского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии от 13 апреля 2024 года № 46-I и приказом Джизакского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии от 22 апреля 2024 года № 26 (Заключение №10/48 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 декабря 2024 года). *Социальная эффективность:* данное исследование улучшает качество жизни пациентов за счет более точных и эффективных терапевтических стратегий, что приводит к снижению побочных эффектов и улучшению психологического состояния пациентов. *Экономическая эффективность:* внедрение нового метода позволит снизить затраты на лечение за счет более точного прогнозирования и сокращения избыточных процедур и методов лечения, которые могут быть неэффективными или ненужными для отдельных подгрупп пациентов. *Заключение:* внедрение нового метода позволит снизить затраты на лечение на 15,5 процентов за счет более точного прогнозирования и сокращения избыточных процедур и методов лечения, которые могут быть неэффективными или ненужными для пациентов.

Представлен в Министерство здравоохранения письмо Ташкентской медицинской академии № 09/22677 от 6 декабря 2024 года по внедрению в другие учреждения здравоохранения вышеизложенных 4 научных инноваций, полученных в диссертационном исследовании Г.М. Джуманиязовой **«Персонализированный подход к лечению редких гистологических форм рака молочной железы»**.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе, на 5 международных и 1 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них: 3 журнальных статей, в том числе, 2 Республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD диссертаций, 1 методическая рекомендация, 10 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, и списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Тенденции и особенности подхода в лечении и диагностике больных с редкими гистологическими формами рака молочной железы (обзор литературы)»** проведен глубокий анализ научных данных о современном эпидемиологическом состоянии редких гистологических форм РМЖ, современных методах диагностики и лечения, осуществлено их обобщение и систематизация. Изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме, рассмотрено современное состояние вопроса изучения методов лечения редких гистологических форм РМЖ и их влияния на течение заболевания, сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате анализа литературы определены цель и задачи научного исследования.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методики исследования»** дана общая характеристика клинического материала и использованных методов исследования. Для изучения различных клинико-гистологических особенностей больных с редкими гистологическими формами РМЖ и их взаимосвязи с индексом массы тела, менструальной функцией и другими клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими факторами нами была сформирована группа из 101 больных, находившихся на лечении в отделениях маммологии ТГФ РСНПМЦОиР МЗ РУз. Средний возраст больных составил от 53 до 65 лет. Участники исследования были разделены на две прогностические группы на основании клинических результатов. Основную I группу составили 75 больных с редкими гистологическими формами РМЖ, II группу составили 26 больных с диагнозом инвазивный протоковый рак молочной железы.

При определении объема выборки по специальным формулам было установлено, что уровень достоверности был корректным при количестве пациентов 26 и более.

В диссертационную работу были включены следующие гистологические варианты рака молочной железы: инвазивный протоковый рак 26 (25,7%), крибриформ 23 (22,8%), медулярный 9 (8,9%), метастатический 9 (8,9%),

папиллярный 1 (1,0%) слизистый 23 (22,8%), тубулярный 10 (9,9%) рак.

Для определения локализации злокачественной опухоли в молочной железе в рамках исследования было проведено УЗИ и маммографическое исследование молочной железы. Диагностическое УЗИ проводили с помощью ультразвукового аппарата экспертного класса Mindray DC-40, оснащенного конвексными и линейными датчиками частотой 7,5-12 МГц. Наиболее основными УЗИ характеристиками явились структура опухоли в гетерогенном состоянии 24 (23,8%), гомогенном 77 (76,2%), эхогенность опухоли в выраженном состоянии 1 (1,0%), высоком - 7 (6,9%), низком - 50 (49,5%), умеренном - 43 (42,6%), наличие задней тени в 49 (48,5%) случаях и отсутствие тени в 52 (51,5%) случаях. Поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 41 (40,6%), а в 60 (59,4%) случаях не отмечено. Гиперэхогенное кольцо выявлено в 32 (37,7%) случаях и не выявлено в остальных 69 (68,3%) случаях.

Маммографическое исследование проводилось в двух основных проекциях. 1 - прямой, 2 - медиолатеральный. Маммографическое исследование выявило наличие микрокальцификаций у 16 больных и не выявило у 85 больных.

При оценке и распределении больных в зависимости от стадии опухолевого процесса применялась стратификация Американского совместного комитета по изучению рака 8-е издание 2018 года (American Joint Committee of Cancer - AJCC). В таблице 1 представлена сводная информация о классификации рака молочной железы по критериям Т и N, согласно системе TNM. 6 пациенток (5,9%) имели опухоль размером ≤ 2 см, с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) от 2,2% до 12,5%, что свидетельствует о низкой частоте обнаружения таких опухолей в данной выборке. Наиболее частая категория - 62 пациентки (61,4%) относились к T2, где опухоль больше 2 см, но меньше 5 см, с широким 95% ДИ от 51,2% до 70,9%. Это показывает, что большинство случаев раннего рака молочной железы попадают в эту категорию. 11 пациенток (10,9%) имели опухоль размером > 5 см, с 95% ДИ от 5,6% до 18,7%. Это говорит о более агрессивном проявлении заболевания. 22 пациентки (21,8%) имели опухоль, прорастающую в стенку грудной клетки или кожу, с 95% ДИ от 14,2% до 31,1%.

Критерий N показывает состояние регионарных лимфатических узлов в зависимости от наличия метастазов. 19 пациенток (18,8%) не имели метастазов в регионарных лимфатических узлах, с 95% ДИ от 11,7% до 27,8%. Это указывает на относительно низкий уровень распространения рака на данный момент. 75 пациенток (74,3%) имели метастазы в 1-3 регионарных лимфатических узлах, с 95% ДИ от 64,6% до 82,4%. Данная категория составила основную массу выборки, тем самым показывая высокую актуальность оценивания состояния лимфатических узлов в данной группе. 6 пациенток (5,9%) имели метастазы в 4-9 регионарных лимфатических узлах, с 95% ДИ от 2,2% до 12,5%, что является относительной редкостью в данной выборке. 1 пациентка (1,0%) имела метастазы в 10 или более регионарных лимфатических узлах, с 95% ДИ от 0,0% до 5,4%. Это свидетельствует о крайне высокой степени инвазивности и агрессии заболевания, попадающего

в эту категорию. (см. табл. 1). Для определения экспрессии рецепторов в опухолевой ткани было проведено иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическое исследование проводилось согласно данной методике на базе диагностической клинике Mediofarm ООО “PREMIUM DIAGNOSTICS”. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) архивного материала проводилось в условиях лаборатории ООО “Premium diagnostics” по адресу г. Ташкент, Учтепинский район, ул. Уйгура 618 А.

Таблица 1

Анализ Т и N среди участников исследования

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Критерий Т	Т 1	6	5,9	2,2 – 12,5
	Т 2	62	61,4	51,2 – 70,9
	Т 3	11	10,9	5,6 – 18,7
	Т 4	22	21,8	14,2 – 31,1
Критерий N	N 0	19	18,8	11,7 – 27,8
	N 1	75	74,3	64,6 – 82,4
	N 2	6	5,9	2,2 – 12,5
	N 3	1	1,0	0,0 – 5,4

По результатам исследования были выявлены следующее распределение иммуногистохимических подтипов: HER2neu положительный статус наблюдался в 30 (29,7%) случаях, люминальный тип В в 20 (19,8%) случаях, люминальный тип А в 19 (18,8%) случаях, ТНPMЖ в 32 (31,7%) (см. табл. 2).

Таблица 2

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
ИГХ подтип	HER2neu	30	29,7	21,0 – 39,6
	люминальный тип В	20	19,8	12,5 – 28,9
	люминальный тип А	19	18,8	11,7 – 27,8
	ТНPMЖ	32	31,7	22,8 – 41,7
ER рецептор	отрицательный статус	62	61,4	51,2 – 70,9
	положительный статус	39	38,6	29,1 – 48,8
PR рецептор	отрицательный статус	62	61,4	51,2 – 70,9
	положительный статус	39	38,6	29,1 – 48,8
HER2neu статус	отрицательный статус	71	70,3	60,4 – 79,0
	положительный статус	30	29,7	21,0 – 39,6
Уровень пролиферации	высокий уровень пролиферации	23	22,8	15,0 – 32,2
	низкий уровень пролиферации	23	22,8	15,0 – 32,2
	средний уровень пролиферации	55	54,5	44,2 – 64,4

Высокий уровень индекса Ki-67 выявлен в 23 (22,8%) случаях, низкий уровень - в 23 (22,8%) случаях и средний уровень пролиферации - в 55 (54,5%) случаях.

В третьей главе диссертации **«Анализ клинико-диагностических особенностей редких гистологических типов рака молочной железы»** при анализе клинико-диагностических особенностей диссертационной работы проведен подробный анализ взаимосвязи между гистологическими формами и различными клинико-диагностическими параметрами (возраст, индекс массы тела, локализация опухоли, ультразвуковые характеристики и др.).

Нами был выполнен анализ возраста в зависимости от гистологического типа РМЖ. (см. рис 1.)

Для анализа использовали непараметрический статистический метод - критерий Краскела–Уоллиса, который позволяет оценить различия между несколькими независимыми выборками.

В результате анализа, медианы (М) возрастов пациентов, страдающих различными гистологическими типами РМЖ, расположились в диапазоне от 53 до 65 лет. Наибольшая медиана возраста наблюдалась у пациентов с папиллярным раком (65 лет), однако следует учесть, что выборка для этого типа состояла всего из одного случая. Самая низкая медиана возраста была отмечена у пациентов с метапластическим раком (53 года).

Различия в возрастных показателях между гистологическими типами не показали статистически значимой разницы ($p=0,535$). Это значение p указывает на то, что возраст пациентов не оказывает значимого влияния на распределение по гистологическим типам рака в данной выборке, на основании проведенного исследования.

Таким образом, можно сделать вывод, что возраст пациентов не может рассматриваться как фактор, который существенно отличается по разным гистологическим типам РМЖ, по данным этого исследования.

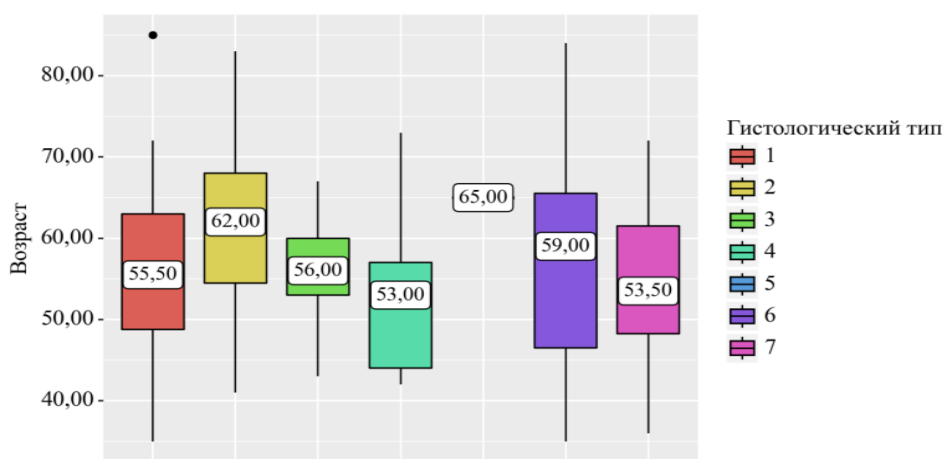


Рис. 1. Анализ возраста в зависимости от гистологического типа (1-инвазивный протоковый рак, 2-криброзный рак, 3-медулярный рак, 4-метапластический рак, 5-папиллярный рак, 6-слизистый рак, 7-тубулярный рак)

В данном исследовании был проведен анализ формы роста опухолей у пациенток с различными гистологическими типами РМЖ для выявления тенденций в распределении мультифокальных и унифокальных форм. Результаты показали разнообразие в форме роста между типами рака. (см. табл. 3)

Таблица 3

Форма роста опухоли среди различных гистологических типов рака молочной железы

Показатели	Категории	Форма роста		χ^2	df	P
		Мультифокальный	Унифокальный			
Гистологический тип	инвазивный протоковый рак	8 (30,8)	18 (69,2)	6,46 6	6	0,373
	криброзный рак	6 (26,1)	17 (73,9)			
	медулярный рак	2 (22,2)	7 (77,8)			
	метапластический рак	6 (66,7)	3 (33,3)			
	папиллярный рак	0 (0,0)	1 (100,0)			
	слизистый рак	9 (39,1)	14 (60,9)			
	тубулярный рак	4 (40,0)	6 (60,0)			

Среди пациенток с инвазивным протоковым раком в 30,8% опухолей имели мультифокальную форму, в то время как 69,2% являлись унифокальными. Это свидетельствует о том, что унифокальная форма преобладает в этой группе. В группе криброзного рака 26,1% опухолей имели мультифокальную форму против 73,9% унифокальных. Аналогично, в медулярном раке мультифокальные опухоли составляли 22,2%, что также указывает на преобладание унифокальных форм (77,8%).

Метапластический рак демонстрировал наибольшую частоту мультифокальных форм – 66,7%, в то время как 33,3% опухолей имели унифокальную форму. Это может говорить о том, что метапластический рак склонен к мультифокальной прогрессии. У пациентки с папиллярным раком единственный случай продемонстрировал унифокальную форму. В группе слизистого рака 39,1% наблюдалась мультифокальная форма, тогда как 60,9% являлись унифокальными. У тубулярного рака 40% опухолей имели мультифокальную форму, а 60% – унифокальную.

В целом, результаты исследования показывают, что большинство гистологических типов рака молочной железы преимущественно имеют унифокальную форму роста, однако метапластический рак выделяется на фоне других типов наличием более высокой доли мультифокальных опухолей. Эти данные могут быть важны для понимания биологии опухолей,

а также для дальнейшего индивидуального лечения и прогнозирования исходов у пациенток с различными гистологическими подтипами РМЖ.

В данном исследовании было проанализировано поражение регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ различного гистологического типа. Целью данного анализа было изучение взаимосвязи между типом рака и наличием поражения лимфатических узлов, которые играют важную роль в оценке стадии заболевания и прогнозировании исхода. (см. табл. 4)

Таблица 4

Поражение регионарных лимфатических узлов (л/у)

Показатели	Категории	Поражение регионарных л/у		χ^2	d f	P
		Наличие	Отсутствие			
Гистологический тип	инвазивный протоковый рак	8 (30,8)	18 (69,2)	5,66	6	0,462
	криброзный рак	11 (47,8)	12 (52,2)			
	медулярный рак	4 (44,4)	5 (55,6)			
	метапластический рак	5 (55,6)	4 (44,4)			
	папиллярный рак	0 (0,0)	1 (100,0)			
	слизистый рак	7 (30,4)	16 (69,6)			
	тубулярный рак	6 (60,0)	4 (40,0)			

Результаты анализа показывают, что у 30,8% пациентов с инвазивной протоковой карциномой отмечалось поражение регионарных лимфатических узлов, а у 69,2% не наблюдалось. Это свидетельствует о том, что менее трети пациентов с данным видом рака имеют поражение лимфатических узлов. 47,8% пациентов с крибриформной карциномой имели поражение лимфатических узлов, что свидетельствует о более высоком уровне поражения лимфатических узлов по сравнению с инвазивной протоковой карциномой. В группе медулярного рака 44,4% опухолей показали поражение лимфатических узлов, что подтверждает возможность поражения и в данном типе.

При метапластическом раке она составила 55,6%, что свидетельствует о значительном поражении лимфатических узлов. При папиллярной карциноме был зарегистрирован один случай без каких-либо повреждений. В группе слизистой карциномы 30,4% больных имели поражение, аналогичное степени инвазивной протоковой карциномы. Наконец, наибольшая частота поражения лимфатических узлов наблюдалась у 60% случаев тубулярного рака, что свидетельствует о высоком риске поражения лимфатических узлов в данном подтипе.

Таким образом, результаты анализа показывают, что поражение регионарных лимфатических узлов изменяется в зависимости от

гистологического типа рака молочной железы. Крибриформные, медулярные и метапластические карциномы проявляют более высокую степень поражения по сравнению с инвазивными протоковой РМЖ. Эти данные могут быть важны для клинической практики, так как поражение лимфатических узлов является серьезным прогностическим фактором, влияющим на тактику лечения и прогнозирующим результаты.

В четвертой главе диссертации **«Анализ гистологических и молекулярно-биологических особенностей редких гистологических форм и разработка стратегии лечения»** в данном исследовании был проведен анализ критерия Т в зависимости от гистологического типа рака молочной железы.

Целью данного анализа было выяснить, как различные подтипы рака влияют на классификацию по критерию Т, который используется для определения размера и локализации опухоли.

Результаты анализа показали, что среди пациенток с инвазивным протоковым раком не зафиксировано случаев стадии Т1. 80,8% опухолей находились на стадии Т2, 7,7% — на стадии Т3 и 11,5% — на стадии Т4.

В группе криброзного рака также не было зарегистрировано случаев стадии Т1; 65,2% опухолей находились на стадии Т2, 13% на стадии Т3 и 21,7% на стадии Т4. Частота стадий Т2 и Т4 также свидетельствует о общем характере ограничения распространенности при этом типе рака.

В медулярном раке были зафиксированы случаи всех стадий: 11,1% - Т1, 44,4% - Т2, 11,1% - Т3 и 33,3% - Т4, что указывает на более разнообразное распределение по стадиям.

Метапластический рак показал 11,1% на стадии Т1, 33,3% на Т2, 22,2% на Т3 и 33,3% на Т4, что также указывает на определенную вариабельность стадий опухолей в этой группе. У папиллярного рака зафиксирован только один случай на стадии Т4, без наблюдений для других стадий.

В группе слизистого рака 8,7% опухолей находились на Т1, 56,5% на Т2, 8,7% на Т3 и 26,1% на Т4, что подтверждает преобладание стадии Т2. Тубулярный рак продемонстрировал следующую структуру: 20% на стадии Т1, 60% на Т2, 10% на Т3 и 10% на Т4, что указывает на значительное присутствие опухолей на ранних стадиях.

Таким образом, результаты анализа показывают, что распределение по критерию Т среди различных гистологических типов рака молочной железы варьируется. Большинство случаев инвазивного протокового рака, криброзного рака и слизистого рака сосредоточены на стадиях Т2 и Т4, в то время как медулярный и метапластический раки демонстрируют более широкий спектр стадий. Эти данные имеют важное значение для клинической практики, поскольку понимание стадии опухоли критически важно для выбора оптимальной стратегии лечения и прогнозирования результатов у пациенток с РМЖ.

В данном исследовании был проведен анализ критерия N в зависимости от гистологического типа РМЖ. Этот критерий позволяет оценить степень

распространения опухоли, а также предсказать ее поведение и выбор стратегии лечения.

Результаты анализа показывают распределение по критерию N среди различных гистологических типов рака. В группе с инвазивным протоковым раком 30,8% пациенток находились на стадии N0, 61,5% — на стадии N1, 7,7% — на стадии N2 в то время как ни одна пациентка не находилась на стадии N3.

В группе криброзного рака 17,4% опухолей имели N0, 78,3% — N1 и 4,3% — N2. Это говорит об очень высоком проценте пациенток с одиночным поражением лимфатических узлов. У медулярного рака 22,2% находились на стадии N0 и 77,8% — на стадии N1, указывая на преобладание первичного поражения без значительного увеличения лимфатических узлов.

Метапластический рак продемонстрировал 100% случаев на стадии N1, что может указывать на высокую вероятность поражения лимфатических узлов в данной группе. Папиллярный рак показывает только один случай на стадии N1, без зафиксированных случаев на других стадиях. Среди пациенток с слизистым раком 13,0% находились на стадии N0, 73,9% на стадии N1, 8,7% на стадии N2 и 4,3% на стадии N3, что показывает разнообразие стадий в этой группе.

Наконец, в группе тубулярного рака 20% имели N0, 70% — N1, и 10% — N2, что также подтверждает сравнительно низкий уровень поражения лимфатических узлов у этого подтипа.

Таким образом, результаты анализа показывают, что большинство гистологических типов рака молочной железы имеют высокую частоту наличия одиночного поражения лимфатических узлов (N1), в то время как стадия N3 не наблюдается ни у одного из исследуемых типов. Это может свидетельствовать о том, что в выборке представлены опухоли, которые в основном ограничиваются регионарными лимфатическими узлами, что важно учитывать при клиническом подходе к лечению и прогнозированию. Понимание этих взаимосвязей может помочь в выборе тактики лечения и оценке риска рецидива, подтипа ИГХ рака молочной железы в зависимости от гистологического типа опухоли. Основной целью данного анализа было выявление взаимосвязи между подтипами ИГХ и различными гистологическими субтипами рака, что поможет определить прогноз и разработать стратегию лечения.

Результаты показали, что среди пациенток с инвазивным протоковым раком 23,1% имело место быть случаи HER2neu положительного подтипа, в 30,8% случаях люминального типа В, в 23,1% люминального типа А и 23,1% — ТНРМЖ. Это свидетельствует о довольно сбалансированном распределении ИГХ подтипов в этой группе.

В группе криброзного рака 26,1% пациенток имели HER2neu положительный подтип, 8,7% — люминальный тип В, 21,7% — люминальный тип А и 43,5% — ТНРМЖ. Высокий процент ТНРМЖ указывает на агрессивный характер этого подтипа.

При медулярном раке в 66,7% случаях наблюдался HER2neu положительный подтип, в 11,1% люминальный тип А и в 22,2% ТНРМЖ. При этом случаев люминального подтипа В не наблюдалось. Это может указывать на преобладание HER2neu в этом типе рака и то, что медулярный рак имеет доступ к лечению, основанному на этих характеристиках.

При метапластическом раке в 22,2% случаях наблюдался HER2neu положительный подтип, в 22,2% люминальный тип В и 55,6% — на ТНРМЖ, что говорит о значительном числе случаев с агрессивным течением.

При папиллярном раке, который был всего один в представленной выборке наблюдался люминальный тип В (100%), что не дает возможности для анализа других подтипов в этой группе, учитывая малочисленность выборки.

При слизистом раке наблюдалось в 26,1% HER2neu положительный статус, в 17,4% люминальный тип В, в 21,7% люминальный тип А и 34,8% на ТНРМЖ. Это также указывает на наличие разнообразных характерных особенностей среди этого типа.

Наконец, тубулярный рак в 40% случаях наблюдался HER2neu положительный подтип, в 30% люминальный тип В, в 20% люминальный тип А и в 10% ТНРМЖ.

В целом, результаты анализа показывают, что ИГХ подтипы рака молочной железы варьируются среди различных гистологических типов. Особенности распределения подтипов, например, высокая частота ТНРМЖ среди криброзного и метапластического рака, могут свидетельствовать о необходимости более агрессивного подхода к лечению в этих случаях. Понимание корреляций между гистологическими и ИГХ подтипами может помочь в выборе наиболее подходящих методов лечения и предсказании исходов у больных РМЖ.

Был проведен анализ HER2neu статуса в зависимости от гистологического типа РМЖ. Результаты анализа показывают, что среди пациенток с инвазивным протоковым раком 76,9% имели отрицательный HER2neu статус, в то время как в 23,1% был выявлен положительный статус. Это указывает на то, что у большинства пациенток с этим подтипом рака наблюдается отсутствие гиперэкспрессии HER2neu.

В группе криброзного рака 73,9% пациенток имели отрицательный статус, а 26,1% — положительный. Это также свидетельствует о высоком проценте с отрицательным статусом, однако разница между положительным и отрицательным статусом значительнее, чем в инвазивном протоковом раке.

Медулярный рак показал 33,3% с отрицательным статусом и 66,7% с положительным статусом, что свидетельствует о наличии высокого уровня HER2neu и может указывать на более агрессивное течение заболевания в этой группе.

Метапластический рак характеризовался в 77,8% случаях отрицательным статусом и в 22,2% с положительным, что снова указывает на преобладание

отрицательного статуса, но с меньшей значимостью положительных случаев, чем у медулярного рака.

У папиллярного рака всего один случай, который продемонстрировал положительный статус HER2neu (100%), что делает эту группу уникальной, но и не позволяет сделать обширные выводы из-за малочисленности выборки. В группе слизистого рака 73,9% имели отрицательный статус, а 26,1% — положительный, что перекликается с результатами у криброзного рака.

Нами был выполнен анализ процесса рецидивирования в зависимости от гистологического типа РМЖ.

В данном исследовании был проведен анализ процесса рецидивирования РМЖ в зависимости от гистологического типа опухоли. Целью этого анализа было выяснить, насколько часто происходит рецидивирование при различных подтипах рака, что может помочь в оценке прогноза заболевания и разработке подходов к лечению.

Результаты анализа показывают, что среди пациенток с инвазивным протоковым раком 26,9% случаев сопровождались рецидивом, в то время как 73,1% случаев не выявили рецидивирования. Это говорит о том, что у значительной части пациенток с этим подтипом рак рецидивировал, однако большинство случаев не отмечали повторного возникновения заболевания. (см. табл. 5)

Таблица 5

Анализ процесса рецидива в зависимости от гистологического типа РМЖ

Показатели	Категории	Процесс рецидивирования		χ^2	df	P
		Наличие	Отсутствие			
Гистологический тип	инвазивный протоковый рак	7 (26,9)	19 (73,1)	5,605	6	0,469
	криброзный рак	3 (13,0)	20 (87,0)			
	медулярный рак	2 (22,2)	7 (77,8)			
	метапластический рак	4 (44,4)	5 (55,6)			
	папиллярный рак	0 (0,0)	1 (100,0)			
	слизистый рак	3 (13,0)	20 (87,0)			
	тубулярный рак	2 (20,0)	8 (80,0)			

В группе криброзного рака наличие рецидива зафиксировано у 13,0% пациенток, что указывает на относительно низкие показатели рецидивирования в данной группе — 7,0% не имели рецидивов. У медулярного рака 22,2% случаев также отмечено наличие рецидива, в то время как 77,8% пациентов не столкнулись с повторным заболеванием.

Метапластический рак продемонстрировал более высокий уровень рецидивов — 44,4% случаев сопровождались рецидивом, что свидетельствует о его агрессивном характере. В папиллярном раке зафиксирован единственный случай, где рецидив не произошел.

Слизистый рак показал 13,0% случаев с рецидивом, аналогично кривозному раку, и 87,0% без рецидивирующего процесса. Наконец, в группе тубулярного рака рецидивирование наблюдалось у 20,0% пациенток, в то время как 80,0% не сталкивались с ним.

Таким образом, результаты анализа показывают, что уровень рецидивирования варьируется в зависимости от гистологического типа рака молочной железы. Наиболее высокие показатели рецидивирования были зарегистрированы для метапластического рака, в то время как кривозный и слизистый раки демонстрируют значения, близкие к минимальным. Эти данные могут оказывать важное влияние на решения о лечении и мониторинге пациентов, поскольку информация о вероятности рецидивирования может помочь в определении стратегии наблюдения и лечения.

Нами был проведен анализ Т критерия и его влияние на выживаемость в зависимости от гистологического типа. Как и ожидалось, критерий Т оказала сильное влияние на выживаемость. Во всех гистологических типах более высокие стадии Т были связаны с уменьшением выживаемости ($p < 0,001$). Однако наблюдались существенные различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости между редкими и распространенными типами в пределах каждой стадии Т. (см. рис 2.)

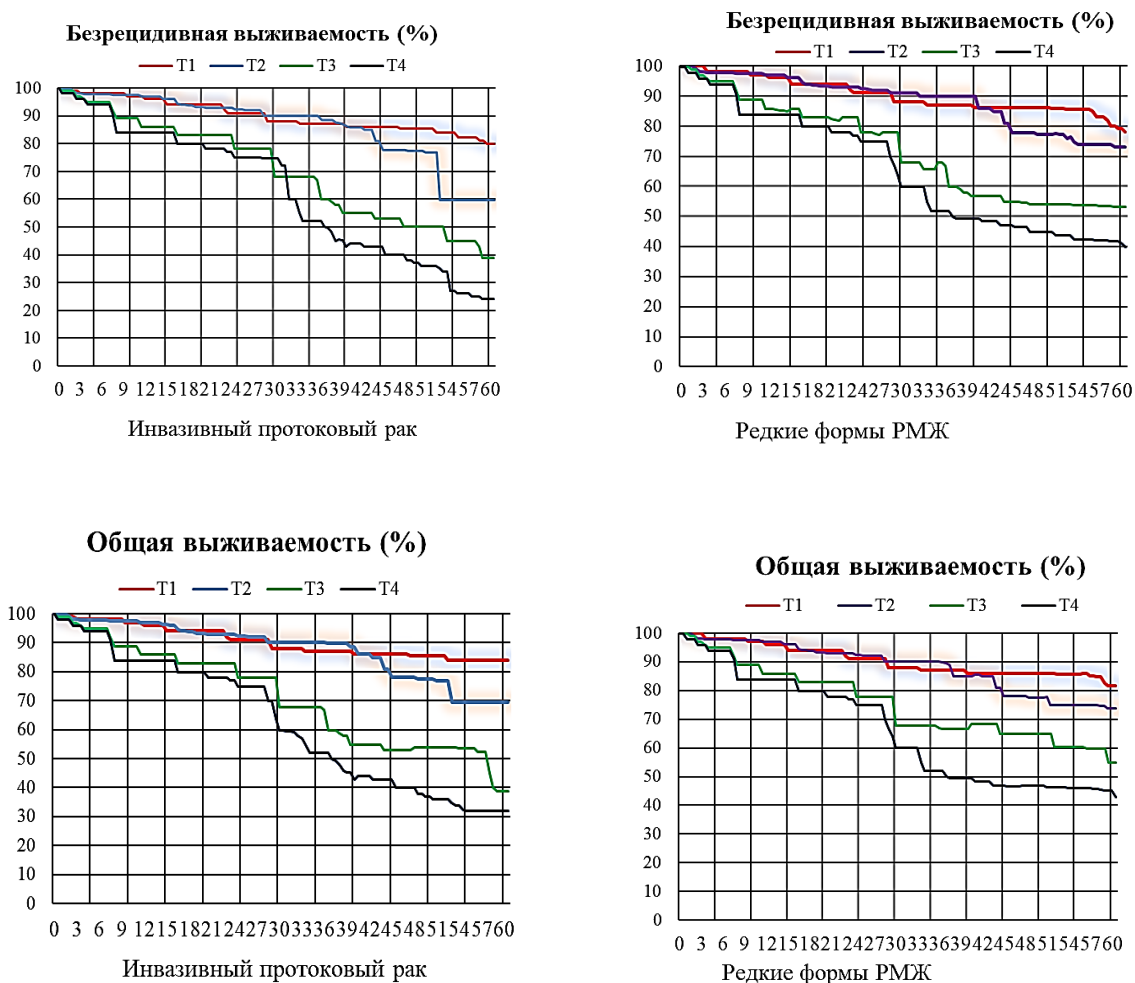


Рис. 2. Анализ 5-летней безрецидивной и общей выживаемости по критерию Т

Это предполагает что редкие типы показывают лучшую выживаемость независимо от Т критерия по сравнению с инвазивным протоковым РМЖ.

Кривые Каплана-Майера (см. Рис. 3) иллюстрируют влияние состояния лимфатических узлов на выживаемость. Для пациентов без поражения лимфатических узлов (N0) выживаемость без рецидивов была значительно лучше у пациентов с редкими гистологическими подтипами по сравнению с пациентами с инвазивной протоковой карциномой. Однако при поражении лимфатических узлов (N+) эта разница была менее выраженной, но все таки различие было статистически значимым.

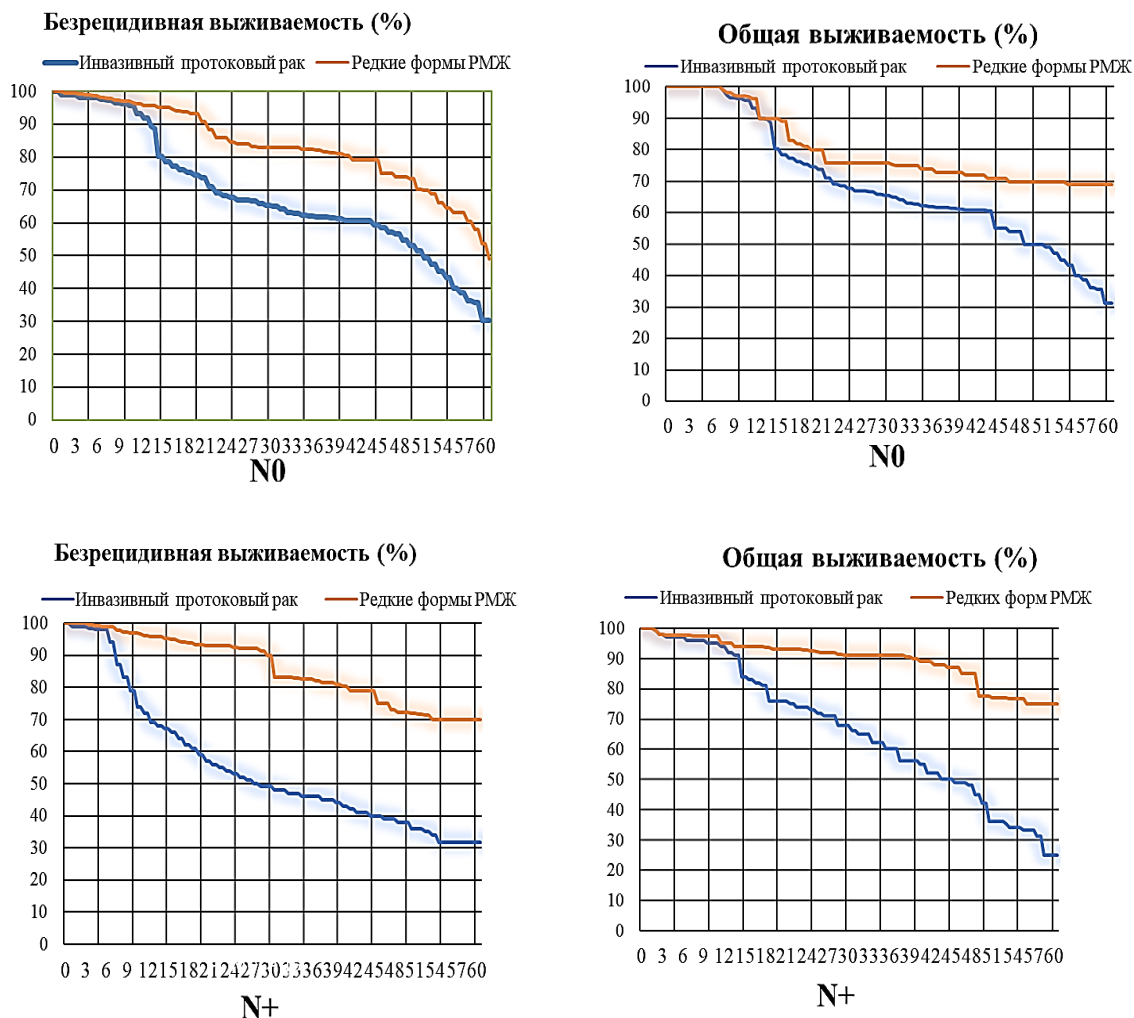


Рис.3. Анализ 5-летней безрецидивной и общей выживаемости по критерию N

Аналогичным образом, общая и безрецидивная выживаемость показала статистически значимое преимущество при редких подтипах РМЖ. Это говорит о том, что, хотя редкие гистологические подтипы могут обеспечивать преимущество в выживании на ранней стадии заболевания, поражение лимфатических узлов может смягчить это преимущество.

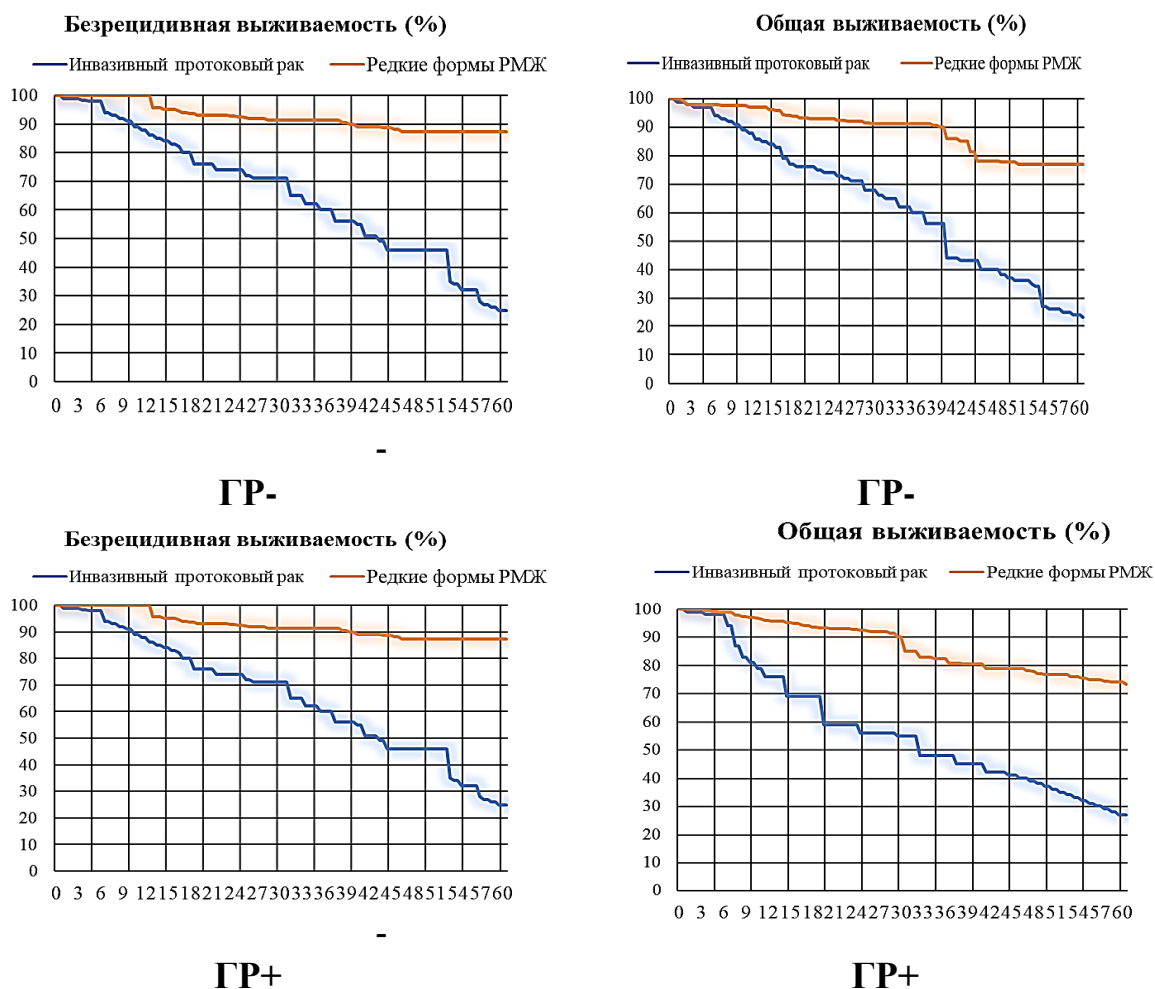


Рис.4. Влияние экспрессии гормональных рецепторов на 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость

Влияние статуса гормональных рецепторов на выживаемость очевидно на представленных кривых. Пациенты с ER/PR-положительными опухолями, как с инвазивной протоковой карциномой, так и с редкими подтипами, продемонстрировали значительно лучшую безрецидивную и общую выживаемость, чем пациенты с ER/PR-отрицательными опухолями. Интересно, что преимущество выживаемости было более выраженным для редких подтипов в ER/PR-положительной группе по сравнению с ER/PR-отрицательной группой, что позволяет предположить, что статус гормональных рецепторов взаимодействует с гистологическим подтипом, влияя на результат. При этом здесь также наблюдается что среди пациенток с редкими формами наблюдаются более лучшие показатели выживаемости по сравнению с инвазивным протоковым РМЖ. (см. рис 4.)

Статус HER2neu значительно повлиял как на безрецидивную, так и на общую выживаемость. Пациенты с HER2neu-отрицательными опухолями показали значительно лучшую безрецидивную выживаемость, чем пациенты с HER2neu-положительными опухолями, независимо от того, имели ли они инвазивный протоковый РМЖ или редкий гистологический подтип.

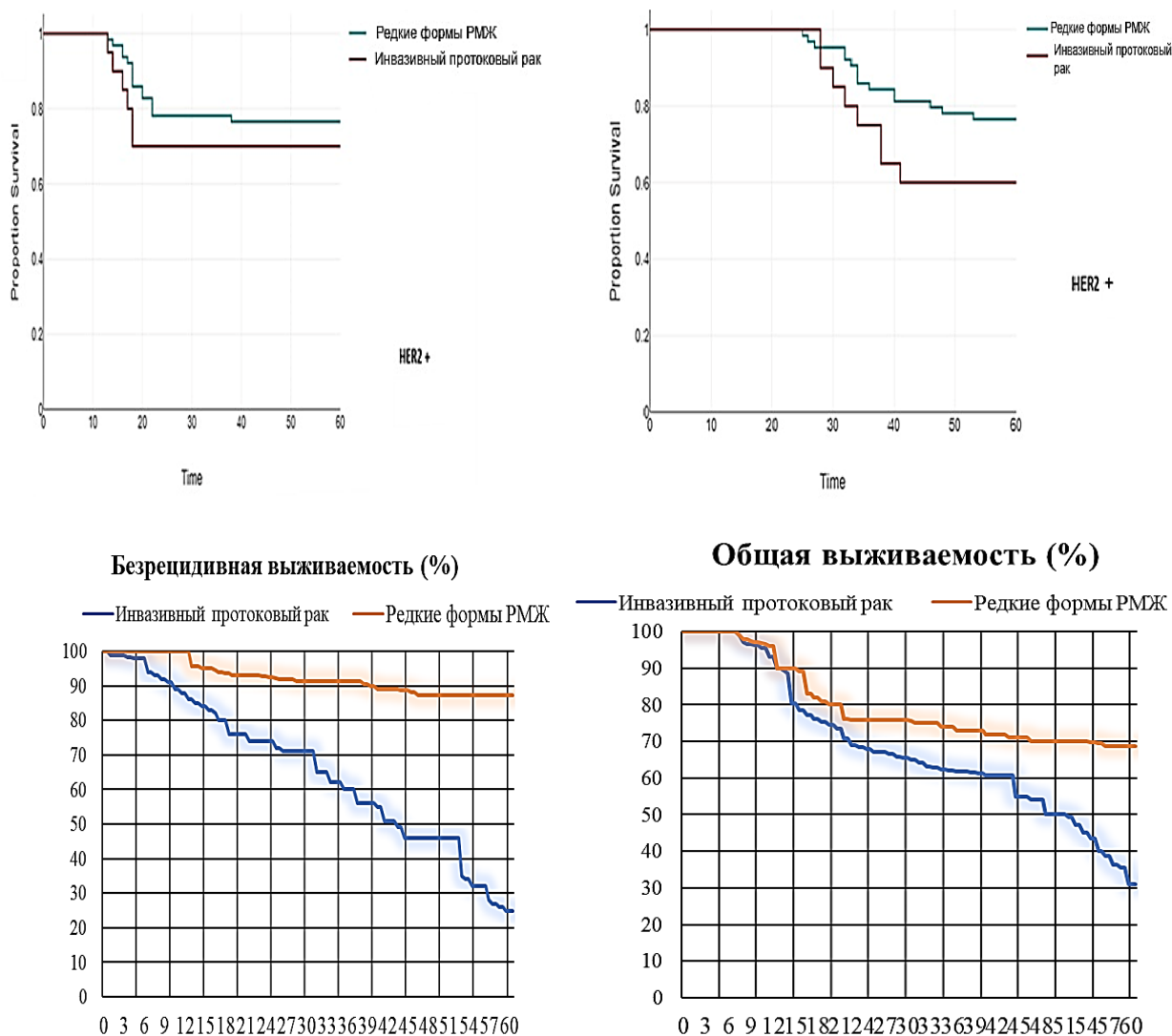


Рис.5. Анализ 5-летней безрецидивной и общей выживаемости при HER2neu положительный и ТНРМЖ

Эта разница в общей выживаемости была статистически значимой. Влияние статуса HER2neu, по-видимому, одинаково в обеих группах опухолей, что позволяет предположить, что этот молекулярный маркер оказывает постоянно сильное влияние на исход. (см. рис 5)

При этом необходимо отметить, что при поданализе в зависимости от гистологических типов РМЖ. В этой таблице показаны показатели 5-летней выживаемости для каждого гистологического подтипа при различных стратегиях лечения. Мы наблюдали более высокие показатели выживаемости для большинства редких подтипов, однако в случае медулярного и метапластического рака молочной железы общая и безрецидивная выживаемости были значительно ниже по сравнению с инвазивными формами РМЖ.

В целом, результаты показали что даже в некоторых случаях трижды негативного ИГХ статуса редких гистологических форм таких как криброзный или слизистый эмпирическое применение гормональной терапии улучшили выживаемость пациенток РМЖ. (см. табл 6.)

Таблица 6

5-летняя безрецидивная выживаемость различных гистологических типов РМЖ в зависимости от методов лечения

	Метапластический рак		Медулярный рак		Папиллярный рак		Криброзный рак		Слизистый рак		Тубулярный рак		Инвазивный протоковый рак	
	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ
Гормональная терапия	-	-	50,0	5,8 – 84,5	90,8	63,2 – 99,1	85,7	53,9 – 96,2	87,5	58,6 – 96,7	96,9	69,1 – 99,0	74,0	31,5 – 93,1
Таргетная терапия	44,9	15,2 – 77,5	60,0	31,8 – 79,7	-	-	82,6	60,1 – 93,1	92,9	59,1 – 99,0	92,6	56,1 – 93,1	72,5	30,8 – 78,7
Химиотерапия	45,0	12,2 – 68,5	55,1	20,2 – 78,5	-	-	84,9	60,4 – 95,1	85,7	53,9 – 96,2	93,8	63,2 – 99,1	74,3	46,6 – 84,2
Хирургическое лечение	47,8	14,1 – 81,0	52,0	17,8 – 80,1	93,8	63,2 – 99,1	90,	64,1 – 96,0	78,6	47,2 – 92,5	93,5	58,6 – 96,7	71,5	58,6 – 96,7

Таблица 7

5-летняя общая выживаемость различных гистологических типов РМЖ в зависимости от методов лечения

	Метапластический рак		Медулярный рак		Папиллярный рак		Криброзный рак		Слизистый рак		Тубулярный рак		Инвазивный протоковый рак	
	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя	95% ДИ	5-летняя
Гормональная терапия	-	-	60,0	5,8 – 84,5	93,8	63,2 – 99,1	90,7	53,9 – 96,2	88,5	58,6 – 96,7	98,0	69,1 – 99,0	72,0	31,5 – 93,1
Таргетная терапия	54,9	15,2 – 77,5	62,0	31,8 – 79,7	-	-	82,6	60,1 – 93,1	92,9	59,1 – 99,0	92,6	56,1 – 93,1	73,5	30,8 – 78,7
Химиотерапия	55,0	12,2 – 68,5	63,1	20,2 – 78,5	-	-	94,9	60,4 – 95,1	87,7	53,9 – 96,2	96,8	63,2 – 99,1	75,3	46,6 – 84,2
Хирургическое лечение	57,8	14,1 – 81,0	62,0	17,8 – 80,1	93,8	63,2 – 99,1	90,5	64,1 – 96,0	88,6	47,2 – 92,5	93,5	58,6 – 96,7	78,5	58,6 – 96,7

5-летняя общая выживаемость, варьируется в зависимости от гистологического типа и подхода к лечению. Использование стратегии с применением таргетной терапии, значительно улучшило результаты лечения в подгруппах с экспрессией целевых рецепторов. Эти данные еще больше подтверждают необходимость в индивидуальных планах лечения на основе гистологического подтипа.

Современное лечение рака молочной железы требует не только использования стандартных протоколов, но и глубокого понимания индивидуальных особенностей каждого пациента. Использование персонализированного подхода к терапии позволяет учитывать редкие биологические и клинические показатели, такие как молекулярные подтипы опухоли, гормональные рецепторы, степень дифференцировки и другие важные факторы. (см. рис 7)

Таблица 8

Оценка влияния различных биологических и клинических факторов на исход рака молочной железы, посредством многофакторного регрессионного анализа

Подтип	Coefficient B	Standard error	Z	P	Odds Ratio	95% conf. interval
Constant	-2,68	1,88	1,42	.155	0,07	0 - 2,75
ТНРМЖ подтип	1,35	1,64	0,83	.409	3,87	0,16 -96,14
HER2neu подтип	0,33	1,5	0,22	.828	1,38	0.07 -26.19
Люминал В тип	0,93	1,52	0,61	.542	2.53	0,13 - 50,1
Негативное статус ER-рецептора	2,9	1,26	2.3	.021	18.17	1,5-214,91
Негативный статус PR-рецептора	0,76	1.34	0,57	.571	2.13	0,15 -29,45
HER2neu положительный статус	1,26	1.34	0,94	.349	3.53	0,25 - 49,2
Значение Ki-67	-0,65	0,75	0,88	.38	0,52	0,12 - 2,24
Степень пролиферации	-1,29	1.41	0,92	.357	0,27	0,02 - 4,31
Тубулярный рак	-16,85	8602.15	0	.998	0	0 –бесконечность
Метапластический рак	0	0,02	0,17	.867	1	0,97 - 1,04
Медулярный рак	0,07	1.05	0,07	.947	1.07	0,14 - 8,43
Слизистый рак	-0,16	1.08	0,15	.884	0,85	0,1 - 7,11
Папиллярный рак	-0,37	1.21	0,31	.759	0,69	0,06 - 7,35
Крибриформный рак	-1,3	0,88	1,47	.14	0,27	0,05 - 1,54
Вид хирургического вмешательства (РМЭ)	-18,34	8602.15	0	.998	0	

На основании результатов регрессии, обсуждавшихся в предыдущих разделах, становится ясно, что определенные молекулярные и гистологические особенности опухоли оказывают существенное влияние на выбор терапевтической стратегии. Понимание этих факторов, а также индивидуальных особенностей здоровья и предпочтений пациентов позволяет

разрабатывать индивидуальные стратегии лечения, соответствующие современным медицинским стандартам и последним достижениям в области онкологии.

В этом подразделе мы рассмотрели ключевые аспекты разработки индивидуального плана лечения, включая анализ данных, собранных в ходе клинических испытаний, а также стратегии сотрудничества с многопрофильной командой для достижения наилучших результатов лечения рака молочной железы.

Наша модель оценивает влияние различных биологических и клинических факторов на исход рака молочной железы. Из таблицы видно, что важными факторами являются гистологический тип опухоли, состояние ИГХ и степень пролиферации, которые существенно влияют на вероятность исхода. Остальные показатели в данной модели статистически не значимы. (см. табл. 8)

AUC ROC-кривой нашей прогностической модели указывает на хорошую дискриминационную способность в прогнозировании результата лечения. Многофакторный регрессионный анализ показал, что такие статистически значимые предикторы как состояние рецепторов, индекс Ki-67, стадия и специфические гистологические подтипы) и их влияние на результат. Это демонстрирует, что эти параметры ценны для оценки риска пациента и выбора лечения. (см. рис. 6.)

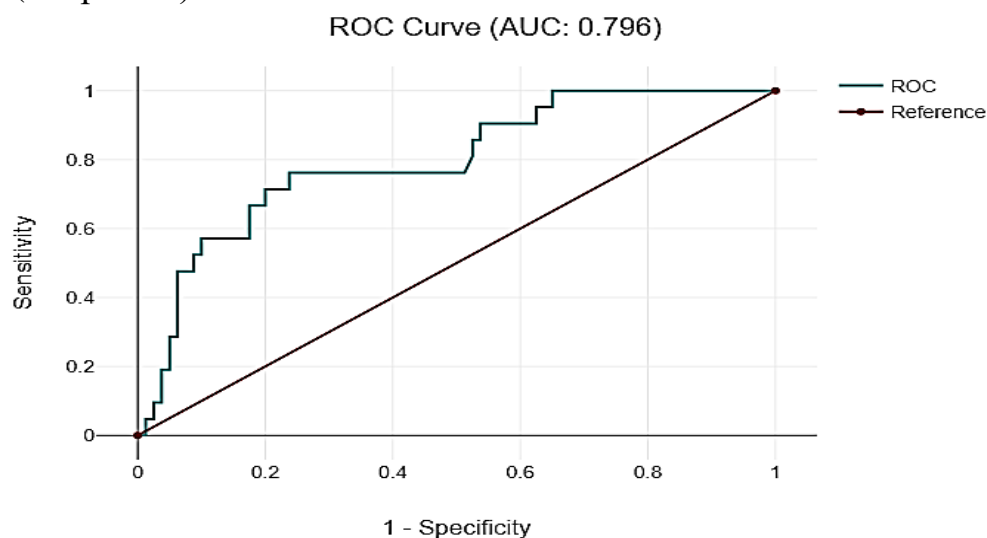


Рис.6. ROC-кривая прогностической шкалы

Лечение рака молочной железы, особенно таких редких форм, как медуллярная, криброформная, тубулярная, муцинозная и метастатическая карцинома, представляет собой многогранный и сложный процесс. Эти формы заболевания существенно различаются по своим морфологическим, клиническим и молекулярным характеристикам, что требует индивидуального подхода к лечению. Значение ранней диагностики и специализированного лечения невозможно переоценить, поскольку от правильного выбора стратегии зависит не только эффективность терапии, но и качество жизни пациентов.

В этом подразделе представлен алгоритм лечения, охватывающий различные стадии и формы редкого рака молочной железы. Кроме того, он

включает подробную информацию о хирургическом вмешательстве, химиотерапии и гормональном лечении, а также о важности междисциплинарного подхода к лечению заболеваний. Оценка риска рецидива и последующий мониторинг состояния пациентов играют ключевую роль в раннем выявлении возможных осложнений и корректировке лечения. (см. рис. 7)

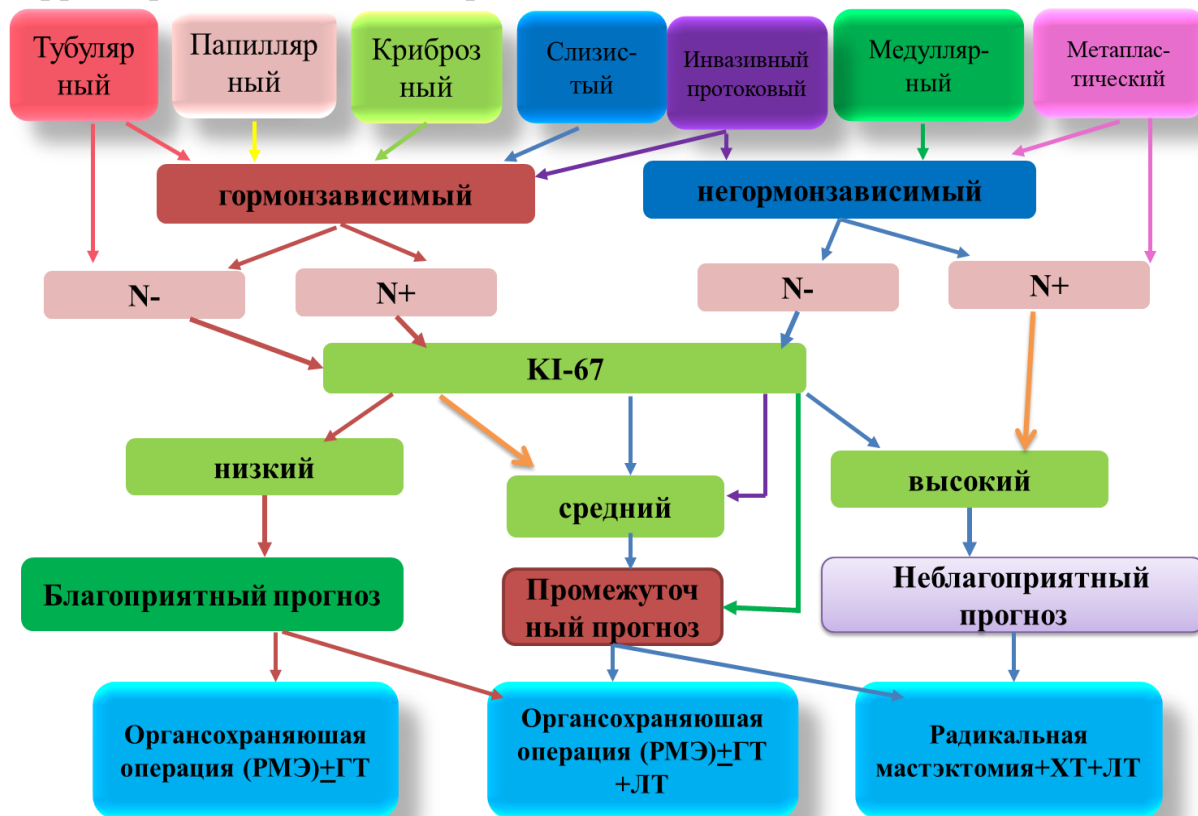


Рис.7 Алгоритм лечения редких форм РМЖ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов исследования диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам по теме: «**Персонализированный подход к лечению редких гистологических форм рака молочной железы**» сформулированы следующие выводы:

1. Показано отсутствие статистически значимых различий в распределении возрастных ($p=0,535$), ИМТ категорий ($p=0,842$) и других клинических особенностей между различными гистологическими типами рака молочной железы. При этом медулярный и метапластический рак проявляет высокую степень поражения регионарных лимфатических узлов, что связано с их высокой пролиферативной активностью и агрессивным характером. Эти особенности требуют тщательного мониторинга и интенсивного терапевтического подхода к лечению имеющихся метастазов ($p<0,05$).

2. В ходе исследования выявлены достоверные различия в распределении подтипов ИГХ между различными гистологическими типами, при этом среди метапластических и крибриформных гистологических типов ТНРМЖ составило 55,6%, при этом при медулярном РМЖ выявлена высокая частота HER2neu, а также низкая частота положительной гормональной экспрессии ($p<0,05$).

3. Установлено, что при крибриформном и слизистом раке отмечается достоверно низкая частота рецидивов, что соответствует 13% случаев и характеризуется положительным течением заболевания, тогда как при инвазивном раке молочного тракта рецидивы отмечаются в 26,9% случаев, что приводит к положительному течению редких гистологических форм РМЖ, кроме метапластического (44,4%) и медулярного (38,9%) рака ($p<0,05$).

4. В целом, редкие гистологические формы рака молочной железы, такие как крибриформный (5-летняя ОВ - 90%, 5-летняя БРВ - 87%), папиллярный (5-летняя ОВ - 94%, 5-летняя БРВ - 90%), тубулярный (5-летняя ОВ - 98%, 5-летняя БРВ - 94%) и слизистый (5-летняя ОВ - 89%, 5-летняя БРВ - 83%), несмотря на различия в молекулярно-биологических подтипах, демонстрируют более высокие показатели общей выживаемости (75%) и безрецидивной выживаемости (73%) по сравнению с инвазивным протоковым раком. Однако следует отметить, что медулярный (5-летняя ОВ - 63%, 5-летняя БРВ - 57%) и метапластический рак (5-летняя ОВ - 57%, 5-летняя БРВ - 45%) протекают более агрессивно и требуют более интенсивного мониторинга и лечения ($p<0,05$).

5. При составлении прогноза рака молочной железы и выборе тактики лечения важно учитывать не только молекулярно-биологические особенности опухоли, но и гистологические особенности, особенно при редких гистологических формах ($p<0,05$).

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

DJUMANIYAZOVA GULNOZA MADRAKHIMOVNA

**PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF RARE
HISTOLOGICAL FORMS OF BREAST CANCER**

14.00.14 – Oncology

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

TASHKENT – 2025

The topic of doctor of philosophy (PhD) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.4.PhD/Tib3170

The dissertation was completed at the Tashkent medical academy

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and on the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific mentor:	Kahharov Alisher Jamoliddinovich Doctor of Medical Sciences, Associate professor
Official opponents:	Alimkhodjaeva Lola Telmanovna Doctor of Medical Sciences Abdrakhmanova Aliya Janalykovna Doctor of Medical Sciences, professor
Lead organization:	University of Texas, MD Anderson cancer center (USA)

The defense of the dissertation will take place "_____" 2025 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.77.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology. (Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871)246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology (registered under No.____). Address: 100174, Tashkent, Farobiy street, 383, Tel.: (+99871) 246-05-13; fax: (+99871) 246-15-96.

The abstract of the dissertation was sent out "_____" 2025.
(mailing protocol register No. _____ dated "_____" 2025).

M.N. Tillyashaykhov
Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A. Adilkhodjaev
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific
Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

M.Kh. Khodjibekov
Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the
Award of Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of the study development of a personalized approach to treating rare histological forms of breast cancer.

The object of the study the dissertation involved 101 patients with rare histological forms of breast cancer who were treated at the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center Oncology and Radiology from 2011 to 2022.

The scientific novelty of the study:

it is been proven that in medullary and metaplastic cancer, high proliferative activity, expressed lymphocytic infiltration and an aggressive low differentiated model lead to early metastases, which manifests in a higher frequency of regional lymph node damage compared to invasive breast cancer;

it is been established that the prognostic value of Ki-67 in breast cancer depends on the type of tumor and the value of Ki-67, where the high index of proliferative activity is 22 for metaplastic cancer and the average indicator is 15 for papillary cancer and indicates a better prognosis;

it is been proven that cribriform cancer is characterized by a high percentage of triple negative breast cancer, with a low frequency of relapses and without receptors expressing;

it is proven that in connection with high-speed proliferation and aggressive IHC subtypes, metaplastic breast cancer need to be monitored more frequently for the prevention of relapses.

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

first scientific novelty: it is been proven that in medullary and metaplastic cancer, high proliferative activity, expressed lymphocytic infiltration and an aggressive low differentiated model lead to early metastases, which manifests in a higher frequency of regional lymph node damage compared to invasive breast cancer, which contributes to the early metastasis of medullary and metaplastic cancer. This was implemented in practice by order No. 46-I of the Khorezm Regional Branch dated April 13, 2024 and order No. 26 of the Jizzakh Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology dated April 22, 2024 (conclusion No. 10/48 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated December 10, 2024). Social effectiveness: reducing morbidity and mortality as a result of more effective diagnosis and treatment of breast cancer has important social significance, such as reducing the level of disability among the population. Economic efficiency: This can also reduce the financial burden on the healthcare system and reduce the costs of long-term treatment of severe forms of diseases by 9.0%. Conclusion: The successful implementation of recommendations based on research data will help improve the overall health level of the population in the country.

second scientific novelty: it is been established that the prognostic value of Ki-67 in breast cancer depends on the type of tumor and the value of Ki-67, where

the high index of proliferative activity is 22 for metaplastic cancer and the average indicator is 15 for papillary cancer and indicates a better prognosis, was introduced into practice by order No. 46-I dated April 13, 2024 of the Khorezm Regional Branch and order No. 26 dated April 22, 2024 of the Jizzakh Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/48 dated December 10, 2024). Social effectiveness: the obtained data will help create individual therapeutic approaches aimed at improving clinical outcomes and the quality of life of patients. Economic efficiency: State budget savings of 9.5 percent were achieved. Conclusion: Improving prognostic models, taking into account the level of the Ki-67 tumor type, will increase the life expectancy of patients and reduce their stay in the hospital by 2-3 days.

third scientific novelty: it is been proven that cribriform cancer is characterized by a high percentage of triple negative breast cancer, with a low frequency of relapses and without receptors expressing. This was introduced into practice by the order of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology dated April 13, 2024 No. 46-I and the Jizzakh Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology dated April 22, 2024 No. 26 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated December 10, 2024 No. 10/48). Social effectiveness: The study provides clinicians with new tools for making therapeutic decisions, including assessing the state of molecular-biological tumor receptors, which can be useful in choosing chemotherapy, hormone therapy, and targeted therapy methods. Economic efficiency: State budget savings of 7.0 percent were achieved. Conclusion: The study emphasizes the importance of assessing the state of receptor expression when planning therapy, which will improve treatment outcomes and survival effectiveness, improve patients' quality of life, and save 16.0% of budget funds per patient by reducing hospital stay time by 2-3 days.

fourth scientific novelty: it is proven that in connection with high-speed proliferation and aggressive IHC subtypes, metaplastic breast cancer need to be monitored more frequently for the prevention of relapses. The study was introduced into practice by order of the Khorezm Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology dated April 13, 2024 No. 46-I and the Jizzakh Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology dated April 22, 2024 No. 26 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated December 10, 2024 No. 10/48). Economic efficiency: the introduction of the new method will reduce treatment costs by more accurately forecasting and reducing unnecessary procedures and treatment methods that may be ineffective or unnecessary for individual subgroups of patients. Conclusion: the introduction of the new method will reduce treatment costs by 15.5 percent due to more accurate forecasting and reduction of

unnecessary procedures and treatment methods that may be ineffective or unnecessary for patients.

A letter from the Tashkent Medical Academy No. 09/22677 dated December 6, 2024, was submitted to the Ministry of Health on the implementation of the above-mentioned 4 scientific innovations obtained in the dissertation research of G.M. Djumaniyazova «Personalized approach to the treatment of rare histological forms of breast cancer».

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, findings, and a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
НАШР ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Каххаров А.Ж., Джуманиязова Г.М. Клинико-патологические особенности редких гистологических форм рака молочной железы // Journal of medicine and innovations, - Ташкент, - 2024, - № ISSN 2181-1873, С. 200-205 (14.00.00).

2. Каххаров А.Ж., Джуманиязова Г.М. Редкие гистологические формы рмж: особенности клинического течения, тактики лечения и прогноза // Journal of medicine and innovations, - Ташкент, - 2024, - № ISSN 2181-1873, С. 206-216 (14.00.00).

3. Kahharov A., Djumaniyazova G.M. Clinical and pathological specifics and response to treatment of rare histological forms of breast cancer // The European Journal of Technical and Natural Sciences № 2 2024, P. 19-21 (Crossref, Index Copernicus-1,7) (14.00.00).

II бўлим (II часть; part II)

4. Джуманиязова Г.М., Ахмедов Ф.Р., Матязова Ф.Р. Сут безларининг фиброэпителиал ва эпителиал бўлмаган ўсмаларида жаррохлик даволашнинг турли хил усуллари таққослаб баҳолаш. // «Abu Ali ibn Sino: human and ecology» Халқаро илмий-амалий анжумани, Урганч ш., 11 ноябрь 2020, б. 271.

5. Джуманиязова Г.М., Ахмедов Ф.Р. Сут беги саратони касаллигига чалинган беморларда кимёвий терапия пайтида ўсма хужайраларини аниқлаш ва самарасини баҳолаш // «Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины» Халқаро илмий-амалий анжумани, Самарканд ш., 6 май 2021, б. 240.

6. Джуманиязова Г.М., Ахмедов Ф.Р. Соғлиқни сақлашнинг бирламчи поғонасида аёлларда сут беги саратони эрта аниқлашнинг ахамияти. // «Фармокология ва фармакотерапиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани, Урганч ш., 17 ноябрь 2021, б. 391.

7. Джуманиязова Г.М., Ахмедов Ф.Р. Махаллий тарқалган кўкрак беги саратон касаллиги бўлган беморларда турли хил даволаш усуллари самарадорлигини баҳолаш. // «Фармакология ва фармакотерапиянинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжумани, Урганч ш., 17 ноябрь 2021, б. 391.

8. Джуманиязова Г.М. Сут беги саратонининг кам учрайдиган гистологик Джуманиязова Г.М. Частота редких гистологических типов рака молочной железы в Узбекистане // «Проблемы и перспективы

малоинвазивных технологий в медицине» Материалы Международной научно-практической конференции, г. Ургенч, 29-30 сентябрь 2022, С. 353.

9. Каххаров А.Ж., Ахмедов Ф.Р. Сут беги саратонининг кам учрайдиган гистологик турларининг клиник кечишининг хусусиятлари. «Проблемы и перспективы малоинвазивных технологий в медицине» // Материалы Международной научно-практической конференции, Урганч ш., 29-30 сентябрь 2022, б. 357-358.

10. Джуманиязова Г.М. Сут беги саратонининг кам учрайдиган шакллари // «Тиббиётда инновациянинг ўрни» мавзусидаги Халқаро илмий-амалий анжуман тўплами. Урганч ш., 26-27 апрель 2024, б. 151.

11. Джуманиязова Г.М. Сут беги саратонининг кам учрайдиган гистологик турларининг Ўзбекистонда учраш ҳолатини ўрганиш // «Тиббиётда инновациянинг ўрни» мавзусидаги Халқаро илмий-амалий анжуман тўплами. Урганч ш., 26-27 апрель 2024, б. 151-152.

12. Djumaniyazova G.M. Modern approach to the treatment of rare breast cancer // «Science and innovation ideas in modern education» № 4, Turkey, 2024, P. 67-68.

13. Djumaniyazova G.M. Study of rare forms of breast cancer in Uzbekistan // «Science and innovation ideas in modern education» №4, Turkey, 2024, P. 672-73.

14. Каххаров А.Ж., Джуманиязова Г.М. Сут беги саратонининг кам учрайдиган гистологик шакллари даволашга персоналлашган ёндашув // Услубий тавсиянома, Ургенч, 2024, б. 24.

Автореферат «Клиник ва экспериментал онкология» журнаги тахририягида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 1/16. «Cambria» garniturası.

Raqamli bosma usulda bosildi.

Shartli bosma tabog'i: 3,25. Adadi 100 dona. Buyurtma № 16/25.

Guvohnoma № 851684.

«Tipograff» MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.

Bosmaxona manzili: 100011, Toshkent sh., Beruniy ko'chasi, 83-uy.